

Correlación del grosor de la íntima media carotídea con el perfil de lípidos y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes en hemodiálisis crónica.

Correlation of carotid intima media thickness with lipid profile and other cardiovascular risk factors in patients on chronic hemodialysis.

Rosa Ramírez-Vela ^{1,2}, Javier Cieza-Zevallos ^{1,2}, Miguel Pinto-Valdivia ^{2,3}, Félix Medina-Palomino ^{2,4}.

RESUMEN

Los pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 en terapia de sustitución renal tienen riesgo incrementado de eventos cardiovasculares, los cuales están asociados a diferentes factores, dentro de los cuales el grosor de la íntima media de la arteria carótida común (GIMCC) y de la carótida interna (GIMCI), es un predictor relevante. **Objetivo:** Determinar la relación entre el grosor de la íntima media de las arterias carótidas con el valor de los lípidos, el estado nutricional, el metabolismo óseo y otros factores de riesgo cardiovascular en una población nacional en hemodiálisis crónica. **Material y métodos:** Se estudiaron 50 pacientes adultos en hemodiálisis (HD) crónica del Centro de Hemodiálisis de la Universidad Peruana Cayetano Heredia; a quienes se les determinó lípidos, calcio (Ca), fósforo (P), paratohormona (PTH), proteínas totales, albúmina en sangre y se midió el grosor íntima media de las arterias carótidas común e interna. Se registró información demográfica, antropométrica, clínica, tiempo en HD y dosis de diálisis medida (Kt/V). Los datos se analizaron mediante correlación lineal simple y análisis de regresión lineal múltiple. **Resultados:** Se encontró correlación significativa entre GIMCC y PTH ($r=-0,426$, $p=0,013$), entre GIMCI y PTH ($r=-0,349$, $p=0,046$), GIMCC y colesterol total ($r=0,410$, $p=0,018$) y entre el GIMCI y colesterol total ($r=0,506$, $p=0,003$). En el análisis de regresión lineal múltiple el mejor modelo fue el relacionado con tabaquismo, edad y HDL colesterol (Coeficiente beta $1,216 \pm 0,347$ ES; $p=0,002$). **Conclusión:** Los resultados muestran que el factor más relevante relacionado al GIMCI es el tabaquismo y en menor importancia el colesterol HDL y la edad.

PALABRAS CLAVE: Grosor íntima media carotídeo, dislipidemia, aterosclerosis, hemodiálisis (**Fuente:** DeCS BIREME).

1 Servicio de Nefrología, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

2 Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

3 Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

4 Servicio de Cardiología, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

SUMMARY

Objective: To determine the relationship between biochemical and clinical factors with carotid-wall intima-media thickness in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. **Methods:** Fifty adult subjects with end-stage renal disease (ESRD) and regular hemodialysis (>6 months, thrice a week) at the Hemodialysis Center of the Universidad Peruana Cayetano Heredia were included. Subjects with history of hypothyroidism, chronic liver disease or previous use of statins were excluded. Doppler carotid wall intima-media thickness (CIMT) was used as marker of atherosclerosis. Baseline fasting plasma levels for total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, calcium, phosphorus, PTH, and albumin were measured. Data were analyzed using Pearson's correlation coefficient and multiple linear regression for modeling the relationship between biochemical and clinical variables with CIMT (dependent-variable). **Results:** The mean age was 60 ± 19.6 and 42% were female. Hypertension was present in 90% of patients and diabetes was the cause of ESRD in 38%. In the bivariate analysis PTH and total cholesterol were related with wider CIMT. By multiple regression analysis, age, smoking, and HDL cholesterol were related with CIMT ($p=0.002$). **Conclusion:** In patients with ESRD and hemodialysis, smoking, age, and HDL cholesterol are related with wider CIMT.

KEY WORDS: Carotid intima-media thickness, dyslipidaemia, atherosclerosis, hemodialysis (**Source:** MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) está asociada con un riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) aumentado (1), especialmente en los pacientes en terapia de reemplazo con hemodiálisis crónica, en quienes es frecuente la muerte súbita y la insuficiencia cardíaca (2).

En los pacientes con ERC sometidos a hemodiálisis (HD), la relación entre los factores de riesgo tradicionales y la ECV, es inconsistente (3). Por ejemplo, se ha demostrado que el uso de estatinas reduce la incidencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad en pacientes con ERC estadios 2 y 3; sin embargo, en pacientes con ERC estadios 4 y 5, su uso no ha demostrado beneficio (4,5).

En los pacientes con ERC, el perfil de lípidos se caracteriza por colesterol HDL disminuido y triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL elevados (6).

Recientemente, se ha demostrado que la inflamación crónica, un factor de riesgo no tradicional comúnmente observado en pacientes en HD, puede causar malnutrición y ECV aterosclerótica progresiva por varios mecanismos patogénicos (7). Asimismo, ha sido reconocido que la desnutrición es un potente factor inflamatorio endotelial y el resultado se puede traducir en el grosor de la íntima media de las arterias

carótidas (8).

En la ERC, la aterosclerosis subclínica es un evento precoz, en el cual, están asociados tanto factores de riesgo clásicos como no clásicos (a destacar el metabolismo fosfocálcico) (9,10). Un estudio encontró que el grado de rigidez de la arteria carótida, en pacientes con HD crónica, se relacionaba no sólo con cambios hemodinámicos (presión arterial elevada, presión del pulso); sino también, con alteraciones metabólicas (calcio elevado) e inflamación (proteína c reactiva aumentada) (11).

El grosor íntima media de la carótida (GIMC), determinado por ecografía carotídea, evalúa el resultado final de la exposición de las arterias a la carga total de factores de riesgo; y proporciona una definición más precisa del riesgo, más allá de los factores tradicionales. Varios estudios prospectivos, han demostrado que el GIMC es un factor de riesgo independiente para ECV (12,13).

El objetivo del estudio fue determinar la correlación entre el grosor de la íntima media de las arterias carótidas con el perfil lipídico, estado nutricional, metabolismo óseo mineral y factores de riesgo cardiovascular en pacientes sometidos a HD crónica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, transversal, realizado en

pacientes sometidos a HD crónica en el Centro de Hemodiálisis de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, entre junio y julio del 2011.

La población de estudio estuvo constituida por todos los pacientes mayores a 18 años, en terapia de HD crónica ≥ 6 meses, frecuencia 3 veces por semana en forma regular, sin uso de estatinas en los 6 meses previos y sin antecedente de enfermedad tiroidea o hepática.

Se determinó colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) y albúmina sérica; en ayunas y antes de iniciar la sesión de HD; luego del período interdialítico largo. Se consideraron datos demográficos, clínicos, etiología de ERC, comorbilidades, hábitos nocivos: antecedente de

consumo de alcohol (se considero a aquel que refirió consumir alcohol al menos una vez al mes durante un año en algún momento) y antecedente de tabaquismo (se considero a aquel que refirió fumar cigarrillos al menos 1 vez /día por un año en algún momento), antecedente de eventos cardiovasculares familiares y personales, datos antropométricos (peso, talla, cintura, índice de masa corporal) y dosis de diálisis medida (Kt/V), los datos fueron registrados en una ficha elaborada para el estudio.

Se midió la presión arterial en tres oportunidades, con reposo previo de 5 minutos, en posición sentada, en el brazo contralateral a la fístula arterio-venosa, a intervalos de 3 minutos, antes del inicio de la sesión de HD; se consideró el promedio de las tres mediciones.

Tabla 1. Características clínicas de la población estudiada (n=50).

	Media \pm DS	n (%)
Edad (años)	60,0 \pm 19,6	
Sexo Femenino		21 (42)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	23,4 \pm 3,8	
Presión arterial (mm Hg)		
Sistólica	162,5 \pm 30,4	
Diastólica	80,0 \pm 14,6	
Presión arterial media (mm Hg)	105,4 \pm 17,3	
Tabaquismo		9 (18)
Alcoholismo		43 (86)
Tiempo en diálisis (meses)	22,16 \pm 14,72	
Causa de ERC 5		
Diabetes Mellitus		19 (38)
UPO + NTI		10 (20)
Glomerulonefritis crónica		9 (18)
Desconocido		6 (12)
Otros		5 (10)
Comorbilidad HTA		45 (90)
Bioquímica		
Calcio (mg/dl)	9,32 \pm 0,94	
Fosforo (g/dl)	3,85 \pm 1,27	
Proteínas Totales (gr/dl)	7,14 \pm 80,82	
Albumina (gr/dl)	3,96 \pm 0,59	
PTH (pg/ml)	85,04 \pm 110	

NTI: Nefritis Tubulo-intersticial

UPO: Uropatía Obstructiva

Se utilizó un equipo calibrado marca Omron HEM 705-CP.

El grosor íntima media se determinó con ecografía doppler de carótidas, realizado por dos cardiólogos entrenados. Se examinaron ambas arterias carótidas y se midió la parte proximal, distal y bulbo carotídeo en tres cortes (anterior, posterior y lateral). Con el valor máximo de cada corte, de la parte proximal y distal de las arterias carótidas común e interna derecha e izquierda, se calculó el promedio del GIMC (14). Se utilizó un ecocardiógrafo marca Toshiba Xario MR, modelo USSE-770A y un transductor lineal de 7,5 MHz. Se consideró normal el grosor de GIMC menor a 0,9mm.

Se registraron datos demográficos, antropométricos, clínicos, tiempo en hemodiálisis y dosis de diálisis medida (Kt/V) en una base de datos en el Programa Excel 2007. Los datos fueron analizados con el Programa SPSS v. 11.

El análisis estadístico incluyó regresión lineal de Pearson para variables numéricas y regresión lineal múltiple considerando como variable dependiente al GIMC.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

RESULTADOS

Se incluyeron 50 pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Las características clínicas y bioquímicas de los pacientes se describen en la tabla 1. La edad promedio fue $60 \pm 19,6$ años, 42%

Tabla 2. Correlaciones carótida común e interna.

Variable	Carótida	Común	Carótida	Interna
	R	p	R	p
Colesterol total	0,41	0,02	0,51	0,00
LDL Colesterol	0,38	0,03	0,50	0,03
HDL Colesterol	-0,54	0,00	-0,55	0,00
Triglicéridos	0,23	0,20	0,12	0,50
Edad	0,67	0,00	0,56	0,00
Paratohormona	- 0,43	0,01	- 0,35	0,05

fueron de sexo femenino, 18% de los pacientes tuvieron antecedente de tabaquismo y 90% tuvieron hipertensión arterial.

La concentración plasmática media de colesterol total fue $180,74 \pm 15,13$ mg/dl, colesterol LDL $108,4 \pm 15,72$ mg/dl, colesterol HDL $47,72 \pm 4,73$ mg/dl y triglicéridos $136,06 \pm 69,36$ mg/dl. El grosor promedio de la íntima media fue $0,85 \pm 0,20$ mm en la arteria carótida común y $0,76 \pm 0,15$ mm en la arteria carótida interna.

Se detectaron placas ateromatosas en el 36% de pacientes, siendo la ubicación más frecuente a nivel de bulbo carotídeo (40%), arteria carótida común (33,3%) y carótida interna (26,6%).

El análisis bivariado mostró correlación entre el grosor íntima media de las arterias carótidas común e interna y los valores de PTH y colesterol total (Tabla 2).

El análisis de regresión lineal múltiple mostró asociación entre el grosor íntima media de la carótida interna y la edad, tabaquismo y colesterol HDL (Tabla 3, figuras 1, 2 y 3).

Tabla 3. Regresión lineal múltiple.

Modelo	B	ES	Beta	T	p
Constante	1,22	0,35		3,50	0,00
HDL-C	-0,01	0,01	-0,37	-2,04	0,05
Edad	0,00	0,00	0,27	1,52	0,14
Tabaquismo	0,15	0,05	0,39	2,98	0,01

Variable dependiente: Grosor íntima-media carótida interna

Gráfico 1. Grosor intima media carótida interna y tabaquismo.

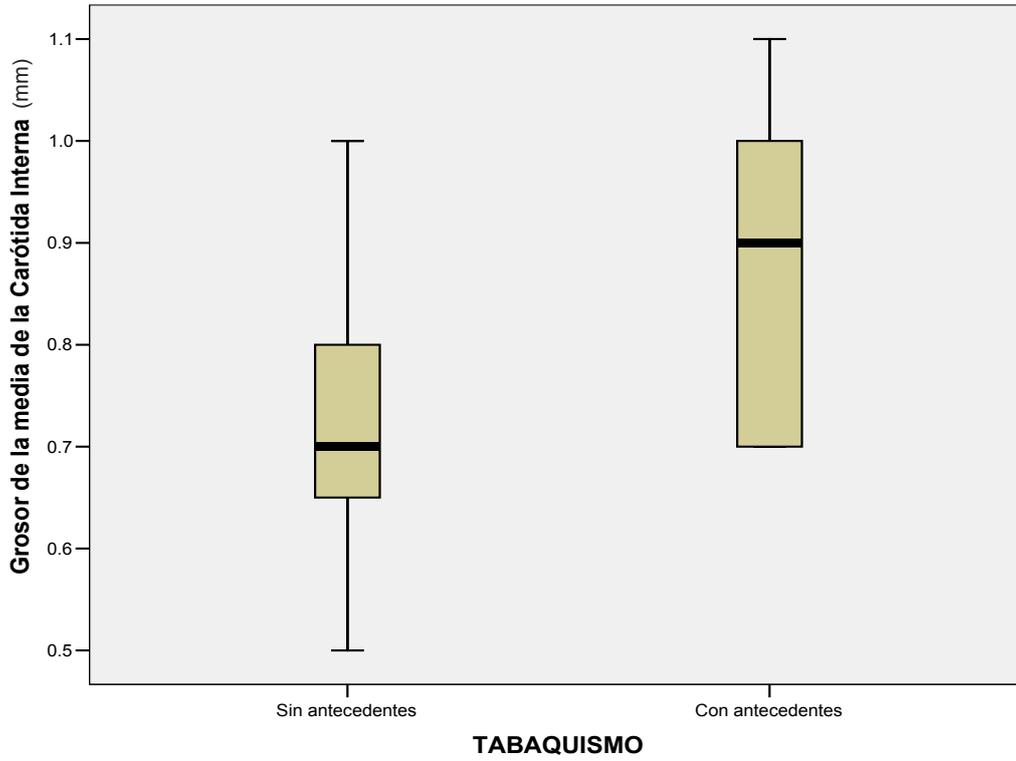


Gráfico 2. Grosor intima media carótida interna y edad.

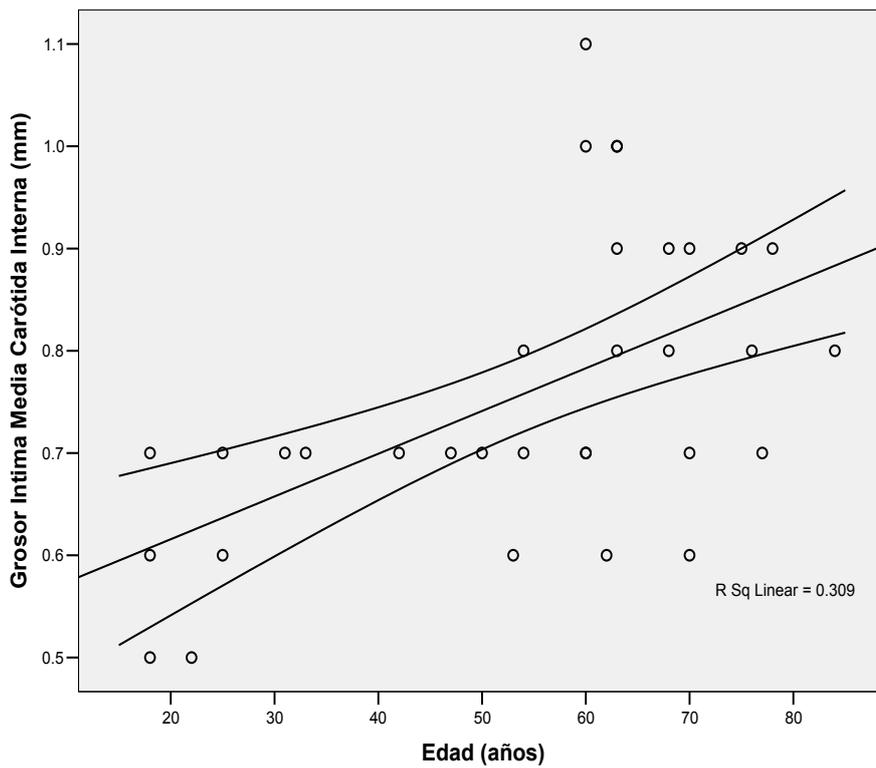
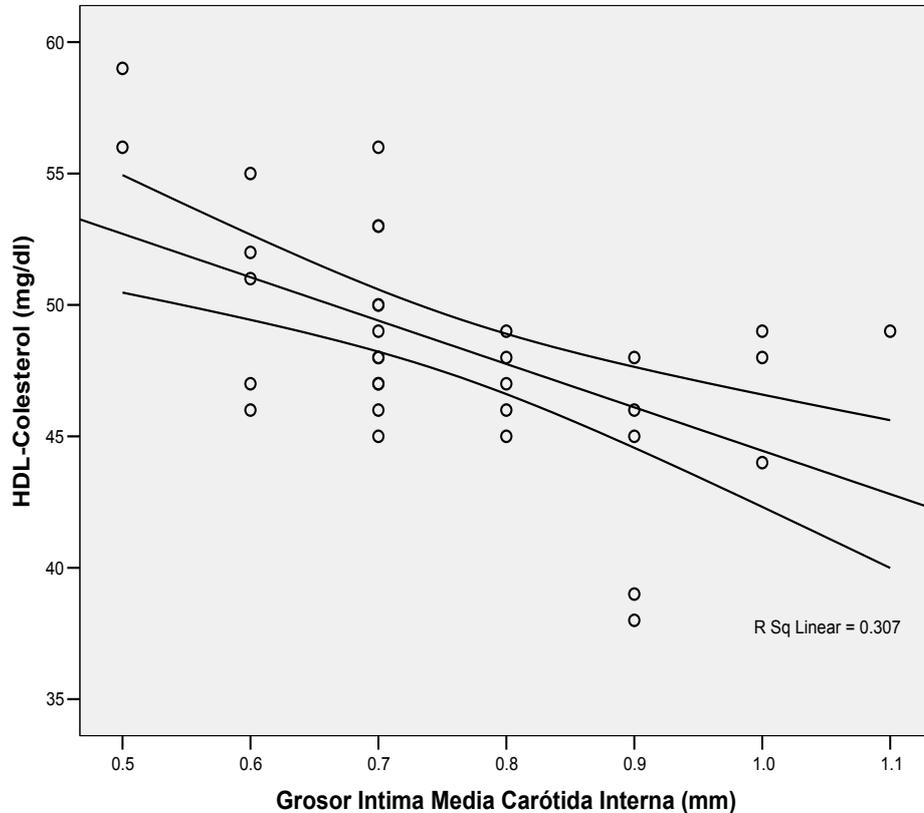


Gráfico 3. Grosor íntima media carótida interna y HDL-C.



DISCUSIÓN

El perfil de lípidos en pacientes con ERC muestra anomalías cualitativas y cuantitativas, que empeoran a medida que disminuye la tasa de filtración glomerular (TFG) (4) y están asociadas a alteración del metabolismo de las lipoproteínas (13).

En los pacientes evaluados se encontró que el perfil de lípidos estuvo fuera de los niveles recomendados en las guías internacionales para pacientes con ERC 5 en diálisis (4). El nivel de colesterol total y colesterol LDL estuvieron elevados mientras que el colesterol HDL estuvo disminuido.

Un factor que influye en la alteración de los niveles de colesterol en los pacientes con ERC, es el síndrome complejo de malnutrición e inflamación (MICS), porque lleva a IMC bajo, hipocolesterolemia, hipocreatinemia e hipohomocisteinemia, por lo cual puede ocurrir la llamada epidemiología reversa del riesgo cardiovascular en pacientes en diálisis (15).

El GIMC es una medida equivalente de aterosclerosis sistémica (16) que puede predecir enfermedad coronaria en pacientes con ERC 5 (17). Es una expresión de aterosclerosis subclínica y puede predecir eventos o mortalidad (18-20).

Un estudio encontró asociación entre GIMC y diversas características clínicas y bioquímicas (edad, género, presión arterial sistólica, colesterol LDL, tabaquismo, glucosa en ayunas y diabetes mellitus) (21); sin embargo, otro estudio (22) no encontró asociación del colesterol HDL con el GIMC para esta población. En nuestro estudio encontramos que el GIMC correlaciona directamente con la edad y el antecedente de tabaquismo e inversamente con el nivel de colesterol HDL.

La mayor asociación estadísticamente significativa encontrada fue el del GIMC con tabaquismo, factor ampliamente descrito como predictor de ECV en diversas poblaciones, no solo en diálisis, como menciona Johnson y col (22), quien reportó que

el tabaquismo es un predictor estadísticamente significativo de progresión del GIMC en adultos jóvenes.

El tabaquismo es pues un factor causal establecido de aterosclerosis prematura; se ha demostrado que el tabaco posee un efecto fibrogénico, el cual, causa engrosamiento intimal y además, el grado de aterosclerosis se correlaciona con la intensidad del tabaquismo. Estos hallazgos son consistentes con la evidencia de que, el número de cigarrillos y la duración están positivamente asociados con la presencia de marcadores de inflamación, el cual podría ser uno de los muchos mecanismos de injuria intimal en fumadores (23).

Otro mecanismo, descrito por Kallio y col (24), es el efecto tóxico directo en la permeabilidad y estructura endotelial por constituyentes del tabaco, la actividad plaquetaria incrementada y la peroxidación lipídica acelerada en combinación con la alta recaptación de colesterol LDL por los macrófagos.

Nuestro estudio corrobora los hallazgos previos de una asociación entre aterosclerosis intimal y tabaquismo, y una correlación inversa con el colesterol HDL. Existen otros factores de riesgo cardiovascular con probada asociación, pero los estudios fueron realizados en la población general, encontrando un OR de 3,3 y 2,8 para fumadores y antecedente de fumador respectivamente; de 2,8 para colesterol total, de 2,6 para colesterol LDL y de 1,7 para colesterol HDL (ajustado para edad), y en el análisis multivariado, el tabaquismo como el factor más asociado (25).

Se encontró presencia de placas ateromatosas en 36% de los pacientes; Tseke y col (26) encontró que en pacientes adultos mayores en hemodiálisis, la presencia de placas carotídeas es frecuente (76%); la diferencia podría estar en relación a la menor edad de nuestros pacientes. Asimismo, Hojs y col (27), encontró que en pacientes en hemodiálisis existe relación entre edad y GIM (carótida común, carótida interna y área de bifurcación).

En conclusión, se puede afirmar que el perfil de lípidos en nuestros pacientes con ERC terminal en diálisis es similar a lo que se encuentra en las revisiones, pero con diferencia en el valor de los triglicéridos. También se muestra que el GIMC en esta población se correlaciona directamente con la edad y tabaquismo e inversamente con el colesterol HDL, siendo el tabaquismo el que tiene mayor significancia

estadística.

Correspondencia:

Rosa María Ramírez Vela
Servicio de Nefrología, Hospital Nacional Cayetano Heredia
Avenida Honorio Delgado 262, Lima 31, Perú
Teléfono: 511 381821
Correo electrónico: rosa.ramirez.v@upch.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colin B, Landray MJ. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 377: 2181-92.
2. Kasiske B, Cosio FG. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41: 8-9.
3. Fellstrom BC, Jardine AG. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1395-407.
4. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology; European Atherosclerosis Society. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1769-1818.
5. Wanner C, Krane V, Marz W. Atorvastatin in patients with Type 2 Diabetes Mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005; 353: 238-48.
6. Eberhard R, Wanner C. Lipid abnormalities and cardiovascular risk in renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19: 1065-70.
7. Yao Q, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation as a cause of malnutrition, atherosclerotic cardiovascular disease, and poor outcome in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2004; 8: 118-29.
8. Papagianni A, Kokolina E, Kalovou M, Vainas A, Dimitriadis C, Memmos D. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation, malnutrition and intercellular adhesion molecule-1 in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19:1258-63.
9. Amann K, Tyralla K, Gross ML, Eifert T, Adamczak M, Ritz E. Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. *Clin Nephrol*. 2003; 60: 13-21.
10. Campean V, Neureiter D, Varga I, et al. Atherosclerosis and vascular calcification in chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res*. 2005; 28: 280-9.
11. Seyrek N, Balal M, Karayaylali I, et al. Which parameter is more influential on the development of arteriosclerosis in hemodialysis patients? *Ren Fail*.

- 2003; 25: 1011-8.
12. Lash J, Go A, Appel L, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort. Study: Baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 1302-11.
 13. Shurraw S, Tonelli M. Statins for treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease. *Perit Dial Int*. 2006; 26: 523-39.
 14. Junyent M, Martínez M, Borrás M, et al. Utilidad de las técnicas de imagen y biomarcadores en la predicción del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica en España: Proyecto NEFRONA. *Nefrología*. 2010; 30: 119-26.
 15. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42: 864-81.
 16. Polak JF, Pencina MJ. Carotid-Wall Intima-Media Thickness and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2011; 365: 213-21.
 17. Modi N, Kapoor A, Kumar S, Tewari S, Garg N, Sinha N. Utility of carotid intimal medial thickness as a screening tool for evaluation of coronary artery disease in pre-transplant end stage renal disease. *J Postgrad Med*. 2006; 52: 266-70.
 18. Papagianni A, Dovas S, Bantis C, et al. Carotid atherosclerosis and endothelial cell adhesion molecules as predictors of long-term outcome in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2008; 28: 265-74.
 19. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London G. Carotid Arterial Stiffness as a Predictor of Cardiovascular and All-Cause Mortality in End-Stage Renal Disease. *Hypertension*. 1998; 32: 570-74.
 20. Ekart R, Hojs R, Pecovnik-Balon B, Bevc S, Dvorsak B. Blood pressure measurements and carotid intima media thickness in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2009; 13: 288-93.
 21. Pastorius CA, Medina-Lezama J, Corrales-Medina F, et al. Normative values and correlates of carotid artery intima-media thickness and carotid atherosclerosis in Andean-Hispanics: The PREVENCIÓN Study. *Atherosclerosis*. 2010; 211: 499-505.
 22. Johnson MH, Douglas PS, Srinivasan SR, et al. Predictors of carotid intima-media thickness progression in young adults. the Bogalusa heart study. *Stroke*. 2007; 38: 900-05.
 23. Kilpatrick R, MacAllister Ch, Csaba PK, Stephen FD, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association between Serum Lipids and Survival in Hemodialysis Patients and Impact of Race. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 293-303.
 24. Kallio K, Jokinen E, Saarinen M, et al. Arterial intima-media thickness, endothelial function, and apolipoproteins in adolescents frequently exposed to tobacco smoke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; 3: 196-203.
 25. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, et al. Carotid atherosclerosis measured by B-Mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the alic study. *Am J Epidemiol*. 1991; 134: 250-56.
 26. Tseke P, Grapsa E, Stamatelopoulos K, et al. Atherosclerotic risk factors and carotid stiffness in elderly asymptomatic HD patients. *Int Urol Nephrol*. 2006; 38: 801-9.
 27. Hojs R. Carotid intima media thickness and plaques in hemodialysis patients. *Artif Organs*. 2000; 24: 691-5.

Recibido: 13/12/11

Aceptado para publicación: 08/03/12