

# HOMOCISTEINA Y FIBRINOGENO: MARCADORES DE RIESGO VASCULAR DEL PACIENTE RENAL EN HEMODIÁLISIS CONVENCIONAL VERSUS HEMODIAFILTRACION ON LINE

Melero Rubio E, Párraga Díaz M, Gómez Sánchez M.P, Pellicer Villaescusa S, Merchán Mayado E, Bolaños Guillen M.S

*Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia*

## INTRODUCCIÓN

Factores de riesgo como la hipertensión arterial, el tabaquismo y el colesterol elevado, se relacionan con un mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo muchas personas con aparente bajo riesgo sufren ataques cardíacos<sup>1</sup>. Por esa razón hace algún tiempo surgió el concepto de *nuevos factores de riesgo* identificados a partir de la investigación. Varios de estos factores son considerados, en la actualidad, predictores de riesgo independiente, entre ellos homocisteína<sup>2, 3</sup> y fibrinógeno<sup>4,5</sup>.

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la insuficiencia renal crónica (IRC), se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular<sup>6</sup>, y son las complicaciones cardiovasculares la principal causa de morbimotalidad en los pacientes con IRC en Tratamiento Renal Sustitutivo (TRS)<sup>7</sup>.

Las evidencias científicas indican que los nuevos factores de riesgo juegan un papel importante en el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares<sup>8</sup> en estos pacientes.

El primer factor al que nos referimos es la homocisteína, un aminoácido sulfurado, derivado de la metionina y la cistina cuyo metabolismo depende de la vitamina B12 y del ácido fólico. Niveles moderadamente elevados de homocisteína (>15µmol/l) se asocian con enfermedad oclusiva arterial y venosa. En pacientes en hemodiálisis los niveles de homocisteína están muy elevados (3-4 veces superiores a la población general) y la prevalencia de hiperhomocisteinemia alcanza el 85-90%<sup>9</sup>.

Aunque descienden después del trasplante renal (TXR)<sup>10</sup>, la prevalencia de hiperhomocisteinemia en estos pacientes también es elevada (50-75%)<sup>11</sup>.

Otro factor emergente que también hemos tratado es el fibrinógeno que juega un papel central en la cascada de la coagulación y aumenta la viscosidad sanguínea, es un reactante de fase aguda y sus niveles se correlacionan con los marcadores de inflamación en pacientes renales<sup>12</sup>. Los niveles están aumentados en la IRC, así como en pacientes en hemodiálisis y sus niveles disminuyen tras el TXR.

También nos referiremos a la obesidad como factor de riesgo cardiovascular y renal, modificable en este tipo de pacientes. Se ha demostrado una relación directa entre Índice de Masa Corporal (IMC) y eventos coronarios en pacientes en diálisis<sup>13</sup>, aunque la mortalidad fue superior en pacientes con un IMC menor, por ello debe determinarse el IMC y Circunferencia Abdominal (C.A.) como medida indirecta de la grasa abdominal.

## OBJETIVO

- Conocer el riesgo vascular de nuestros pacientes, teniendo como marcadores la homocisteína y el fibrinógeno, tanto en hemodiálisis convencional (HD) como en hemodiafiltración On Line (HDF).
  - Determinar si existe relación entre los niveles de homocisteína y:
    - Dosis de diálisis (Kt/V).
    - Estado inflamatorio del paciente (PCR, ferritina).
    - Obesidad (IMC y C.A.).
    - Tratamiento de ácido fólico, Vit B6, Vit B12.
  - Determinar si existe relación entre los niveles de fibrinógeno y:
    - Dosis de diálisis (Kt/V).
    - Estado inflamatorio del paciente (PCR, ferritina).

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional prospectivo, en el que se incluyeron a todos los pacientes que al inicio recibían tratamiento sustitutivo con HDF y HD. Comenzando el periodo de seguimiento el 6 de Marzo de 2007 y finalizando el 23 de Marzo de 2008.

Se recogieron datos de:

- Filiación del paciente (edad, sexo, etiología y tiempo de tratamiento en diálisis).
- Relacionados con la sesión de diálisis (tipo de técnica de diálisis, Kt/V).
- Otros: IMC, C.A., tratamiento con Vit. B6, B12 y Ac. fólico).
- Se realizaron extracciones de sangre al inicio, a los 6 meses y a los 12 meses (final del estudio) y se monitorizaron los valores séricos de: PCR, ferritina, fibrinógeno y homocisteína.

El método de laboratorio utilizado para la medición del Kt/V fue la fórmula de Single Pool de Dauguidas; agrupamos en dos categorías los valores para homocisteína: > de 15  $\mu\text{mol/l}$  (riesgo vascular) y < de 15  $\mu\text{mol/l}$  (límite superior del valor normal) y fibrinógeno >400 mg/dl (riesgo vascular) y < de 400 mg/dl (límite superior del valor normal).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 14.0 para Windows. Las variables cuantitativas se expresan en medias y las cualitativas en porcentajes, como método de contraste se utilizan: T de Student, Prueba de Fisher y Chi cuadrado.

## RESULTADOS

Se estudió un total de 28 pacientes (13 mujeres y 15 hombres), de los cuales 15 estaban en HDF y 13 en HD. La edad media era de  $52.07 \pm 19.17$  años y el tiempo medio en diálisis de  $75.43 \pm 76.83$  meses. El IMC medio era de  $23.89 \pm 4.66\%$  y la C.A media de  $91.89 \pm 14.90$  cm. El Kt/V medio era de  $1.64 \pm 0.26$  (Gráfico 1). Las causas de la IRC fueron: 12 casos de origen glomerular, 2 de origen diabético, 2 vascular, 1 poliquístico y 11 no filiado (Gráfico 2).

La homocisteína media era de  $19.44 \pm 4.92$   $\mu\text{mol/l}$  y se comparó con los dos tipos de tratamiento sustitutivo; la homocisteína media de los pacientes que recibían HD fue de  $21.44 \pm 4.84$   $\mu\text{mol/l}$  y en pacientes que recibían HDF fue de  $17.71 \pm 4.44$   $\mu\text{mol/l}$  (diferencia significativa para T de Student,  $p=0.043$ ). (Tabla 1, Gráfico 3).

El fibrinógeno medio era de  $373.6 \pm 69.06$  mg/dl y se comparó con el tipo de tratamiento. En HD la media era de  $371.93 \pm 54.45$  mg/dl y en HDF  $375.13 \pm 81.56$  mg/dl sin significación estadística, (Tabla 1, Gráfico 4).

Relacionamos homocisteína (Tabla 2, Gráfico 5) media y fibrinógeno (Tabla 3, Gráfico 5) medio con las variables cuantitativas de: edad, tiempo en hemodiálisis, IMC, C.A, Kt/V, ferritina y PCR; así como las variables referentes al sexo (Tabla 4, Gráfico 6) y tratamiento con ácido fólico, Vit. B6, Vit. B12 (Tabla 5). De entre todos los factores relacionados encontramos significación estadística entre homocisteína media y edad, Kt/V y sexo. Para el fibrinógeno no encontramos significación estadística con ninguno de los parámetros estudiados.

## DISCUSIÓN

- ❖ Los primeros resultados obtenidos en nuestro estudio nos indican que los niveles de homocisteína en pacientes con tratamiento sustitutivo renal HDF son significativamente inferiores a los niveles de los pacientes en tratamiento sustitutivo renal HD, coincidiendo con la literatura consultada<sup>14,15</sup>. En cualquier caso resultan sorprendentes pues la excreción<sup>16</sup> de homocisteína a nivel renal sólo representa un 1%.
- ❖ Los pacientes con un Kt/V mayor tienen niveles menores de homocisteína.
- ❖ La inflamación es un potente predictor de mortalidad en pacientes renales<sup>16</sup>; niveles disminuidos de homocisteína se asocian a estados inflamatorios. Sin embargo, nosotros no hemos encontrado relación significativa entre ambos factores.
- ❖ Nuestros pacientes presentan un IMC dentro de los rangos establecidos para el normo peso, sin embargo la medición de la C.A. indica que están en los límites del riesgo vascular para la grasa abdominal. Comparados los niveles de homocisteína y los factores de obesidad no encontramos relación significativa.
- ❖ Determinados investigadores afirman que el tratamiento con ácido fólico y vitamina B12 pueden reducir los niveles plasmáticos de homocisteína<sup>17</sup>, sin embargo nosotros no encontramos significación estadística en la muestra estudiada para estas variables.
- ❖ El riesgo cardiovascular en la población en general se asocia a la edad y al sexo<sup>17</sup>. Lo mismo sucede en pacientes renales<sup>18</sup>. Nuestros datos muestran que las mujeres presentan niveles más altos de homocisteína, como también son más elevados en pacientes con mayor edad.

- ❖ No existe significación estadística al relacionar fibrinógeno y estado inflamatorio del paciente. Sin embargo, al comparar fibrinógeno y PCR obtenemos resultados con una “p” cercana a 0.05, lo que nos indica que con una muestra mayor existiría esta relación, coincidiendo así con otros autores consultados<sup>18</sup>.

## CONCLUSIÓN

A la vista de los resultados expuestos concluimos que existen diferencias en los niveles de homocisteína según el tipo de tratamiento dialítico, por lo que el riesgo vascular es menor en pacientes tratados con HDF que en pacientes en HD. Sin embargo, no es medible el riesgo vascular en nuestros pacientes en función del fibrinógeno.

Por otro lado, al enfrentar los nuevos marcadores de riesgo vascular con otros factores como dosis de hemodiálisis, estado inflamatorio, obesidad y tratamiento con vitaminas observamos que sólo existe relación inversa entre homocisteína y dosis de diálisis.

## TABLAS Y GRÁFICOS

Gráfico 1: Descripción de la muestra

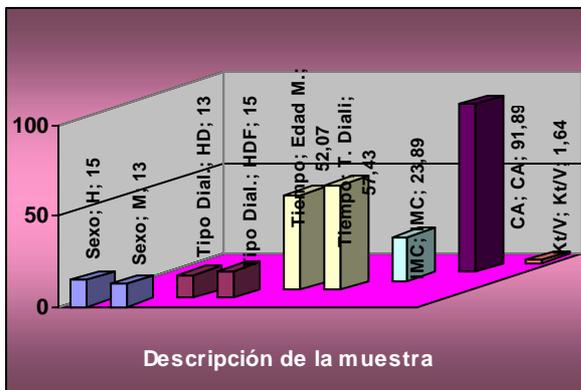


Gráfico 2: Etiología de la IRC.

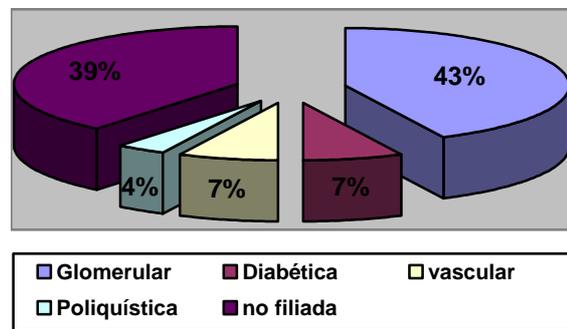


Tabla 1: Factores de riesgo y tipos de diálisis.

	Tipo de Diálisis	N	Media	Desv.	P
Fibrinógeno medio	HD	13	371,94	54,45	ns
	HDF	15	375,13	81,56	
Homocisteína media	HD	13	21,44	4,84	0,043
	HDF	15	17,71	4,44	

Gráfico 3: Tipos de Hemodiálisis y HyS.

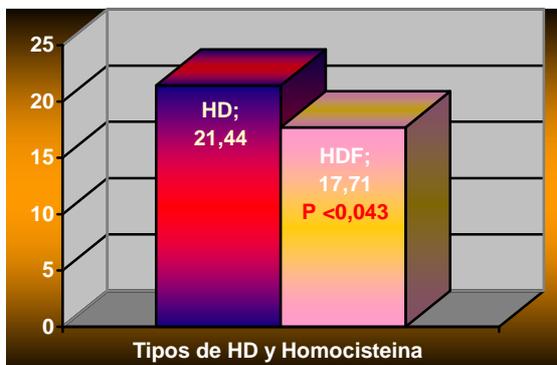


Gráfico 4: Tipos de Hemodiálisis y Fibrinógeno.

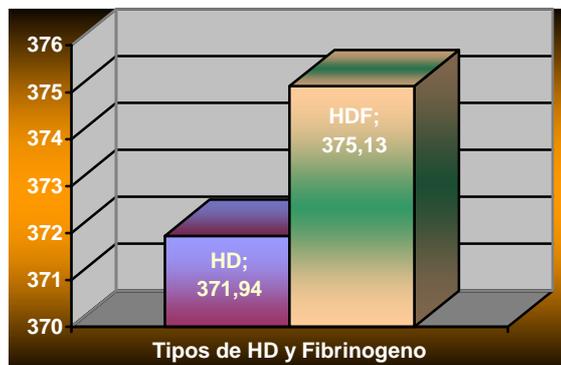


Tabla 2: Homocisteína versus Variables Cuantitativas.

	Homocisteína	N	Media	Desviación	P
EDAD	<15	5	33,80	13,39	0,016
	>15	23	56,04	18,06	
T. HD	<15	5	55,00	17,71	ns
	>15	23	79,87	84,10	
IMC	<15	5	22,68	3,95	ns
	>15	23	24,15	4,84	
C.ABD	<15	5	87,20	11,39	ns
	>15	23	92,91	15,58	
KT/V	<15	5	1,96	0,11	0,001
	>15	23	1,57	0,22	

Gráfico 5: Homocisteína versus Variables Cuantitativas.

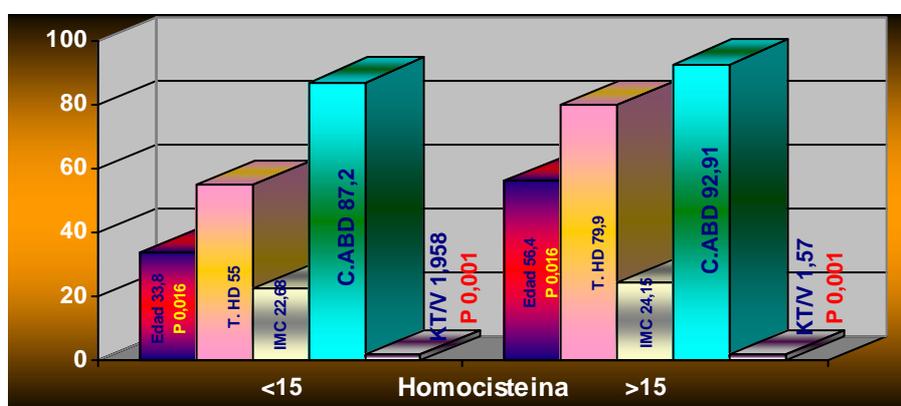


Tabla 3: Homocisteína y Fibrinógeno versus sexo.

Homocisteína	<15	>15	P
Hombre	5	10	0,044
Mujer	0	13	
Fibrinógeno	<40	>40	ns
Hombre	10	5	
Mujer	8	5	

Gráfico 6: Homocisteína y Fibrinógeno versus sexo.

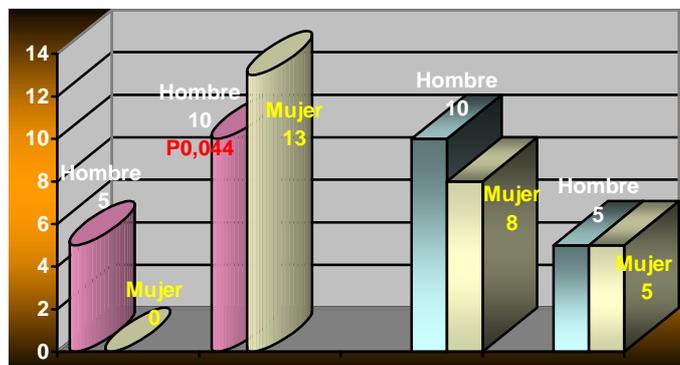


Tabla 4: Fibrinógeno versus Variables Cuantitativas.

	Fibrinógeno medio	N	Media	Desviación típ.	P
TIEMPO HD	<400	18	76,83	64,054	ns
	>400	10	72,90	99,747	
IMC	<400	18	24,7511	4,74735	ns
	>400	10	22,3440	4,28692	
EDAD	<400	18	53,67	20,719	ns
	>400	10	49,20	16,665	

Tabla 5: Homocisteína versus Vitaminas.

Homocisteína	<15	>15	P
AC. Fólico Si	1	8	ns
AC. Fólico No	4	15	

Homocisteína	<15	>15	P
Vit. B12 Si	4	1	ns
Vit. B12 No	9	14	
Vit. B6 Si	1	4	ns
Vit. B6 No	4	19	

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kullo J, Gau GT, Tajik AJ. Novel Risk Factor for Atherosclerosis. Mayo Clinic Procedures, 2000; 75: 369-380.
2. Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual? Arch Intern Med. 2000; 160: 422-434.
3. Refsum H, David Smith A, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, y cols. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: An expert opinion. Clin Chem. 2004; 50: 3-32.
4. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, y cols. Fibrinogen, mortality and incident cardiovascular complications in end-stage renal failure. J Intern Med. 2003; 254: 132-139.
5. Koch M, Kutkuhn B, Grabensee B, Ritz E. Apolipoprotein A, fibrinogen, age, and history of stroke are predictors of death in dialysed diabetic patients: a prospective study in 412 subjects. Nephrol Dial Transplant. 1997; 12: 2603-11.
6. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL y cols. 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. Hipertensión. 2003; 42: 1050-65.
7. Raine AEG, Margreiter R, Brunner FP, Ehrlich JHH, Geerlings W, Landais P, Loirat C, Mallick NP, Selwood NH, Tufveson G, Valderrábano F: Report on management of renal failure in Europe, XXII. Nephrol Dial Transplant 7 (Suppl. 2): 7, 1992.
8. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel Cardiovascular Risk Factors in End-Stage Renal Disease. J Am Soc Nephrol. 2004; 15 (supl 1): S77-S80.
9. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to atherosclerotic outcomes. Kidney Int. 1997; 52: 10-20.
10. Arnadottir M, Hultberg B, Wahlberg J, Fellstrom B, Dimeny E. Serum total homocysteine concentration before and after renal transplantation. Kidney Int. 1998; 54: 1380-1384.

11. Bostom AG, Gohh RY, Liaugaudas G, Beaulieu AJ, Han H, Jacques PF, y cols. Prevalence of mild fasting hyperhomocysteinemia in renal transplant versus coronary artery disease patients after fortification of cereal grain flour with folic acid. *Atherosclerosis*. 1999; 145: 221-224.
12. Irish A. Cardiovascular disease, fibrinogen and the acute phase response: associations with lipids and blood pressure in patients with chronic kidney disease. *Atherosclerosis*. 1998; 137: 133-9.
13. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore MH. Malnutrition and atherosclerosis in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 733-42.
14. Maduell F, Navarro V, Torregrosa E, Rius A, Dicenta F, Cruz MC, Ferrero JA. Change from three times a week on-line hemodiafiltration to short daily on-line hemodiafiltration. *Kidney Int*. 2003; 64: 305-13.
15. Galland R, Traeger J, Arkouche W, Cleaud C, Delawari E, Fouque D. Short daily hemodialysis rapidly improves nutritional status in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2001; 60: 1555-60.
16. Cases A. Otros factores de riesgo cardiovascular y renal. Hipertrofia del ventrículo izquierdo. Fibrilación auricular. Tabaquismo. Obesidad. Factores emergentes de riesgo cardiovascular: Homocisteína. Proteína C reactiva. Fibrinógeno. *Nefrología*. 2004; 24 (supl 6): 62-72.
17. Millán I, De Alvaro F. Homocisteína y disfunción endotelial en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, diálisis y trasplante. *Nefrología*. 1998; XVIII (3): 186-195.
18. [Internet] [acceso 28 abril de 2008]. Disponible en:  
<http://www.monografias.com/trabajos12/homocis/homocis.shtml?monosearch>
19. Irish A. Cardiovascular disease, fibrinogen and the acute phase response: associations with lipids and blood pressure in patients with chronic kidney disease. *Atherosclerosis*. 1998; 137: 133-9.