

Universidad Ciencias Médicas Las Tunas

Hospital General Docente “Dr. Ernesto Guevara de la Serna”

Título

Factores pronósticos de complicaciones cardiovasculares en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en hemodiálisis.

Autor: Beatriz Pérez Batista

Especialista 1^{er} Grado en Medicina General Integral

Residente de 3^{er} año en Nefrología.

Tutor: Yurisleidys Rodríguez Álvarez

Especialista 1^{er} Grado en Medicina General Integral

Especialista 1^{er} Grado en Nefrología

Máster en Enfermedades Infecciosas

Las Tunas, 2017

“Año 59 de la Revolución”

PENSAMIENTO

“El arte de curar consiste más en evitar la enfermedad y precaverse de ella por medios naturales, que en combatirla por medios violentos, e inevitablemente dañosos para el resto del sistema”.

José Martí

Dedicatoria

- *A mi madre y mi padre que son y serán la luz de mi vida.*
- *Y a todos los que de una forma u otra me han apoyado siempre.*

Agradecimientos

- *A la Revolución por darme la posibilidad cada día de engrandecer el espíritu.*
- *A mis profesores por darme la formación que tengo.*

A todos, muchas gracias.

RESUMEN

Las complicaciones cardiovasculares son muy frecuentes entre los pacientes en tratamiento sustitutivo renal y constituyen la causa de mortalidad de alrededor de la mitad de los casos. Su prevalencia oscila entre 3,5 y 50 veces la de la población general. Se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles para determinar los factores pronósticos de las complicaciones cardiovasculares de pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, en el Servicio de Nefrología del Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna" en el 2016. Se revisaron las historias clínicas de los casos con insuficiencia renal crónica atendidos en el servicio de hemodiálisis. Se calculó el χ^2 para determinar la asociación estadística con una significación de 95%, se estimaron los odd ratio (OR) para determinar la fuerza de asociación y el coeficiente de correlación lineal de Pearson para determinar los factores pronósticos de complicaciones. Las principales causas de la insuficiencia renal crónica en los pacientes hemodializados fueron la hipertensión arterial (χ^2 :5.04, OR:6.00, IC:3.79-8.21, $p<0,05$), la diabetes mellitus (χ^2 :4.02, OR:3.50, IC:1.29-5.71, $p<0,05$), la glomerulopatía primaria (χ^2 :14.20, OR:23.06, IC:20.85-5.27, $p<0,05$), la nefroangioesclerosis (χ^2 :9.63, OR:0.19, IC:-2.02-2.40, $p<0,05$), la cardiopatía isquémica (χ^2 :0.26, OR:2.04, IC:-0.17-4.25, $p<0,05$). Y constituyen factores pronósticos para complicaciones cardiovasculares de pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y llevar 5 o más años en hemodiálisis.

Palabras clave: Insuficiencia Renal Crónica, Causas, Hemodiálisis, Complicaciones cardiovasculares, Factores pronósticos.

TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción.....	1
2. Marco teórico.....	6
3. Métodos y procedimientos.....	27
4. Resultados y Discusión.....	33
5. Conclusiones.....	45
6. Recomendaciones.....	46
7. Referencias Bibliográficas.....	47

1. INTRODUCCIÓN

Las complicaciones cardiovasculares son muy frecuentes entre los pacientes en tratamiento sustitutivo renal (TSR) y constituyen la causa de mortalidad de alrededor de la mitad de los casos. Su prevalencia oscila entre 3,5 y 50 veces la de la población general. Estas alteraciones están ya presentes en muchos pacientes en el momento de iniciar el TSR, lo que sugiere que algunas de las causas desencadenantes se producen en la fase prediálisis y su existencia al inicio del TSR es un factor de riesgo de mortalidad posterior.¹

Las causas de las alteraciones cardiovasculares son en parte comunes con la población general, como la edad, sexo masculino, tabaquismo, hipertensión, dislipemia, inactividad física, diabetes o menopausia, mientras que otras son específicas de la insuficiencia renal y el TSR, entre las que destacan la sobrecarga de volumen que condiciona la hipertensión arterial, la anemia, las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo-PTH, el efecto de ciertas toxinas urémicas, estrés oxidativo, inflamación, hipoalbuminemia, aumento de Lp(a) e hiperhomocisteinemia.¹

Las consecuencias cardiovasculares de estos factores de riesgo se centran en dos grandes tipos de lesión: la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) y la enfermedad vascular de grandes arterias, que incluye lesiones de arteriosclerosis y aterosclerosis.^{1,2}

Las repercusiones clínicas más frecuentes a nivel cardíaco son la insuficiencia cardíaca congestiva, la miocardiopatía isquémica y las arritmias. La hemodiálisis (HD) y la diálisis peritoneal (DP) constituyen dos formas de TSR con eficacia depurativa equivalente, pero esencialmente diferentes y con distintas repercusiones cardiovasculares. Así, en la HD, se produce un estrés hemodinámico por los cambios producidos inter e intradiálisis, a los que se asocia el efecto de la fístula arteriovenosa. Estos cambios producen fluctuaciones importantes en la tensión arterial, en el equilibrio ácido-base y en las concentraciones electrolíticas, que pueden predisponer a la insuficiencia cardíaca y a las arritmias.²

La DP es una técnica de depuración más lenta y sin fluctuaciones bruscas, pero en cambio, supone un aporte importante de glucosa que puede ocasionar obesidad y alteraciones metabólicas hidrocarbonadas y de lípidos, que pueden contribuir a empeorar la cardiopatía isquémica.²

La hipertensión arterial (HTA) es muy frecuente en pacientes en TSR. Su etiología es multifactorial, aunque la causa más frecuente es la sobrecarga de volumen. La prevalencia de HTA en las dos modalidades de TSR es muy variable de unas series a otras, al ser difícil comparar los resultados de ambas dada la falta de uniformidad de las series descritas. Con técnicas de dilución isotópica y bioimpedancia eléctrica multifrecuencia se demuestra que los pacientes en DP presentan un estado de hiperhidratación crónica con respecto a los de HD. Esta situación puede justificar algunos de los hallazgos clínicos descritos tales como la mayor diuresis tras el trasplante renal y la función renal residual mantenida durante más tiempo en DP, junto con el hecho de que cuando un paciente es transferido desde DP a HD, se produce habitualmente una pérdida de 2-4 kg de peso por ultrafiltración a lo largo de las primeras sesiones de HD. Sin embargo, lo que no está tan claro es que esta situación de hidratación en DP se asocie a una mayor prevalencia de HTA o a una peor repercusión cardiovascular que en HD.²

La anemia es un factor de riesgo cardiovascular de enorme importancia, que condiciona un estado hiperdinámico desde fases tempranas de insuficiencia renal. El aumento de la precarga cardíaca contribuye al desarrollo de una HVI de tipo excéntrico. Aunque tradicionalmente se ha descrito que es más severa en pacientes en HD, el tratamiento con EPO ha anulado la influencia que la técnica *per se* pueda ejercer. En grandes series, se ha demostrado que la severidad de la anemia se correlaciona con el riesgo relativo de morbilidad y mortalidad cardíacas.³

Recientemente, se ha descrito que el tratamiento precoz de la anemia se asocia a una mejor supervivencia de los pacientes, mientras que, hasta la actualidad, falta por demostrar que la mejoría o corrección tardías de la anemia se acompañe de una menor mortalidad.³

Las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo y PTH pueden dar lugar a calcificaciones vasculares y viscerales que contribuyen a aumentar el riesgo de mortalidad cardiovascular, incluso desde edades muy tempranas. La lenta salida del fósforo desde el compartimento intracelular al extracelular permite una mayor depuración con técnicas continuas como la DP que con técnicas intermitentes como la HD, lo que produce una mayor prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en HD. Los tratamientos con metabolitos de la vitamina D y sales de calcio como quelantes del fósforo pueden dar lugar a un aumento en el producto calcio-fósforo y con ello, aumentar las calcificaciones de grandes arterias, válvulas cardíacas y placas ateroscleróticas. Además, existen receptores específicos cardíacos para la PTH, que pueden jugar un papel importante en el remodelado cardíaco. La DP permite un mejor control del fósforo y de la síntesis y secreción de PTH. Sin embargo, se desconoce el efecto independiente que el hiperparatiroidismo secundario pueda jugar en las alteraciones cardíacas dentro de cada técnica.³

La hiperlipidemia es un hallazgo frecuente en pacientes en TSR. No se relaciona con la causa de la insuficiencia renal ni con la técnica de diálisis, aunque el perfil de los pacientes en DP puede ser más aterogénico.^{3,4}

Las arritmias cardíacas son mucho más comunes en pacientes en TSR que en la población general. Entre las causas desencadenantes destacan la miocardiopatía isquémica, la HVI, la disfunción autonómica y las alteraciones electrolíticas. La frecuencia de estas complicaciones es mayor en pacientes en HD que en DP y a ello contribuyen de forma notable los cambios electrolíticos y del equilibrio ácido-base durante las sesiones de HD. Las arritmias supraventriculares son las más frecuentes y constituyen un factor de riesgo de mortalidad importante.^{1,3}

La inflamación es una complicación muy frecuente en pacientes en TSR y se admite su gran implicación como factor de riesgo cardiovascular. Su naturaleza es multifactorial. Por un lado, puede ser el resultado de infecciones relacionadas con el propio TSR, como la peritonitis en DP o la infección del acceso vascular en HD. Por otro lado, puede ser la consecuencia del empleo de materiales bioincompatibles a nivel de los dializadores, soluciones para DP o impureza en los líquidos de HD.

Los recientes avances tecnológicos en ambas técnicas pueden suponer hito importante, aunque es preciso demostrar su papel activo en la reducción de la mortalidad cardiovascular.^{5,6}

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Es importante por su prevalencia, que en algunos casos supera el 40% en personas mayores de 60 años, y por su morbimortalidad cardiovascular. En 2005 más de 40.000 personas en España se encontraban en situación de tratamiento renal sustitutivo, el estadio final al que llegan algunos pacientes con ERC, cuyo tratamiento se basa en diálisis o trasplante renal. Se prevé que esta cifra se duplique en los próximos diez años debido al envejecimiento progresivo de la población.⁷

En la actualidad, sin embargo, son pocas las personas que llegan a este estadio, ya que la mayoría fallece por causas cardiovasculares antes de entrar en programas de diálisis o recibir un trasplante. En este sentido, un estudio estadounidense de cinco años de seguimiento muestra el análisis de casi 28.000 pacientes, de los cuales menos de la mitad necesitaron diálisis ya que muchos fallecieron antes de iniciar este tratamiento.⁸

PROBLEMA CIENTÍFICO:

En el servicio de Nefrología del Hospital General Docente “Dr. Ernesto Guevara de la Serna” existe una alta incidencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en hemodiálisis.

HIPÓTESIS:

En los pacientes con IRC en hemodiálisis atendidos en el servicio de nefrología del Hospital General Docente “Dr. Ernesto Guevara de la Serna” inciden y están presentes un conjunto de variables que influyen como causas - necesaria y suficientes - para la aparición de complicaciones cardiovasculares, con diferentes grados de asociación, que se pueden clasificar como factores pronósticos, y sobre los cuales si se disminuyen es posible disminuir la incidencia de esta entidad.

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar los factores pronósticos de las complicaciones cardiovasculares en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, en el servicio de nefrología del Hospital General Docente “Dr. Ernesto Guevara de la Serna”, 2016.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la asociación de las variables seleccionadas como causas de IRC y su relación con la ocurrencia de complicaciones cardiovasculares.
- Medir la fuerza de la asociación en función del riesgo relativo.
- Identificar los factores pronósticos mayores y menores para las complicaciones cardiovasculares.

2. MARCO TEÓRICO

Antecedentes de la relación entre nefropatía y enfermedad cardiovascular

Si bien años atrás se consideraba que las nefropatías dependían sólo del órgano afectado, el riñón, hoy los especialistas aceptan sin reticencias la relación entre enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad cardiovascular (ECV). Mientras que la hipertensión arterial y la aterosclerosis son causas cada vez más frecuentes de daño renal, el consecuente deterioro crónico de su función desarrolla lesiones en el corazón. El resultado final es que una enfermedad conlleva la otra.¹

La relación entre nefropatía y enfermedad cardiovascular parece clara. Aunque desde muchos años se ha creído que la enfermedad renal era un problema que afectaba sólo al riñón, diversos estudios han mostrado que existe una verdadera conexión con el corazón: la enfermedad de un órgano puede suponer la enfermedad del otro órgano. Poco importa donde empiece el mal, porque en general se verán afectados los dos.¹

La insuficiencia renal leve es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular tan importante como la diabetes.¹

En el caso de que la enfermedad se inicie en el riñón, el enfermo renal tendrá en un 95% de los casos hipertensión arterial (HTA) y en un 85% afectación cardiovascular (de hecho, el riñón está implicado en el origen de la hipertensión y es fundamental en su perpetuación). Si, por el contrario, la enfermedad que se diagnostica es una insuficiencia cardíaca congestiva, que se produce cuando el corazón no puede bombear suficiente sangre rica en oxígeno a los tejidos del organismo, lo más probable es que no llegue suficiente sangre al riñón. Éste, en consecuencia, no podrá llevar a cabo normalmente su función de filtrado.²

Insuficiencia renal, riesgo cardiovascular: la relación entre estas dos enfermedades debería obligar al paciente cardiópata a controlar su posible enfermedad renal "al igual que controla factores como la HTA, el colesterol o la diabetes".²

La enfermedad renal se ve, entonces, como un factor de riesgo cardiovascular tan importante como los otros. Añade que, en este sentido, "el papel del médico de Atención Primaria, con el seguimiento diario, es muy importante para detectar el fallo renal, y todo esto repercutirá en el tratamiento específico de fármacos del paciente". No se trata de que el paciente vaya de un médico a otro, sino de establecer rutinas de contacto entre especialistas nefrólogos, cardiólogos y endocrinos para manejar el problema de forma integral.²

En 2006, la propia SEN ya había tratado esta cuestión en una publicación especial titulada "Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre riñón y enfermedad cardiovascular". Rafael Marín, jefe clínico de Nefrología del Hospital Central de Asturias y coordinador de la publicación, confirmaba que las dos nefropatías más comunes, la vascular y la diabética, "constituyen un factor de riesgo vascular de primer orden", e incluso un ligero descenso de la función renal se asocia con una mayor tasa de enfermedades y fallecimientos en la población afectada. También aseguraba que la relación es tan evidente que es posible afirmar que "la insuficiencia renal leve es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular tan importante como la diabetes".³

Tratamiento paralelo

El riñón es origen y receptor de hipertensión. Además de estar implicado en su génesis y evolución, éste se ve afectado por la enfermedad y se considera uno de los órganos diana. Tanto que, desde estadios muy iniciales, la insuficiencia renal se ha relacionado con un importante riesgo cardiovascular que puede provocar la muerte a la gran mayoría de estos pacientes. Es por ello que el tratamiento de los pacientes con ERC debería, según Marín, cumplir un doble objetivo.⁴

Por un lado, prevenir o retrasar la progresión de la insuficiencia renal. Por otro lado, algo que cuantitativamente y por las muertes que puede acarrear resulta aún más importante, minimizar la morbimortalidad precoz asociada a la patología vascular. Como los factores de riesgo para sufrir las dos enfermedades son los mismos, el

tratamiento debe basarse en un estricto control de estos: cuidar los niveles de HTA, el sobrepeso, el colesterol y la diabetes, así como establecer normas de vida sana.⁴

También las medidas protectoras habituales para el corazón (agentes antihipertensivos, bloqueantes del sistema renina-angiotensina, betabloqueantes, estatinas o antiagregantes plaquetarios) funcionarían para el tratamiento renal. Según Marín, esta actitud rompería con la tradicional reticencia de muchos especialistas al uso de fármacos para ERC en estados avanzados.⁴

Problema social

Algunos de los factores que pueden provocar ERC son diabetes, hipertensión, enfermedades renales hereditarias, enfermedades propias del tejido renal o la obstrucción crónica de la vejiga. También algunos medicamentos pueden provocar efectos adversos a este órgano. Sea cual sea la causa que la provoque, la ERC es un problema social creciente. La concienciación de un estilo de vida saludable y de la prevención de los factores de riesgo no debe pasar desapercibida.⁵

Es algo que se destacó también en el Congreso de la Sociedad Española de Nefrología, donde se dirigió un mensaje claro a la sociedad: el paciente debe implicarse mucho más en su enfermedad y en saber lo que tiene, definir exactamente qué le puede ir bien o mal, proteger su función renal y cumplir las recomendaciones dietéticas y de tratamiento. Lo más controlable para el enfermo son las medidas higiénico-dietéticas, que principalmente consiguen reducir la presión arterial, uno de los principales factores de riesgo de ERC.^{2,5}

El abandono del tabaco, el consumo moderado de alcohol, la restricción de la sal en la dieta, el ejercicio físico moderado y la pérdida de peso son las principales medidas. Una dieta saludable es otro de los elementos importantes. Se recomienda un consumo abundante de cereales, legumbres, frutas, frutos secos, verduras y hortalizas, así como menores cantidades de pescado, aves, huevos y derivados lácteos. La carne (proteínas) es el alimento menos recomendado.⁵

Las enfermedades cardiovasculares (CV) son la primera causa de muerte en los pacientes con insuficiencia renal extrema (falla renal) en tratamiento dialítico. El alto riesgo CV fue reconocido en 1974, cuando Lindner observó una mortalidad de 56,4% en los pacientes en hemodiálisis crónica al cabo de 13 años de seguimiento, de los que más de la mitad morían por enfermedad CV.^{5,6,7}

La mortalidad CV de los pacientes en diálisis, ajustada a la edad, es casi 30 veces mayor que la de la población general. En los pacientes menores de 45 años es más de 100 veces más alta, y en los jóvenes de entre 25 y 35 años es varios cientos de veces mayor que la mortalidad CV de la población.⁶

En la edad pediátrica, en la que la mortalidad CV de la población general es bajísima, 25% de los niños y jóvenes con insuficiencia renal extrema mueren por una enfermedad CV.⁶

El riesgo CV de la uremia se atribuye a la aceleración de los procesos de ateromatosis y esclerosis arterial. La ateromatosis, estimada por el espesor de la íntima-media, es mayor en los pacientes en diálisis crónica que en la población general y la diferencia es significativa a cualquier edad. La ateromatosis de un paciente urémico de 40 años equivale a la de un individuo de 60 años de la población general. La amplitud de la presión de pulso (PP), que estima el grado de esclerosis y rigidez arteriales, está aumentada desde edades tempranas en los pacientes con falla renal en tratamiento dialítico. Un estudio que comparó las PP de 894 pacientes en diálisis en Uruguay con las PP de la población general encontró valores más altos en los pacientes dializados hasta la sexta década en ambos sexos, demostrando el temprano desarrollo de rigidez y esclerosis arteriales.⁷

La severidad del daño aterosclerótico se explica en parte por la alta prevalencia de los factores tradicionales de riesgo CV presentes en la uremia. La Diabetes Mellitus es tres veces más frecuente en los pacientes en diálisis, la hipertensión arterial (HA) y la dislipidemia (altos triglicéridos y bajo HDL-colesterol) duplican la prevalencia observada en la población general. Por otra parte, ciertas condiciones propias del estado urémico: anemia, alteraciones fosfocálcicas, resistencia a la insulina, el

síndrome inflamación-malnutrición y el estrés oxidativo facilitan el desarrollo de la aterosclerosis y aumentan el riesgo CV.⁷

Es evidente que la enfermedad CV comienza y se desarrolla durante el curso de la nefropatía, años antes de llegar a la falla renal. Al empezar el tratamiento dialítico 18% de los pacientes han sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM), 22% presentan angor, 37% han tenido episodios de falla cardíaca congestiva y casi 80% tienen una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) menor de 40%, o una hipertrofia ventricular izquierda, o ambas. El estudio de Framingham Offspring Community halló, en una cohorte de 6.233 individuos seguidos durante 15 años, que los que tenían insuficiencia renal leve o moderada (8% de la cohorte) mostraban mayores prevalencias de cardiopatía isquémica, falla cardíaca e hipertrofia ventricular izquierda, que los individuos sin enfermedad renal. Diversos estudios han demostrado que los estadios iniciales de las enfermedades renales crónicas, cuando los niveles de insuficiencia son aún leves o moderados, conllevan altos riesgos de enfermedad y muerte CV, y las predicen con independencia de otros factores.^{3,5,7}

Enfermedad renal crónica y su prevalencia

La enfermedad renal crónica (ERC) se identifica por la existencia de albuminuria, la disminución de la tasa de filtrado glomerular (FG), o cualquier alteración de la estructura renal que persistan por más de tres meses, independientemente de sus etiologías. La ERC se caracteriza, en la mayoría de los casos, por la declinación progresiva del FG en lapsos variables. Se distinguen cinco estadios según los niveles de disfunción.^{1,3,5,7}

La prevalencia de ERC en la población de EEUU (año 2013) se ha estimado próxima a 11%; un reciente informe del *NHANES* 2015 la valora en 13%. En Australia la prevalencia de la ERC era 14% en el año 2013. Estudios en poblaciones con riesgo de desarrollar nefropatía (individuos con diabetes mellitus, HA o con factores genéticos predisponentes) han hallado una frecuencia de 47,4% de ERC, identificada por un FG menor de 60 ml/min/1,73 m² o por microalbuminuria con FG

≥ 60 ml/min/1,73 m². En todos los estudios la frecuencia de formas asintomáticas y leves de ERC es sorprendentemente alta. El número de pacientes en los estadios 1, 2 y 3 de ERC es más de 100 veces el de los pacientes en diálisis o trasplantados; esta desproporción se explica por la alta probabilidad que tienen de morir por complicaciones CV antes de llegar a la falla renal. La ERC afecta alrededor de 19 millones de americanos adultos, y se calcula que el número mundial de individuos con ERC llega a 50 millones, de los que más de la mitad morirán por enfermedades CV.^{6,7,8}

Los dos principales factores de riesgo CV, la diabetes mellitus y la HA, causan la mayoría de casos de ERC. La ERC representa el blanco renal del daño vascular sistémico provocado por la diabetes mellitus y la HA. En los últimos años, la pandemia de diabetes tipo 2 y el aumento de las prevalencias de HA, obesidad y dislipidemia, particularmente en los países en desarrollo, han aumentado en forma alarmante la prevalencia de la ERC.⁸

La diabetes tipo 2 se ha convertido en la primera causa de insuficiencia renal en el mundo. El 20% de los pacientes diabéticos y 14% de los hipertensos tienen un FG menor de 60 ml/min/1,73 m². En nuestro país la diabetes y la HA causan las nefropatías que con mayor frecuencia llevan a la falla renal: la nefropatía vascular (incluye la nefroangioesclerosis hipertensiva y la nefropatía isquémica por estenosis arterial o ateroembolias) representa 25%, y la nefropatía diabética 21%. En otros países la nefropatía diabética es 40% de la ERC.⁸

Epidemiología de las complicaciones cardiovasculares en ERC

Prevalencia de las complicaciones cardiovasculares en ERC

La interpretación de los estudios epidemiológicos en ERC es problemática, debido a la dificultad en definir la causa de muerte, la menor especificidad de los síntomas (Ej. angina) y la distinta patogenia de la muerte súbita, entre otros factores.⁹

Se estima que la mortalidad cardiovascular es dos veces superior en sujetos con ERC etapa 3 (FG entre 30 y 60 ml/min) y tres veces superior en etapa 4 (FG entre 15 y 30 ml/min), en comparación con la población con función renal normal. En el caso de la albuminuria, no existe un umbral que prediga un mayor riesgo cardiovascular, ya que la curva es lineal desde valores en el rango normal. Una amplia variedad de complicaciones cardiovasculares específicas se asocian al deterioro de la función renal. El riesgo de insuficiencia cardiaca es el doble cuando la FG es < de 60 ml/min, así de igual forma aumentan el riesgo de cardiopatía coronaria, fibrilación auricular, accidente vascular encefálico y enfermedad vascular periférica.⁹

Este riesgo elevado es independiente de la edad, la etnia y el sexo de los sujetos. Inicialmente se pensaba que este riesgo cardiovascular aumentado se debía a que la ERC era causada principalmente por hipertensión arterial y diabetes mellitus. Sin embargo, los meta-análisis demostraron que la FG reducida y la albuminuria son factores de riesgo independientes de la hipertensión y la diabetes. La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) aumenta al caer la FG, estimándose que el 80% de los pacientes con ERC etapa 5 son hipertensos y el 75% tiene una HVI. Los factores que contribuyen a la HVI son la HTA, la anemia, la rigidez arterial y la hipervolemia. Los episodios de insuficiencia cardiaca congestiva son frecuentes y se asocian a una disfunción diastólica más que sistólica y a congestión circulatoria.⁹

Aunque la cardiopatía coronaria es frecuente en estos pacientes, causa solamente un 13% de las muertes en pacientes con ERC etapa 5, siendo el 69% de las muertes cardiovasculares atribuidas a episodios de arritmia.¹⁰ La fibrilación auricular “de novo” aparece en los pacientes ancianos en diálisis a una tasa de 15% por año, con una mortalidad de 59% en el primer año post episodio.¹¹

Carga de enfermedad cardiovascular

Los estudios epidemiológicos hechos en Taiwán y Canadá mostraron una significativa menor expectativa de vida en los pacientes con ERC.^{12,13} Por ejemplo, un sujeto de 30 años, con una ERC etapa 3 o 4, tiene una menor expectativa de

vida de entre 17 a 25 años, comparado con sujetos con una función renal normal. De la misma forma, un sujeto de 30 años con albuminuria entre 30-300 mg/día o > 300 mg/día tiene una menor expectativa de vida entre 10 a 18 años, comparado con un sujeto sin albuminuria. La principal causa de muerte es cardiovascular y esta proporción aumenta al caer la FG.⁹

Los estudios citados evidencian que entre el 60 a 70% de las muertes son por causa cardiovascular en sujetos con una FG reducida, comparado al 22-28% cuando la función renal es normal. Es importante destacar que en pacientes con una FG reducida en forma moderada (etapa 3), el riesgo de muerte cardiovascular es mayor al de progresar a la insuficiencia renal terminal. Solo cuando la VFG es < 30 ml/min (etapa 4) estos riesgos se equiparan. Estos datos indican que la verdadera carga de enfermedad en pacientes con ERC está relacionada con el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular y no con el riesgo de llegar a la insuficiencia renal que requiera de una terapia de reemplazo renal.⁹

Predicción de riesgo CV

El propósito de una escala de predicción de riesgo CV es identificar una población de alto riesgo CV, que se beneficie de intervenciones preventivas. La tradicional escala de predicción de Framingham no es precisa en estos pacientes, ya que subestima el riesgo de ECV en esta población. Las guías clínicas (KDIGO) basadas en meta-análisis colaborativos han desarrollado una escala de riesgo cardiovascular estratificada según FG y albuminuria (Tabla 1).¹⁴

Epidemiología reversa

El concepto de “epidemiología reversa” se basa en la observación paradójica de que la asociación entre los factores tradicionales (hipercolesterolemia, hipertensión y obesidad) con el pronóstico, incluida mortalidad cardiovascular, no existe o puede ser incluso opuesta en la población con ERC.¹⁵ Sin embargo, este es un mal término y se prefiere el de “epidemiología confundida”, ya que no se debe confundir causalidad con asociación. Se piensa que este fenómeno epidemiológico se puede

explicar por la subpoblación de pacientes con inflamación y/o desnutrición, que presentan un mal pronóstico de supervivencia.

Tabla 1. Riesgos relativos de mortalidad global (A) y cardiovascular (B) basados en la velocidad de filtración glomerular estimada (FG) y la albuminuria.¹⁴

A) MORTALIDAD GLOBAL			
RIESGO RELATIVO	ALBUMINURIA 10-29 MG/DÍA	ALBUMINURIA 30-300 MG/DÍA	ALBUMINURIA >300 MG/DÍA
VFGe 90-100 ml/min	Ref	1.5	3.1
VFGe 60-89 ml/min	1.4	1.8	2.7
VFGe 45-59 ml/min	1.7	2.2	3.6
VFGe 30-44 ml/min	2.3	3.3	4.9
VFGe 15-29 ml/min	3.6	4.7	6.6

B) MORTALIDAD CARDIOVASCULAR			
RIESGO RELATIVO	ALBUMINURIA 10-29 MG/DÍA	ALBUMINURIA 30-300 MG/DÍA	ALBUMINURIA >300 MG/DÍA
VFGe 90-100 ml/min	Ref	1.6	3.7
VFGe 60-89 ml/min	1.4	2.0	4.1
VFGe 45-59 ml/min	2.2	2.8	4.3
VFGe 30-44 ml/min	2.7	3.4	5.2
VFGe 15-29 ml/min	7.9	4.8	8.1

Etiología y factores de riesgo

Los factores de riesgo tradicionales son los principales causantes de la mortalidad cardiovascular en pacientes ancianos con ERC etapa 2 o 3. En pacientes con ERC etapa 4 se suman factores de riesgo cardiovasculares específicos y relacionados a la uremia. A su vez los factores de riesgo tradicionales pueden causar y/o acelerar la progresión de la ERC. La relación de estos factores causa múltiples interacciones

entre la ERC y la ECV, así como con los factores de protección cardiovascular (Figura 1).⁹

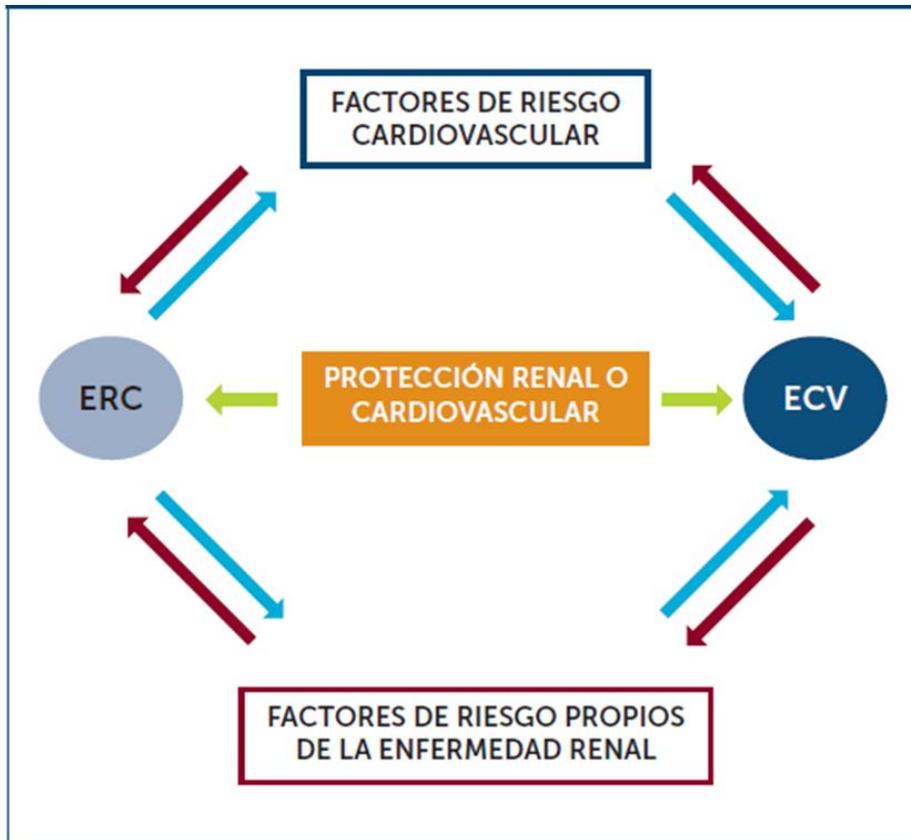


Figura 1. Interacciones cruzadas entre la enfermedad renal crónica (ERC) y la enfermedad cardiovascular (CV).⁹

Asociación con factores de riesgo cardiovasculares (CV)

Los factores tradicionales de riesgo CV tienen alta prevalencia en la ERC. La dislipidemia de la ERC se asocia con aumentos del espesor de la íntima y media carotídeas. En el estadio de insuficiencia renal leve existen otras alteraciones proaterogénicas: alta presión nocturna, resistencia a la insulina, aumentos de la lipoproteína (a) sérica, proteína C reactiva y fibrinógeno y alteraciones de la hormona paratiroidea que contribuyen al daño CV. El descenso del FG se asocia con aumentos de la dimetil arginina asimétrica (ADMA) y del estrés oxidativo, que

disminuyen la capacidad de vasodilatación dependiente del endotelio. La disfunción endotelial es uno de los fenómenos iniciales de la aterogénesis.⁸

Por todas estas vías la ERC es uno de los mayores factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad CV, independiente de la diabetes mellitus y la HA.⁸

Asociación con hipertrofia ventricular izquierda (HVI)

Se ha demostrado la presencia de daño CV preclínico (asintomático) en los primeros estadios de la ERC. La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es el indicador más importante de riesgo CV y se encuentra en 20% de la población general. En los estadios 3 y 4 de la ERC hay HVI en 25% y 50% de los casos. En pacientes pediátricos de entre 3 y 18 años, con ERC en los estadios 2, 3 o 4, se encuentran 10,2% de casos con remodelación ventricular izquierda concéntrica, 12% con HVI concéntrica y 21% con HVI excéntrica.¹⁶

En nuestro medio el grupo de Ambrosoni encontró mayor prevalencia de HVI y aumentos del septum interventricular, pared posterior y diámetro diastólico ventricular izquierdo en los pacientes con creatininas plasmáticas mayor es de 1,3 mg/dl, que en los que tenían función renal normal. Las características de la HVI y otros daños CV preclínicos en la IRC leve fueron demostrados por Leoncini. En 934 pacientes hipertensos esenciales no tratados, de edad 50 ± 11 años y aclaramiento de creatinina (Cockcroft-Gault) medio de 82 ± 20 ml/min, se vio que los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramientos entre 60 y 70 ml/min), tenían mayores prevalencias de HVI y placas carotídeas, con valores más altos de masa ventricular izquierda y espesor de la íntima-media, que los que tenían función renal normal.¹⁶

El riesgo de daño de órgano blanco en esa cohorte creció 20% por cada disminución de 10 ml/min del aclaramiento, ajustado a la PA y duración de la HA. Estos hallazgos aportan una explicación del alto riesgo de muerte CV de la ERC.⁹

Un estudio de Stewart sobre 296 pacientes no diabéticos ha precisado la frecuencia de HVI en los cinco estadios de la ERC. La HVI observada en la insuficiencia renal

leve podría estar influida por la rigidez de la pared arterial. En el estudio HOORN se halló que la disminución del FG en hombres se asociaba con mayor masa del ventrículo izquierdo (VI), y que la asociación del FG y la HVI era independiente de la edad, glucemia, HA y enfermedad CV previa, pero no de la rigidez arterial; esto sugiere que la HVI podría estar asociada a los incrementos de la rigidez arterial. En los pacientes en diálisis se ha comprobado que la PP (índice de la rigidez arterial) es el factor más fuerte asociado al aumento de masa VI, independiente de la valvulopatía aórtica, anemia y sobrehidratación.¹⁶

Enfermedad y muerte cardiovascular en los pacientes con enfermedad renal crónica

Un estudio de Henry en una cohorte de 631 individuos del estudio HOORN demostró una relación directa entre el riesgo de muerte por enfermedad CV y la disfunción renal. Por cada disminución de 5 ml/min en el FG el riesgo de muerte CV aumentó 26% en un lapso de diez años, mientras el riesgo total de muerte aumentó 15%. Es decir, el riesgo de muerte CV se duplicó ante el descenso de 20 ml/min/1,73 m² del FG. Los resultados persistían luego de ajustar los datos a edad, sexo, glucemia, HA, LDL-colesterol, homocisteína, microalbuminuria y proteína C reactiva, considerados como otros potenciales factores de riesgo CV. Este estudio demostró que los descensos de la función renal de grado leve y moderado se asocian en forma graduada con un riesgo creciente de muerte CV, independiente de otros factores.¹⁶

Los hallazgos de este estudio tienen una aplicación clínica amplia al haberse demostrado en una muestra de la población general de entre 50 y 75 años de edad. En su estudio, Henry valoró la función renal por tres métodos: el nivel plasmático de la creatinina, el aclaramiento de creatinina, calculado con la fórmula de Cockcroft y Gault, y el FG estimado por la fórmula MDRD. Los resultados fueron similares con los tres métodos. El valor de creatinina plasmática es un dato inseguro para estimar el FG en individuos añosos o en mujeres de poca masa muscular. El FG calculado mediante la ecuación MDRD, que ajusta la creatinina a edad y sexo, gradúa los

estadios de la ERC con mayor sensibilidad que los valores de creatinina. Por ejemplo, con la fórmula MDRD se encuentra que una mujer de 68 años y 50 kg de peso cuya creatinina es 2 mg/dl (doble de lo normal) tiene un FG alrededor de 20 ml/min (insuficiencia renal severa). La fórmula de Cockcroft y Gault estima el aclaramiento de creatinina (Ccr) a partir del nivel de la creatinina plasmática: $Ccr \text{ (ml/min)} = (140 - \text{edad (años)}) \times \text{peso corporal (kg)} / 72 \times \text{creatinina plasmática (mg/dl)}$.¹⁶

Las evidencias epidemiológicas en grandes poblaciones coinciden con los resultados de Henry y subrayan la importancia clínica y de salud pública de la ERC. El estudio ARIC demostró en 15.350 individuos de 45 a 64 años con insuficiencia renal leve a severa, que cada descenso de 10 ml/min/1,73 m² de FG se asociaba con un aumento de 5% del riesgo (ajustado) de enfermedad CV aterosclerótica, con 7% de aumento del riesgo de nuevos eventos CV, y con 6% más de riesgo de recurrencia, en un seguimiento de 6,2 años.¹⁷

En 6.354 individuos de 30 a 74 años del 2nd NHANES Mortality Study, muestra representativa de la población general de EE.UU., que excluyó individuos con creatinina plasmática mayor de 3 mg/dl, se observó que aquellos que tenían un FG menor de 70 ml/min corrían un riesgo de muerte CV 69% más alto que los individuos con función renal normal (FG mayor de 90 ml/min) en un seguimiento de 16 años. El riesgo total de muerte fue 51% mayor. Las tasas de mortalidad CV aumentaron en relación inversa a la disminución del FG, independientemente de otros factores: la tasa era de 4,1 muertos/1.000 personas-año cuando los FG eran mayores de 90 ml/min, se duplicaba a 8,6 muertos/1.000 personas-año con FG entre 70 y 89 ml/min, y alcanzaba 20,5 muertos/1.000 personas-año con FG menores de 70 ml/min. El FG se valoró con la ecuación MDRD.¹⁷

Otro estudio efectuado en una comunidad de 1.120.295 adultos con edad media de 52 años, obtuvo resultados similares: existió una asociación graduada e independiente entre la disminución de FG y los riesgos ajustados de muerte, de eventos CV y de hospitalización, en un seguimiento medio de 2,8 años.¹⁷

El daño CV asociado a la disfunción renal se demostró también en poblaciones que sumaban otros factores de mayor riesgo CV. En una población del HOPE Study, Mann comparó 980 pacientes con valores de creatinina plasmática entre 1,4 y 2,3 mg/dl y 8.307 que tenían creatininas menores de 1,4 mg/dl. La insuficiencia renal aumentó 40% la probabilidad de eventos CV, y ese riesgo fue independiente de la edad, el género, diabetes mellitus, presión arterial, colesterolemia, tabaquismo y enfermedad CV preexistentes. El grupo con insuficiencia renal tuvo mayores tasas de incidencia de infarto de miocardio, ataque cerebro vascular y muerte CV que el grupo con función renal normal, ajustados a los tratamientos recibidos. Se destaca que el riesgo CV de la insuficiencia renal fue similar al de la diabetes mellitus, la que por sí sola aumenta el riesgo en 42%.¹⁷

En el HOT Study, Ruilope analizó la frecuencia de muerte y complicaciones CV en pacientes con HA bajo tratamiento, cuyos valores de creatinina plasmática eran menores de 3 mg/dl. Los 18.591 pacientes estudiados recibían antihipertensivos apuntando a distintas metas de PA. En un seguimiento de 3,8 años se vio una incidencia mayor de IAM, ataque cerebrovascular y muertes de causa CV en los individuos que tenían aclaramientos de creatinina menores de 60 ml/min, que en aquellos con aclaramiento mayores de 60 ml/min. El riesgo CV casi se duplicaba al pasar de insuficiencia renal leve a moderada, cualquiera fuese la meta de presión arterial buscada e independiente de otros factores de riesgo: edad, sexo, diabetes, colesterol, tabaquismo, enfermedad vascular previa.¹⁷

ERC en los pacientes con cardiopatía

A) Pacientes con falla cardíaca crónica

Debido a la coincidencia de los factores de riesgo cardíaco y renal es frecuente descubrir una ERC en los pacientes asistidos por una enfermedad CV. En 755 pacientes hospitalizados por falla cardíaca crónica (FCC) y 709 con IAM, McClellan encontró 60,4% de casos con ERC (con FG menor de 60 ml/min) entre los pacientes con FCC y 51,7% entre los pacientes con IAM. El estudio destaca que la ERC se reconoció al alta en sólo 21% de los casos de FCC y en 18% de los IAM.¹⁸

Mc Alister estudió la prevalencia de insuficiencia renal en 754 pacientes con falla cardíaca sistólica o diastólica (edad media 69 años). En esa población 40% tenían FG entre 30 y 60 ml/min y 16% tenían FG menor de 30 ml/min, es decir 56% tenían una insuficiencia renal moderada o severa.¹⁸

La ERC debe diagnosticarse cuando se descubre albuminuria, la creatinina plasmática aumentada, o por ambas alteraciones. La creatinina elevada tiene sólo el valor de reconocer la disfunción renal, ésta debe calificarse por el nivel del FG calculado según la creatinina, el sexo y la edad del paciente mediante la fórmula MDRD.¹⁸

La ERC desarrolla una velocidad de progresión más rápida a la falla renal en los pacientes con cardiopatía, sea ésta una FCC o un IAM. Mientras que la declinación normal del FG con la edad en adultos sin ERC es 1 ml/min/año, después de un IAM la ERC progresa con una declinación del FG de 5 ml/min/año.¹⁸

Recientemente se observó en 6.640 pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, que los portadores de ERC aceleraban la declinación del FG y que esto se asociaba con un significativo aumento de la mortalidad. Las mayores tasas de muerte fueron independientes de la clase funcional de la FCC, de la progresión de la FCC, y del nivel inicial de función renal. Los autores subrayan la importancia de las medidas seriadas del FG en la determinación del pronóstico de la cardiopatía y se preguntan si las medidas dirigidas a preservar la función renal pueden mejorar la sobrevivencia de pacientes con FCC.¹⁸

A su vez, la ERC acelera la evolución de la cardiopatía. En el estudio de prevención y tratamiento SOLVD, sobre pacientes con disfunción ventricular izquierda con o sin síntomas, la IR moderada (aclaramiento de creatinina menor de 60 ml/min/1,73 m²) predijo un aumento de la mortalidad total, que se explicó por la progresión más rápida de la falla cardíaca.¹⁸

En pacientes con falla cardíaca avanzada la insuficiencia renal predice la mortalidad con más fuerza que la insuficiencia cardíaca valorada por la FEVI y la clase NYHA.

En ese estudio la disfunción renal no se relacionó con la FEVI, lo que sugiere que factores distintos a la caída del gasto cardíaco estarían vinculados con la muerte.¹⁹

En la falla cardíaca sistólica estable (6.800 pacientes ambulatorios seguidos durante tres años), Schlipak observó aumentos de la mortalidad a partir del nivel de insuficiencia renal moderada: el riesgo de muerte aumentó 22% con FG 40-50 ml/min, 42% con FG 30-40 ml/min, y se duplicó en la insuficiencia renal severa, con FG 15-30 ml/min, independientemente de otros factores de riesgo. En la serie de McClellan la presencia de ERC en los pacientes con FCC o IAM se asoció con mayores tasas de reingreso post-alta y mortalidad anual.¹⁹

En 754 pacientes añosos con falla cardíaca sistólica o diastólica, de los cuales 43% tenían FEVI menor de 35%, la sobrevida disminuyó progresivamente con cada estadio de la ERC. La mortalidad aumentó 1% por cada disminución de 1 ml/min del FG, con independencia de otros factores de riesgo.¹⁹

B) Pacientes con cardiopatía isquémica

La morbimortalidad de las cardiopatías isquémicas aumenta en presencia de una ERC. En pacientes añosos hospitalizados por IAM las insuficiencias renales leves y moderadas aumentaron 68% el riesgo de muerte por mes; la insuficiencia renal severa subió ese riesgo 2,4 veces. Los niveles leve y moderado de insuficiencia renal deben ser considerados como factores mayores de riesgo de muerte después de un IAM. En 14.527 pacientes del estudio VALIANT, con IAM complicado con falla cardíaca o disfunción ventricular izquierda, se observó que la mortalidad y los eventos CV aumentaban gradualmente con el descenso de los niveles de FG entre >75 y <45 ml/min/1,73 m².²⁰

La probabilidad de desarrollar falla cardíaca fue casi tres veces mayor en los casos con FG menor de 45 ml/min/1,73 m² que en los casos con FG mayor de 75 ml/min/1,73 m².²⁰

Cuando el IAM no se acompaña de falla cardíaca ni hipotensión arterial, la insuficiencia renal leve y la moderada predicen el desarrollo de falla cardíaca congestiva en 40% de los casos por año. Esta comprobación, en un estudio que se limitó a pacientes con IAM sin desequilibrios hemodinámicos, permite concluir que la falla cardíaca se desarrolla con rapidez cuando hay IR moderada, y sugiere la necesidad de revisar los tratamientos cardiológicos usuales cuando se descubre insuficiencia renal.²⁰

Recientemente, Al Suwaidi en un análisis de más de 18.000 pacientes con síndromes coronarios agudos, que abarcó los estudios GUSTO, PARAGON-A y PURSUIT, observó que en los pacientes con IAM (con y sin elevación ST) la disminución del aclaramiento de creatinina se asociaba en forma independiente con mayores riesgos de muerte y muerte por infarto de miocardio a corto plazo.²⁰

El estudio GRACE, sobre 11.700 pacientes hospitalizados por síndromes coronarios agudos, mostró que los que tenían aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min (insuficiencia renal moderada) duplicaban el riesgo de muerte comparados con los pacientes con aclaramiento mayor; y los pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min (insuficiencia renal severa) multiplicaban casi por cuatro la mortalidad post-ajuste a variables de confusión. En la cardiopatía isquémica, el descenso de los aclaramientos de creatinina desde > 100 a < 60 ml/min/1,73 m² duplican la probabilidad de isquemia inducida por ejercicio; y aclaramientos menores de 60 ml/min/1,73 m² disminuyen la capacidad de ejercicio físico, independientemente de la existencia de anemia (hemoglobina menor de 12g/dl).²⁰

En el estudio HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) sobre 2.391 mujeres postmenopáusicas con cardiopatía isquémica sin falla cardíaca, la diabetes fue el factor de predicción más fuerte del desarrollo de falla cardíaca congestiva, fatal o no, en seis años. La tasa anual de falla cardíaca fue 2,8%, la asociación de diabetes con obesidad (IMC mayor de 35 kg/m²) duplicó esa incidencia (7%), mientras que la asociación de diabetes con aclaramiento de creatinina menor de 42 ml/min multiplicó por cuatro la tasa de falla cardíaca (12,8%). El riesgo vinculado a

la insuficiencia renal fue independiente de la HA, el tabaquismo, la HVI, el infarto de miocardio, la fibrilación auricular y el bloqueo de rama izquierda.²⁰

En un estudio canadiense de 5.549 adultos (edad media 66 años) ingresados por diversas cardiopatías (IAM, FCC, angina inestable o fibrilación auricular), se observó que el riesgo de muerte crecía con la insuficiencia renal y con la agravación de la anemia estratificada en cuatro niveles de hemoglobina entre > 12 y < 9 g/dl. El resultado fue independiente de la edad, el sexo y los factores de riesgo CV tradicionales.²⁰

En el estudio ARIC, de pacientes sin eventos CV al comienzo, la asociación de insuficiencia renal crónica y anemia aumentó el OR de muerte a 2,74 (95% CI, 1,42 a 5,28).²⁰

Albuminuria y riesgo cardiorenal

Richard Bright (1789-1858) señaló la coincidencia de riñones atróficos y cardiomegalia en autopsias de enfermos nefríticos. Como explicación del hallazgo propuso la hipótesis de un aumento del trabajo cardíaco necesario para impulsar la sangre a través de riñones esclerosos. La idea, que prefigura el concepto de HA, surgió durante los estudios que Bright hacía sobre 'casos y observaciones ilustrativos de enfermedad renal acompañada con la secreción de orina albuminosa'. Esta fue la primera observación de un vínculo entre la enfermedad renal albuminúrica y una cardiopatía.²¹

La excreción urinaria de albúmina, indicadora de patología glomerular, es reconocida hoy como: 1) signo de daño renal; 2) factor principal de la progresión de la ERC hacia la falla renal, debida al daño túbulo-intersticial causado por la sobrecarga de proteínas reabsorbidas en el túbulo; 3) factor independiente de riesgo de desarrollar enfermedad CV, y predictor de alta mortalidad.²¹

El riesgo CV asociado a la excreción urinaria de albúmina fue reconocido primero en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El riesgo crece con la magnitud de la

albuminuria. En un estudio de 840 pacientes con diabetes 2, la microalbuminuria y la proteinuria mayor se asociaron significativamente con la mortalidad total y CV (cerebrovascular y coronaria): los pacientes con microalbuminuria tuvieron una sobrevida menor que los que tenían valores de albúminas considerados normales, y la sobrevida disminuyó aún más en los que tenían proteinuria franca. La asociación fue independiente de los factores tradicionales de riesgo CV y de otras variables relacionadas con la diabetes.²¹

La magnitud de la albuminuria se mide usualmente por su tasa de excreción en 24 horas (mg/24h) o por su concentración por litro (mg/L) o por la relación: albuminuria/gramo de creatinina urinaria (mg/g de C_{ur}). Se distinguen tres niveles de albuminuria, según los valores de corte entre albuminuria normal, microalbuminuria y proteinuria o macroalbuminuria.²¹

En poblaciones seleccionadas por la existencia de otros factores de riesgo, la albuminuria predijo también mayores probabilidades de daño CV. El estudio Syst - Eur Trial, en pacientes añosos con hipertensión sistólica aislada, observó que las muertes por enfermedad CV y los eventos cerebrales y cardíacos aumentaban sostenidamente con la presencia de albuminuria y con su magnitud.²¹

En el INSIGHT Trial se estudiaron pacientes hipertensos esenciales, tratados con una dihidropiridina de larga acción o un diurético para disminuir eventos CV y mortalidad. Los riesgos de muerte CV, de IAM, falla cardíaca y ataque cerebrovascular aumentaron con la elevación de la creatinina plasmática, la reducción del aclaramiento de creatinina y con la presencia de albuminuria, después de ajuste a otros factores de riesgo. El análisis halló, además, que la proteinuria disminuía el porcentaje de los pacientes que alcanzaban el objetivo terapéutico antihipertensivo. El mismo estudio (INSIGHT) demostró que la albuminuria representaba un riesgo CV muy poderoso, similar al riesgo asociado con un IAM o con elevaciones de la creatinina plasmática, e independiente de otros factores.²²

En el LIFE Study, sobre 8.206 pacientes entre 55 a 80 años con HA e HVI, se vio que las tasas de enfermedad y muerte CV aumentaban en forma continua con los

valores de albuminuria, ajustada a masa VI, score de riesgo Framingham y tratamientos recibidos. No se encontró un valor de albuminuria que señalara un umbral del riesgo CV, el que aumentaba ya con valores de albuminuria muy inferiores a los conocidos para pacientes diabéticos, coincidiendo con las tendencias encontradas en el estudio HOPE. La asociación entre eventos CV y albuminurias inferiores a microalbuminuria se confirmó en el Framingham Heart Study donde, en una muestra de individuos de 55 años de edad media, sin HA, sin diabetes y libres de daño CV, las albuminurias claramente más bajas que la microalbuminuria predijeron mayor riesgo de enfermedad y muerte CV. Esta observación refuerza la creciente evidencia contraria a considerar normal la excreción de albúmina menor de 30 mg/g creatininuria.^{21,22,23}

Los mecanismos que vinculan la excreción de albúmina con el daño CV no se conocen claramente. Se postula que la albuminuria refleja un defecto de la función endotelial sistémica (disfunción endotelial) que afecta distintos órganos y que inicia la aterogénesis. El factor más importante de la disfunción endotelial en la ERC es el exceso de ADMA, la que junto al alto estrés oxidativo deprime la síntesis endotelial de óxido nítrico y la capacidad de vasodilatación. En pacientes añosos con o sin diabetes mellitus, la microalbuminuria se asocia linealmente con defectos de la vasodilatación dependiente del endotelio, lo que apoya la hipótesis de que la baja disponibilidad de óxido nítrico es un importante eslabón entre la microalbuminuria y el daño CV. Por otra parte, la evidencia de que la reducción de la albuminuria con fármacos inhibidores de la angiotensina II (IECA) y antagonistas de receptores AT1 (ARA II) protege las funciones renal y cardíaca, refuerza la vinculación patogénica probable entre la albuminuria y el daño renal, y el daño CV.^{24,25,26}

Se ha visto que la prevalencia de la microalbuminuria y su vinculación con la cardiopatía isquémica varían según la etnia y el sexo: la asociación de microalbuminuria y mortalidad por cardiopatía isquémica es más fuerte en las mujeres europeas y en pacientes sudasiáticos; en cambio, en pacientes africanos no se encuentra asociación, aunque presentan mayor prevalencia de microalbuminuria. No habría, en cambio, diferencias étnicas en la influencia de la

albuminuria sobre la progresión de la ERC. Un análisis del estudio RENAAL ha mostrado que el nivel de la albuminuria al comienzo de los seguimientos es el factor más fuerte para predecir la progresión a la falla renal, y que la reducción de la albuminuria con losartán se asocia con menor riesgo de falla renal y es nefroprotector en todos los grupos étnicos.^{27,28,29}

3. MÉTODOS Y PROCESIMIENTOS

TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles para determinar los factores pronósticos de las complicaciones cardiovasculares de pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, en el Servicio de Nefrología del Hospital General Docente “Dr. Ernesto Guevara de la Serna” en el 2016.

MUESTRA, UNIDAD DE ANÁLISIS Y OBSERVACIÓN

La población de estudio estuvo constituida por los 86 pacientes diagnosticados con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis y de estos se tomó una muestra aleatoria simple para escoger a 25 pacientes que presentaron complicaciones y quedaron incluidos en el grupo de casos y los 50 pacientes del grupo control (se parearon dos controles por cada caso a través de las variables edad, lugar de residencia y color de la piel), para completar 75 personas incluidas en el estudio, todas mayores de 15 años.

DEFINICIÓN Y SELECCIÓN DE CASOS Y CONTROLES

Definición de casos:

Todo paciente mayor de 15 años diagnosticado con insuficiencia renal crónica con tratamiento en hemodiálisis en el Servicio de Nefrología del Hospital General Docente “Dr. Ernesto Guevara de la Serna”.

Selección de los casos:

Se tomaron para el estudio todos los pacientes con IRC en hemodiálisis que presentaron alguna complicación en el año 2016.

Criterios de Inclusión:

- El estudio se llevó a cabo sobre los casos prevalentes en el 2016.

- Pacientes con complicaciones en hemodiálisis.
- Pacientes mayores de 15 años.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que fallecieron en el período.
- Pacientes con enfermedades neoplásicas.
- Pacientes con hepatitis virales B o C.

Definición de controles:

Todo paciente mayor de 15 años diagnosticado con insuficiencia renal crónica con tratamiento en hemodiálisis en el Servicio de Nefrología del Hospital General Docente “Ernesto Guevara de la Serna”.

Selección de los controles:

Se tomaron para el estudio todos los pacientes con IRC en hemodiálisis que no presentaron alguna complicación en el año 2016.

Criterios de inclusión:

- Adultos mayores de 19 años.
- Sin signos de cualquier complicación.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que fallecieron en el período.
- Pacientes con enfermedades neoplásicas.
- Pacientes con hepatitis virales B o C.

Operacionalización de las variables

Variable dependiente:

Complicación cardiovascular en hemodiálisis: se establecieron las siguientes: arritmias, infarto agudo de miocardio, edema agudo de pulmón, hipotensión severa.

Variables independientes:

- Edad: Se consideró la edad en años cumplidos y se establecieron los siguientes grupos decenales: 30 – 39 años, 40 – 49 años, 50 – 59 años, 60 – 69 años, 70 – 79 años, 80 – 89 años.
- Lugar de Residencia: Urbana o Rural.
- Color de la Piel: Blanca, Negra o Mestiza.
- Hipertensión arterial: se consideró expuesto cuando se constataron antecedentes de la enfermedad.
- Diabetes mellitus: se consideró expuesto cuando se constataron antecedentes de la enfermedad.
- Glomerulopatía primaria: se consideró expuesto cuando se constataron antecedentes de la enfermedad.
- Cardiopatía isquémica: se consideró expuesto cuando se constataron antecedentes de la enfermedad.
- Nefroangiosclerosis: se consideró expuesto cuando se constataron antecedentes de la enfermedad.
- Lupus eritematoso diseminado: se consideró expuesto cuando se constataron antecedentes de la enfermedad.
- Tiempo en hemodiálisis: se consideró expuesto cuando se constataron más de 5 años.

ÉTICA:

Se tomaron en cuenta aspectos éticos como la no divulgación de información personal obtenida en las historias clínicas y la confidencialidad.

TÉCNICAS DE RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN:

Para la obtención de la información se revisaron las historias clínicas de los casos con IRC atendidos en el servicio de hemodiálisis. Además, a los casos y controles se les aplicó una ficha de obtención de datos, con el objetivo de obtener la información para construir una base de datos que permitió resumir la información lo más uniforme posible.

Para la selección de todas las variables del estudio se utilizaron los criterios de expertos en el tema y se incluyeron especialistas en Nefrología, Medicina Interna, Cardiología, Urología, Epidemiología, MGI y Bioestadística.

TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE LA INFORMACIÓN:

La información obtenida fue almacenada en una base de datos confeccionada mediante el Sistema Microsoft Access XP y para su procesamiento estadístico se importó para el Sistema Microsoft Excel XP ya que este permite realizar todos los cálculos necesarios. El procesamiento incluyó el cálculo de medidas descriptivas para variables cualitativas: frecuencias absolutas y porcentajes, así como para las cuantitativas: media y desviación estándar.

En la búsqueda influencias de un conjunto de factores de riesgo sobre la presencia de complicaciones en pacientes con insuficiencia renal crónica hemodializados, se realizó inicialmente un análisis univariado entre cada una de las variables explicativas o independientes y la variable de respuesta o dependiente (complicaciones de la hemodiálisis), mediante la prueba de independencia de Chi cuadrado de Mantel-Haenszel (X^2_{MH}) y su intervalo de confianza (IC) para un nivel de confianza del 95% y en caso de asociación significativa ($p < 0.05$) se incluyó en un análisis posterior a través de la Regresión Logística Múltiple.

Se estimaron los odd ratio (OR) para cada variable los que fueron interpretados. El análisis se realizó a través de tablas tetracóricas de la siguiente forma:

Exposición	Casos	Controles	Total
Expuestos	A	b	n ₁
No Expuestos	C	d	n ₀
Total	m ₁	m ₀	n

Para cada variable independiente se realizaron los siguientes cálculos:

Cálculo	Fórmula	Intervalo de Confianza (IC)
Chi al cuadrado de Mantel-Haenszel X^2_{MH}	$X^2_{MH} = \frac{(a*d-b*c)^2}{m_1 m_0 n_1}$	$\underline{X^2} - X^2 = \underline{X^2} (1 \pm Z_{1-\alpha/2} \sqrt{X^2})$
Odd ratio OR	$OR = \frac{a*d}{b*c}$	$\underline{OR} - OR = OR^{(1 \pm Z_{1-\alpha/2} \sqrt{X^2})}$

Para evaluar la correlación entre las variables independientes o explicativas y evitar una correlación excesiva entre las mismas, se evaluó la asociación a través de la prueba de Chi cuadrado, acompañada del coeficiente de correlación lineal de Pearson. Se estimó que existe correlación importante si el coeficiente calculado es mayor a 0.75.

CONTROL DE SEGOS

En todo estudio epidemiológico observacional existe la posibilidad de introducir errores que alteran la confiabilidad de los resultados, conduciendo a estimar incorrectamente el riesgo asociado a la exposición bajo estudio. La validez interna se basa en la rigurosa exclusión de los sesgos importantes que se presentan en cualquier etapa de la investigación. En este acápite se mencionan los errores sistemáticos más frecuentes y los elementos metodológicos que se tuvieron en cuenta para reducir al mínimo esta eventualidad.

Sesgo de selección: Este produce asociaciones falsas cuando la exposición bajo estudio se encuentra asociada diferencialmente con la probabilidad de ser seleccionado caso o control, para minimizarlo se realizó una correcta definición de casos y controles.

Sesgo de clasificación: Cuando se incluyen falsos positivos en el estudio se comete este tipo de sesgo, que se corrigió tomando solo los casos confirmados por criterios clínicos y de laboratorio.

Sesgo de memoria: Ocurre cuando los individuos informan sistemáticamente de manera incorrecta a cerca de la asociación de su interés condicionando sus respuestas. Para minimizarlo no se dio a conocer a las participantes la hipótesis en estudio y la información se obtuvo a través de la revisión de historias clínicas, esperamos que los problemas fuesen de igual magnitud para ambos grupos.

Sesgo de confusión: Se presenta por la existencia de un factor de confusión, de forma que la asociación resultante entre la exposición y la enfermedad esté significativamente alterada. Para reducir este efecto se realizó una amplia revisión bibliográfica del tema, tendiente a apoyar el diseño del estudio y se aplicó la Técnica de Regresión Logística Múltiple.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La tabla 2 muestra la media de edad en los grupos estudiados donde fue similar tanto en los casos como en los controles ya que este fue un criterio para el pareamiento de casos-controles, al ser de 48 años con una desviación estándar para el grupo de casos de ± 15 años y de 53 años para los controles con una desviación estándar de ± 16 años.

Tabla 2. Media de la edad de los casos y los controles. Servicio de Nefrología. Hospital General Docente “Dr. Ernesto Guevara de la Serna”. 2016.

Grupos	EDAD			
	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
Casos	47,84	14,59	33,25	62,43
Controles	52,53	15,49	37,05	68,02

Fuente: Historias Clínicas.

Esta media de edad se corresponde con lo descrito en la literatura revisada, donde el mayor número de casos se describe a partir de las cuartas y quintas décadas de la vida, como Collado y colaboradores en su estudio de 265 pacientes, donde el 68,3% eran varones, la edad media era de $60,7 \pm 16,17$ años.²¹

Castellanos y colaboradores en Holguín, en su estudio sobre enfermedad cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica al estudiar la edad, en el grupo de pacientes con IRC estadio IV, de 48 pacientes, 16 pacientes (33,3%) pertenecían a la franja etaria entre 41-50 años, 16 (33,3%) a la franja etaria >60 años, 12 pacientes (25%) entre 51 a 60 años y 4 pacientes (8,3%) entre 19 a 30 años; en el grupo de pacientes con IRC estadio V (en hemodiálisis), representado por 36 pacientes: 16 (44,4%) eran de la franja etaria entre 41-50 años, 8 (22,2%) entre 51 a 60 años, 8 (22,2%) >60 años y 4 (11,1%) entre 31 a 40 años ($p=0,30$).²²

Coresh y colaboradores en un estudio realizado en Estados Unidos al analizar la edad, se encontró que la mayoría tenían edades entre 41 a 60 años, sin existir diferencias significativas en relación con el estadio de la enfermedad ($\chi^2=0,56$;

p=0,45). A pesar que la IRC aumenta su incidencia con la edad.¹⁶ Este resultado se debió a que actualmente se considera un problema epidémico que afecta a pacientes en edades más jóvenes, reportado en diferentes estudios poblacionales.²⁴

Santos y colaboradores en un estudio de complicaciones cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis encontraron que en 63 pacientes en hemodiálisis predominaron el sexo masculino (54%) y las edades comprendidas entre los 50 y los 69 años (30.2% mujeres y 23.8% hombres) seguidas de los que superaron los 70 años.³⁰

Como se aprecia en la tabla 3 el 64% de los pacientes estudiados residen en zona urbana y el 36% en zona rural, con igual distribución en casos y controles; esta variable también fue utilizada en el pareamiento de casos-controles.

Tabla 3. Distribución de los casos y controles por lugar de residencia.

Residencia	Casos	%	Controles	%	Total	%
Urbana	16	64	32	64	48	64
Rural	9	36	18	36	27	36
Total	25	100	50	100	75	100

Fuente: Historias Clínicas.

No existen estudios realizados donde hayan analizado esta variable para la caracterización epidemiológica. Esta distribución se debe a que la mayoría de la población del territorio que se atiende en el servicio es predominantemente urbana.

Como se aprecia en la tabla 4 el 64% de los pacientes estudiados son blancos, el 24% negros y el 12% mestizo, con igual distribución en casos y controles; esta variable también fue utilizada en el pareamiento de casos-controles.

Tabla 4. Distribución del grupo estudiado según color de la piel.

Color de la piel	Casos	%	Controles	%	Total	%
Blanca	16	64	32	64	48	64
Negra	6	24	12	24	18	24
Mestiza	3	12	6	12	9	12
Total	25	100	50	100	75	100

Fuente: Historias Clínicas.

No hay evidencias en la literatura revisada que el color de la piel influya en la evolución de pacientes con insuficiencia renal crónica, la alta proporción de blancos está dada porque la población atendida en el territorio es predominantemente blanca.

En la tabla 5 se evidencia que la HTA fue más frecuente en los casos (20%) que en los controles (4%), evidenciando que constituyen un factor pronóstico para complicaciones de pacientes con IRC en hemodiálisis; con un χ^2 de 5,04, evidenciando la asociación estadística significativa, y una fuerza de asociación (OR) de padecer complicaciones 6 veces más los pacientes hipertensos en hemodiálisis, que los no hipertensos.

Tabla 5. Distribución del grupo estudiado según APP de hipertensión arterial.

APP	Casos	%	Controles	%	Total	%
Si	5	20.0	2	4.0	7	9.3
No	20	80.0	48	96.0	68	90.7
Total	25	100	50	100	75	100

χ^2 : 5.04 OR: 6.00 IC: 3.79 - 8.21 $p < 0,05$

Fuente: Historias Clínicas.

Collado y colaboradores evidenciaron en su estudio una elevada prevalencia de HTA en el 86,8% de los sujetos. Cuando se analizó la PA media semanal prediálisis, el 31,4% presentaba PA sistólica >140 mmHg, y el 3,8%, PA diastólica >90 mmHg. La presión de pulso fue >60 mmHg en el 42,3% de los casos. El 19,9% de los pacientes recibían tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), y el mismo porcentaje, tratamiento betabloqueante. En el subgrupo de pacientes con enfermedad coronaria, el tratamiento con IECA/ARA II fue del 13,7%, y el de betabloqueantes, del 35,3%. De la población global, el 26,8% recibía tratamiento antiagregante, y el 6,9%, tratamiento anticoagulante. De los que padecían enfermedad coronaria, recibía tratamiento antiagregante el 41,4% y anticoagulante el 10%.²¹

En otro estudio la presencia de hipertensión arterial no se asoció con la presencia de eventos, pero sí las cifras de presión arterial diastólica bajas. Tanto los valores altos como los bajos de presión arterial sistólica y diastólica se han asociado con la presencia de eventos cardiovasculares y mortalidad, lo que se traduce en que el control excesivo de los pacientes hipertensos conlleva un riesgo aumentado similar al que presentan aquellos con cifras elevadas.²⁵

En la tabla 6 se evidencia que el antecedente de Diabetes mellitus fue más frecuente en los casos (28%) que en los controles (10%), evidenciando que constituye un factor pronóstico de complicaciones en pacientes con IRC en hemodiálisis; con un Chi² de 4,02, demostrando la asociación estadística significativa, y una fuerza de asociación (OR) de padecer complicaciones 3,5 veces más los pacientes con IRC diabéticos que los no diabéticos.

Tabla 6. Distribución del grupo estudiado según APP de diabetes mellitus.

APP	Casos	%	Controles	%	Total	%
SI	7	28.0	5	10.0	12	16.0
NO	18	72.0	45	90.0	63	84.0
Total	25	100	50	100	75	100

Chi²: 4.02 OR: 3.50 IC: 1.29 - 5.71 p<0,05

Fuente: Historias Clínicas.

La diabetes mellitus es un factor de riesgo cardiovascular que por sí solo condiciona un riesgo aumentado de padecer eventos cardiovasculares, como reflejan nuestros datos.^{16,17} Sin embargo, aunque la proteinuria muestra una asociación con padecer eventos cardiovasculares, no hemos podido demostrar que sea un factor predictor independiente.²⁵ Esto se debe probablemente a que los diabéticos abarcan el mayor porcentaje de pacientes con índice albúmina/creatinina en orina superior a 1000 mg/g, lo que hace que en el ajuste multivariante incluyendo a diabéticos pierda su significación.¹⁸

El UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) estudió el riesgo de nefropatía y muerte CV asociado a los niveles de albuminuria en la diabetes 2. Se halló que a los diez años del diagnóstico de diabetes 25% de los pacientes

presentaba una ERC; las tasas de muerte aumentaron desde 0,7%/año en los diabéticos sin nefropatía a 2% en los que tenían albuminuria moderada, 3,5% en los casos con albuminuria severa y 12,1% cuando había insuficiencia renal. La mortalidad CV ocupó más de 60% de la mortalidad total.⁸

En otro estudio (IDNT Cohort), efectuado en una población de 1.715 pacientes hipertensos con diabetes 2 y ERC (albuminuria <900 mg/día, creatinina plasmática entre 1 y 3 mg/dl), los riesgos de IAM, falla cardíaca y ataque cerebrovascular aumentaron en relación con la magnitud de la albuminuria, en forma independiente de otros factores tradicionales de riesgo coronario.^{8,19}

También fuera de la diabetes la albuminuria se mostró asociada con alta incidencia de enfermedad y muerte CV. En la población general, Borch observó una duplicación del riesgo de cardiopatía isquémica cuando existía albuminuria, independiente de los factores de riesgo CV: sexo masculino, HA sistólica, tabaquismo, hipercolesterolemia, bajo HDL. En la población general el riesgo CV crece con los niveles de la albuminuria.¹⁸

En una población de más de 40.000 individuos, de los que 7,2% tenían albuminuria moderada, se vio que al duplicarse los valores de albuminuria el riesgo relativo de muerte CV aumentaba 29%, y el de muerte por otras causas 12%, ajustados a otros factores de riesgo. En ese estudio la mortalidad CV creció sostenidamente con el aumento de la excreción de albúmina dentro de la escala de albuminuria. Además se vio que valores bajos de excreción de albúmina, inferiores a la albuminuria y considerados normales, predijeron mayor mortalidad CV y no CV a tres años, cuando la albuminuria aumentaba de 4 a 10 mg/l.^{18,25}

Collado y colaboradores encontraron dentro de las etiologías más frecuentes de la insuficiencia renal fueron la vascular y la diabética, con un 17,7% de los casos cada una y el 26,8% de los pacientes tenían antecedentes de diabetes mellitus. Entre los pacientes diabéticos, recibía tratamiento antiagregante el 38% y anticoagulante el 7%.²¹

Pérez de José y colaboradores identificaron en su estudio un 19% de nefropatía diabética como causa de la IRC.²⁶

En la tabla 7 se evidencia que la glomerulopatía primaria fue más frecuente en los casos (32%) que en los controles (2%), evidenciando que constituye un factor pronóstico de complicaciones de pacientes con IRC en hemodiálisis; con un Chi² de 14,20, demostrando la asociación estadística significativa, y una fuerza de asociación (OR) de padecer complicaciones 23,06 veces más los pacientes con IRC por glomerulopatía primaria, que los que no la padecen.

Tabla 7. Distribución del grupo estudiado según APP de Glomerulopatía primaria.

APP	Casos	%	Controles	%	Total	%
SI	8	32.0	1	2.0	9	12.0
NO	17	68.0	49	98.0	66	88.0
Total	25	100	50	100	75	100

Chi²: 14.20 OR: 23.06 IC: 20.85 - 5.27 p<0,05

Fuente: Historias Clínicas.

Collado y colaboradores encontraron en su estudio un 17,4% de casos de glomerulopatía como etiología de la IRC; así como otras causas de origen renal poliquistosis renal en el 12,8%, nefropatía intersticial crónica en el 9,4%.²¹

Pérez de José y colaboradores encontraron que La causa más frecuente de insuficiencia renal en la cohorte de su estudio fue patología glomerular (29%, n = 29).²⁶

En la tabla 8 se evidencia que la cardiopatía fue más frecuente en los casos (4%) que en los controles (2%), pero no evidenció que constituye un factor pronóstico de complicaciones para pacientes con IRC en hemodiálisis; con un Chi² de 0,26, demostrando que no hay asociación estadística significativa, por lo que la fuerza de asociación (OR) en este caso se desprecia.

Collado y colaboradores encontraron en su estudio sobre factores de riesgo cardiovasculares de la IRC que el 44,9% de los pacientes presentaban patología

cardíaca. Así como al analizar la presencia de factores de riesgo cardiovasculares clásicos, el tabaquismo (activo y ex fumadores) estaba presente en el 41,5% de los casos (16,6 y 24,9%, respectivamente) y un 35,8% dislipidemia.²¹

Tabla 8. Distribución del grupo estudiado según APP de cardiopatía isquémica.

APP	Casos	%	Controles	%	Total	%
SI	1	4.0	1	2.0	2	2.7
NO	24	96.0	49	98.0	73	97.3
Total	25	100	50	100	75	100

Chi²: 0.26

OR: 2.04

IC: -0.17 - 4.25

p<0,05

Fuente: Historias Clínicas.

Dentro de los factores de riesgo clásicos, presentaba niveles de colesterol elevados (>200 mg/dl) el 12,9%, cLDL >100 mg/dl el 29,5%, cHDL <40 mg/dl el 43,5% y TG >150 mg/dl el 30,5%. Recibían tratamiento con estatinas el 24,1% de los pacientes, pero entre los que presentaban cLDL >100 mg/dl, únicamente lo recibían el 33,8%. En pacientes con diabetes mellitus y cLDL >100 mg/dl, recibían estatinas solo un 38,4%, y en aquellos con historia de ECV prevalente y cLDL >100 mg/dl, las recibían el 57,69%. La presencia de niveles elevados de los nuevos FRCV también era frecuente entre los pacientes. Los marcadores inflamatorios y de malnutrición, como la PCR (>0,8 mg/dl), se encontraban elevados en el 40,7% de los pacientes, IL-6 (>5 pg/ml) en el 82,3%, albumina (<40 g/l) en el 39,1%, fibrinógeno (>4,5 g/l) en el 43%, lipoproteína(a) (>30 mg/dl) en el 36%, troponina-I (>0,1 ng/ml) en el 6,3% y homocisteína (>15 mmol/l) en el 89,4%. El 23,2% presentaba niveles de hemoglobina <11 g/l y el 30,9% un producto Ca x P superiora 55 mg²/dl², con niveles de calcio y fósforo elevados en el 34,6 y el 65,6%, respectivamente, según criterios de las guías K/DOQI.²¹

Al valorar la prevalencia de ECV subclínica, se observa que el 74% de los pacientes con ecocardiograma presentaban HVI, y el 7,6%, una fracción de eyección <40%. De los pacientes con eco-Doppler carotídeo, el 25,3% presentaba un aumento del grosor íntima-media carotídeo (>0,9 mm).²¹

En el análisis univariante, los factores que se asociaron a ECV prevalente, fueron la edad, el índice de masa corporal, los antecedentes de HTA, la dislipemia y la diabetes mellitus, el tiempo previo en programa de HD, el índice de comorbilidad de Charlson, los niveles elevados de fibrinógeno y el BNP, el grosor del complejo íntima media carotídeo, la masa ventricular izquierda y la presión de pulso. Se asociaron negativamente a la prevalencia de ECV: los antecedentes de trasplante renal previo, la fracción de eyección cardíaca y los niveles menores de cLDL y fósforo.²¹

La incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) es más elevada en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC).²⁷ Investigaciones como la de Framingham demostraron una estrecha relación entre la IRC y la ECV:²⁸ el 25% de los pacientes con filtrado glomerular menor de 75 ml/ min tienen ECV y se incrementa a medida que disminuye la función renal,²⁹ siendo mayores las complicaciones en los estadios IV y V. Estudios epidemiológicos multicéntricos han demostrado su presencia en el 73% de los pacientes en hemodiálisis (HD),³¹ constituyendo la primera causa de muerte en estos pacientes,³² con más del 50% de mortalidad.³³

Las características clínicas difieren del resto de la población: sólo el 25% de los pacientes sufren angina inestable típica, el 33% durante la hemodiálisis sufren isquemia miocárdica silente. En estudios angiográficos, se ha demostrado que el 50% de los pacientes sufren enfermedad coronaria, elevándose al 75% cuando se asocia a diabetes mellitus.³⁴

Los monitoreos seriados con ecocardiografía encontraron, que 30 minutos después de iniciada la HD aparecen trastornos de la contractilidad miocárdica y reducción de la FE, pero nuestros pacientes fueron examinados los días interdialíticos. Por otro lado, se ha demostrado en los pacientes hemodializados, que el 41,8% con MCPD tienen una FE promedio de 60% y en los estudios de prevalencia de ECV en HD la FE promedio es del 56,44%. Además, los pacientes con MCPU conservan la FE a pesar de tener trastornos regionales de la contractilidad, pues la función circunferencial se mantiene conservada.^{35,36,37}

Varios estudios³⁸ con escaso número de pacientes que han usado monitorización electrocardiográfica durante la hemodiálisis han demostrado una prevalencia de isquemia miocárdica silente de aproximadamente el 33%, resultado que no coincide con la actual investigación.

En la tabla 9 se evidencia que la nefroangioesclerosis fue más frecuente en los controles (62%) que en los casos (24%), evidenciando que constituye un factor pronóstico para complicaciones en pacientes con IRC en hemodiálisis; con un Chi² de 9,63, se evidencia la asociación estadística significativa, pero no demuestra una fuerza de asociación significativa (OR= 0,19 < 1) por lo que la probabilidad de padecer complicaciones los pacientes con IRC es semejante para los que tienen el antecedente de nefroangioesclerosis como para los que no tienen este antecedente.

Tabla 9. Distribución del grupo estudiado según APP de nefroangioesclerosis.

APP	Casos	%	Controles	%	Total	%
SI	6	24.0	31	62.0	37	49.3
NO	19	76.0	19	38.0	38	50.7
Total	25	100	50	100	75	100

Chi²: 9.63 OR: 0.19 IC: -2.02 - 2.40 p<0,05

Fuente: Historias Clínicas.

En la bibliografía revisada no se encontraron estudios que abordasen la nefroangioesclerosis como causa de IRC o factor pronóstico de sus complicaciones cardiovasculares.

En la tabla 10 se evidencia que el antecedente de lupus eritematoso fue más frecuente en los casos (8%) que en los controles (1%), pero no evidenció que constituye un factor pronóstico de complicaciones en pacientes con IRC en hemodiálisis; con un Chi² de 1,56, demostrando asociación estadística no significativa, por lo que se desestima la fuerza de asociación (OR).

En la bibliografía revisada no se encontraron estudios que abordasen al lupus eritematoso diseminado como causa de IRC o factor pronóstico de sus complicaciones cardiovasculares.

Tabla 10. Distribución del grupo estudiado según APP de lupus eritematoso diseminado.

APP	Casos	%	Controles	%	Total	%
SI	2	8.0	1	2.0	3	4.0
NO	23	92.0	49	98.0	72	96.0
Total	25	100	50	100	75	100

Chi²: 1.56 OR: 4.26 IC: 2.05 - 6.47 p<0,05

Fuente: Historias Clínicas.

En la tabla 11 se evidencia que el tiempo en hemodiálisis de 5 o más años fue más frecuente en los casos (44%) que en los controles (24%), evidenciando que constituye un factor pronóstico para padecer complicaciones en pacientes con IRC; con un Chi² de 3,94, evidenciando la asociación estadística significativa, y una fuerza de asociación (OR) de padecer complicaciones 2,49 veces más los pacientes que llevan 5 o más años en hemodiálisis.

Tabla 11. Distribución del grupo estudiado según tiempo en hemodiálisis.

TIEMPO	Casos	%	Controles	%	Total	%
5 años y +	11	44.0	12	24.0	23	30.7
- de 5 años	14	56.0	38	76.0	52	69.3
Total	25	100	50	100	75	100

Chi²: 3.94 OR: 2.49 IC: 0.28 - 4.70 p<0,05

Fuente: Historias Clínicas.

El único estudio que abordó el tema del tiempo en hemodiálisis fue el de Collado y colaboradores quienes evidenciaron que el tiempo medio en programa de HD era de 60,85 ± 72,5 meses, aproximadamente 5 a 6 años.²¹

Después de haber analizado la correlación lineal de Pearson (Tabla 12) entre las variables estudiadas como factores pronósticos de complicaciones en pacientes con IRC en hemodiálisis, se estiman como factores pronósticos mayores: la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y permanecer en hemodiálisis 5 o más años y factores de riesgo menores: la glomerulopatía primaria, y la nefroangioesclerosis y no constituyen factores pronósticos de complicaciones la cardiopatía isquémica y el lupus eritematoso diseminado.

Tabla 12. Estimación del Coeficiente de Correlación lineal de Pearson de las variables estudiadas como factores pronósticos de la insuficiencia renal crónica, en pacientes en hemodiálisis atendidos en el Servicio de Nefrología, Hospital “Ernesto Guevara de la Serna”.

Factores pronósticos	C. C. L. Pearson
Hipertensión arterial	0.96
Diabetes Mellitus	0.92
5 o + años en hemodiálisis	0.87
Glomerulopatía primaria	0.79
Nefroangioesclerosis	0.18
Cardiopatía Isquémica	0
LES	0

Fuente: Historias Clínicas.

Los pacientes con IRC tienen más probabilidad de morir de evento cardiovascular que progresar a terapia de reemplazo renal. Cerca del 50% de los pacientes con estadio 4 de IRC murieron durante el período observacional una proporción superior a los demás estadios de disfunción renal, mientras que las probabilidades de terapia de reemplazo renal fueron casi nulas en todos los grupos, excepto en estadio 4. Esta elevada tasa de mortalidad llevó a buscar estrategias para disminuir eventos en esta población, a pesar de ello actualmente no se ha logrado una importante disminución en la incidencia de eventos cardiovasculares persiguiendo “factores de riesgo tradicionales” y es por ello que otras terapéuticas están siendo investigadas con el objetivo de normalizar los llamados actores de riesgo no-tradicionales”.³⁹

En síntesis, distintos estudios observacionales vinculan función renal y eventos cardiovasculares, lo que sugiere que la homocisteína podría, mediante mecanismos, aumentar la mortalidad cardiovascular en pacientes con IRC. Se requerirá de estudios de intervención para evaluar el beneficio de la reducción de la homocisteína plasmática para la profilaxis de eventos cardiovasculares.³⁹

Se han propuesto diferentes biomarcadores cardíacos, como son las troponinas o los péptidos natriuréticos, para detectar a aquellos pacientes con ERC con un riesgo cardiovascular aumentado. Se sabe que la elevación asintomática de estos marcadores condiciona un peor pronóstico cardiovascular y global a los pacientes

con ERC, lo que obedece a daño miocárdico silente y no al deterioro de la función renal por sí misma.^{40,41,42}

En los últimos años están apareciendo otros marcadores emergentes que se han asociado también con un riesgo cardiovascular aumentado, como por ejemplo el ácido úrico, las citocinas, las interleucinas o las adiponectinas. Dichos marcadores emergentes han mostrado su valor predictivo en numerosos estudios, pero, sin embargo, aún no están incluidos en la práctica clínica habitual. Por esta razón, los factores clásicos siguen siendo el pilar para estratificar el riesgo cardiovascular de los pacientes con ERC. Asimismo, diferentes factores intrínsecos de la propia enfermedad renal se asocian a mayor número de eventos, como la proteinuria, las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, la anemia o los desórdenes hidroelectrolíticos.^{43,44,45,46}

5. CONCLUSIONES

Las principales causas de la insuficiencia renal crónica en los pacientes hemodializados fueron la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la glomerulopatía primaria, la nefroangioesclerosis, la cardiopatía isquémica y el lupus eritematoso diseminado. Y constituyen factores pronósticos para complicaciones cardiovasculares de pacientes con IRC en hemodiálisis la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y llevar 5 o más años en hemodiálisis.

6. RECOMENDACIONES

Realizar estudios de cohortes donde se midan otros biomarcadores como factores pronósticos de complicaciones cardiovasculares en pacientes con IRC en hemodiálisis.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2364-73.
2. Wu CC, Liou HH, Su PF, Chang MY, Wang HH, Chen MJ, et al. Abdominal obesity is the most significant metabolic syndrome component predictive of cardiovascular events in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3689-95.
3. Tsai JP, Tsai CC, Liu HM, Lee CJ, Liou HH, Hsu BG. Hyperleptinaemia positively correlated with metabolic syndrome in hemodialysis. *Eur J Intern Med* 2011; 22(6):e105-9.
4. Al Saran K, Elsayed S, Sabry A, Hamada M. Obesity and metabolic syndrome in hemodialysis patients: single center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22 (6):1193-8.
5. Maoujoud O, Ahid S, Asseraji M, Bahadi A, Aatif T, Zajari Y, et al. Prevalence of metabolic syndrome in chronic haemodialysis patients in Morocco. *East Mediterr Health J* 2011; 17(1):56-61.
6. Bae EH, Lim SY, Cho KH, Choi JS, Kim CS, Park JW, et al. GFR and cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction: results from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(6):795-802.
7. Kondo T, Osugi S, Shimokata K, Honjo H, Okumura N, Matsudaira K, et al. Cardiovascular events increased at normal and high-normal blood pressure in young and middle-aged Japanese male smokers but not in nonsmokers. *J Hypertens* 2013; 31(2):263-70.
8. Robles NR, Felix FJ, Fernandez-Berges D, Perez-Castán JF, Zaro MJ, Lozano L, et al. Cross-sectional survey of the prevalence of reduced estimated glomerular filtration rate, albuminuria and cardiovascular risk in a native Spanish population. *J Nephrol* 2012 Oct 15:0.
9. Orozco R. Enfermedad cardiovascular (ECV) en la enfermedad renal crónica (ERC). *Rev. Med. Clin. CONDES*, 2015; 26 (2): 142-155.

10. U.S. Renal Data System. USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end stage renal disease in the United States. National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Disease.
11. Goldstein BA, Arce CM, Hlatky MA, et al. Trends in the incidence of atrial fibrillation in older patients initiating dialysis in the United States. *Circulation*. 2012; 126: 2293-2301.
12. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al, for the CKD Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073–2081.
13. Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al, for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011; 79:1341–1352.
14. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl*. 2013; 3:1-150.
15. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD: Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int*. 2003; 63:793-808.
16. Lou QL, Ouyang XJ, Gu LB, Mo YZ, Ma R, Nan J, et al. Chronic kidney disease and associated cardiovascular risk factors in chinese with type 2 diabetes. *Diabetes Metab J* 2012; 36(6):433-42.
17. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 157(9):601-10.
18. Barkoudah E, Skali H, Uno H, Solomon SD, Pfeffer MA. Mortality rates in trials of subjects with type 2 diabetes. *J Am Heart Assoc* 2012; 1(1):8-15.

19. Chrysant SG, Chrysant GS. Effectiveness of lowering blood pressure to prevent stroke versus to prevent coronary events. *Am J Cardiol* 2010; 106(6):825-9.
20. Chen CY, Yoshida A, Asakura M, Hasegawa T, Takahama H, Amaki M, et al. Serum blood urea nitrogen and plasma brain natriuretic Peptide and low diastolic blood pressure predict cardiovascular morbidity and mortality following discharge in acute decompensated heart failure patients. *Circ J* 2012; 76 (10):2372-9.
21. Collado Nieto S, Coll E, Deulofeu R, Guerrero L, Pons M, Cruzado J M, de la Torre B, et al. Prevalencia de enfermedad cardiovascular en la uremia y relevancia de los factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología (Madr.)* [en internet] v.30 n.3 Madrid 2010 [citado 21 feb 2017] disponible en: <http://scielo.isciii.es/scieloOrg/php/articleXML.php?pid=S0211-69952010000300012&lang=es>
22. Castellanos Heredia J E, Morales Jiménez E, Mayo Salazar A, Páez Quevedo S. Enfermedad cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica estadios IV y V. *Insuf Card* 2014 [internet]; 9 (3):105-111 [citado 21 feb 2017] Disponible en: <http://www.insuficienciacardiaca.org>
23. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States 2008. *Nefrología* 28 (2): 14-15.
24. Heras M, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Guerrero MT, Molina A, Rodríguez MA et al. Elderly patients with chronic kidney disease: outcomes after 5 years of follow-up. *Nefrología* 2012; 32(3):300-5.
25. Quiroga B, Verdalles U, Reque J, García de Vinuesa S, Goicoechea M, Luño J. Eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica (estadios I a IV). *Nefrología (Madr.)* [internet] vol.33 no.4 Cantabria 2013 [citado 21 feb 2017] disponible en: <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.May.11895>
26. Pérez de José A, Verdalles-Guzmán U, Abad S, Vega A, Reque J, Panizo N, et al. El síndrome metabólico se asocia con eventos cardiovasculares en

hemodiálisis. *Nefrología (Madr.)* [internet] vol.34 no.1 Santander 2014 [citado 21 feb 2017] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Oct.12092>

27. Afsar B, Turkmen K, Covic A, Kanbay M. An update on coronary artery disease and chronic kidney disease. *Int J Nephrol* 2014; 2014: 767424.
28. Amann K, Wanner C, Ritz E. Cross-talk between the kidney and the cardiovascular system. *J Am Soc. Nephrol* 2006; 17(8): 2112-2119.
29. Yamamoto R, Kanazawa A, Shimizut, Hiroset, Tanakay, Kawamori R et al. Association between atherosclerosis and newly classified chronic kidney disease stage for Japanese patients with type 2 Diabetes. *Res clin Pract* 2009; 84(1): 39-45.
30. Santos Y, Ramos E, Trujillo R, Gutiérrez R, Martínez YN, Ramírez LC. Complicaciones cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. *Acta Médica del Centro* 2016; 10 (2): 23-30.
31. De Francisco AL, Kim J, Anker SD, Belozeroff V, Canaud B, Chazot C et al. An epidemiological study of hemodialysis patients based on the European Fresenius Medical Care hemodialysis network: results of the ARO study. *Nephron Clin Pract* 2011; 118(2): 143-54.
32. Whalley GA, Marwick TH, Doughty RN, Cooper BA, Johnson DW, Pilmore A, et al. Effect of early initiation of dialysis on cardiac structure and function: results from the echo substudy of the IDEAL trial. *Am J Kidney Dis* 2013; 61(2):262-70.
33. Winkler K, Hoffmann MM, Krane V, März W, Drechsler C, Warmer C. Apolipoprotein E genotype predicts cardiovascular endpoints in dialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2010; 208(1):197-202.
34. An S, De Vriese, Stefaan J. Vandecasteele, Barbara Van den Bergh, Frank W. De Geeter. Should we screen for coronary artery disease in asymptomatic chronic dialysis patients? *Kidney International* 2012; 81(2):143-151.
35. Selby NM, Burton JO, Chesterton LJ, McIntyre CW. Dialysis induced regional left ventricular dysfunction is ameliorated by cooling the dialysate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(6): 1216-25.

36. Genovesi S, Rossi E, Nava M, Riva H, De Franceschi S, Fabbrini P et al. A case series of chronic haemodialysis patients: mortality, sudden death, and QT interval. *Europace* 2013; 15(7):1025-33.
37. Altekin RE, Kucuk M, Yanikoglu A, Karakas MS, Er A, Ozel D et al. Evaluation of the left ventricular regional function using two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with end-stage renal disease with preserved left ventricular ejection fraction. *Acta Cardiol* 2012; 67(6):681-91.
38. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* [Internet]. 2012 [citado 21 Nov 2015]; 380 (9844):807-814. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22717317>
39. Flores Allende G A, Pérez H A, García N A. Prevención de eventos cardiovasculares en la insuficiencia renal crónica. Factores de riesgo no tradicionales. *Rev Fed Arg Cardiol.* [internet] 2011; 40 (4): 335-342 [citado 21 feb 2017] Disponible en: www.fac.org.ar
40. Quiroga B, Goicoechea M, García de Vinuesa S, Verde E, Verdalles U, Yuste C, et al. Cardiac markers in different degrees of chronic kidney disease: influence of inflammation and previous heart disease. *Med Clin (Barc)* 2012; 139(3):98-102.
41. Scotece M, Conde J, Gómez R, López V, Pino J, González A, et al. Role of adipokines in atherosclerosis: interferences with cardiovascular complications in rheumatic diseases. *Mediators Inflamm*; 2012:125458.
42. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359(17):1811-21.
43. Goicoechea M, Quiroga B, García de Vinuesa S, Verdalles U, Reque J, Panizo N, et al. Intraindividual interleukin-6 variations on the cardiovascular prognosis of patients with chronic renal disease. *Ren Fail* 2012; 34(8):1002-9.

44. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(8):1388-93.
45. Singh AK, Kari JA. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22(2):198-203.
46. Weir MR. Recognizing the link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Am J Manag Care* 2011; 17 Suppl 15:S396-402.