

Episodios cardiovasculares en pacientes con insuficiencia renal oculta detectada mediante fórmulas de filtrado glomerular

Juan Ignacio Calvo Hueros^a, Cristina Gómez Jiménez^a, Lourdes Cañón Barroso^a, María Victoria Martín Hidalgo-Barquero^b, Nicolás Roberto Robles Pérez de Monteoliva^b y Francisco Buitrago Ramírez^a

Objetivo. Valorar la relación entre morbimortalidad cardiovascular y presencia de insuficiencia renal oculta en pacientes de 35-74 años de edad seguidos durante 10 años.

Diseño. Estudio observacional, longitudinal, de una cohorte retrospectiva.

Emplazamiento. Atención primaria, centro de salud.

Participantes. Un total de 875 pacientes (media, 55,6 años; 57,4%, mujeres) sin evidencia de enfermedad cardiovascular.

Resultados y mediciones principales. El filtrado glomerular se estimó mediante las fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD abreviada, derivada del estudio Modification of Diet in Renal Disease. Se consideró insuficiencia renal oculta la presencia de un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min con cifras normales de creatinina. Un 11,2% de la población tenía insuficiencia renal oculta usando la fórmula de Cockcroft-Gault y un 12,0% según MDRD. Un 16,3% de los pacientes con insuficiencia renal oculta en la fórmula de Cockcroft-Gault presentaron acontecimientos coronarios (RR = 1,8; IC del 95%, 1,1-2,9; $p < 0,05$). El porcentaje fue del 16,2% (RR = 1,9; IC del 95%, 1,2-3,1; $p < 0,05$) cuando el filtrado glomerular se estimó con MDRD. En el análisis de regresión logística se observó que la edad, el sexo varón, el tabaquismo, la diabetes y la presión arterial diastólica fueron las variables predictoras de episodios cardiovasculares en los modelos finales, correspondiendo al tabaquismo las mayores *odds ratio* (OR). La presencia de insuficiencia renal oculta no alcanzó significación estadística cuando la definición se realizó con la fórmula de Cockcroft-Gault (OR = 1,21; IC del 95%, 0,64-2,28; $p = 0,566$) o con la de MDRD (OR = 1,64; IC del 95%, 0,77-3,48; $p = 0,200$).

Conclusiones. En pacientes de 35-74 años existe una alta prevalencia de insuficiencia renal oculta, pero esta entidad no se comporta como un predictor independiente de episodios cardiovasculares.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Insuficiencia renal. Filtrado glomerular. Factores de riesgo. Mortalidad cardiovascular.

CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH HIDDEN RENAL FAILURE DETECTED BY EQUATIONS OF GLOMERULAR FILTRATION

Objective. The objective of this work was to value the relationship between cardiovascular disease and presence of hidden renal failure in patients between 35 and 74 years followed up for 10 years.

Design. Observational, longitudinal, retrospective study of a cohort of patients.

Setting. Primary care health centre.

Participants. We studied 875 patients (average age, 55.6 years, with 57.4% women) without evidence of cardiovascular disease, cared for in an urban primary health centre.

Measurements and main results. Glomerular filtration was estimated using Cockcroft-Gault and simplified MDRD equations. Hidden renal failure was considered if the glomerular filtration was <60 mL/min with a normal serum creatinine concentration. Using the Cockcroft-Gault equation 11.2% of study population had hidden renal failure and 12% when using MDRD, and 16.3% of patients with hidden renal failure using Cockcroft-Gault equation had coronary events. The relative risk in this group was 1.8 (95% confidence interval [CI], 1.1-2.9; $P < .05$). The percentage of coronary events was 16.2% when glomerular filtration was estimated by MDRD (relative risk, 1.9; 95% CI, 1.2-3.1; $P < .05$). Binary logistic regression analysis showed that age, male sex, smoking, diabetes, and diastolic pressure were the predicting variables of cardiovascular events, the highest odds ratio corresponding to the smoking population. The presence of hidden renal failure was not statistically significant using either Cockcroft (*odds ratio*, 1.21; 95% CI, 0.64-2.28; $P = .566$) or MDRD (*odds ratio*, 1.64; 95% CI, 0.77-3.48; $P = .200$).

Conclusions. The prevalence of occult renal dysfunction in the 35-74 years population is high, but it does not behave as an independent cardiovascular risk factor.

Key words: Chronic kidney disease. Renal insufficiency. Glomerular filtration. Risk factors. Cardiovascular mortality.

^aCentro de Salud Universitario La Paz. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio Extremeño de Salud. Badajoz. España.

^bServicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Infanta Cristina. Servicio Extremeño de Salud. Badajoz. España.

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

Manuscrito recibido el 28-12-2007.
Manuscrito aceptado para su publicación el 21-4-2008.

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) representa un importante problema de salud pública, tanto por su elevada prevalencia y morbimortalidad cardiovascular en sus estadios más avanzados como por los costes económicos y sociales que conlleva su padecimiento. La prevalencia de ERC en población general oscila entre el 8 y el 13%^{1,2} y alcanza cifras del 31-49% en la población de edades comprendidas entre 65 y 93 años³. Diferentes estudios^{4,5} han señalado que la ERC constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente, y que la mortalidad cardiovascular se encuentra elevada en pacientes con enfermedad renal leve y moderada⁵⁻¹⁰. También se ha observado una relación gradual e independiente entre la reducción del filtrado glomerular (FG) y el riesgo de muerte, de episodios cardiovasculares y de hospitalización en pacientes con síndromes coronarios agudos, y se ha observado que llega a duplicarse la tasa de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con ERC moderada (aclaramiento de creatinina entre 60 y 30 ml/min) y casi a cuadruplicarse en pacientes con enfermedad renal avanzada^{11,12}. Estos datos justifican que el último informe del Joint National Committee¹³ incluya a la ERC como un factor mayor de riesgo cardiovascular y recomiende valorar la función renal para una correcta estimación del riesgo cardiovascular y definición de los objetivos terapéuticos en los pacientes hipertensos. Sin embargo, en el NHANES-I¹⁴ no se encontró una asociación significativa entre un FG estimado de 60-30 ml/min y el riesgo de muerte de cualquier causa ni con la muerte de origen cardiovascular. Tampoco en un seguimiento de la cohorte de Framingham se encontró asociación alguna entre un valor elevado de creatinina plasmática y el riesgo de acontecimientos cardiovasculares¹⁵.

La determinación de la creatinina plasmática constituye el método sistemático de valoración de la función renal, pero es un pobre predictor de la tasa de FG, sobre todo en personas de edad avanzada y especialmente en mujeres. A efectos prácticos, el aclaramiento de creatinina se utiliza como un equivalente de la tasa de FG y habitualmente es estimado, sin necesidad de recoger la orina de 24 horas, con fórmulas como la de Cockcroft-Gault¹⁶ o la MDRD¹⁷ abreviada, derivada del estudio Modification of Diet in Renal Disease.

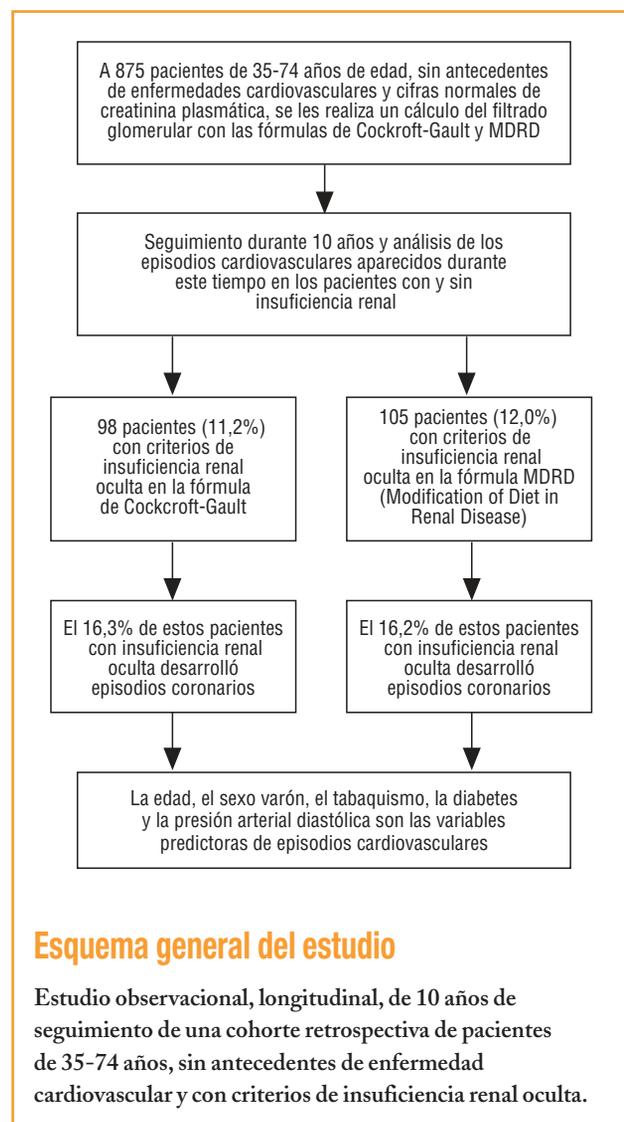
En la actualidad se aceptan 5 estadios en la ERC^{18,19}, y se aplica el término de insuficiencia renal (IR) cuando el FG estimado es menor de 60 ml/min (pacientes con ERC en estadios 3-5)²⁰.

El término ERC oculta se emplea para referirse a aquellos pacientes con ERC y cifras normales de creatinina plasmática. Estos pacientes constituyen un grupo prioritario en la prevención de la morbimortalidad asociada con la IR, y se acepta que cuanto más temprana sea la intervención

terapéutica menor será el riesgo de progresión de la enfermedad renal y la morbimortalidad cardiovascular asociada a la IR avanzada²¹. Aunque existe un amplio consenso en la aceptación de la IR avanzada como un importante factor de riesgo cardiovascular, no lo hay respecto a si la presencia de ERC oculta moderada, definida mediante fórmulas de estimación del FG, se comporta también como otro factor de riesgo y se asocia con una mayor morbimortalidad cardiovascular. Este trabajo se ha diseñado con el objetivo de valorar la relación entre morbimortalidad cardiovascular y presencia de IR oculta en pacientes de 35-74 años de edad seguidos durante 10 años.

Métodos

Se incluyeron en el estudio los pacientes de edades comprendidas entre 35 y 74 años, sin antecedentes conocidos de cardiopatía isquémica ni de otras enfermedades cardiovasculares y con registro



en su historia clínica, entre el 1-1-1990 y el 31-12-1994, de las variables necesarias para la estimación del FG en la fórmula de Cockcroft-Gault¹⁶ y MDRD¹⁷. En total se incluyeron 875 de una cohorte de 1.011 pacientes (8,6% de la población de 35 a 74 años asignada al centro de salud). Se excluyeron 136 pacientes que no tenían en su historia clínica los datos necesarios para la estimación del FG según las ecuaciones anteriormente mencionadas. Para cada paciente se recogieron los valores más cercanos al inicio del estudio de las siguientes variables: cifras de presión arterial sistólica/diastólica (PAS/PAD), colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), triglicéridos, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), glucemia e índice de masa corporal (IMC). También se recogieron las variables tabaquismo actual, consumo de fármacos hipolipemiantes y consumo de fármacos antihipertensivos al inicio del estudio.

La ERC se clasificó en 5 estadios^{18,19}, aplicándose el término IR oculta cuando el FG estimado fue menor de 60 ml/min (ERC en estadios 3-5)²⁰ en varones con cifras de creatinina plasmática inferiores a 1,4 mg/dl e inferiores a 1,3 mg/dl en mujeres²².

El período de seguimiento fue de 10 años. Los acontecimientos cardiovasculares investigados fueron los episodios coronarios (infarto agudo de miocardio y angina objetivada), los accidentes cerebrovasculares y la muerte de causa cardiovascular (coronaria, cerebrovascular o por otras causas cardiovasculares). La estrategia de aceptación y búsqueda de los episodios cardiovasculares, así como otros aspectos del estudio, se han publicado previamente²³.

Análisis estadístico

El análisis y tratamiento de datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 12.0 para Windows, el entorno R (versión 2.5.0) y el programa Epi Dat 3.1. Para el análisis descriptivo univariante los parámetros que se utilizaron como representativos de la muestra fueron: media, desviación típica, frecuencias observadas y proporciones en distribuciones normales, así como la mediana y los cuartiles 1 y 3 en distribuciones no normales. La normalidad de las variables se comprobó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y diagramas de normalidad, estudiándose la homocedasticidad mediante la prueba de Levene. En el análisis bivariente de distribuciones normales se empleó la prueba de la t para muestras independientes en el caso de variables cuantitativas y la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher en el caso de variables categóricas. En el estudio bivariente de las variables sin distribución normal se utilizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. El análisis multivariante se realizó mediante un modelo de regresión logística binaria, introduciéndose todas las variables que fueron clínica o estadísticamente significativas en el análisis bivariente. Se consideró como nivel de significación una $p < 0,05$

como medida de riesgo la *odds ratio* (OR), con su correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95%.

Para el estudio de la supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y el estadístico de rangos logarítmicos (*log-rank*) para comparación de curvas, analizando previamente la proporcionalidad de los riesgos mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados

Un 12,0% de la población (105 pacientes) reunía criterios de IR oculta en la fórmula MDRD (el 3,5% de los varones y el 18,3% de las mujeres) y un 11,2% en la ecuación de Cockcroft-Gault (el 5,1% de los varones y el 15,7% de las mujeres). Todos los pacientes clasificados como afectados de IR con la fórmula MDRD (tabla 1) y con la de Cockcroft-Gault se encontraban en la categoría de ERC estadio 3 (FG entre 59 y 30 ml/min) y tenían más edad, había un predominio de mujeres y presentaban mayores cifras de creatinina, PAS, mayor porcentaje de tratamiento antihipertensivo e hipolipemiante y una menor prevalencia de tabaquismo. También se encontró un mayor porcentaje de episodios coronarios y cardiovasculares en los pacientes con IR oculta. Un 16,2% de los pacientes con IR oculta en la fórmula MDRD presentaron acontecimientos coronarios frente al 9,0% de los que tenían un FG ≥ 60 ml/min en dicha ecuación (RR = 1,9; IC del 95%, 1,2-3,1; $p < 0,05$; tabla 1).

TABLA 1

	Total (n = 875)	ERC (n = 105)	Sin ERC (n = 770)	p
Edad (años)	55,6 (9,9)	64,6 (6,7)	54,4 (9,7)	< 0,001
Filtrado glomerular (ml/min)	74,5 (13,4)	55,7 (3,4)	77,1 (12,1)	< 0,001
Varones	373 (42,6%)	13 (12,4%)	360 (46,8%)	< 0,001
PAS (mmHg)	141,6 (20,8)	149,7 (21,0)	140,5 (20,6)	< 0,001
PAD (mmHg)	85,4 (11,3)	86,4 (11,5)	85,3 (11,3)	0,347
Hipertensos	695 (79,4%)	94 (89,5%)	601 (78,1%)	< 0,01
Colesterol total (mg/dl)	242,6 (40,7)	247,6 (41,0)	241,9 (40,6)	0,179
cHDL (mg/dl)	51,5 (15,1)	53,1 (14,7)	51,3 (15,1)	0,228
Triglicéridos (mg/dl)	117,0 (85,0-162,0)	119,0 (87,8-156,5)	117,0 (84,0-162,8)	0,617
Glucemia (mg/dl)	116,4 (39,9)	122,8 (40,9)	115,6 (39,8)	0,088
Creatinina (mg/dl)	0,967 (0,115)	1,096 (0,099)	0,949 (0,153)	< 0,001
IMC	28,6 (4,4)	29,9 (4,7)	28,5 (4,4)	< 0,01
Diabéticos	206 (23,5%)	33 (31,4%)	173 (22,5%)	< 0,05
Fumadores	212 (24,2%)	11 (10,5%)	201 (26,1%)	< 0,001
Fármacos antihipertensivos	346 (39,5%)	66 (62,9%)	280 (36,4%)	< 0,001
Fármacos hipolipemiantes	172 (19,7%)	32 (30,5%)	140 (18,2%)	< 0,01
Episodios coronarios	86 (9,8%)	17 (16,2%)	69 (9,0%)	< 0,05
Episodios cerebrales	34 (3,9%)	7 (6,7%)	27 (3,5%)	0,171
Episodios cardiovasculares	110 (12,6%)	22 (21,0%)	88 (11,4%)	< 0,01
Muertes cardiovasculares	24 (2,7%)	4 (3,8%)	20 (2,6%)	0,518
Muertes totales	61 (7,0%)	10 (9,5%)	51 (6,6%)	0,273

Los valores se expresan como media (desviación estándar) o número de pacientes (porcentaje) en distribuciones normales, y mediana (cuartil 1-cuartil 3) en distribuciones no normales (triglicéridos).
cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; ERC: enfermedad renal crónica; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Cuando la estimación de la función renal se llevó a cabo mediante la fórmula de Cockcroft-Gault, el porcentaje de episodios coronarios fue del 16,3% en los pacientes con IR oculta frente al 9,0% de episodios en pacientes sin IR (RR = 1,8; IC del 95%, 1,1-2,9; p < 0,05). En cuanto a los acontecimientos cardiovasculares, las cifras fueron del 18,4 frente al 11,8% (RR = 1,6; IC del 95%, 0,98-2,51; p = 0,66) en pacientes con estimación de la función renal mediante fórmula de Cockcroft-Gault y del 21,0 frente al 11,4% (RR = 1,8; IC del 95%, 1,2-2,8; p < 0,01) cuando se utilizó MDRD (tabla 1). Los pacientes con episodios coronarios tenían más edad, había un predominio de varones y tenían mayores cifras de PAS, PAD, glucemia, creatinina, diabetes, tabaquismo y toma de antihipertensivos, así como una mayor prevalencia de IR oculta, tanto estimada con la fórmula de Cockcroft-Gault como con la MDRD (tabla 2).

Los pacientes con episodios cardiovasculares también tenían más edad y había una mayor proporción de varones, así como mayores cifras de PAS, PAD, glucemia, creatinina, índice de masa corporal y mayor prevalencia de diabetes, tabaquismo e IR oculta detectada mediante MDRD.

Las curvas de supervivencia, en el modelo de Kaplan-Meier, revelaron una mayor probabilidad de episodios cardiovasculares durante el seguimiento en los pacientes con FG inferior a 60 ml/min en la fórmula de Cockcroft-Gault y una mayor probabilidad de acontecimientos, tanto coronarios como cardiovasculares, en pacientes con FG estimado inferior a 60 ml/min en MDRD (fig. 1).

En el análisis multivariante mediante regresión logística se consideró como variable dependiente la presencia de episodios cardiovasculares. El diagnóstico de IR oculta se llevó a cabo mediante la fórmula MDRD (tabla 3) o de Cockcroft-Gault (tabla 4). En ambos modelos se observó que la edad, el sexo varón, el tabaquismo, la diabetes y la PAD fueron las variables predictoras de episodios cardiovasculares en el modelo final, correspondiendo al tabaquismo las mayores *odds ratio*. La presencia de IR oculta no alcanzó significación estadística cuando la definición se realizó con la fórmula de Cockcroft-Gault (OR = 1,21; IC del 95%, 0,64-2,28; p = 0,566) o con la de MDRD (OR = 1,64; IC del 95%, 0,77-3,48; p = 0,200).

Discusión

La prevalencia de IR oculta detectada en nuestra población (el 11,2% con la fórmula de Cockcroft-Gault y el 12,0% con la MDRD) es similar a la referida en otros estudios de nuestro ámbito^{2,24,25} y de otros países²⁶. También la mayor prevalencia de ERC oculta en las mujeres se ha confirmado en diferentes estudios^{24,25}. Todos los pacientes con ERC oculta de nuestra cohorte pertenecían al estadio 3, esto es, tenían un FG estimado por cualquiera de las fórmulas comprendido entre 59 y 30 ml/min y, por tanto, serían pacientes a quienes clásicamente se les aplica el término de IR²⁰. Estos resultados son lógicos si se tiene en cuenta que nuestro

objetivo era valorar la repercusión cardiovascular de la ERC oculta, es decir, de la ERC que no es detectable clínicamente ni tampoco por elevaciones de creatinina plasmática. Las fases más avanzadas de la ERC (estadios 4 y 5, con FG < 30 y < 15 ml/min, respectivamente) se acompañan de un incremento de la creatinina plasmática por encima de los valores considerados normales y, por tanto, no son pacientes representados en nuestra cohorte. La prevalencia encontrada de IR oculta justifica la necesidad de su detección, ya que cuanto más temprana sea la intervención terapéutica, menor será el riesgo de progresión de la ERC y la morbilidad cardiovascular asociada²¹. La identificación temprana de estos pacientes con IR oculta permite realizar tratamientos que limitan la progresión de las lesiones renales, evitar fármacos que alteren la función renal y actuar

TABLA 2

	Total (n = 875)	Sin episodios (n = 789)	Con episodios (n = 86)	p
Edad (años)	55,6 (9,9)	55,0 (9,9)	60,8 (8,7)	< 0,001
Varones	373 (42,6%)	322 (40,8%)	51 (59,3%)	< 0,001
PAS (mmHg)	141,6 (20,8)	140,6 (20,5)	150,9 (21,9)	< 0,001
PAD (mmHg)	85,4 (11,3)	85,1 (11,0)	89,0 (13,6)	< 0,01
Hipertensos	695 (79,4%)	619 (78,5%)	76 (88,4%)	< 0,05
Colesterol total (mg/dl)	242,6 (40,7)	243,1 (40,5)	237,6 (42,0)	0,233
cHDL (mg/dl)	51,5 (15,1)	51,8 (15,4)	49,0 (11,0)	< 0,05
Triglicéridos (mg/dl)	117,0 (85,0-162,0)	116,0 (84,0-162,0)	124,0 (96,5-164,0)	0,228
Glucemia (mg/dl)	116,4 (39,9)	115,2 (39,5)	127,4 (42,1)	< 0,05
Creatinina (mg/dl)	0,967 (0,115)	0,963 (0,153)	1,005 (0,164)	< 0,05
IMC	28,6 (4,4)	28,6 (4,4)	29,3 (4,6)	0,127
Diabéticos	206 (23,5%)	174 (22,1%)	32 (37,2%)	< 0,01
Fumadores	212 (24,2%)	179 (22,7%)	33 (38,4%)	< 0,001
Fármacos antihipertensivos	346 (39,5%)	295 (37,4%)	51 (59,3%)	< 0,001
Fármacos hipolipemiantes	172 (19,7%)	156 (19,8%)	16 (18,6%)	0,403
Pacientes con FG según fórmula de Cockcroft-Gault < 60 ml/min	98 (11,2%)	82 (10,4%)	16 (18,6%)	< 0,05
Pacientes con FG según fórmula MDRD < 60 ml/min	105 (12,0%)	88 (11,2%)	17 (19,8%)	< 0,05

Los valores se expresan como media (desviación estándar) o número de pacientes (porcentaje) en distribuciones normales, y mediana (cuartil 1-cuartil 3) en distribuciones no normales (triglicéridos).
cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; IMC: índice de masa corporal; MDRD: fórmula abreviada del estudio Modification Diet of Renal Disease; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

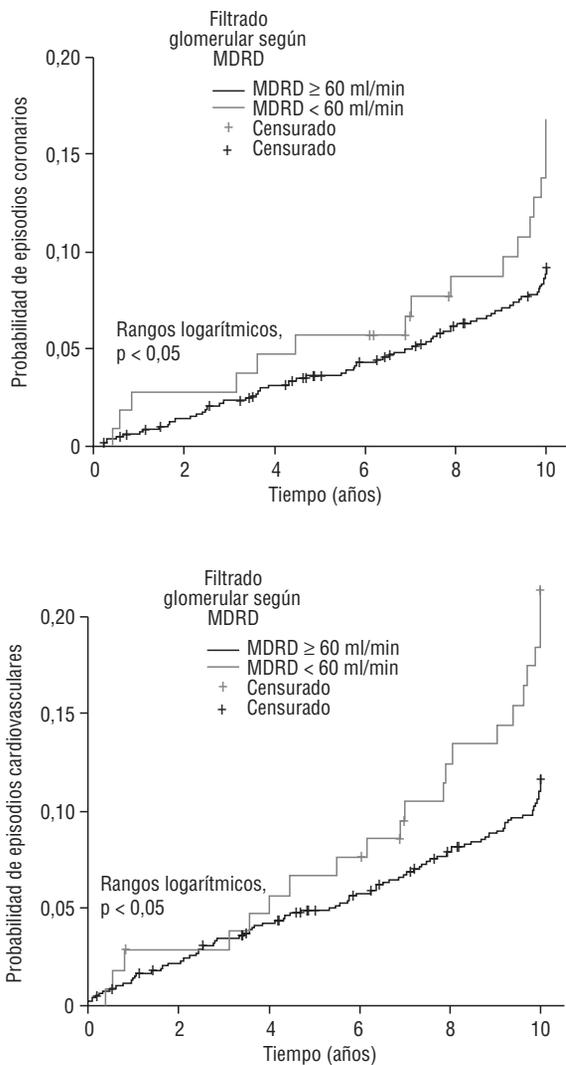


FIGURA
1

sobre los factores de riesgo que contribuyen al aumento de la morbimortalidad cardiovascular en estos pacientes²⁰.

Los pacientes con ERC presentan múltiples factores de riesgo cardiovascular asociados que originan o contribuyen al deterioro de la función renal. Las complicaciones cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en estos pacientes, la mayoría de los cuales fallece por episodios de tipo cardiovascular y no en un contexto urémico. De hecho, en los últimos años han aumentado las evidencias que confirman la relación continua entre el deterioro de la función renal y el riesgo cardiovascular, sobre todo a medida que la IR progresa²⁷⁻³⁰. Esta relación entre deterioro de la función renal y morbimortalidad cardiovascular también es más constante en pacientes con enfermedad cardiovascular pre-

TABLA
3 Variables predictoras de episodios cardiovasculares en el análisis multivariante mediante regresión logística y estimación de la función renal con la fórmula MDRD

	Odds ratio	IC del 95% para odds ratio	p
Edad	1,08	1,05-1,11	< 0,001
Sexo (varón)	2,08	1,08-4,00	< 0,05
Fumador	2,22	1,31-3,78	< 0,01
Diabetes	2,04	1,30-3,20	< 0,01
PAD	1,04	1,02-1,05	< 0,001

IC: intervalo de confianza; MDRD: fórmula abreviada del estudio Modification Diet of Renal Disease; PAD: presión arterial diastólica.

TABLA
4 Variables predictoras de episodios cardiovasculares en el análisis multivariante mediante regresión logística y estimación de la función renal con la ecuación de Cockcroft-Gault

	Odds ratio	IC del 95% para odds ratio	p
Edad	1,08	1,04-1,11	< 0,001
Sexo (varón)	1,73	1,07-2,79	< 0,05
Fumador	2,25	1,33-3,83	< 0,01
Diabetes	2,05	1,31- 3,21	< 0,01
PAD	1,04	1,02-1,06	< 0,01

IC: intervalo de confianza; PAD: presión arterial diastólica.

via^{4,11,12,31} o en pacientes con alto riesgo cardiovascular^{4,5,32-36}. Por ejemplo, una creatinina plasmática mayor de 1,3 mg/dl y un FG inferior a 60 ml/min son fuertes predictores de episodios cardiovasculares y muerte en pacientes hipertensos^{32,33,37}. En pacientes mayores de 55 años, con diabetes o enfermedad cardiovascular previa y con otros factores de riesgo cardiovascular, una creatinina plasmática $\geq 1,4$ mg/dl incrementa en un 40% el riesgo relativo de acontecimientos vasculares⁴. También en muestras representativas de la población adulta de Estados Unidos se ha encontrado que la IR se asocia de manera independiente con la mortalidad total y cardiovascular⁶, y que esta asociación es más intensa cuando los valores de FG son menores de 45 ml/min¹⁰, aunque en este último estudio no se disponía de información sobre posibles factores de confusión (tabaquismo, presión arterial, índice de masa corporal, etc.). Nuestro estudio, realizado en población de 35 a 74 años de edad, sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares, confirma que los factores de riesgo en los pacientes con IR oculta son comunes¹⁰ y actúan sinérgicamente, lo que justificaría el mayor riesgo cardiovascular de estos pacientes durante los 10 años de seguimiento, con un 21,0% de episodios cardiovasculares frente al 11,4% (tabla 2) cuando la estimación del FG se hizo con MDRD. Los pacientes con IR oculta también presentaron una mayor incidencia de episodios coronarios con ambas fórmulas de estimación del FG. Las curvas de Kaplan-Meier confirman estos hallazgos, con una menor supervivencia de estos pacientes durante el seguimiento de 10 años. Sin embargo, en el análisis de regresión logística, que valoró la asociación independiente de las variables significativas en el análisis bivariante con la

presencia de episodios coronarios y cardiovasculares, la IR oculta (estadio 3) no se comporta como variable predictora de estos procesos. En cuanto a los episodios cardiovasculares, la OR de la IR oculta en la fórmula de Cockcroft-Gault fue de 1,21 (IC del 95%, 0,64-2,28) y de 1,64 (IC del 95%, 0,77-3,48) en la de MDRD, siendo la edad, el sexo varón, el tabaquismo, la diabetes y la PAD las variables asociadas de manera independiente con la aparición de episodios coronarios y cardiovasculares en ambos modelos. Estos resultados concuerdan con la importancia reconocida de estos 5 factores de riesgo cardiovascular y son más plausibles que los obtenidos en otros trabajos en los que desaparecen el tabaquismo y la presión arterial del modelo final³⁵.

Nuestros resultados no permiten confirmar que la IR oculta se comporte como un factor de riesgo cardiovascular independiente, a diferencia de lo que ocurre en la población general de la cohorte cuando se incluye cualquier forma de presentación de IR³⁸. Estos datos coinciden con los de otros estudios epidemiológicos que no han encontrado una relación significativa independiente entre la ERC moderada y el riesgo de muerte o episodios cardiovasculares^{14,15}, ni cuando la definición de la IR se realizó con valores de FG estimado entre 60 y 30 ml/min¹⁴, ni tampoco cuando se eligieron valores de creatinina plasmática superiores a 1,5 mg/dl en varones y a 1,4 mg en mujeres¹⁵.

En nuestro estudio tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a la tasa de mortalidad total entre los pacientes con ERC oculta y los que no presentaban deterioro de la función renal. Estos datos contrastan con los referidos por Santopinto et al¹¹, quienes refieren que el riesgo de muerte se duplica en pacientes con FG de 30-60 ml/min (ERC estadio 3). Sin embargo, es preciso tener en cuenta que su estudio se refiere a pacientes ingresados en un hospital y, por tanto, la influencia de la comorbilidad asociada a estos pacientes es muy diferente. También otros autores han informado de una mayor mortalidad cardiovascular en pacientes con ERC leve-moderada^{5,6}. No obstante, la mayoría de los estudios que refieren un incremento de morbimortalidad cardiovascular en pacientes con ERC leve-moderada han incluido a pacientes de alto riesgo cardiovascular^{4,5,7,30,31,33,34}. Otra consideración que debe tenerse en cuenta es que en nuestro estudio la mayor parte de los pacientes tenían un FG superior a 45 ml/min, que es el valor a partir del cual se inicia el proceso inflamatorio y se aceleran las lesiones vasculares³⁹, con un importante aumento del riesgo asociado con la IR¹⁰. También es preciso considerar que la asociación no independiente de la ERC oculta con la morbimortalidad cardiovascular obtenida en nuestro estudio pudiera deberse al escaso número de acontecimientos detectados durante el seguimiento de 10 años, aunque no puede descartarse que nuestros hallazgos reflejen una realidad diferente de pacientes de un país con menor incidencia de morbimortalidad cardiovascular y en los que la IR en sus primeros estadios podría no constituir un claro factor de riesgo cardiovascular.

Lo conocido sobre el tema

- Los pacientes con enfermedad renal crónica presentan múltiples factores de riesgo cardiovascular asociados que originan o contribuyen al deterioro de la función renal.
- Diferentes estudios han señalado que la enfermedad renal crónica constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente.

Qué aporta este estudio

- En pacientes de 35-74 años de edad, sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares, existe una alta prevalencia de insuficiencia renal oculta (filtrado glomerular inferior a 60 ml/min en presencia de cifras de creatinina plasmática normales).
- Los pacientes con insuficiencia renal oculta (enfermedad renal crónica en estadio 3) presentan una alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares en un seguimiento de 10 años, pero la insuficiencia renal oculta no se comporta como un predictor independiente de episodios cardiovasculares en estos pacientes.

Nuestro estudio posee varias limitaciones. La población incluida no se eligió aleatoriamente, sino en función de que tuviese realizada una historia clínica y registradas las variables necesarias para la estimación del FG en las fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD. Por tanto, nuestros resultados pertenecen a población atendida y con una historia realizada en un centro de salud urbano y pudieran no ser generalizables a la población general. Otra limitación del estudio pudiera estar en una inadecuada identificación y cuantificación de los episodios cardiovasculares acaecidos durante el seguimiento de la cohorte. Sin embargo, la estrategia diseñada para la búsqueda y confirmación de los episodios cardiovasculares (historias clínicas, archivos hospitalarios, registro civil, contactos con los familiares) hace improbable que acontecimientos de esta naturaleza pasaran inadvertidos a lo largo de un seguimiento de 10 años. Además, la definición de IR se hizo con una única determinación de creatinina y estimación del FG, y se desconocía la estabilidad temporal de dicha determinación; pero ésta es la metodología habitualmente utilizada en estudios que investigan diferentes aspectos de la ERC^{25,32,35-37,40,41} y permiten que nuestros resultados sean comparables. La estimación del FG en la fórmula de Cockcroft-Gault no se ajustó por 1,73 m² de superficie corporal, al no disponer de la talla de todos los pacientes, pero la similitud de resultados con la IR definida con la fórmula MDRD fortalece la validez interna del estudio, aunque no puede obviarse que la utilización de

estas fórmulas resulta imprecisa al introducir importantes sesgos en situaciones de normofunción renal e hiperfiltración⁴². El tamaño de la cohorte y el pequeño número de acontecimientos cardiovasculares pueden limitar la potencia estadística de las asociaciones y anima a continuar profundizando en estas áreas de investigación, con cohortes más amplias y/o con un seguimiento a más largo plazo. Finalmente, nuestro estudio es observacional y no puede excluirse por completo la existencia de otros factores de confusión no identificados. También, como ocurre en este tipo de estudios, sus resultados solamente pueden ser utilizados para generar nuevas hipótesis.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por la redIAPP (Innovación e Integración de la Prevención y Promoción de la Salud en atención primaria), red temática de investigación cooperativa G03/170 y con ayuda del Programa de Incentivación de la Investigación en Atención Primaria del Instituto de Salud Carlos III. El primer y tercer firmantes del artículo también han recibido becas predoctorales de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria.

Bibliografía

- Simal F, Martín JC, Bellido J, Arzúa D, Mena FJ, González I, et al. Prevalencia de la enfermedad renal crónica leve y moderada en población general. Estudio Hortega. *Nefrología*. 2004;24:329-37.
- Otero A, Abelleira A, Gayoso P. Enfermedad renal crónica oculta y factores de riesgo vascular asociados. Estudio epidemiológico. *Nefrología*. 2005;25:275-86.
- Almirall J, Vaqueiro M, Antón E, Baré ML, González V, Jaimez E, et al. Prevalencia de la insuficiencia renal en la población general mayor de 64 años y episodios cardiovasculares asociados. *Nefrología*. 2005;25:655-62.
- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001;134:629-636.
- Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn study. *Kidney Int*. 2002;62:1402-7.
- Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:745-53.
- Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1307-15.
- Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, Amin MG, MacLeod B, Griffith JL, et al. Kidney disease as a risk factor to recurrent cardiovascular disease and mortality. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:198-206.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108:2154-69.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305.
- Santopinto JJ, Fox KAA, Goldberg RJ, Budaj A, Piñero G, Avrum A, et al. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart*. 2003;89:1003-8.
- Anavekar NS, McMurray JVV, Velázquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau J-L, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:1285-95.
- Chobanian AV, Bakris JL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289:2560-572.
- Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int*. 2002;61:1486-94.
- Culleton BF, Larson MG, Wilson PWF, Evans JC, Parfrey PS, Levy D, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int*. 1999;56:2214-9.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
- Vervoort G, Willems HL, Wetzels JFM. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:1909-13.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39 Suppl 1:S1-S266.
- Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139:137-47.
- Marín R, Goicochea MA, Gorostidi M, Cases A, Díez J, Escolar G, et al. Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre riñón y enfermedad cardiovascular. Versión abreviada. *Nefrología*. 2006;26:31-44.
- Alcázar R, De Francisco ALM. Acción estratégica de la SEN frente a la enfermedad renal. *Nefrología*. 2006;26:1-4.
- Pozuelo G, Molina L, Romero JJ, Díaz N, Cañón L, Buitrago F. Prevalencia de insuficiencia renal oculta estimada mediante fórmulas de cálculo del grado de función renal en hipertensos mayores de 60 años remitidos para medición ambulatoria de la presión arterial. *Aten Primaria*. 2007;39:247-54.
- Cañón L, Díaz N, Cruces E, Nieto T, Garrote T, Buitrago F. Capacidad predictiva, comparación y consecuencias clínicas de las tablas de Framingham-WILSON y REGICOR en personas atendidas en un centro de salud de Badajoz. *Rev Esp Salud Pública*. 2007;81:353-64.
- Fernández-Fresnedo G, De Francisco ALM, Rodrigo E, Piñera C, Herráez I, Ruiz JC, et al. Insuficiencia renal oculta por valoración de la función renal mediante la creatinina sérica. *Nefrología*. 2002;22:144-51.
- Rodrigo MP, Andrés MR. Detección de insuficiencia renal oculta en consulta de atención primaria mediante la aplicación de la ecuación MDRD-abreviada: análisis de 1.000 pacientes. *Nefrología*. 2006;26:339-43.
- Coresh J, Brad CA, Greene T, Eknoyan G, Levey A. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adults US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:1-12.
- Ruilope LM, Van Veldhuisen DJ, Ritz E, Luscher T. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1782-7.
- Foley RN, Parfrey RS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:S16-S23.

29. Segura J, García JA, Ruilope LM. Relevancia de la insuficiencia renal en el pronóstico cardiovascular de los pacientes con hipertensión arterial esencial. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:143-8.
30. Abramson JL, Jurkowitz CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int*. 2003;64:610-5.
31. Hillege HL, Girbes AR, De Kam PJ, Boomsma F, De Zeeuw D, Charlesworth A, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102:203-10.
32. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:218-25.
33. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, et al. Effects of individual risk factor on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of de Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertension*. 2001;19:1149-59.
34. Rahman M, Brown CD, Coresh J, Davis BR, Eckfeldt JH, Kopyt N, et al, for the ALLHAT Collaborative Research Group. The prevalence of reduced glomerular filtration rate in older hypertensive patients and its association with cardiovascular disease: a report from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Arch Intern Med*. 2004;164:969-76.
35. Herrero P, Marín R, Fernández Vega F, Gorostidi M, Riesgo A, Vázquez J, et al. Función renal y riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial esencial. Estudio FRESHA. *Nefrología*. 2006;26:330-8.
36. Cosín-Aguilar J, Hernández-Martínez A, Arístegui-Urrestarazu R, Masramón-Morell X, Aguilar-Llopis A, Rodríguez-Padial L, et al. Riesgo coronario y prevalencia de cardiopatías en pacientes hipertensos con afectación renal en asistencia primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1026-32.
37. Hailpern SM, Cohen HW, Alderman MH. Renal dysfunction and ischemic heart disease mortality in a hypertensive population. *J Hypertens*. 2005;23:1809-16.
38. Calvo JJ, Cañón L, Gómez-Jiménez C, Martín MV, Espigares M, Buitrago F. Riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal. *Med Clin (Barc)* 2008;131:41-6.
39. De Francisco ALM, Otero A. Epidemiología de la enfermedad renal crónica en España. *Nefrología*. 2003;23:475-7.
40. De Francisco ALM, De la Cruz JJ, Cases A, De la Figuera M, Egocheaga MI, Górriz JJ, et al. Prevalencia de insuficiencia renal en Centros de Atención Primaria en España: Estudio EROCAP. *Nefrología*. 2007;27:300-12.
41. Cea-Calvo L, Redón J, Martí-Canales JC, Lozano JV, Llisterri JL, Fernández-Pérez C, et al, en representación de los investigadores del estudio PREV-ICTUS. Prevalencia de filtrado glomerular disminuido en la población española de edad avanzada. Estudio PREV-ICTUS. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:681-7.
42. Fontseré N. Riñón y enfermedad cardiovascular: ¿son útiles las ecuaciones predictivas del filtrado glomerular? *Med Clin (Barc)*. 2007;129:697-8.