



**UNIVERSIDAD DE OVIEDO**

**PROGRAMA DE DOCTORADO**

**PATOLOGÍA TUMORAL**

**TESIS DOCTORAL**

**“Cistatina C como marcador de función renal y  
riesgo vascular en población general”**

**Fco. Javier Cepeda Piorno**

## **AGRADECIMIENTOS**

Quisiera dedicar esta Tesis a mi madre, una persona maravillosa que nos llenó de amor y felicidad y supo transmitir valores con su ejemplo, su alegría de vivir, su capacidad de trabajo, su dedicación a la familia, su cariño y su fuerza para que todos estuviéramos unidos en los momentos difíciles. Agradecer a toda mi familia, especialmente a mi padre y hermana, su apoyo incondicional y sus ánimos, sobre todo en los momentos de flaqueza.

La culminación de este trabajo ha sido posible gracias al apoyo y colaboración de muchas personas.

Agradecer a todo el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital de Cabueñes el cariño con el que me trataron durante todo el tiempo compartido. Mi periodo de residencia fue una etapa de aprendizaje continuo en todas las facetas de la vida, tanto en el ámbito profesional, laboral o personal, por lo que siempre les estaré agradecido.

Agradecimientos especiales para mi compañera, mi amiga inseparable Esther, con la que compartí muchos buenos momentos, trabajos, estudios, alegrías, penas, pero sobre todo, una muy grande y sincera amistad.

El trabajo de la tesis ha sido posible gracias a la ayuda inmensurable del Dr. Salvador Tranche y su equipo, de los que estoy enormemente agradecido por su trabajo, su colaboración y sobre todo por su actitud generosa y amable conmigo. Sin ellos habría sido imposible la culminación exitosa de este proyecto.

Para finalizar querría agradecer a mis Directores de Tesis el mostrarme el camino a seguir siendo para mí una referencia personal, transmitiéndome la importancia que tiene la constancia, dedicación, trabajo en equipo y sobre todo, por estar siempre accesibles ofreciéndome un trato cordial y siempre cercano.

A todos, muchas gracias por cruzaros en mi camino.

## **ÍNDICE DE CONTENIDOS:**

### **1. JUSTIFICACIÓN.**

- 1.1. Introducción.....7
- 1.2. Definiciones.....8
- 1.3. Epidemiología de la enfermedad renal crónica....12
- 1.4. Factores de riesgo.....20
- 1.5. Cribado.....25
- 1.6. Diagnóstico de enfermedad renal crónica.....27
- 1.7. Enfermedad renal y patología cardiovascular.....33
- 1.8. Insuficiencia renal como nuevo factor de riesgo cardiovascular.....47
- 1.9. Dificultades del diagnóstico precoz de enfermedad renal. Evaluación de la función renal mediante creatinina y sus fórmulas derivadas.....58
- 1.10. Nuevos marcadores de función renal:  
Cistatina C.....76

### **2. OBJETIVOS.....79**

- 2.1. Hipótesis de Trabajo.....80
- 2.2. Objetivos.....81

### **3. SUJETOS Y MÉTODO.....82**

- 3.1. Tipo de estudio.....83
- 3.2. Muestra.....83
- 3.3. Medidas.....86

3.4.	Definición de variables.....	87
3.5.	Procedimiento estadístico.....	89
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>91</b>
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>110</b>
5.1.	Discusión de resultados.....	111
5.2.	Limitaciones.....	145
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>148</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>152</b>
<b>8.</b>	<b>COMUNICACIONES PRESENTADAS A CONGRESOS RELACIONADAS CON ESTA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>176</b>
<b>9.</b>	<b>PUBLICACIONES RELACIONADAS.....</b>	<b>186</b>

# **1. JUSTIFICACIÓN**

## **1.1. INTRODUCCIÓN**

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un importante problema de salud pública. La manifestación más avanzada de la ERC, la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) y la consiguiente necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis o trasplante renal, presenta una incidencia y una prevalencia crecientes en las últimas décadas. La visión epidemiológica de la ERC ha cambiado notablemente. Restringida inicialmente a patología de incidencia baja como las enfermedades renales clásicas, en la actualidad la ERC afecta a un porcentaje significativo de la población debido fundamentalmente a que sus causas principales residen en trastornos de alta prevalencia como el envejecimiento, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes y la enfermedad vascular.

En el año 2002, la National Kidney Foundation estadounidense publicó a través del proyecto K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) una serie de guías de práctica clínica sobre la evaluación, clasificación y estratificación de la ERC<sup>1,2</sup>, lo que originó un cambio drástico en el manejo y conocimiento de la ERC. Los primeros objetivos de esta iniciativa fueron la definición de la ERC, la clasificación en estadios y la evaluación de los métodos de estudio de la enfermedad. La finalidad principal de la propuesta de definición y de clasificación en estadios, era prevenir las

complicaciones o, al menos, retrasar su aparición mediante el diagnóstico precoz y el manejo terapéutico apropiado.

Las guías K/DOQI otorgan un protagonismo especial a la enfermedad cardiovascular reconociendo que las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de morbimortalidad en el paciente con ERC y que la ERC constituye muy probablemente un factor de riesgo principal de enfermedad cardiovascular.

## **1.2. DEFINICIONES**

La enfermedad renal crónica (ERC) es un término genérico que define un conjunto de enfermedades heterogéneas que afectan la estructura y función renal. La variabilidad de su expresión clínica es debida, al menos en parte, a su etiopatogenia, la estructura del riñón afectada (glomérulo, vasos, túbulos o intersticio renal), su severidad y el grado de progresión. En el año 2002, la publicación de las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) por parte de la National Kidney Foundation (NKF) sobre definición, evaluación y clasificación de la ERC supuso un paso importante en el reconocimiento de su importancia, tal y como se ha sido mencionado anteriormente, promoviéndose por primera vez una clasificación basada en estadios de severidad, definidos por el filtrado glomerular



(FG), estimado a través de fórmulas, además del diagnóstico clínico. Todas las guías posteriores incluyendo la guía KDIGO 2012 (Kidney Disease Improving Global Outcomes)<sup>3,4</sup> han confirmado la definición de ERC (independientemente del diagnóstico clínico) como la presencia durante al menos **TRES MESES** de:

- **FG inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.**

- **o lesión renal** (definida por la presencia de anomalías *estructurales o funcionales* del riñón, que puedan provocar potencialmente un descenso del FG).

La *lesión renal* se pone de manifiesto directamente a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal (enfermedades glomerulares, vasculares, túbulo-intersticiales) o indirectamente por la presencia de *albuminuria*, alteraciones en el *sedimento urinario*, alteraciones hidroelectrolíticas o de otro tipo secundarias a patología tubular o a través de técnicas de *imagen*.

La duración es importante para distinguir la ERC de la patología aguda. Esta definición ha sido aceptada por diversas sociedades científicas (no sólo nefrológicas) y es independiente de la edad, aunque ésta puede determinar la necesidad o no de asistencia personalizada o la relativa urgencia de la misma.

TABLA 1. Estadios de ERC según el FG definidos según las guías K/DOQUI 2002:

Estadio ERC	FG (ml / min / 1,73 m <sup>2</sup> )	Descripción	
1	≥90	Daño renal con FG normal	
2	60-89	Daño renal y ligero descenso del FG	
3°	45-59	Descenso ligero - moderado del FG	
3B		30-44	Descenso moderado de FG
4		15-29	Descenso grave de FG
5	<15	Predialísis	
5D	Diálisis	Diálisis	

\*Insuficiencia renal crónica.

Las guías K/DOQI proponen estimar el grado de función renal mediante fórmulas como la ecuación modificada del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)<sup>5</sup> o la fórmula de Cockcroft-Gault<sup>6</sup>, que se comentarán más adelante.

En el estadio 1, daño renal con FG normal o aumentado (FG 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la ERC se establece por la presencia de alguno de los datos de daño renal.

Situaciones representativas de este estadio son los casos con microalbuminuria o proteinuria persistente con FG normal o aumentado o el hallazgo ecográfico de una enfermedad poliquística con FG normal o aumentado.

El estadio 2 corresponde a situaciones de daño renal acompañadas de una reducción ligera del FG (FG entre 60 y 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La detección de un FG ligeramente disminuido puede ser frecuente en ancianos. El hallazgo de un FG levemente reducido debe llevar a descartar datos de daño renal, fundamentalmente microalbuminuria o proteinuria mediante la realización del cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina y alteraciones en el sedimento urinario mediante el análisis sistemático clásico. También se valorará la existencia de situaciones de riesgo de ERC, fundamentalmente HTA y diabetes.

Los casos con ERC estadios 1 y 2 son subsidiarios de beneficiarse del diagnóstico precoz y del inicio de medidas preventivas de progresión de la ERC y de la patología cardiovascular<sup>1-4</sup>.

El estadio 3 de la ERC es una disminución moderada del FG (FG entre 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Los datos de daño renal pueden estar ausentes o presentes pues ya no se constituyen en parámetros necesarios para el diagnóstico de este estadio. En este estadio se observa un riesgo claramente aumentado de progresión de la ERC (sobre todo en estadio 3B) y de complicaciones cardiovasculares y pueden aparecer las complicaciones clásicas de la insuficiencia renal como la

anemia o las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico. Los pacientes con ERC en estadio 3 deben ser evaluados de forma global desde el punto de vista cardiovascular y renal y deben recibir tratamiento adecuado para la prevención a ambos niveles y, en su caso, para las complicaciones que se detecten. El estadio 4 es una disminución grave del FG (FG entre 15 y 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Tanto el riesgo de progresión de la insuficiencia renal al estadio 5, como el riesgo de que aparezcan complicaciones cardiovasculares son muy elevados. El estadio 5 de la ERC es un FG < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y se denomina también fallo renal.

### **1.3. EPIDEMIOLOGÍA:**

La ERC es un problema emergente en todo el mundo. Durante los últimos diez años se han publicado multitud de estudios clínicos y epidemiológicos sobre la ERC. A pesar de la definición estandarizada ofrecida por las guías K/DOQUI 2002, existe una gran disparidad a la hora de definir la ERC en los distintos estudios publicados, lo que dificulta en gran medida la comparación entre distintos estudios.

Por un lado, según la definición, se requiere un mínimo de 2 determinaciones de creatinina para estimar los descensos del FG durante un mínimo de 3 meses o la presencia de daño renal, cosa que

muy pocas publicaciones reflejan (menos del 20 %) <sup>7</sup>. La mayoría informan de una única estimación del FG, lo que podría suponer una sobreestimación de la prevalencia real de ERC hasta en un 20% según se ha reconocido <sup>8</sup>, con importancia sobre el pronóstico y la progresión de la enfermedad. La dificultad de utilizar un método gold estándar para la medida de la función renal en la práctica clínica diaria ha supuesto la generalización del empleo de las fórmulas MDRD <sup>5</sup> (mayoritariamente), C-G <sup>6</sup> y las nuevas incorporadas recientemente CKD-EPI <sup>9</sup> que se comentarán más adelante.

Por otro lado, en pocos estudios se hace referencia al método de medida de creatinina utilizado, cosa que hasta la reciente estandarización de la medida, podía suponer diferencias importantes en la estimación del FG y en la consiguiente estimación de la prevalencia de ERC encontrada.

Por todo lo comentado, la prevalencia de la ERC en estadios iniciales (1-4) no es bien conocida, ya que la valoración habitual de la función renal mediante la creatinina sérica no resulta adecuada en muchos casos.

En el estudio NAHNES III, que se realizó en los Estados Unidos entre los años 1988 y 1994 en 15.626 adultos para conocer la prevalencia de los diferentes grados de ERC, la prevalencia de todos los grupos de ERC fue de un 11% de la población distribuidos en un 3,3% (grado

1) 3% (grado 2), 4,3% (grado 3), 0,2% (grado 4) y 0,1% (grado 5)<sup>10</sup>.

Una reciente actualización en el periodo 1998-2004 en 13.233 adultos ha demostrado un ascenso en la prevalencia de ERC grados 1-4 hasta el 13%, un aumento explicado parcialmente por un incremento de la diabetes y la HTA<sup>11</sup>. El estudio Australiano sobre diabetes, obesidad y estilo de vida (Ausdiar) determinó la prevalencia de diabetes, obesidad, factores de riesgo cardiovascular e indicadores de enfermedad renal en pacientes australianos. Encontraron que un 11,2% tenía una alteración de la función renal significativa (FGe < 60 mL/min) y un 2,4% tenían proteinuria<sup>12</sup>.

En nuestro país se han realizado distintos estudios para estimar la prevalencia de ERC, utilizando distintos métodos de medida de función renal y sobre distintos grupos de poblaciones, cuyos datos se muestran en la tabla siguiente (tabla 2):

Tabla 2. Estudios de prevalencia de ERC en España.

Primer autor, año	N	Características básicas del estudio	Prevalencia (%) de FG < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Prevalencia (%) de CCr < 60 ml/min
Otero, 2003 <sup>105</sup>	1.059	Estudio en Ourense Población general mayor de 18 años	13,1	17,8
Simal, 2004 <sup>106</sup>	476	Análisis del estudio Horteiga en Valladolid Población general mayor de 14 años	7,5	8,5
Gorostidi, 2004 <sup>107</sup>	343	Estudio en Asturias Población general mayor de 60 años	18,4	30,7

CCr, aclaramiento de creatinina estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault; FG, filtrado glomerular estimado por la fórmula abreviada del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

Extraído de : *Nefrología: volumen 24-Suplemento nº6 (año 2004).*

El estudio más importante ha sido el estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España) diseñado para conocer la prevalencia de la ERC en nuestro país y promovido por la Sociedad Española de Nefrología (SEN) con el apoyo del Ministerio de Sanidad y Consumo. Se estimó que aproximadamente el 10% de la población adulta sufría de algún grado de ERC<sup>13</sup>, siendo del 6,8% para los estadios 3-5, aunque existían diferencias importantes con la edad (3,3% entre 40-64 años y 21,4% para mayores de 64 años). Estos datos fueron obtenidos a partir de la medición centralizada de la concentración de creatinina sérica en una muestra significativa aleatoria y estratificada de la población española mayor de 20 años y a partir de la estimación del FG por la fórmula abreviada MDRD.

En concreto, 5.4% de la población tenía un FG entre 45-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (estadio 3A); 1.1% entre 30-44 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (estadio

3B); 0.27% entre 15-29 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (estadio 4) y un 0,03% tenían un FG menor de 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (estadio 5).

Estos datos son muy similares a los mostrados por otras investigaciones, destacando una revisión sistemática de más de 25 estudios epidemiológicos en todo el mundo que informó un prevalencia media de ERC del 7,2 % en población mayor de 29 años<sup>14</sup>.

Una proporción muy importante de la población que acude a centros de atención primaria ya presenta ERC. Según el estudio EROCAP<sup>15</sup>, el 21% de los atendidos presentaban ERC y con enfermedades tan frecuentes como la HTA o DM, la prevalencia de ERC puede alcanzar cifras del 35-40%<sup>16</sup>.

En el estudio EROCAP se puso de manifiesto que el 37,3% de la población atendida presentaba enfermedad renal oculta, es decir, cifras de creatinina normales con FG descendido, lo que supone que si sólo nos basamos en cifras de creatinina para valorar la función renal, la enfermedad pasaría desapercibida como ocurría hasta hace poco tiempo y un porcentaje importante de población fallecería (principalmente de problemas cardiovasculares) antes de entrar en un programa de diálisis. Por tanto estos pacientes tienen más probabilidades de morir por una complicación secundaria a la ERC que de entrar en un programa de diálisis<sup>17</sup>.



Los datos sobre enfermedad renal crónica en estadio 5, en tratamiento sustitutivo renal (TSR) mediante diálisis o trasplante son mejor conocidos. En el año 2007, más de 45.000 personas en España, es decir alrededor de 1000 por millón de población (pmp), estaban en tratamiento renal sustitutivo, cifra que se estima duplicará en los próximos 10 años debido al envejecimiento progresivo de la población y el aumento de la prevalencia de otros procesos crónicos como la DM, y la obesidad<sup>18</sup>. Lo mismo ocurre en el mundo desarrollado, donde a pesar de que la incidencia va estabilizándose, la prevalencia de pacientes que reciben TSR, bien sea diálisis o trasplante, continúa también avanzando de forma considerable hasta alcanzar cifras de 1500-1900 pmp en el año 2005 en Japón, Taiwán y EEUU<sup>19</sup>.

La supervivencia global evaluada para los pacientes en diálisis es de un 12,9% a los diez años, a pesar de los avances técnicos del tratamiento. Ello es debido presumiblemente al hecho de que el 50% tiene una media de tres factores de riesgo cardiovascular y una gran comorbilidad asociada. Por todos estos motivos se acepta hoy que la ERC constituye una de las principales causas de muerte en el mundo occidental.

A continuación se muestran las tablas con los datos de la evolución de los pacientes en TSR en España (tabla 3) y los datos de

Trasplantes realizados en nuestro país (tabla 4).

Tabla 3. Evolución de los pacientes en TSR en España:

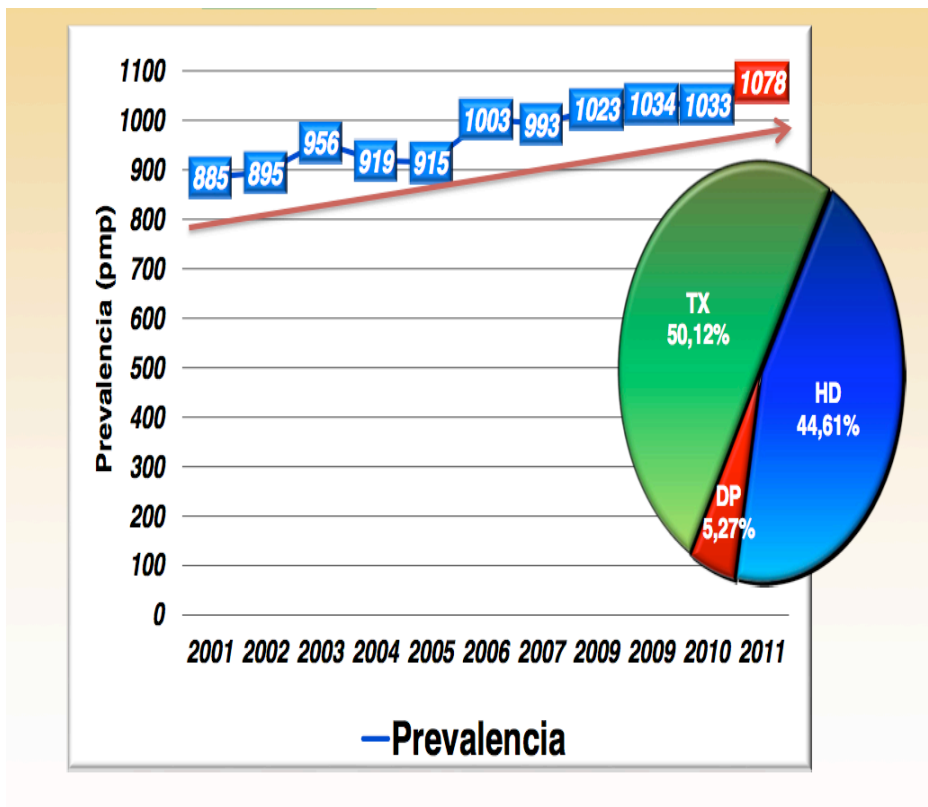
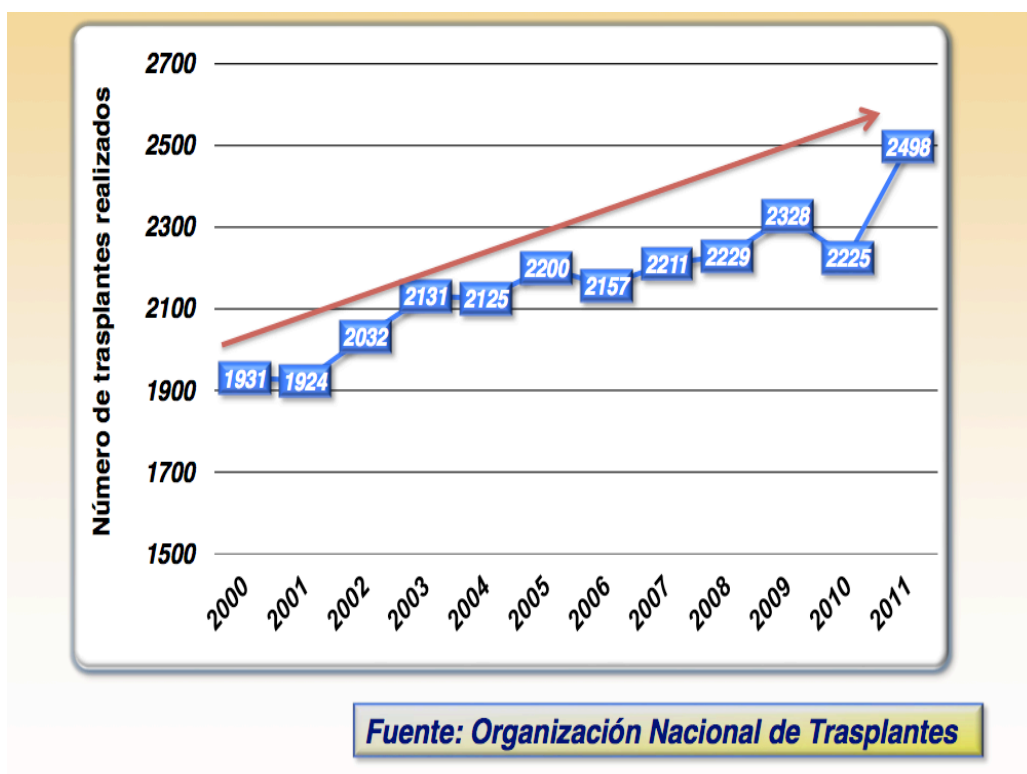


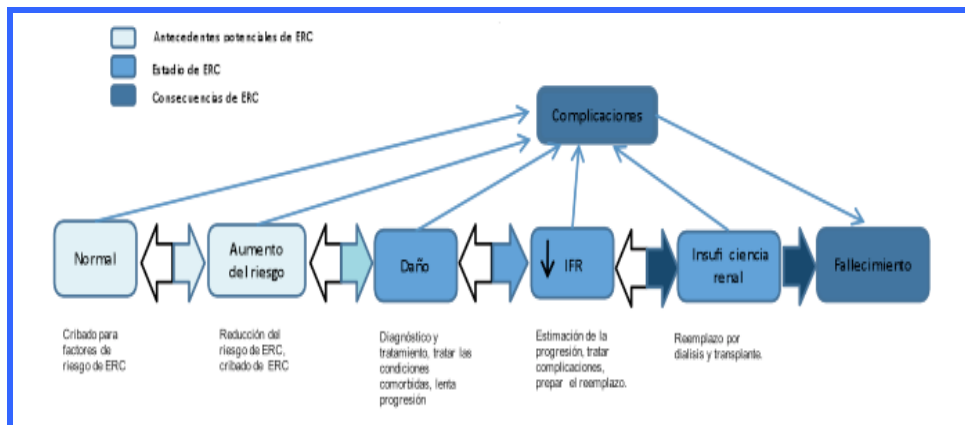
Tabla 4. Evolución de los pacientes trasplantados en España:



## 1.4. FACTORES DE RIESGO DE ERC:

Las situaciones de riesgo que favorecen la ERC son múltiples. En la Figura 1 se expone el modelo conceptual inicialmente publicado por la NKF <sup>1,2,20</sup>. Este modelo representa la ERC como un proceso continuo en su desarrollo, progresión y complicaciones, incluyendo las estrategias posibles para mejorar su evolución y pronóstico.

**Figura 1. MODELO CONCEPTUAL ORIGINAL PARA LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (NKF)**



La ERC es un proceso continuo de desarrollo, progresión y aparición de complicaciones. Se representan también las estrategias para mejorar el pronóstico en las que cada estadio incluye los pasos anteriores. Las flechas gruesas entre círculos representan el desarrollo, progresión y remisión de la ERC.

Las complicaciones se refieren a todas las complicaciones secundarias al descenso del filtrado glomerular y la enfermedad cardiovascular. Las complicaciones pueden deberse también a los efectos adversos de las intervenciones para prevenir o tratar la ERC. Es posible representar flechas en sentido contrario, pero la remisión es mucho menos frecuente que la progresión. Aunque existen enfermedades renales rápidamente progresivas que pueden llevar a la pérdida de la función renal en meses, la mayoría de las enfermedades evolucionan durante décadas e incluso algunos pacientes apenas progresan durante muchos años de seguimiento. Las complicaciones ocurren en cualquier estadio, y a menudo pueden conducir a la muerte sin progresar al fracaso renal.

Este modelo conceptual incluye factores de riesgo en cada una de sus fases y éstos se clasifican como:

- Factores de **susceptibilidad** a ERC: son los que aumentan la posibilidad de desarrollar ERC.
- Factores **iniciadores**: son los que pueden iniciar directamente el daño renal.
- Factores de **progresión**: son los que pueden empeorar y acelerar el deterioro de la función renal.
- Factores de **estadio final**: son los que incrementan

la morbimortalidad en los estadios finales de la enfermedad.

(Se resumen en la tabla 5).

Algunos factores de riesgo pueden ser a la vez susceptibilidad, iniciadores y de progresión, como por ejemplo la HTA. De los citados, son factores de riesgo potencialmente modificables:

- Diabetes.

- Obesidad.

- Hta.

- Tabaquismo.

- Dislipemia.

El control de estos factores puede evitar el inicio de daño renal, incluso puede favorecer la regresión de la enfermedad en fases muy iniciales y ralentizar su progresión cuando ya está establecida.

Aunque la edad no es un factor determinante, se sabe que con los años la función renal se puede deteriorar lenta y progresivamente, y se añaden también otros factores vasculares inherentes al proceso de envejecimiento. También

pueden influir algunos fármacos nefrotóxicos utilizados en estas edades, dada la pluripatología de los pacientes y la falta de conocimiento de la presencia de alteración de la función renal.

El manejo global de la enfermedad se basará, en último término, en el diagnóstico clínico y la clasificación en estadios según el FG y la albuminuria. El diagnóstico clínico permite terapias específicas en algunos casos, dirigidos a la causa o a los procesos patológicos. El estadio permitirá guiar *terapias no específicas* para disminuir la progresión y el riesgo de complicaciones. Es bien sabido que algunos mecanismos de progresión son *independientes* de la causa inicial de la enfermedad. Las recomendaciones en cada estadio son acumulativas (las recomendaciones en estadios tardíos incluyen las recomendaciones de los estadios previos).

TABLA 5. Factores de Riesgo de ERC:

<b>Factores de susceptibilidad: incrementan la posibilidad de daño renal.</b>
Edad avanzada Historia familiar de ERC Masa renal disminuida Bajo peso al nacer Raza negra y otras minorías étnicas Hipertensión arterial Diabetes Obesidad Nivel socioeconómico bajo
<b>Factores iniciadores: inician directamente el daño renal</b>
Enfermedades autoinmunes Infecciones sistémicas Infecciones urinarias Litiasis renal Obstrucción de las vías urinarias bajas Fármacos nefrotóxicos, principalmente AINES Hipertensión arterial Diabetes
<b>Factores de progresión: empeoran el daño renal y aceleran el deterioro funcional renal</b>
Proteinuria persistente Hipertensión arterial mal controlada Diabetes mal controlada Tabaquismo Dislipemia Anemia Enfermedad cardiovascular asociada Obesidad
<b>Factores de estadio final: incrementan la morbimortalidad en situación de fallo renal</b>
Dosis baja de diálisis (Kt/V)* Acceso vascular temporal para diálisis Anemia Hipoalbuminemia Derivación tardía a nefrología

\*Kt/V: K = depuración de urea en el dializador; t = tiempo, V = volumen de distribución de la urea. La cifra resultante se utiliza para cuantificar la suficiencia de la dosis de diálisis.



## **1.5. CRIBADO DE ENFERMEDAD RENAL**

### **CRÓNICA:**

Los pacientes con ERC, sobre todo en los primeros estadios, están frecuentemente sin diagnosticar (ERC oculta) porque la ERC suele ser asintomática y muchas veces se detecta solamente durante la valoración de otra condición comórbida. La detección precoz de estos pacientes optimizaría no sólo las posibilidades de tratamiento, sino que permitiría retrasar la progresión y potencialmente disminuir la morbimortalidad, reduciendo también los costes sanitarios. El cribado de la ERC se aplica en diversos contextos, incluyendo la población general, la atención sanitaria rutinaria o las poblaciones de alto riesgo. La mayoría de guías clínicas proponen esta última estrategia, es decir la detección de casos en grupos reducidos de personas sobre la base de la presencia de factores de riesgo. Prioritariamente la mayoría de guías<sup>16,21,22</sup> recomiendan la detección de ERC en pacientes con HTA, DM tipo 2 o enfermedad cardiovascular establecida. La mayoría de guías, consideran la posibilidad de ampliar estos criterios a otros grupos de alto riesgo como por ejemplo:

- Personas mayores de 60 años.
- Obesidad (Índice de Masa Corporal –IMC- > 30 kg/m<sup>2</sup>).
- Diabetes mellitus tipo 1 con más de 5 años de evolución.

- Familiares de primer grado de pacientes con enfermedad renal o con enfermedades renales hereditarias o con asociación familiar.
- Enfermedades obstructivas del tracto urinario.
- Pacientes en tratamiento prolongado con fármacos nefrotóxicos (litio, mesalazina, anticalcineuríticos, AINEs...etc).
- Sujetos con otros factores de riesgo de enfermedad CV (hiperlipemia, obesidad, síndrome metabólico, fumadores).
- Antecedentes de IRA.
- Pacientes con infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes y neoplasias.

Debemos tener en cuenta que si incluyéramos, por ejemplo, todos los individuos con DM o HTA y todos los > 50 años entonces el 50% o más de la población general adulta debería visitar a su médico de cabecera para cribado de la ERC. Por tanto, se están estudiando diversos modelos que combinan criterios de alto riesgo y aún no hay un consenso sobre la relación coste-efectividad, ni del impacto sobre la ERC, ni de la prevención de eventos cardiovasculares.

La mayoría de las guías internacionales y el documento de consenso español SEN-SEMFYC de 2007 incluyen, con un grado de recomendación débil, hacer este cribado mediante la evaluación del FG y de la albuminuria al menos una vez al año. El diagnóstico no debe basarse en una única determinación de FG y/o albuminuria y **siempre** debe confirmarse su persistencia durante un periodo superior a 3 meses. Al igual que ocurre con otras pruebas diagnósticas, una disminución del FG debería ser interpretado considerando la probabilidad de presencia o no de la enfermedad según la situación clínica del paciente.

## **1.6. DIAGNÓSTICO DE LA ERC:**

Como se ha mencionado con anterioridad, la importancia de la detección precoz de la ERC radica en que es reconocida actualmente como un problema importante de Salud Pública, debido a la necesidad de un carísimo tratamiento sustitutivo en la fase terminal de la enfermedad y el aumento extremo del riesgo de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca crónica, accidente vascular cerebral, arteriopatía periférica, etc.) genéricamente considerados en el hasta ahora llamado Síndrome Cardiorrenal tipo IV con los costes económicos consiguientes, en gran

parte derivados de ingresos hospitalarios complejos, una mortalidad prematura y disminución de la calidad de vida<sup>23</sup>.

El diagnóstico precoz de la ERC en estadios 1 y 2 resulta fundamental para la posible prevención de la pérdida de función renal y de las complicaciones cardiovasculares<sup>1,2</sup>. El diagnóstico precoz se basa en la realización de las pruebas complementarias básicas para poder establecer el diagnóstico y el estadio de la ERC independientemente de la causa. Las exploraciones complementarias básicas son tres:

- 1) determinación de la creatinina sérica y la correspondiente estimación del FG o del aclaramiento de creatinina mediante una fórmula.
- 2) determinación del índice albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina.
- 3) análisis del sedimento urinario mediante una tira reactiva o la técnica clásica de microscopia óptica. Estas exploraciones complementarias deben realizarse en todos los casos en que exista un riesgo aumentado de ERC y que se exponen en la Tabla 6.

## **TABLA 6 .Situaciones de riesgo aumentado de ERC:**

- Edad  $\geq$  60 años
- Hipertensión arterial
- Diabetes
- Otros factores de riesgo cardiovascular como obesidad, dislipemia y tabaquismo
- Enfermedad cardiovascular
- Antecedentes familiares de enfermedad renal crónica
- Trasplante renal
- Masa renal reducida
- FG o CCr estimados levemente disminuidos, entre 60 y 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Enfermedades autoinmunes
- Infecciones sistémicas
- Infecciones urinarias
- Litiasis urinarias
- Enfermedades obstructivas del tracto urinario
- Toxicidad por fármacos, sobre todo antiinflamatorios no esteroideos
- Bajo peso al nacer
- Nivel socioeconómico bajo
- Minorías raciales

---

*CCr, aclaramiento de creatinina; FG, filtrado glomerular.*

## **FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

En la tabla 7 se exponen los factores que confieren un riesgo aumentado de ERC mayoritariamente aceptados. En la Figura 2 se resumen las estrategias de actuación terapéutica en cada uno de los estadios de la ERC. Las guías K/DOQI establecen distintos niveles de responsabilidad de estas y otras situaciones en cuanto a su capacidad de facilitar, iniciar o empeorar la ERC.

En estudios recientes se ha analizado el papel de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en la aparición y desarrollo de la ERC. En un análisis del ***Framingham Heart Study*** la presencia de estos factores de riesgo, especialmente la edad, HTA, diabetes, HDL-colesterol bajo y el consumo de tabaco fueron predictores de aparición de ERC durante el seguimiento de 18,5 años de duración de una cohorte de base poblacional de individuos sin ERC en el inicio de la observación<sup>24</sup>.

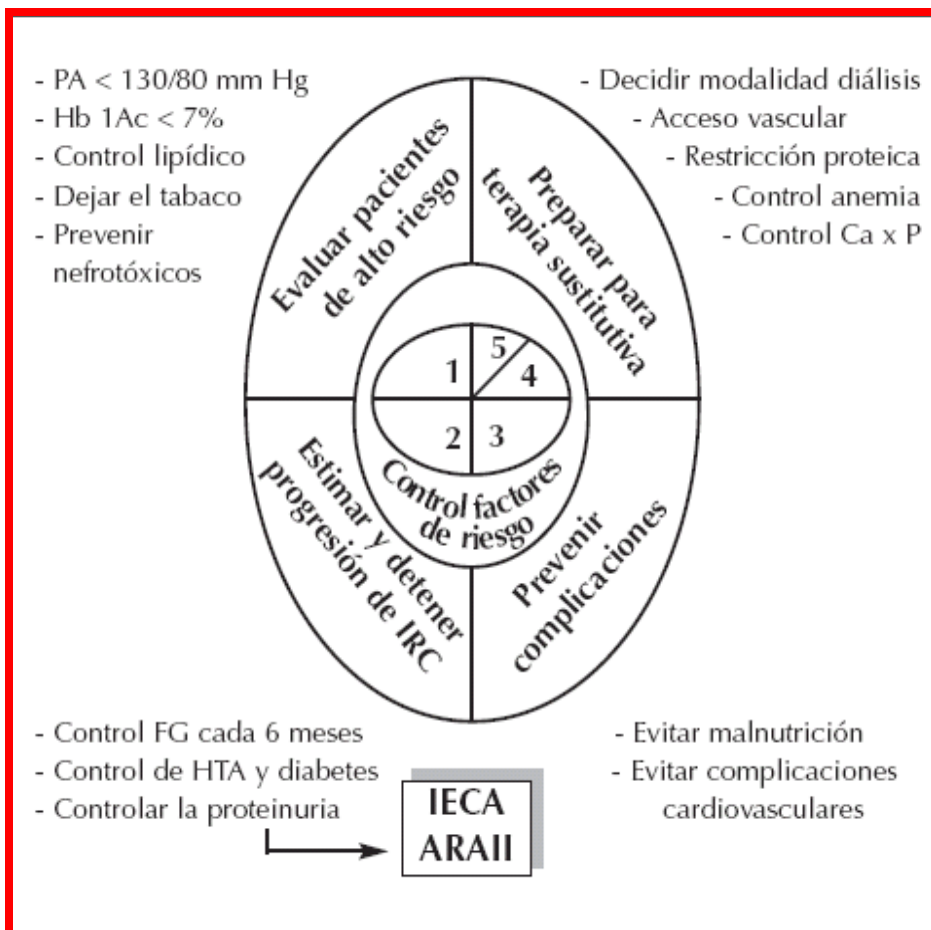
En un análisis del **estudio HOPE** (*Heart Outcomes and Prevention Evaluation*), que incluyó pacientes de alto riesgo cardiovascular establecido por la presencia de una enfermedad cardiovascular previa o de diabetes asociada a otros factores de riesgo, la presencia de éstos predijo la aparición de microalbuminuria y el empeoramiento de una ERC previa evaluada como paso de microalbuminuria a proteinuria<sup>25</sup>.

**TABLA 7. Factores de riesgo para la ERC:**

<b>Factores de susceptibilidad</b>	Factores que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica	<ul style="list-style-type: none"><li>- Edad &gt; 60 años</li><li>- Historia familiar de enfermedad renal</li><li>- Masa renal disminuida</li><li>- Bajo peso al nacer</li><li>- Raza afroamericana</li><li>- Diabetes*</li><li>- Hipertensión arterial*</li></ul>
<b>Factores iniciadores</b>	Factores implicados en el inicio del daño renal	<ul style="list-style-type: none"><li>- Enfermedades autoinmunes</li><li>- Infecciones urinarias</li><li>- Fármacos nefrotóxicos</li><li>- Diabetes*</li><li>- Hipertensión arterial*</li></ul>
<b>Factores de progresión</b>	Factores que determinan la progresión de la enfermedad renal	<ul style="list-style-type: none"><li>- Proteinuria persistente</li><li>- HTA mal controlada*</li><li>- Diabetes con mal control*</li><li>- Tabaco*</li><li>- Dislipemia*</li><li>- Anemia</li><li>- Enfermedad cardiovascular asociada</li><li>- Diferir el envío al especialista de Nefrología</li></ul>

*Modificada de Levey y cols.<sup>25</sup>*  
*\*Factores de riesgo cardiovasculares "potencialmente" modificables.*

**Figura 2. Estadios de la ERC. Estrategias para frenar su progresión:**





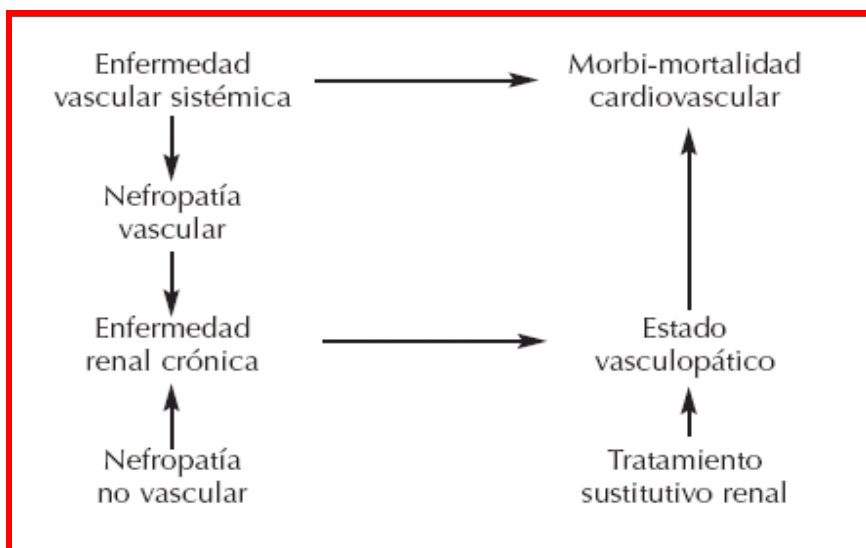
## **1.7. ENFERMEDAD RENAL Y PATOLOGÍA**

### **CARDIOVASCULAR.**

#### **BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA ASOCIACIÓN.**

La asociación de la enfermedad renal con la enfermedad cardiovascular constituye una realidad fisiopatológica de reconocimiento creciente. En efecto, mientras que la hipertensión arterial (HTA) y la aterosclerosis son causas cada vez más frecuentes de nefropatía, el deterioro crónico de la función renal genera un estado vasculopático que facilita el desarrollo de lesiones del sistema cardiovascular (Figura 3). En términos epidemiológicos, el resultado final de todo ello es doble: por un lado, el riesgo de desarrollo de insuficiencia renal es elevado en los sujetos con una enfermedad vascular; por otro lado, el riesgo de presentar eventos cardiovasculares es también elevado en los sujetos con una nefropatía crónica.

**Figura 3:** Esquema de la posible relación entre las enfermedades vasculares (principalmente hipertensión arterial y aterosclerosis) y la enfermedad renal crónica, sea o no de origen vascular.



La asociación entre enfermedad renal y patología cardiovascular es doble: por un lado, las enfermedades del riñón contribuyen al desarrollo de las enfermedades cardiovasculares y, por otro lado, las enfermedades cardiovasculares facilitan la aparición y la progresión de ciertas nefropatías. Así, mientras que determinadas alteraciones orgánicas o funcionales del

riñón contribuyen al desarrollo de la HTA, ésta facilita el desarrollo de la nefrosclerosis. Por otra parte, la insuficiencia renal facilita tanto el desarrollo de la aterosclerosis, que a su vez determina la aparición de la enfermedad aterosclerótica renal, como el desarrollo de una miocardiopatía que, a través de la insuficiencia cardíaca, puede comprometer aún más la función renal.

Es bien sabido que la morbimortalidad por eventos ateroscleróticos es superior en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), especialmente en los que siguen tratamiento sustitutivo renal, que en los sujetos sin compromiso de la función renal<sup>26</sup>. Más aún, estudios recientes indican que ese riesgo ya está significativamente aumentado también en las fases iniciales de una nefropatía<sup>27,28</sup>. Por ello, actualmente, la enfermedad renal es considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis<sup>29</sup>. Los mecanismos por los que una nefropatía crónica puede facilitar el desarrollo de la aterosclerosis son varios (Tabla 8)<sup>30-33</sup>:

mayor prevalencia de los factores de riesgo clásicos como la HTA, la dislipidemia y la diabetes; elevada prevalencia de factores de riesgo emergentes como la hiperhomocisteinemia, el incremento de la lipoproteína (a) y la disminución de la apoproteína A1; generación de un estado proinflamatorio, prooxidante y protrombótico; acumulación de sustancias que alteran la función endotelial (di-metilarginina

asimétrica) y la composición de la pared vascular (productos avanzados de glicosilación).

**Tabla 8. Factores implicados el desarrollo de la aterosclerosis en los pacientes con enfermedad renal crónica:**

**Factores ligados a la demografía de los pacientes**

- Mayor prevalencia de hipertensión arterial
- Mayor prevalencia de dislipidemia
- Mayor prevalencia de diabetes mellitas

**Factores ligados a las alteraciones relacionadas con la insuficiencia renal**

- Hiperhomocisteinemia
- Alteraciones lipídicas (aumento de lipoproteína a, disminución de apoproteína A1)
- Generación de un estado proinflamatorio, prooxidante y procoagulante
- Retención de sustancias nocivas para los vasos
- Anemia

Recientemente, se ha puesto de manifiesto que entre el 30% y el 40% de los pacientes con IRC presentan cardiopatía isquémica en ausencia de estenosis hemodinámicamente significativas de las arterias coronarias subepicárdicas<sup>34</sup>. Los mecanismos potencialmente implicados en esta situación son dos: por una parte, las placas ateroscleróticas de los enfermos con IRC se calcifican con mayor frecuencia que las de la población general<sup>35</sup> y, además, la capa media de la pared arterial está engrosada, por acumulación de matriz extracelular (arteriosclerosis), lo que incrementa el cociente grosor de la pared/diámetro de la luz. Dichas alteraciones aumentan la rigidez de la aorta y las grandes arterias, facilitando la elevación de la presión sistólica y la presión del pulso, lo que determina el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda y un deficiente llenado coronario durante la diástole<sup>36</sup>. Este desequilibrio entre el aumento de la masa miocárdica a perfundir y la deficiente perfusión coronaria contribuye al desarrollo de la isquemia. Por otra parte, en los pacientes con IRC suelen coexistir factores como la anemia, la hipertensión sistémica, la retención hidro-salina y el hiperparatiroidismo, que facilitan aún más la hipertrofia ventricular izquierda<sup>37</sup>. Finalmente, las alteraciones bioquímicas propias de la IRC pueden producir una miopatía esquelética, que afecta especialmente al músculo cardíaco<sup>38</sup>. Esta agregación de mecanismos de daño del miocardio puede explicar la elevada incidencia y prevalencia de la insuficiencia cardíaca en los

pacientes con una nefropatía crónica e insuficiencia renal<sup>39</sup>. Es obvio que el compromiso de la hemodinámica sistémica y renal propio de la insuficiencia cardíaca contribuirá a deteriorar aún más la propia nefropatía.

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la hipertensión arterial es uno de los factores principales de riesgo para el inicio y la progresión de una nefropatía crónica. La nefropatía crónica específica de la HTA es la nefrosclerosis.

La relación etiológica de la aterosclerosis con las nefropatías es doble: de un lado, la aterosclerosis se desarrolla en un contexto hemodinámico y metabólico que “per se” puede favorecer el desarrollo de una nefropatía y, por otro lado, ciertas lesiones ateroscleróticas localizadas en el sistema arterial renal causan nefropatías específicas. En un reciente estudio poblacional efectuado en una gran muestra de sujetos, que inicialmente no presentaban signos sugestivos de nefropatía, se comprobó que los factores de riesgo de aterosclerosis predecían el desarrollo de una nefropatía<sup>17</sup>. La interacción se comprobó no sólo para la hipertensión y la diabetes, como cabía esperar, sino también para la dislipidemia (tanto aumento de LDL-colesterol, como disminución de HDL-colesterol), el tabaquismo y la obesidad.

De igual forma, se ha documentado que el síndrome metabólico (SM) es un factor de riesgo independiente y potente para el desarrollo de

nefropatía, existiendo una relación gradual entre el número de componentes del síndrome y el riesgo de nefropatía<sup>40</sup>.

Debido a las confusiones que rodean a la catalogación de este síndrome es necesario realizar un inciso y definir esta entidad:

se denomina ***síndrome metabólico*** (SM) al conjunto de alteraciones metabólicas constituido por la obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), la elevación de las concentraciones de triglicéridos, el aumento de la presión arterial (PA) y la hiperglucemia<sup>41</sup>. El síndrome metabólico se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Asociado a un incremento de 5 veces en la prevalencia de diabetes tipo 2 y de 2-3 veces en la de enfermedad cardiovascular (ECV)<sup>41-43</sup>, se considera que es un elemento importante en la epidemia actual de diabetes y de ECV, de manera que se ha convertido en un problema de salud pública importante en todo el mundo<sup>41</sup>.

Desde la primera definición oficial del síndrome metabólico realizada por el Grupo de Trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>44</sup> en 1999, se han propuesto diversas definiciones alternativas. Las más aceptadas han sido las elaboradas por el European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)<sup>45</sup> y por el Adult Treatment Panel III (ATP-III) del National Cholesterol Education Program

(NCEP)<sup>46</sup> (tabla 9).

Tabla 9: Definiciones del SM:

OMS, 1999	EGIR, 1999	ATP-III, 2001
Diabetes o alteración de la tolerancia a la glucosa o resistencia frente a la insulina <sup>a</sup>	Resistencia a la insulina <sup>a</sup> o hiperinsulinemia (únicamente a las personas no diabéticas)	
Más dos o más de los factores siguientes	Más dos o más de los factores siguientes	Tres o más de los factores siguientes
1. Obesidad: IMC > 30 o CCC > 0,9 en los varones o > 0,85 en las mujeres	1. Obesidad central: PC ≥ 94 cm en los varones o ≥ 80 cm en las mujeres	1. Obesidad central: PC > 102 cm en los varones o > 88 cm en las mujeres
2. Dislipemia: triglicéridos > 1,7 mmol/l o cHDL < 0,9 en los varones o < 1,0 en las mujeres	2. Dislipemia: triglicéridos > 2,0 mmol/l o cHDL < 1,0	2. Hipertrigliceridemia: triglicéridos ≥ 1,7 mmol/l
3. Hipertensión: presión arterial ≥ 140/90 mmHg o tratamiento medicamentoso	3. Hipertensión: presión arterial ≥ 140/90 mmHg, tratamiento medicamentoso o ambos	3. Disminución del cHDL: < 1,0 mmol/l en los varones o < 1,3 mmol/l en las mujeres
4. Microalbuminuria: excreción de albúmina ≥ 20 µg/min	4. Glucemia en ayunas ≥ 6,1 mmol/l	4. Hipertensión: presión arterial ≥ 130/85 mmHg o tratamiento medicamentoso
		5. Glucemia en ayunas ≥ 6,1 mmol/l

OMS: Organización Mundial de la Salud; EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance; ATP-III: Adult Treatment Panel III; IMC: índice de masa corporal; CCC: cociente entre el perímetro de la cintura y el perímetro de la cadera; PC: perímetro de la cintura; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.  
<sup>a</sup>Definida como el cuartil superior de la concentración de insulina en ayunas en personas no diabéticas.

Las distintas definiciones han creado situaciones de confusión y sobre todo problemas a la hora de comparar estudios de incidencia y de prevalencia de la enfermedad, lo que hizo necesaria una definición universal del síndrome para intentar estandarizar los datos. La nueva definición consensuada de la International Diabetes Federation (IDF)<sup>47</sup> ha tenido en cuenta la gran cantidad de datos que indican que la adiposidad central (abdominal) es común a todos los componentes del síndrome metabólico. El aumento del perímetro de la cintura, que es un parámetro sustituto bien aceptado de la adiposidad abdominal, se considera en la actualidad un requisito necesario para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico. Esta consideración tiene la ventaja añadida de que la simple



determinación del perímetro de la cintura representa una primera prueba de detección del síndrome que se puede realizar de manera sencilla y muy barata en cualquier parte del mundo.

**TABLA 10:** Definición Universal del SM propuesto por la IDF

Obesidad central	
<i>Perímetro de la cintura<sup>a</sup>: con especificidad respecto a los distintos grupos étnicos</i>	
Más dos cualquiera de los factores siguientes:	
Aumento de los triglicéridos:	≥ 1,7 mmol/l (150 mg/dl) <i>o tratamiento específico de esta alteración lipídica</i>
Disminución del cHDL	< 1,03 mmol/l (40 mg/dl) en los varones < 1,29 mmol/l (50 mg/dl) en las mujeres <i>o tratamiento específico de esta alteración lipídica</i>
Aumento de la presión arterial	Sistólica: ≥ 130 mmHg o bien diastólica: ≥ 85 mmHg o bien <i>tratamiento de hipertensión diagnosticada previamente</i>
Incremento de la glucemia <sup>b</sup>	Glucemia en ayunas ≥ 5,6 mmol/l (100 mg/dl) o bien <i>diabetes tipo 2 diagnosticada previamente</i> <i>Si la glucemia en ayunas es &gt; 5,6 mmol/l o &gt; 100 mg/dl, se recomienda fuertemente la realización de una PTGO, aunque no es necesaria para definir la presencia del síndrome</i>
PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa administrada por vía oral.	
<sup>a</sup> Si el índice de masa corporal (IMC) es > 30, se puede asumir la presencia de obesidad central y no es necesario medir el perímetro de la cintura.	
<sup>b</sup> En la práctica clínica también es aceptable la demostración de la alteración de la tolerancia a la glucosa, pero en todos los estudios epidemiológicos relativos a la prevalencia del síndrome metabólico se deben utilizar únicamente la glucemia en ayunas y la presencia de una diabetes previamente diagnosticada para evaluar este criterio. Las cifras de prevalencia que también incorporan los resultados de la glucemia a las 2 h se pueden añadir como un hallazgo complementario	

La American Heart Association y el National Heart, Lung, and Blood Institute han publicado declaraciones científicas acerca del síndrome metabólico<sup>48</sup> en las que se recoge una clasificación ATP-III actualizada en la que no se considera necesario el criterio del incremento del perímetro de la cintura en los pacientes en que hay otros tres factores de riesgo. Esta versión actualizada de la definición ATP-III y los nuevos criterios propuestos por la IDF permiten establecer el diagnóstico de síndrome metabólico básicamente en los mismos pacientes

**Tabla 11:** Actualización de la definición ATP-III propuesta en 2005 por la American Heart Association y por el National Heart, Lung, and Blood Institute

La presencia de 3 de los 5 criterios que se recogen a continuación constituye un diagnóstico de síndrome metabólico

Valores umbral categóricos:

- Incremento del perímetro de la cintura<sup>a</sup>: 102 cm en los varones y 88 cm en las mujeres
- Elevación de los triglicéridos: 150 mg/dl (1,7 mmol/l), o tratamiento farmacológico por elevación de los triglicéridos<sup>b</sup>
- Disminución del cHDL: 40 mg/dl (0,9 mmol/l) en los varones, 50 mg/dl (1,1 mmol/l) en las mujeres, o tratamiento farmacológico para disminuir las concentraciones de cHDL<sup>b</sup>
- Elevación de la presión arterial: 130 mmHg la sistólica y 85 mmHg la diastólica, o bien tratamiento medicamentoso de la hipertensión
- Elevación de la glucemia en ayunas: 100 mg/dl o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia

ATP-III: Adult Treatment Panel III; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

<sup>a</sup>Algunos adultos estadounidenses de origen no asiático (p. ej., personas de razas blanca o negra, y de origen hispano) con un incremento marginal del perímetro de la cintura (p. ej., 94-102 cm en los varones y 80-88 cm en las mujeres) pueden presentar una resistencia frente a la insulina con un componente genético importante; en estas personas se pueden conseguir efectos beneficiosos importantes a través de las modificaciones en los hábitos del estilo de vida, de la misma manera que en los varones que presentan incrementos categóricos en el perímetro de la cintura. En las personas de origen asiático-americano parece apropiada la disminución del valor umbral del perímetro de la cintura (p. ej., 90 cm en los varones y 80 cm en las mujeres).

<sup>b</sup>Los fibratos y el ácido nicotínico son los fármacos utilizados con mayor frecuencia en los pacientes con elevación de los triglicéridos y con disminución de las concentraciones de cHDL. En los pacientes que toman cualquiera de estos fármacos se presupone la elevación de los triglicéridos y la disminución del cHDL.

El SM es por tanto una asociación de factores de riesgo para el que se ha descrito una mortalidad total y CV que aproximadamente duplica la de la población general<sup>49,50</sup> pese a que el mayor conocimiento del cuadro ha conllevado mejoras significativas en el manejo individual de estos pacientes. Además es una entidad de prevalencia creciente, al asociarse estrechamente con el envejecimiento y la obesidad, alcanzando casi grados de pandemia<sup>51</sup>. Los datos mostrados en nuestro país son también preocupantes, con una tendencia creciente de la enfermedad<sup>52</sup>.

Como se ha comentado, el SM es un importante predictor de disfunción renal y clásicamente se ha relacionado con fases avanzadas de enfermedad renal, pero recientemente se ha encontrado que incluso en fases iniciales de la enfermedad renal ya se encuentra presente el SM<sup>53</sup>, y que cada componente del SM aumenta el OR de ERC y microalbuminuria<sup>54</sup>.

Un reciente estudio realizado en nuestro país confirmó estos datos encontrando asociación entre fases precoces de enfermedad renal y el síndrome metabólico. Tanto la insulinorresistencia, el síndrome metabólico y sus componentes se asociaron significativamente con OR aumentados de enfermedad renal precoz, mostrando asociación independiente y aditiva con arteriosclerosis subclínica, puesta de manifiesto a través de medidas del grosor de la íntima media carotídea<sup>55</sup>.

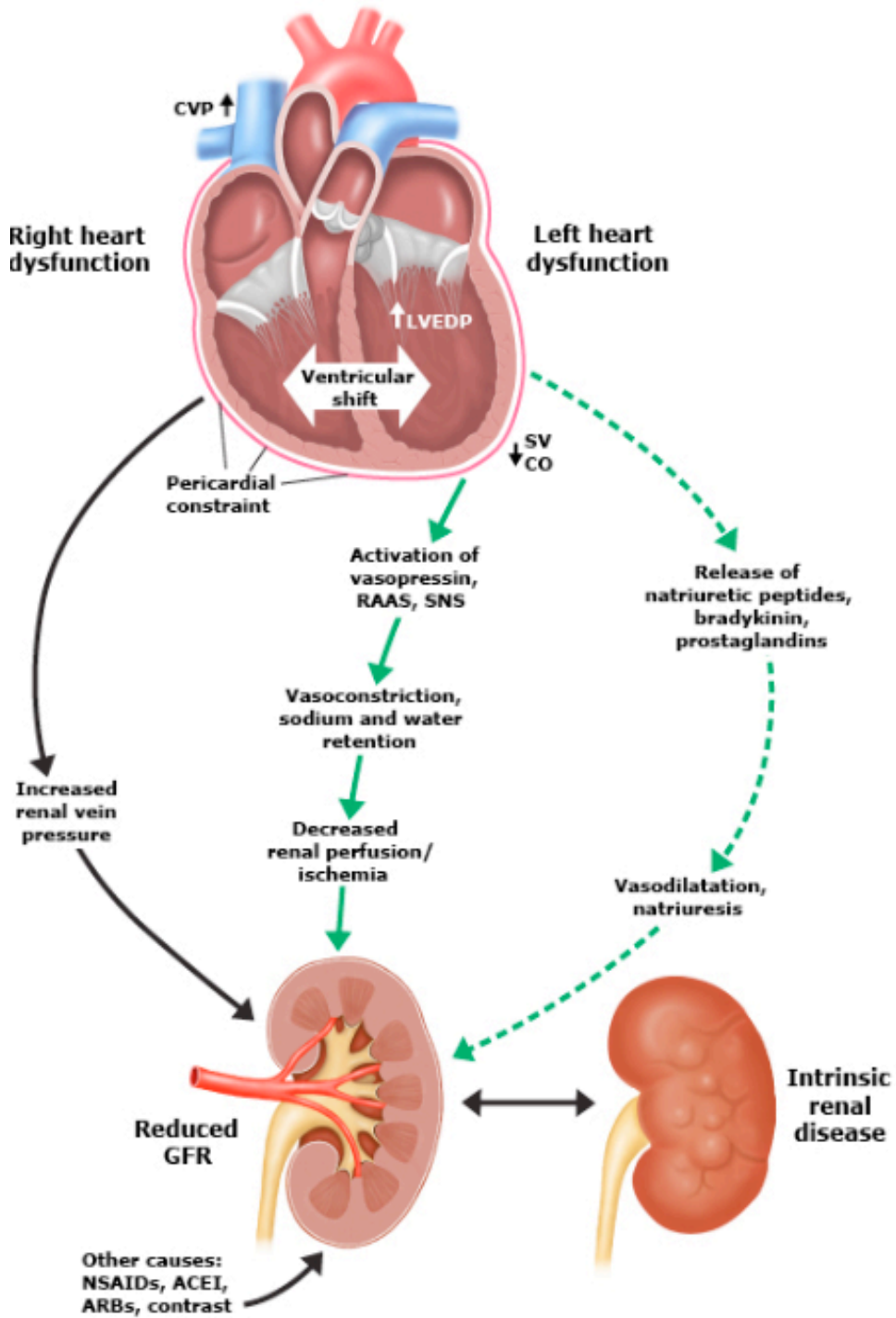
La estrecha relación entre riñón y corazón hace que ambos órganos comportan factores de riesgo comunes como la HTA y el SM. Además como hemos visto, existen importante interrelación fisiopatológica entre ambos órganos. Por ejemplo, la presencia de una IC disminuye la perfusión renal y la presencia de IR dificulta la eliminación hidroelectrolítica que a su vez dificulta la función cardíaca. Esto ha hecho que algunos autores<sup>56</sup> hayan propuesto el término de síndrome cardiorrenal (SCR) para aquellos pacientes que presentan

lesiones cardíacas graves y disfunción de la función renal tanto aguda como crónica y que asociadas, empeoran el pronóstico.

Ronco et al<sup>56</sup> han subdividido este SCR en 5 tipos de combinaciones diferentes. El **tipo I** sería un SCR agudo que incluiría pacientes con insuficiencia cardíaca aguda grave, como un shock cardiogénico e insuficiencia renal aguda secundaria. El **tipo II** sería un SCR crónico e incluiría a los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca crónica o enfermedades coronarias que causan una IRC progresiva y potencialmente permanente. El **tipo III** sería un síndrome renocardíaco agudo e incluiría pacientes con un fallo renal agudo, por ejemplo, por una nefropatía isquémica o una glomerulonefritis aguda y con repercusión secundaria cardíaca con fallo posterior. El **tipo IV** sería el síndrome renocardíaco crónico, que englobaría a los pacientes con enfermedad renal crónica por un proceso glomerular, intersticial o de cualquier etiología y con repercusión crónica sobre el corazón y todo el sistema cardiovascular a través de la retención hídrica, la HTA, la HVI, la albuminuria y la aceleración de la aterosclerosis. Por último, el **tipo V** describe la situación en que causas sistémicas repercuten secundariamente sobre ambos órganos, como ocurre en los pacientes con diabetes mellitus, amiloidosis o lupus eritematoso sistémico. Esta clasificación, al igual que ocurre con otras como por ejemplo, la del síndrome metabólico,

puede ser criticada por artificiosa, pero tiene la gran virtud de señalar problemas importantes que requieren un enfoque multidisciplinario y cuyos componentes se potencian continuamente.

figura 4. Fisiopatología del síndrome cardiorrenal:



ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARBs: angiotensin II receptor blockers; CO: cardiac output; CVP: central venous pressure; LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure; ETs: endothelins; NO: nitric oxide; NP: natriuretic peptides; NSAIDs: nonsteroidal antiinflammatory drugs; RAAS: renal angiotenin aldosterone system; SNS: sympathetic nervous system; SV: stroke volume.

## **1.8. INSUFICIENCIA RENAL COMO NUEVO**

### **FACTOR DE RIESGO**

### **CARDIOVASCULAR.**

La visión epidemiológica de la ERC ha experimentado un notable cambio en las dos últimas décadas. Restringida inicialmente a patologías de incidencia baja como las glomerulonefritis, las enfermedades quísticas hereditarias, las nefritis intersticiales y otras, la ERC predominante en la actualidad afecta a un porcentaje significativo de la población debido especialmente al envejecimiento y a dos entidades de alta prevalencia como son la enfermedad vascular y la diabetes. El paciente con afectación renal es atendido por un amplio espectro de especialidades médicas que tratan enfermos en edad adulta y, sobre todo, de edad avanzada. El enfoque del manejo del paciente con ERC también está cambiando desde una perspectiva

meramente nefrológica, dirigida fundamentalmente a minimizar la progresión de la insuficiencia renal, a una visión integradora que entiende que las complicaciones cardiovasculares son la primera causa de morbimortalidad en estos pacientes y que la presencia de datos de enfermedad renal constituye, desde sus estadios más precoces, un factor de riesgo cardiovascular añadido <sup>57,58</sup>.

La elevada morbimortalidad cardiovascular del paciente con estadios avanzados de ERC, sobre todo de aquellos en tratamiento sustitutivo mediante diálisis o trasplante, es un hecho bien conocido. En los últimos años se ha ido estableciendo el conocimiento de que la ERC desde sus estadios iniciales está ligada a la enfermedad vascular sistémica y de que ambos trastornos comparten factores de riesgo y mecanismos de progresión<sup>59</sup>. Por un lado, la prevalencia de afectación renal es más frecuente entre los pacientes con enfermedades cardiovasculares clásicas y, por otro lado, el riesgo renal es superior en los pacientes con este tipo de trastornos lo que ha llevado a proponer que el riñón juega un papel fundamental en la patología vascular y que las manifestaciones de daño renal han de interpretarse como una expresión más de daño vascular <sup>60,4</sup>. Las evidencias se han ido acumulando de tal forma que en la actualidad se entiende que la ERC, desde los estadios incipientes, constituye un importante factor de riesgo de morbimortalidad total y cardiovascular. Diversos documentos de consenso recientes han hecho hincapié en la



relación entre la ERC y el riesgo cardiovascular. Las guías K/DOQI de la National Kidney Foundation del año 2002 dedicaron una parte sustancial de su contenido a este tema<sup>2</sup>. La American Heart Association publicó en el año 2003 un Scientific Statement en el que se analizó ampliamente el papel de la ERC en el desarrollo de la enfermedad vascular<sup>29</sup>. Las guías sobre el manejo y el tratamiento del paciente con hipertensión arterial (HTA) han incluido a las manifestaciones precoces de daño renal entre los principales factores de riesgo cardiovascular e, incluso, entre las lesiones o enfermedades de órgano diana. Dos de los principales factores de riesgo cardiovascular según el 7º informe del Joint National Committee (Tabla 12 ) son la microalbuminuria y un FG estimado < 60 ml/min. Este mismo documento incluye a la ERC, definida también como un FG estimado < 60 ml/min, entre las enfermedades de órgano diana de la HTA<sup>61</sup>.

Tabla 12.

Principales factores de riesgo cardiovascular según el JNC-7:

**Tabla 24. Principales factores de riesgo cardiovascular según el informe JNC-7**

Hipertensión arterial  
Consumo de tabaco, particularmente cigarrillos  
Obesidad, índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>  
Sedentarismo  
Dislipemia, LDL-colesterol elevado o HDL-colesterol bajo  
Diabetes  
Microalbuminuria  
Filtrado glomerular estimado  $< 60$  ml/min  
Edad  $> 55$  años en varones y  $> 65$  años en mujeres  
Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura,  
en varones menores de 55 años o mujeres menores de  
65 años

---

*JNC-7, 7º informe del Joint National Committee.*

*La versión abreviada del JNC-7 ofrece el presente listado en este mismo orden. En la versión completa la colocación cambia al utilizarse el orden alfabético.*

En la guía 2003 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología el aumento ligero de la creatinina sérica (de 1,3 a 1,5 mg/dl en varones y de 1,2 a 1,4 mg/dl en mujeres) y la microalbuminuria se incluyeron entre las lesiones de órgano diana. Esta guía establece el diagnóstico de enfermedad renal como condición clínica asociada cuando la creatinina sérica es  $> 1,5$  mg/dl

en varones o  $> 1,4$  mg/dl en mujeres o cuando la proteinuria es  $> 300$  mg/24 h<sup>62</sup>. La Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión incluyeron la microalbuminuria entre las lesiones de órgano diana y la enfermedad renal, definida de la misma forma que en las citadas guías europeas, entre las condiciones clínicas asociadas<sup>63</sup>.

Los principales estudios que han establecido una relación entre los estadios más precoces de la insuficiencia renal y un peor pronóstico global se exponen en la Tabla 13.

#### **Riesgo CV asociado a IR: Estudios en población general:**

El **Framingham Heart Study** publicó en 1999 dos análisis de una muestra de 6.233 personas, de 54 años de edad media inicial y de raza predominantemente caucasiana, referentes a la prevalencia poblacional de insuficiencia renal y a la incidencia de complicaciones cardiovasculares y muerte en una cohorte con “insuficiencia renal leve”. La definición de “insuficiencia renal leve” se basó en unos valores de creatinina sérica entre 1,5 y 3 mg/dl en los varones y entre 1,4 y 3 mg/dl en las mujeres tras describir que el percentil 95 de los niveles de creatinina sérica en individuos sin enfermedad renal

conocida, HTA ni diabetes se situaba en 1,5 mg/dl y 1,4 mg/dl para varones y mujeres respectivamente. La prevalencia de insuficiencia renal fue 8,7% en varones y 8% en mujeres y se relacionó positivamente con la edad, la HTA, la diabetes y la enfermedad cardiovascular<sup>64</sup>. Las prevalencias de enfermedad cardiovascular global, de enfermedad coronaria, de insuficiencia cardíaca y de los factores de riesgo clásicos fueron más elevadas en los casos con insuficiencia renal. El seguimiento durante 15 años evidenció que los varones con insuficiencia renal mostraron una tendencia hacia un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (riesgo relativo 1,17; IC 95% 0,88-1,57) y una mortalidad total más elevada (riesgo relativo 1,42; IC 95% 1,12-1,79) con respecto al grupo control sin insuficiencia renal y tras los correspondientes ajustes por edad y por otras variables. Sin embargo, este fenómeno no se observó en las mujeres. La morbimortalidad asociada a la insuficiencia renal leve-moderada también ha sido evaluada en la población de las dos primeras ediciones de la **National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)**. Garg y cols<sup>65</sup>. analizaron estas variables en 2.352 personas, sin enfermedad cardiovascular en el inicio del seguimiento, procedentes de la NHANES I. Los casos con insuficiencia renal moderada, definida por unos valores de creatinina sérica de 1,34 a 1,95 mg/dl en los varones y de 1,14 a 1,60 mg/dl en las mujeres, correspondientes a un FG de 30 a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, presentaron un

riesgo elevado de muerte tanto de origen cardiovascular como de cualquier causa en comparación con los sujetos con una función renal más conservada. Sin embargo, este riesgo no se pudo independizar del ocasionado por factores de riesgo cardiovascular clásicos como la diabetes, la HTA, la dislipemia, el tabaquismo o la hipertrofia ventricular izquierda. Muntner y cols<sup>66</sup> analizaron los datos de 6.534 personas de 30 a 74 años de edad incluidas en la NHANES II según el FG basal estimado por la fórmula abreviada del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). El pronóstico cardiovascular y vital de los sujetos con un  $FG < 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  fue peor que el de los sujetos con un  $FG \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  con unos riesgos relativos de muerte de origen cardiovascular de 1,68 (IC 95% 1,33-2,13) y de muerte por cualquier causa de 1,51 (IC 95% 1,19-1,91).

El estudio **Hoorn** es un proyecto poblacional holandés de seguimiento de cohortes según la tolerancia a la glucosa y otros factores de riesgo cardiovascular. Los sujetos sometidos a observación, de raza caucasiana, tenían una edad entre 50 y 75 años cuando se inició el seguimiento. Henry y cols<sup>67</sup> analizaron la mortalidad total y cardiovascular según la situación inicial de la función renal medida tanto por la creatinina sérica como por el aclaramiento de creatinina estimado por la fórmula de Cockcroft- Gault y por el FG estimado por la ecuación del MDRD en una muestra de 631 individuos. Durante los 10,2 años de seguimiento medio se observó un aumento del riesgo de

muerte de origen cardiovascular y por cualquier causa asociado con el grado de función renal de forma continua, de tal manera que para cada incremento en la creatinina sérica de 5 mmol/L (aproximadamente 0,05 mg/dl) y para cada disminución del aclaramiento de creatinina estimado o del FG estimado de 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se evidenció un peor pronóstico. Aunque los autores reconocieron que la muestra era pequeña para dilucidar sobre la existencia de un valor umbral de función renal por debajo del cual el riesgo de muerte aumente de forma brusca, se observó una evolución especialmente desfavorable de los casos correspondientes al tercil inferior del FG estimado que correspondió a cifras  $\leq 63,4$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En el **Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)** también se evaluó la morbimortalidad cardiovascular, en concreto por accidente cerebrovascular, relacionada con la presencia de enfermedad renal. Un aclaramiento de creatinina, estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault,  $< 60$  ml/min se utilizó para definir la enfermedad renal. La edad media inicial de los 13.716 participantes en el estudio fue 54,1 años y el tiempo medio de observación fue 9 años. Los individuos con enfermedad renal presentaron un riesgo elevado de ictus que fue independiente de otros factores predictores de enfermedad cerebrovascular (riesgo relativo ajustado 1,81; IC 95% 1,26- 2,20). Este riesgo se hizo especialmente patente en los casos

con enfermedad renal y anemia (riesgo relativo ajustado 5,43; IC 95% 2,04-14,41), lo que podría relacionarse con una mayor duración o con una mayor gravedad de la enfermedad renal<sup>68</sup>.

El **Cardiovascular Health Study** constituye otra fuente de información sobre el pronóstico asociado al nivel de función renal. Este estudio se diseñó para determinar los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos de edad avanzada, mayores de 65 años. En el primer análisis, tras 5 años de observación, se comunicó que la creatinina sérica elevada, definida por un valor > 1,2 mg/dl, era una de las variables asociadas de forma independiente con la mortalidad<sup>69</sup>. Estos resultados se han corroborado en análisis posteriores y también cuando la función renal se valoró mediante la estimación del FG: cada 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de descenso en el FG se observó una elevación del riesgo de eventos cardiovasculares (riesgo relativo ajustado 1,05, IC 95% 1,02-1,09), tanto de novo como recurrentes, y de muerte por cualquier causa (riesgo relativo ajustado 1,06; IC 95% 1,00-1,12)<sup>70-72</sup>.

En resumen, diversos estudios de base poblacional han mostrado una relación entre la función renal disminuida, evaluada tanto por cifras de creatinina sérica como aclaramiento de creatinina o por FG estimados, y la morbimortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa. La principal limitación de la mayoría de estos estudios es que son análisis posteriores de bases de datos

desarrolladas con otros objetivos. Sin embargo, el gran número de individuos analizados y la calidad del diseño de los estudios originales otorgan un alto nivel de evidencia a la relación entre la función renal disminuida y la morbilidad y la mortalidad en la población general.



**TABLA 13.** Principales estudios sobre la IR como factor de riesgo cardiovascular y de muerte en población general.

Tabla 26. Principales estudios sobre la insuficiencia renal como factor de riesgo cardiovascular y de muerte en población general			
Primer autor, año, ref.	N	Características básicas del estudio	Conclusiones principales
Fried, 1998 <sup>213</sup>	5.201	Datos del <i>Cardiovascular Health Study</i> sobre factores de riesgo en personas de edad > 65 años	Riesgo aumentado de mortalidad total en las personas con creatinina > 1,2 mg/dl independiente de otros factores
Culleton, 1999 <sup>207,208</sup>	6.233	Datos del estudio de Framingham Insuficiencia renal ligera definida por creatinina 1,5-3 mg/dl en varones y 1,4-3 mg/dl en mujeres	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbilidad cardiovascular en varones pero no en mujeres
Garg, 2002 <sup>209</sup>	2.352	Datos de la NHANES I Insuficiencia renal moderada definida por creatinina 1,34-1,95 mg/dl en varones y 1,14-1,6 mg/dl en mujeres (correspondientes a FG estimado de 30 a 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Riesgo aumentado de mortalidad total y cardiovascular pero no independiente de factores de riesgo clásico
Muntner, 2002 <sup>210</sup>	6.534	Datos de la NHANES II Comparación del pronóstico de casos con FG estimado < 70 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (fórmula abreviada del estudio MDRD) con el de casos con ≥ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Riesgo aumentado de mortalidad total y cardiovascular independiente de otros factores
Henry, 2002 <sup>211</sup>	631	Datos del estudio Hoorn Comparación del pronóstico relacionado con la función renal evaluada por creatinina, CCr estimado por fórmula de Cockcroft-Gault y FG estimado por fórmula abreviada del estudio MDRD	Riesgo aumentado de mortalidad total y cardiovascular detectable para cada aumento de 0,05 mg/dl en la creatinina y para cada descenso de 5 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> en el FG o CCr estimados
Abramson, 2003 <sup>212</sup>	13.716	Datos del estudio ARIC Comparación del riesgo de ictus según la función renal estimada por CCr calculado por fórmula de Cockcroft-Gault	Riesgo aumentado de ictus en los individuos con CCr estimado < 60 ml/min independiente de otros factores y potenciado por la presencia de anemia
Manjunath, 2003 <sup>214</sup> Fried, 2003 <sup>215</sup> Shlipak, 2004 <sup>216</sup>	5.201	Análisis posteriores del <i>Cardiovascular Health Study</i> sobre factores de riesgo en personas de edad > 65 años.	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbilidad cardiovascular detectable con cada descenso en 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> en el FG estimado por fórmula abreviada del estudio MDRD
Keith, 2004 <sup>203</sup>	27.998	Estudio sobre el pronóstico vital y renal de personas con un FG < 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> estimado por fórmula abreviada del estudio MDRD	Riesgo aumentado de mortalidad total en cada descenso en los estadios NKF de la enfermedad renal crónica; el pronóstico vital ligado a estos estadios es mucho más desfavorable que el pronóstico renal

ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities Study; CCr, aclaramiento de creatinina; FG, filtrado glomerular; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; NKF, National Kidney Foundation.

## **1.9. DIFICULTADES DEL DIAGNÓSTICO**

### **PRECOZ DE LA ENFERMEDAD RENAL.**

#### **EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL:**

El parámetro que mejor representa la función renal es la medida de la tasa de filtración glomerular (FG), habitualmente determinada como aclaramiento de inulina, a pesar de que es poco sensible para detectar el daño inicial del parénquima renal. El FG sirve de medida directa de la función renal y es reflejo de la masa renal funcionante:

- La reducción del FG se correlaciona con la gravedad de las alteraciones estructurales, como la esclerosis tubulointersticial, y con la aparición de síntomas cuando disminuye por debajo de 10 mL/min.
- La monitorización de las variaciones del FG delimita la progresión de la enfermedad renal, siendo un potente predictor del tiempo hasta el inicio del fallo renal.
- El cálculo del FG permite la dosificación apropiada de los fármacos excretados por el glomérulo.

Como contrapartida, la determinación precisa del FG, medida normalmente como el aclaramiento renal de una sustancia, es difícil de establecer, puede ser imprecisa y relativamente insensible para detectar precozmente la enfermedad renal y monitorizar su

progresión<sup>1,2</sup>. Incluso la técnica de referencia, el aclaramiento de inulina, es una técnica engorrosa e imposible de llevar a cabo en la práctica clínica, permaneciendo como una herramienta de investigación <sup>73</sup>.

### **Medida de la función renal con sustancias exógenas**

La utilización de isótopos radiactivos es un método más práctico que el de inulina para calcular el FG. Entre los isótopos radioactivos cuyo aclaramiento urinario es un indicador fiable del FG se incluyen el <sup>51</sup>Cr-EDTA, [<sup>131</sup>I] o [<sup>125</sup>I]-iotalamato, <sup>99m</sup>Tc-DTPA y <sup>169</sup>Y-DTPA. Entre los aclaramientos de estos isótopos y el de inulina se observan diferencias mínimas, debidas principalmente a la unión a proteínas y una mínima secreción tubular, por la que pueden sobrevalorar el FG en pacientes con insuficiencia renal <sup>1</sup>.

Los compuestos radiactivos informan con exactitud del FG, pero su uso está limitado por su seguridad y la necesidad de tener instalaciones adecuadas de las que no disponen la mayoría de los hospitales. Se ha propuesto la utilización de contrastes radiológicos no radiactivos (iotalamato y el iohexol) para calcular el aclaramiento renal a partir de su aclaramiento plasmático, sin precisar la recogida de orina<sup>74</sup>. El aclaramiento plasmático de iohexol se ha demostrado que presenta muy buena correlación con el aclaramiento plasmático de <sup>51</sup>Cr-EDTA y de inulina para todos los rangos de función renal<sup>75</sup>.

Aunque algunos autores propugnan la generalización de las técnicas isotópicas o con contrastes radiológicos como método ideal para medir el FG, en la práctica clínica no son tan sencillas como para su uso frecuente y rápido en un paciente, al requerir el aporte de una sustancia exógena al organismo y complejos sistemas de determinación.

### **Concentración sérica de creatinina**

La medida de la concentración de creatinina plasmática, por su rapidez y sencillez, ha venido utilizándose de forma habitual como medida del FG, aunque entraña varios problemas que dificultan su correcta interpretación<sup>73</sup>. Estos problemas son los *cromógenos*, la *eliminación extrarrenal* y el *descenso en la masa muscular*.

Ciertas sustancias interfieren en la reacción colorimétrica que mide la creatinina plasmática e incrementan falsamente su valor hasta un 20 %. Entre estas sustancias, denominadas cromógenos, se encuentran el acetoacetato, el ácido ascórbico y el piruvato. En la insuficiencia renal moderada-grave, al estar más elevada la creatinina plasmática, los cromógenos contribuyen proporcionalmente menos (5 %).

En pacientes con insuficiencia renal se producen alteraciones en el metabolismo de la creatinina, aumentando su eliminación extrarrenal. La excreción urinaria de creatinina en pacientes con

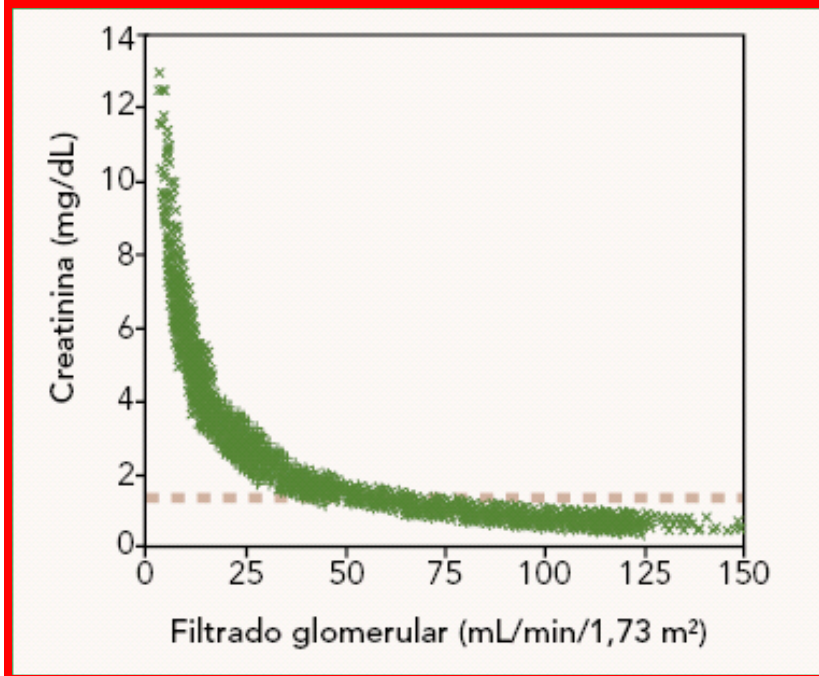
insuficiencia renal es menor de lo esperado para su edad, sexo y peso . Esta reducción en la excreción no se debe a una disminución en la formación de creatinina. En pacientes con fallo renal grave, se ha demostrado que una fracción importante (de hasta un 68 %) de la producción de creatinina diaria se elimina por vía extrarrenal, siendo esta vía de eliminación de la creatinina indetectable en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. El aclaramiento estimado extrarrenal de creatinina en la insuficiencia renal avanzada viene a ser de 2 mL/min para una persona de 70 kg El mecanismo de la eliminación extrarrenal de creatinina se cree que es debido a su degradación dentro de la luz intestinal por la flora bacteriana<sup>76</sup>. Otras vías de excreción extrarrenal, como el sudor o las pérdidas fecales, son insignificantes.

El tercer problema de la medida de la creatinina en IRC es la disminución en su producción al reducirse la masa muscular. La restricción proteica, anorexia y pérdida de peso que presentan los pacientes con insuficiencia renal crónica se asocian a un descenso en la masa muscular, disminuyendo, así, la generación de creatinina<sup>1</sup>. Cuando el FG disminuye a 25-50 mL/min los pacientes reducen espontáneamente su ingesta proteica, como se ha demostrado en el estudio MDRD y en otros ensayos <sup>77,78</sup>. Así, la creatinina plasmática es menor de lo que correspondería para el FG.

A la hora de interpretar la creatinina plasmática es muy importante tener en cuenta la edad, el sexo y el tamaño corporal para poder interpretarla adecuadamente. El ejemplo característico son los pacientes añosos que con creatinina plasmática normal o sólo ligeramente elevada pueden presentar una insuficiencia renal grave, posiblemente por disminución en la producción de creatinina. Es bien conocido que, a pesar del descenso en el aclaramiento de creatinina que se produce en sujetos sanos, con el envejecimiento no hay un aumento paralelo de la creatinina plasmática, siendo los valores normales de creatinina los mismos a los 20 que a los 80 años. La FG puede reducirse hasta valores tan bajos como 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a pesar de una concentración sérica de creatinina normal. Sólo un 60 % de los pacientes con descenso del FG tienen elevada la creatinina<sup>2</sup>. De esta manera, la medida de creatinina plasmática no determina con precisión la función renal. En la fase inicial de la enfermedad la creatinina puede ser normal a pesar de una reducción importante en el FG, debido a la secreción tubular. En la insuficiencia renal avanzada, el aumento en el metabolismo y el descenso en la generación de creatinina neutralizan la elevación de la creatinina plasmática a pesar del descenso del FG. Un aumento de Cr debe hacer pensar en que el FG se ha deteriorado, mientras que si permanece estable no indica que la función renal lo esté <sup>2</sup>.

Otro dato a destacar es que la relación entre la creatinina sérica y el FG no es lineal sino hiperbólica (Figura 5), lo que se traduce en una baja sensibilidad diagnóstica para detectar la insuficiencia renal en las fases iniciales. Se precisan descensos del FG de al menos el 50 % para que la concentración sérica de creatinina se eleve por encima del intervalo de referencia<sup>2</sup>. Como conclusión debemos resaltar que la medida aislada de la creatinina no debe utilizarse para valorar el nivel de función renal y así se ha reconocido en distintos documentos de consenso recientemente publicados<sup>79</sup>.

**Figura 5.** Relación entre la creatinina sérica y el filtrado glomerular.



La línea discontinua representa el valor de creatinina por encima del cual se detecta la insuficiencia renal.

### **Aclaramiento de creatinina**

Como la creatinina se produce a ritmo constante y se filtra libremente por el glomérulo, si conocemos la creatinina plasmática, la creatinina urinaria y el volumen de orina podemos calcular el aclaramiento de creatinina para estimar el FG. Esta fórmula resuelve el problema de la variación interindividual que sufre la creatinina plasmática



dependiente de la masa muscular. Sus principales problemas son la recogida de la orina y la variación en la secreción tubular, que pueden infravalorar o sobrevalorar el FG.

La recogida incorrecta de la orina hace impreciso el cálculo del aclaramiento de creatinina. El coeficiente de variación de día en día de la excreción de creatinina llega a ser hasta del 70 %, mientras que si se eliminan los errores en la recogida varía entre un 3 y un 14 %<sup>73</sup>. Así, incluso pacientes entrenados pueden recoger más orina y sobrestimar el FG o menos orina e infravalorar el FG.

Una fracción sustancial de la excreción de creatinina por el riñón se debe a la secreción tubular proximal de tal manera que el aclaramiento de creatinina en individuos normales excede al de inulina en un 10-40 %. En los pacientes con insuficiencia renal grave, hasta un 60 % de la creatinina urinaria deriva de la secreción tubular<sup>76</sup>. La ratio del aclaramiento de Cr al FG determinado simultáneamente es casi siempre mayor de la unidad y se incrementa según desciende el FG hasta aproximadamente 1,7 para un FG de 20 mL/min<sup>73</sup>. Además, hay una marcada variabilidad en la magnitud de la secreción de creatinina en cada paciente y en el mismo paciente con el tiempo a lo largo del tiempo, lo que hace imposible predecir cambios en FG a partir de las variaciones en el aclaramiento de creatinina<sup>2</sup>.

Debido a la secreción tubular, en situación de insuficiencia renal avanzada, el aclaramiento de creatinina sobrevalora el FG, con tal variación que hace imposible aplicar ningún factor corrector para conocerlo. Cambios sistemáticos y progresivos en la secreción tubular de Cr en cada paciente conduce a una infra o sobrevaloración de la variación del FG. De ello se deduce que la creatinina y su aclaramiento no son buenos parámetros para valorar la progresión de la insuficiencia renal<sup>2</sup>. La evidencia científica indica que el aclaramiento de creatinina sobrestima el verdadero valor del FG, sin proporcionar, en general, un cálculo más preciso respecto al obtenido mediante el uso de ecuaciones<sup>4</sup>.

### **Ecuaciones para estimar el FG**

Gran número de estudios reflejan que el error de predecir el FG a partir de ecuaciones que incluyen la creatinina plasmática es menor que midiendo el aclaramiento de creatinina, tanto por los errores en la recogida de orina, como por la variación en la secreción de creatinina<sup>1,78</sup>. Se han desarrollado numerosas fórmulas para estimar el aclaramiento de creatinina a partir de la concentración de creatinina plasmática (Tabla 14). En todas ellas se considera el inverso de la creatinina plasmática como la variable independiente con mayor peso

para calcular el FG. La variabilidad en la creatinina sérica representa un 80,4 % de la variabilidad del FG<sup>1</sup>. Las fórmulas incluyen el peso o la altura, el sexo, la edad, la raza y otras variables multiplicadas por distintos factores de corrección. Estas fórmulas se basan en la idea de que la excreción de creatinina es constante e igual a la producción de Cr, que, a su vez, es proporcional a la masa muscular, y se puede estimar a partir de la edad, sexo y peso del individuo<sup>73</sup>. La fórmula tradicionalmente más utilizada es la de Cockcroft y Gault. Esta ecuación se derivó del estudio de 236 pacientes sin enfermedad renal y se diseñó para predecir el aclaramiento de Cr<sup>6</sup>. Aunque presentaba buena correlación con el FG calculado con iotalamato y con 99mTc-DTPA, sobrevaloraba el FG en los valores bajos y presentaba gran dispersión de los datos<sup>80</sup>. Además de sobrestimar el FG en un 23 %<sup>2</sup>, el cálculo mediante la fórmula de Cockcroft presenta una alta variabilidad. Sin embargo, está demostrado que el aclaramiento de creatinina con recogida de orina de 24 horas es menos preciso para estimar el FG (variabilidad: 22 %) que la estimación mediante la fórmula de Cockcroft (variabilidad: 10 %)<sup>81</sup>.

Del estudio Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) se han desarrollado varias ecuaciones que predicen el FG a partir de una combinación de variables demográficas (edad, sexo, raza) y bioquímicas (creatinina, albúmina, nitrógeno ureico en sangre y orina) verificadas en un gran número de pacientes (más de 500), con

características diversas y diversos grado de insuficiencia renal, aunque no en pacientes sin enfermedad renal. En dicho estudio la técnica de medida de FG de referencia fue el aclaramiento urinario de <sup>125</sup>I-iotalamato. La fórmula derivada de este estudio que menos diferencias presentaba respecto del FG era la número 6, pero incluía variables que implican la recogida de orina, por lo que parece más práctico utilizar la número 7 que incluye sólo variables séricas y demográficas y sólo era ligeramente menos precisa<sup>2</sup>. Derivada de este estudio, el grupo de Levey ha desarrollado una fórmula abreviada que precisa sólo la edad, la raza, el sexo y la creatinina plasmática para estimar el FG<sup>5</sup>.

**Tabla 14.** Ecuaciones recomendadas para estimar la función renal en pacientes en situación estable.

Nombre	Desarrollo
MDRD-7	$FG \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 170 \times [\text{creatinina plasmática (mg/dL)}]^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,176} \times [\text{nitrógeno ureico (mg/dL)}]^{-0,17} \times [\text{albúmina plasmática (g/dL)}]^{0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,18 \text{ si negro})$
MDRD abreviada	$FG \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times [\text{creatinina plasmática (mg/dL)}]^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,21 \text{ si negro})$
MDRD-IDMS	$FG \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times [\text{creatinina plasmática (mg/dL)}]^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,21 \text{ si negro})$
Cockcroft-Gault*	$FG \text{ (mL/min)} = [(140 \times \text{edad}) \times (\text{peso en kg}) \times (0,85 \text{ si mujer})] / (72 \times \text{creatinina plasmática en mg/dL})$
Fórmula de Mosteller	$SC \text{ (m}^2\text{)} = ([\text{Altura (cm)} \times \text{Peso (kg)}] / 3.600)^{1/2}$
Fórmula de DuBois	$SC \text{ (m}^2\text{)} = 0,20247 \times \text{Altura (m)}^{0,725} \times \text{Peso (kg)}^{0,425}$

\*Corregir por 1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal.

### **Comparación entre las ecuaciones:**

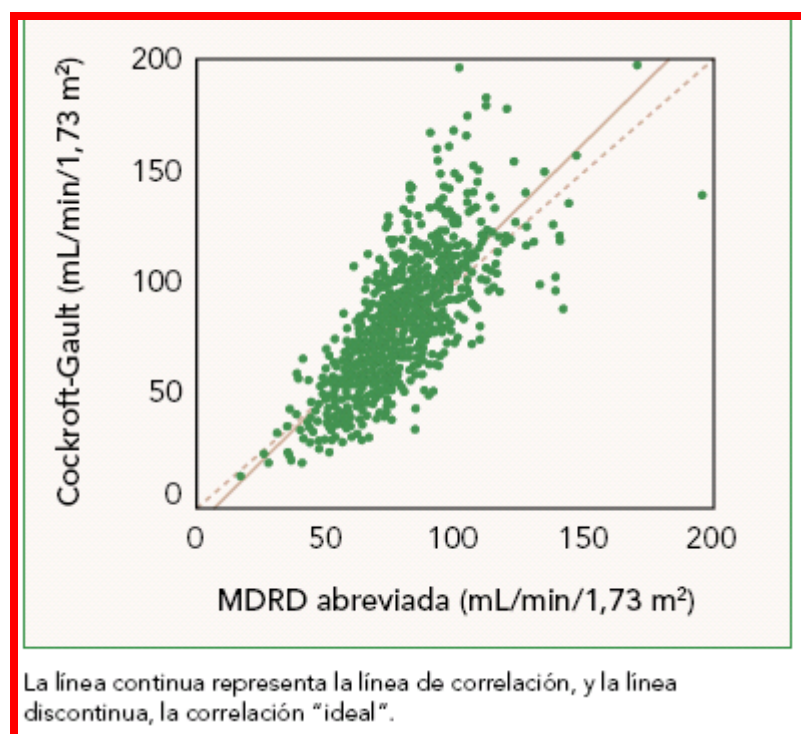
Las ecuaciones derivadas del estudio MDRD son más precisas para estimar el FG que el aclaramiento de creatinina medido o el estimado por Cockcroft. El sesgo al valorar a un paciente mediante la fórmula de Cockcroft era de 6,8 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, mientras que utilizando la ecuación MDRD-7 era de 3,8 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. La ecuación se ha validado posteriormente en pacientes con insuficiencia renal grave y terminal y en trasplantados renales<sup>2</sup>. Con la ecuación de Cockcroft un 75 % de las estimaciones de FG estaban dentro del 30 % de las medidas de FG real, mientras que con las ecuaciones de MDRD un 90 % entraban en el 30 %<sup>2</sup>. Dado que se elaboró inicialmente para estimar el aclaramiento de creatinina, la ecuación de Cockcroft suele dar valores más altos que las ecuaciones MDRD, que calculan el FG mediante isótopos (Figura 6).

De acuerdo con el Documento de Consenso elaborado por la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular y la Sociedad Española de Nefrología, el comportamiento de las ecuaciones es distinto en función del valor del FG:

- Primero, para valores de FG inferiores a 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> sobrestiman el FG, en tanto que para el rango entre 15 y 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (estadios 3 y 4) son más precisas.

- Segundo, mientras que para valores de entre 60 y 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> el comportamiento de las ecuaciones es variable, con FG mayores de 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> suelen infravalorar el valor real del filtrado.
- Por último, para cualquier valor de FG, las ecuaciones derivadas del estudio MDRD son más precisas que la fórmula de Cockcroft-Gault<sup>79</sup>.

**Figura 6.** Correlación entre FG estimado por MDRD abreviada y Cockcroft-Gault ajustada a la superficie corporal.



### **Situaciones especiales:**

Las ecuaciones no son útiles en pacientes que no estén en fase estable respecto al balance de creatinina. Por ello, no deben usarse para estimar el FG durante el fracaso renal agudo ni su resolución. De forma similar, esta restricción persiste para todos los pacientes en que las relaciones entre edad, sexo, masa muscular y producción de creatinina estén alteradas. Esto incluye pacientes añosos con poca masa muscular, pacientes con anorexia, pacientes tratados con fármacos que bloquean la secreción de creatinina, amputados, malnutridos y pacientes con aportes de creatinina reducidos por dietas vegetarianas o excesivos por ingesta de creatina<sup>2</sup> (Tabla 14). Por ejemplo, en pacientes cirróticos se ha demostrado que las fórmulas MDRD-7 y Cockcroft sobrestiman el auténtico FG (+18,7 mL/min y +30,1 mL/min, respectivamente), y por esa imprecisión se recomienda utilizar medidas de aclaramiento renal<sup>82</sup>. Por tanto, sólo en situaciones especiales (malnutrición u obesidad, enfermedades musculoesqueléticas, dietas especiales, cirróticos, amputados...) debe calcularse el aclaramiento de creatinina con recogida de orina de 24 horas. Actualmente, las guías KDIGO 2012 aceptan el uso de la Cistatina-C en estas situaciones, al igual que para confirmar o descartar la presencia de IR cuando existan dudas en la estimación del FG, como se comentará más adelante.

### **Problemas de las ecuaciones:**

Además de sus propias limitaciones, las fórmulas están sujetas a múltiples errores de medida: variabilidad de la creatinina sérica intraensayo e intraindividual, falta de calibración de la medida de creatinina entre los distintos laboratorios, variabilidad del FG intraensayo e intraindividual y los errores de medida del resto de las variables de las ecuaciones<sup>83</sup>. Las imprecisiones de las ecuaciones se acumulan en los pacientes con los valores extremos de los parámetros incluidos en la ecuación. Así, en pacientes mayores, con más peso, creatinina y FG normal o bajo es más imprecisa la ecuación de Cockcroft<sup>80</sup>. El principal inconveniente en la utilización de las ecuaciones proviene de la falta de estandarización de los métodos de medida de la creatinina, lo que conlleva una importante variabilidad interlaboratorio en los resultados de la concentración de creatinina y la consiguiente variación, clínicamente significativa, en las estimaciones del FG obtenidas con las ecuaciones. Actualmente se recomienda a los laboratorios clínicos que utilicen métodos con trazabilidad respecto al método de referencia IDMS (isotopic dilution mass spectrometry 'espectrometría de masas por dilución isotópica') que se basen en la nueva ecuación desarrollada al revalorar la ecuación MDRD abreviada y denominada MDRD-IDMS, mientras que el resto de los laboratorios deben utilizar la ecuación MDRD abreviada<sup>79</sup>.

No se debe olvidar que la estimación es sólo un cálculo aproximado y no una medida exacta. A pesar de ser mejores para conocer el FG



que el aclaramiento de creatinina, las ecuaciones adolecen de unos límites de acuerdo inaceptables, con discrepancias de hasta 40 mL/min. En algunos estudios, más de un tercio de los valores de FG estimados mediante ecuaciones difiere del FG real en más de 10 mL/min<sup>84</sup>. Sin embargo, está demostrado que tanto la creatinina como el aclaramiento suministran información aún menos fiable sobre la función renal.

El clínico debe conocer las limitaciones de las fórmulas para su correcta utilización y disponer de las diversas herramientas de medida del FG en caso de que la situación clínica o la evolución de paciente fueran discordantes.

**Tabla 15.** Situaciones en las que no se recomienda el empleo de ecuaciones para medir la función renal.

- Fracaso renal agudo
- Desnutrición
- Índice de masa corporal menor de 19 kg/m<sup>2</sup> o mayor de 35
- Embarazo
- Hepatopatía grave, ascitis
- Alteraciones de la masa muscular: amputados, enfermedades musculares, parálisis
- Dietas especiales: vegetarianas, ricas en creatina
- Fármacos que bloquean la secreción de creatinina: cimetidina, trimetoprim...

Utilizar aclaramiento de creatinina con orina de 24 horas o aclaramiento isotópico.

El National Kidney Disease Education Program realizó un trabajo a nivel internacional para estandarizar las medidas de creatinina y otros grupos como el National institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease se han unido en un grupo, el Chronic Kidney Disease epidemiology Collaboration (CKD-EPI) para poder desarrollar nuevas ecuaciones en distintos grupos de población que mejoren las estimaciones del FG<sup>85</sup>. De ese trabajo colaborativo han surgido nuevas ecuaciones que parecen mostrarse más precisas que las previas del estudio MDRD, aunque se necesita tiempo para la validación adecuada en diferentes grupos de población.

Tabla 16. Ecuaciones del grupo CKD-EPI.

<b>Ecuación CKD-EPI</b>	
Etnia blanca:	
Mujeres	$\text{Creatinina} \leq 0,7 \text{ mg/dL FGe} = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$ $\text{Creatinina} > 0,7 \text{ mg/dL FGe} = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$
Hombres	$\text{Creatinina} \leq 0,9 \text{ mg/dL FGe} = 141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$ $\text{Creatinina} > 0,9 \text{ mg/dL FGe} = 141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$
Etnia negra:	
Mujeres	$\text{Creatinina} \leq 0,7 \text{ mg/dL FGe} = 166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$ $\text{Creatinina} > 0,7 \text{ mg/dL FGe} = 166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$
Hombres	$\text{Creatinina} \leq 0,9 \text{ mg/dL FGe} = 163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$ $\text{Creatinina} > 0,9 \text{ mg/dL FGe} = 163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$

## Nuevas ecuaciones de estimación del FG

	<b>C &amp; G</b>	<b>MDRD</b>	<b>CKD-EPI</b>
Año	1976	1999	2009
Gold Standard	Aclaramiento creatinina	Aclaramiento renal de iotalamato	
**Creatinina IDMS	NO	Si	
**FGm	73	40	67
n	249	1628	5504
Edad	57	51	47
% ♀	0	40	43
Etnias	Blancos	Si	
% ERC	?	100	73
DM	?	6	29
TR	?	0	4

En la tabla se muestran las diferencias en las características de la población incluida en el diseño de las distintas ecuaciones.

## 1.10. NUEVOS MARCADORES DE FUNCIÓN

### RENAL: Cistatina C

La búsqueda de mejores marcadores analíticos endógenos de función renal ha llevado al estudio de diversas moléculas de bajo peso molecular, entre las que se encuentra la cistatina C (CC). Es una molécula de 13,3 kDa, inhibidora de las cisteína-proteinasas, generada constantemente por todas las células nucleadas del organismo, dado que su gen es uno encargado de la homeostasis<sup>86</sup>. La CC participa en el sistema inmunitario mediante la inhibición de la quimiotaxis de los polinucleares<sup>87</sup>.

Se filtra libremente por el glomérulo, y se reabsorbe y se degrada completamente por las células del túbulo proximal, a diferencia de la creatinina. Estudios iniciales en animales y humanos demostraron que la CC era un marcador de FG al menos tan bueno como Cr, aunque precisaba técnicas de medida complejas. El desarrollo de métodos automatizados, rápidos y más precisos, como la inmunonefelometría, ha permitido el uso a gran escala de CC como marcador de FG<sup>86</sup>.

La principal ventaja de CC es que su principal determinante es el FG. Sus valores plasmáticos no dependen de la altura, la edad, el sexo ni de la composición corporal y tampoco es un reactante de fase aguda. Los valores de CC permanecen constantes desde el primer

año hasta los 50 años de edad<sup>86</sup>. Aunque en un gran estudio de más de 8.000 pacientes los niveles de CC eran mayores en los pacientes añosos, varones, con mayor peso y altura, fumadores y con PCR elevada, la técnica de referencia empleada era el aclaramiento de creatinina y no un método con marcadores exógenos, por lo que estos resultados deben acogerse con cautela<sup>88</sup>. Sí parece más evidente que los valores de CC están sometidos a influencias hormonales. Durante el embarazo, los niveles de CC se elevan progresivamente desde el segundo al tercer trimestre, sin conocerse con precisión la causa. La disfunción tiroidea (aun leve) altera los niveles de CC. Los valores de CC son menores en los pacientes hipotiroideos y mayores en los hipertiroideos con respecto a los eutiroideos. Por último, las dosis altas de esteroides aumentan la producción de CC<sup>86</sup>.

Diversos estudios han evaluado la utilidad de CC como marcador de FG. Aunque en algunos se observaba la mayor sensibilidad de CC para detectar el deterioro inicial de FG, en otros no se detectaban diferencias significativas<sup>89,90</sup>. La publicación de un metanálisis (año 2002) de 46 estudios que incluía 3.703 individuos ha demostrado la superioridad de la CC sobre Cr para calcular el FG<sup>91</sup>. Por un lado, CC se correlacionó significativamente mejor que Cr ( $r = 0,816$  vs.  $0,742$ ) con el FG. Por otro lado, el área bajo la curva ROC de  $1/CC$  fue significativamente mayor para predecir el FG que el área de  $1/Cr$  ( $0,926$  vs.  $0,837$ )<sup>91</sup>. Otro reciente metanálisis<sup>92</sup> (año 2007) dejó

constancia de que las elevaciones de CC se producían (dependiendo del punto de corte empleado), cuando se daban descensos del FG entre 60-79 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (tomando como referencia la Inulina), dejando clara la superioridad de la CC frente a la Cr para detectar leves descensos del FG.

Estas mejoras con respecto a la Cr son particularmente importantes en individuos que tienen disminuida la producción de Cr, como son los pacientes con cirrosis, obesos o con poca masa muscular<sup>93,94</sup> En pacientes ancianos la CC es mejor marcador de disfunción renal que la Cr<sup>95</sup>, y más sensible para detectar leve alteración renal<sup>96</sup>.

Por otro lado, se ha señalado que concentraciones elevadas de este marcador están asociadas directamente con mayor riesgo de eventos CV en pacientes con enfermedad coronaria<sup>97</sup> y con mayor riesgo de muerte por eventos CV o por cualquier otra causa, en pacientes ancianos<sup>98</sup> por lo que este marcador podría tener un posible valor pronóstico en estos pacientes.

Por tanto, parece desvelarse que este marcador no funciona exclusivamente como un marcador puro de función renal, sino que puede reflejar además un cierto componente de riesgo vascular.

## **2. OBJETIVOS**

## **2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO:**

La CC es un marcador más precoz de alteración renal que la ecuación MDRD4 y al ser una medida directa es más precisa que la ecuación para detectar los pacientes con leve alteración renal. Los pacientes con alteración renal presentarán elevados factores de riesgo CV, por lo que el parámetro que se asocie a más factores de riesgo CV será el parámetro que mejor refleje el deterioro de la función renal y el riesgo CV asociado.



## **2.2. OBJETIVOS:**

1. Conocer la prevalencia de CC elevada en la población que nos indicará la prevalencia de pacientes con leve alteración renal.
2. Comparar la CC con la ecuación MDRD-4 en su asociación con los factores de riesgo y enfermedad CV en población general.

# **3. SUJETOS Y MÉTODO**

### **3.1. Tipo de estudio :**

Estudio epidemiológico descriptivo transversal.

### **3.2. Muestra :**

Selección por muestreo aleatorio simple en población general mayor de 49 años (n=76.660). Sujetos obtenidos de la base de tarjeta sanitaria individual y residentes en la ciudad de Oviedo.

Los sujetos analizados proceden de un estudio anterior diseñado para conocer la prevalencia de enfermedad arterial periférica (EAP) en población general<sup>99</sup>, que seleccionó a 511 individuos obtenidos a partir de la tarjeta sanitaria individual.

Con el fin de calcular la prevalencia de EAP, se seleccionaron sobre la población inicial 1000 individuos por muestreo aleatorio simple. Esta cifra se prefijó con base a los siguientes supuestos: prevalencia estimada de 0,10 basada en otros estudios, con un error alfa de 0,05 y precisión deseada 0,03, lo que resultó en un tamaño muestral (453) que se incrementó e función de una previsión de pérdidas y no

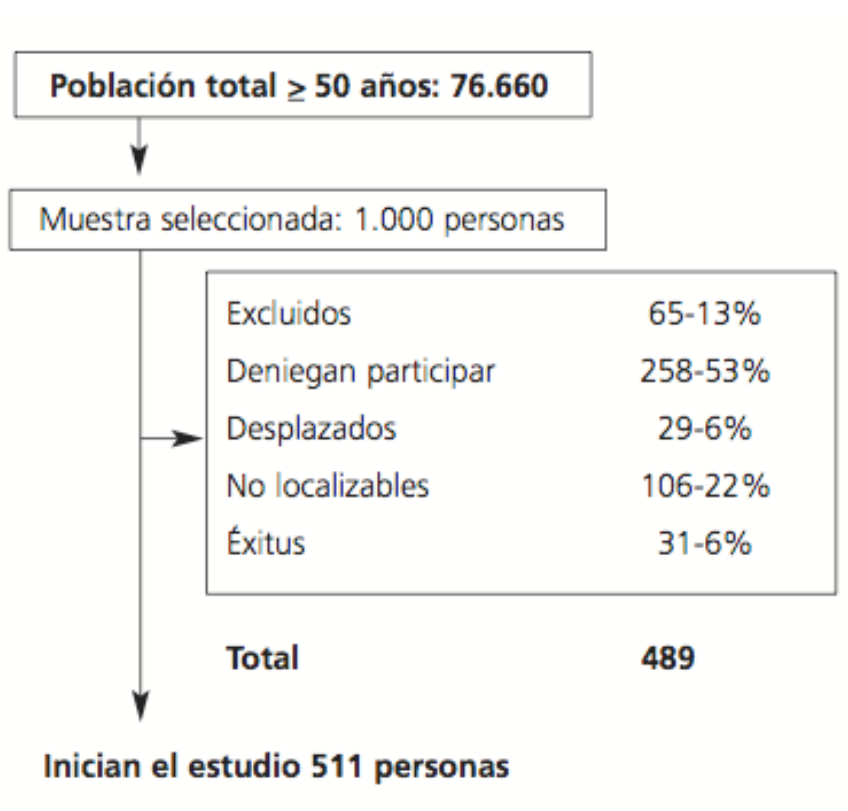
respuestas del 60%, de modo que se obtuvo un tamaño final de 996 individuos.

Todos los sujetos dieron su consentimiento al inicio del estudio.

Fueron excluidos los enfermos terminales e inmovilizados. Se consideraron pérdidas y no fueron sustituidos los fallecidos, los desplazados y los que no desearon participar en el estudio.

Figura 7:

El flujo de personas del estudio, extraído de la publicación de los datos<sup>99</sup>, fue el siguiente:



De estos individuos se conservó la muestra de suero congelada de 359 de ellos, a  $-70^{\circ}\text{C}$  y fueron los individuos en los que centramos nuestro estudio.

Como no tenemos datos de prevalencia de CC en población general tomamos como referencia la prevalencia de ERC del 11%, basada en datos de nuestro medio<sup>13</sup>, para el cálculo del tamaño mínimo muestral, que fue de 306 pacientes (error alfa 0,05 y precisión deseada 0,03). El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica.

### **3.3. Medidas:**

Se elaboró un protocolo de recogida de datos demográficos (edad, sexo), clínicos (peso, talla, índice de masa corporal (IMC), presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), existencia de factores de riesgo cardiovascular (tabaco, dislipemia, hipertensión arterial (HTA), diabetes, obesidad), y patología cardiovascular (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica).

A todos los sujetos se les realizó analítica completa que incluyó: hemograma, fibrinógeno, glucosa, creatinina, colesterol total, HDL colesterol, triglicéridos, ácido úrico, lipoproteína (a), hemoglobina A1c, homocisteína, Proteína C reactiva (PCR), CC y en muestra de orina aislada se calculó el índice albúmina/creatinina. La muestra fue procesada el mismo día de la extracción, salvo para la CC y homocisteína que fueron congeladas las muestras a -70°C. Para su procesamiento se siguieron las recomendaciones del fabricante.

Para conseguir la mayor trazabilidad de los resultados, se realizaron todas las determinaciones con la misma calibración de CC (mismo lote de calibrador) y mismo lote de reactivos, procesándose las muestras de modo consecutivo con el objeto de minimizar al máximo los errores de tipo analítico.

La CC se determinó utilizando un método inmunonefelométrico (N Latex cystatin C, Dade Behring)<sup>100</sup>, con un coeficiente de variación intraensayo que osciló entre 2-2,8% e interensayo del 2,3-3,1%. La creatinina con un método cinético (Roche-modular), la PCR mediante turbidimetría (Roche-modular) y la homocisteína por quimioluminiscencia (Advia-Centauro).

### **3.4. Definición de variables:**

Se consideró CC elevada cuando superaba los valores de normalidad de la prueba (0,53-0,95 mg/L)<sup>100</sup>, que corresponden con el percentil 95 de la población adulta. Para la estimación de la función renal (FGe), se empleó la ecuación MDRD abreviada (MDRD-4), siguiendo los criterios de las guías K/DOQI 2002<sup>2</sup>.

Se consideró la presencia de HTA cuando las cifras de PAS >140 mmHg y/o PAD >90 mmHg, en tres visitas separadas, o bien en individuos que ya estaban recibiendo tratamiento dietético o farmacológico antihipertensivo.

Aquellos sujetos con cifras de glucemia basal > 126 mg/dl en dos ocasiones, o bien con el test de tolerancia oral a la glucosa superior a 200 mg/dl a las dos horas, fueron considerados diabéticos, al igual

que aquellos que ya recibían tratamiento antidiabético bien con insulina, o con antidiabéticos orales.

Se consideró fumador a toda persona que hubiera consumido tabaco durante el último mes y exfumador, aquel que habiendo sido fumador no había fumado en el último año.

Hipercolesterolemia si presentaba cifras de colesterol total superiores a 240 mg/dl en dos ocasiones separadas por un intervalo superior a 3 semanas, al igual que para la hipertrigliceridemia por cifras de triglicéridos superiores a 200 mg/dl en dos ocasiones o que ya recibían tratamiento hipolipemiante.

Microalbuminuria cuando el índice albúmina/creatinina se encontró entre 30-300 mg/g.

Se consideró obesidad si el IMC (peso en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado) fue igual o superior a 30 Kg/m<sup>2</sup>.

En cuanto a la existencia de comorbilidad cardiovascular se incluyó la cardiopatía isquémica (angor e infarto agudo de miocardio (IAM)), insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía



periférica, si estaban documentados bien por ingreso hospitalario o estudio especializado.

### **3.5. Procedimiento estadístico:**

Se calculó la prevalencia de elevación de CC en población general con su intervalo de confianza del 95%.

Para conocer la asociación entre la CC y los distintos parámetros, se utilizó el T-Test para muestras independientes para la comparación de medias entre variables cuantitativas y el análisis ANOVA y chi cuadrado (o test exacto de Fisher) para las variables cualitativas y para estudiar las diferencias entre los distintos cuartiles de CC.

Se realizó análisis de regresión logística, para conocer los parámetros que mejor se asociaban a la CC. Se incluyeron los parámetros: edad, sexo, tabaco, diabetes, HTA, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica, IMC, PAS, colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, fibrinógeno, hemoglobina A1c, homocisteína, PCR, microalbuminuria, hipercolesterolemia y FGe. Los resultados se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar(DS) o en porcentajes. Para todos los cálculos se consideró una significación estadística de  $p < 0,05$ .

El tratamiento estadístico se realizó con el programa SPSS (versión 12.0).

## **4. RESULTADOS**

## **RESULTADOS:**

Se realizó determinación de CC a 359 pacientes de la población general (63,5% mujeres, edad media  $64 \pm 9,83$  años, rango 50-98).

Comprobamos que los pacientes incluidos en nuestro estudio no diferían significativamente del grupo de pacientes seleccionados inicialmente de modo aleatorio, ni en características demográficas, clínicas, ni analíticas.

**Tabla 12.** Datos demográficos, clínicos y analíticos de los pacientes seleccionados aleatoriamente y los incluidos y no incluidos en el estudio.

<b>Población general &gt; 49 años</b>	<b>No incluidos</b>	<b>Incluidos</b>	<b>Total</b>	<b>P</b>
	152	359	511	
<b><u>Datos demográficos</u></b>				
Mujeres (%)	61,6	63,5	62,9	0,682
Edad (años)	63±13	64±10	64±11	0,422
Obesos (%)	1,3	1,7	1,6	0,780
<b><u>Datos Clínicos</u></b>				
PAS (mm/Hg)	144±25	140±20	141±21	0,058
PAD (mm/Hg)	83±11	82±9	82±10	0,114
Colesterol Total (mg/dL)	224±35	222±39	223±38	0,567
LDL colesterol (mg/dL)	138±33	138±34	138±34	0,942
HDL colesterol (mg/dL)	62±15	62±16	62±16	0,964
Creatinina (mg/dL)	0,99±0,20	1,02±0,19	1,01±0,19	0,129
Diabetes (%)	8	7,5	7,7	0,853
Hipertensión arterial (%)	26,7	32,9	31	0,124
Fumadores (%)	15,9	17,1	16,7	0,874
Hipercolesterolemia (%)	20,7	27,6	26	0,084
Cardiopatía isquémica (%)	5,4	6,4	6	0,081
Accidente cerebro vascular (%)	4	1,9	2,5	0,186
Insuficiencia cardíaca (%)	0,7	1,4	1,2	0,489
Arteriopatía periférica (%)	2,7	2,8	2,8	0,940

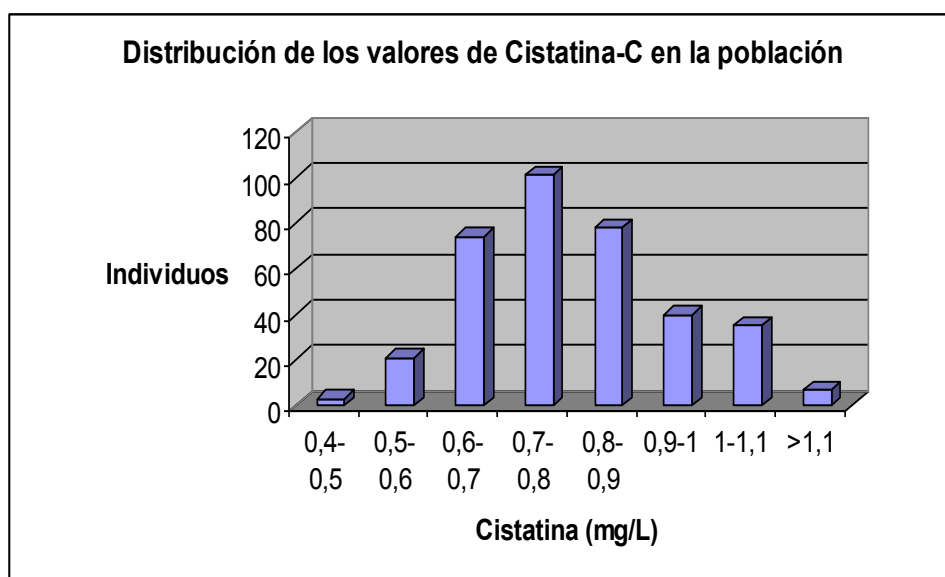
Los datos se presentan como porcentaje (%) o media y desviación estándar ( $\bar{x} \pm DS$ ).

Las características demográficas, clínicas y analíticas del grupo estudiado se presentan en la **tabla 18**.

<b><u>VARIABLE</u></b>	<b><u>RESULTADO</u></b>
Población general > 49 años (n)	359
<b><u>Datos demográficos:</u></b>	
Mujeres (%)	63,5
Edad (x±DE) (años)	64 ± 9,8
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,8 ± 4,6
<b><u>Datos clínicos:</u></b>	
PAS (mmHg)	140 ± 19
PAD (mmHg)	81 ± 9
Colesterol Total (mg/dL)	222 ± 39
LDLc (mg/dL)	138 ± 34
HDLc (mg/dL)	62 ± 16
Creatinina (mg/dL)	1,02 ± 0,19
FGe (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	67 ± 11
Cistatina-C (mg/L)	0,81 ± 0,21
Fumadores (%)	17,1
Diabéticos (%)	7,5
Hipertensos (%)	32,9
Hipercolesterolemia (%)	27,6
Comorbilidad Cardiovascular* (%)	13,1

La prevalencia de CC elevada en la población fue del 17,3% (13,4-21,2%,IC95%), con niveles medios de CC de  $0,81 \pm 0,21$  mg/L (en mujeres  $0,80 \pm 0,17$  mg/L y en hombres  $0,84 \pm 0,25$ , sin diferencias significativas entre sexos).

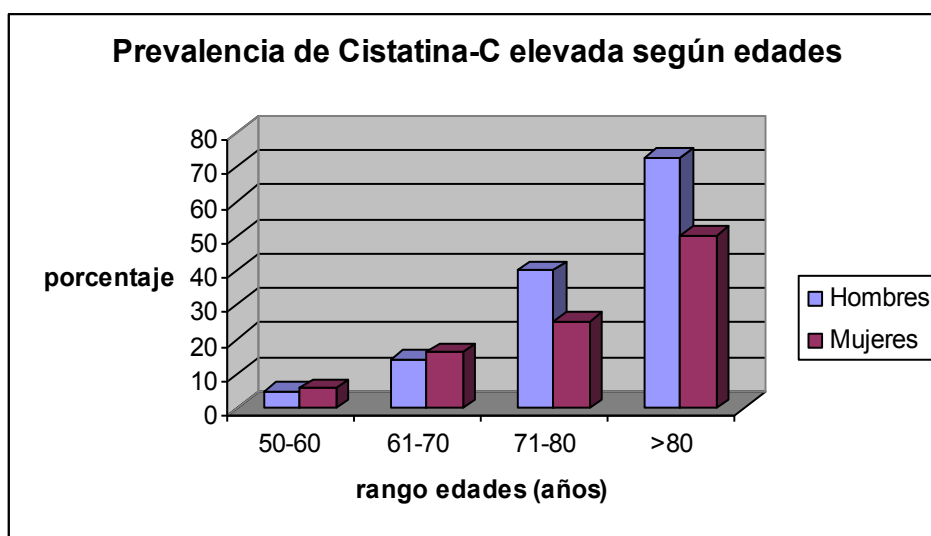
En la **figura 8** se muestra la distribución de los valores de CC en la población estudiada.



La prevalencia de CC elevada fue incrementándose con la edad. En los más jóvenes (grupo de 50-60 años) sólo presentaron elevación el 5,5% de ellos, de 61-70 años el 15%, de 71-80 años el 32% y alcanzó el 61,3% en los mayores de 80 años. La prevalencia en la

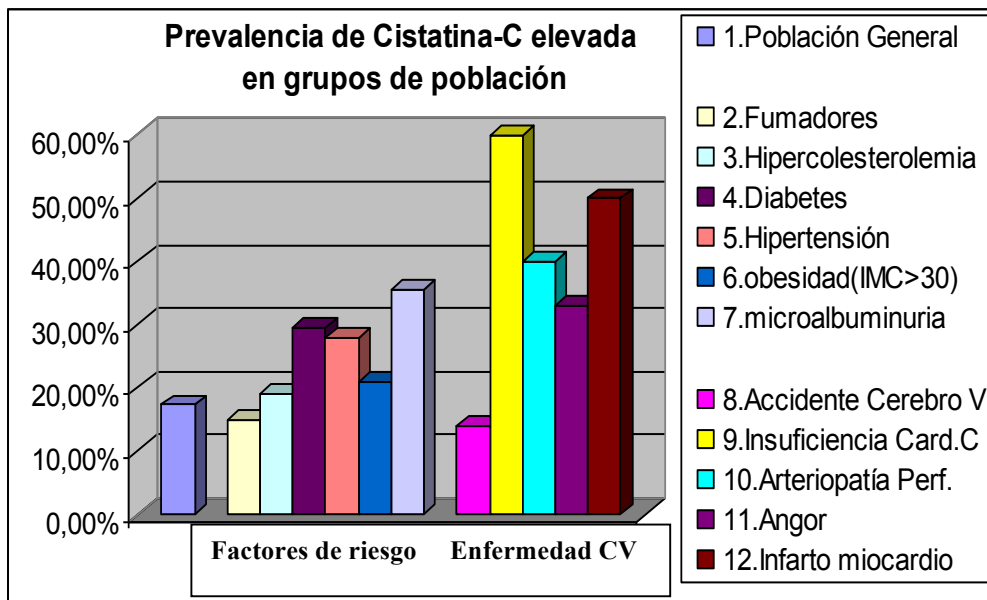


elevación fue muy similar en ambos sexos hasta los 70 años, edad a partir de la cual los hombres comienzan a mostrar una mayor prevalencia de CC elevada con respecto a las mujeres. Los resultados se muestran en la **figura 9**.



En todos los pacientes de **mediana edad** con CC elevada, se encontró algún factor de riesgo CV clásico: **55% HTA**, 33% diabetes y 44% fumadores.

La prevalencia de CC elevada en pacientes según sus factores de riesgo o enfermedad CV se muestra en la **figura 10**.



La prevalencia de CC elevada en los pacientes según sus FRCV fue la siguiente:

- En pacientes con **microalbuminuria**, el 35 % presentaban elevación de la CC.
- En pacientes **diabéticos** el 29,6% tenían elevación de CC.
- En pacientes con **HTA** el 28% con CC elevada.
- En pacientes **obesos** el 21%.
- En pacientes con **hipercolesterolemia** el 19%.
- Pacientes **fumadores** el 15%.

Respecto a la prevalencia de CC elevada según la enfermedad cardiovascular asociada:

- Los pacientes con IC el 60% tenían elevación de la CC.
- Los pacientes con IAM previo, el 50% presentaban CC elevada.
- Los pacientes con Angor el 33%.
- Los pacientes con arteriopatía periférica el 40%.
- Los pacientes con accidente cerebrovascular el 14%.

Encontramos asociación entre elevaciones de CC y presencia de **HTA** ( $p=0,004$ ), **cardiopatía isquémica** ( $P=0,013$ ) e **insuficiencia cardíaca** ( $p=0,007$ ) así como con múltiples parámetros relacionados con el riesgo CV :

- **Edad.**
- **PAS.**
- **HBA1c.**
- **HDL colesterol descendido.**
- **Triglicéridos.**
- **Creatinina.**
- **Homocisteína.**
- **Protenína C reactiva.**

- **Fibrinógeno.**
- **Microalbuminuria.**

Los parámetros compartidos por la CC elevada y descensos del FGe fueron:

- Edad.
- PAS.
- Triglicéridos.
- Creatinina.
- Homocisteína.

Los **FRCV asociados exclusivamente con elevaciones de CC** y no con FGe descendido fueron:

- HbA1c.
- HDL colesterol descendido.
- Proteína C reactiva.
- Fibrinógeno.
- Microalbuminuria.
- Cardiopatía isquémica.
- Insuficiencia Cardíaca.
- Arteriopatía periférica.

Las elevaciones de CC se asociaron a más factores de riesgo CV que los descensos del FGe mediante la ecuación MDRD. Ver **tabla 19.**

Tabla 19: Comparación de los factores asociados a CC y MDRD en población general.

Factores de riesgo cardiovascular	Cistatina elevada (> 0,95 mg/l) (n = 62)	Cistatina normal (n = 297)	p	FGe < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (n = 95)	FGe ≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (n = 264)	p
Edad (años)	73 ± 10	62 ± 9	< 0,0001	69 ± 9	62 ± 9	< 0,0001
Mujeres	35 (56)	193 (65)	NS	76 (80)	152 (58)	< 0,0001
IMC	29 ± 5	28 ± 5	NS	28 ± 4	28 ± 5	NS
Fumadores	9 (15)	52 (17)	NS	7 (7,4)	54 (20)	0,004
PAS (mmHg)	150 ± 23	138 ± 18	< 0,0001	145 ± 23	138 ± 18	0,002
HbA <sub>1c</sub> (%)	5,5 ± 1	5,2 ± 0,8	0,031	5,3 ± 0,9	5,2 ± 0,8	NS
Colesterol total (mg/dl)	219 ± 40	222 ± 39	NS	226 ± 38	220 ± 39	NS
cLDL (mg/dl)	135 ± 33	139 ± 34	NS	139 ± 31	138 ± 35	NS
cHDL (mg/dl)	58 ± 17	63 ± 16	0,021	61 ± 17	62 ± 16	NS
Triglicéridos (mg/dl)	127 ± 51	108 ± 61	0,019	129 ± 64	104 ± 57	0,001
Creatinina (mg/dl)	1,22 ± 0,26	0,98 ± 0,13	< 0,0001	1,17 ± 0,22	0,97 ± 0,13	< 0,0001
Homocisteína (μmol/l)	17 ± 5	12 ± 5	< 0,0001	15 ± 5	13 ± 5	< 0,0001
Proteína C reactiva (mg/dl)	0,96 ± 1,9	0,33 ± 0,45	0,015	0,63 ± 1,52	0,38 ± 0,59	NS
Fibrinógeno (mg/dl)	420 ± 132	369 ± 77	0,006	387 ± 117	374 ± 78	NS
Microalbuminuria*	11 (18)	20 (7)	0,005	10 (10)	21 (8)	NS
Enfermedad cardiovascular*						
Cardiopatía isquémica	9 (14,5)	15 (5)	0,013	10 (10,5)	14 (5,3)	NS
Insuficiencia cardíaca	3 (4,8)	2 (0,7)	0,038	3 (3,2)	2 (1,5)	NS
Accidente cerebrovascular	1 (1,6)	6 (2)	NS	3 (3)	4 (1,5)	NS
Arteriopatía periférica	4 (6,5)	6 (2)	0,054	4 (4,2)	6 (2,3)	NS

cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; FGe: filtrado glomerular estimado; HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina; IMC: índice de masa corporal; NS: sin diferencias significativas; PAS: presión arterial sistólica.

\*Se empleó la prueba de la  $\chi^2$  (o el test exacto de Fisher).

Mediante análisis ANOVA se observaron diferencias significativas según valores de cistatina C elevada o normal para la insuficiencia cardíaca y la arteriopatía periférica ( $p = 0,007$  y  $p = 0,009$ , respectivamente).

Los resultados expresan n (%) o media ± desviación estándar.

Al clasificar por cuartiles de CC se verificó una relación significativa en el incremento de niveles de PCR, fibrinógeno, microalbuminuria y descensos de HDLc y FGe según se incrementaban los niveles de CC.

**Tabla 20.**

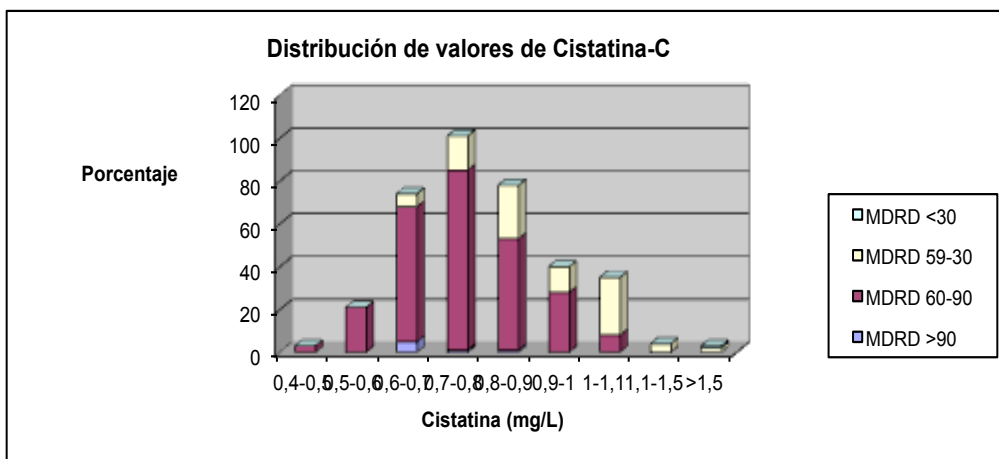
Cuartiles CC (mg/L)	I < 0,69	II 0,70-0,78	III 0,79-0,89	IV >0,90	P
Nº pacientes	n=90	n=91	n=90	n=88	
Edad (años)	60±8	61±8	64±9	71±10	<0,0001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27±4	27±3	28±5	29±5	0,070
PAS (mm/Hg)	138±16	138±16	139±21	146±23	0,014
PAD(mm/Hg)	82±9	81±9	81±9	82±11	0,926
LDL colesterol (mg/dL)	138±35	139±32	140±34	135±34	0,776
HDL colesterol (mg/dL)	64±14	63±18	63±16	57±16	0,016
Homocisteína (µmol/L)	11±3	13±4	14±6	17±5	<0,0001
PCR (mg/dL)	0,25±0,43	0,28±0,40	0,47±0,50	0,80±1,67	<0,0001
Fibrinógeno (mg/dL)	358±73	359±78	387±74	408±120	<0,0001
Microalbuminuria (mg/g)	8±14	11±32	12±34	38±144	0,028
FGe MDRD(mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	73±10	68±8	66±10	58±11	<0,0001

Agrupamos también los pacientes según el estadio de ERC (clasificados según la ecuación MDRD y según los valores de CC agrupados (mg/L), para conocer cómo se repartían los pacientes según los valores de CC. Los resultados fueron los siguientes:

Tabla 21: Agrupación del número de pacientes, según si nivel de CC y el estadio de ERC.

Ccgrupo	MDRD >90	MDRD 60-90	MDRD 59-30	MDRD <30
0,4-0,5	0	3	0	0
0,5-0,6	0	21	0	0
0,6-0,7	5	63	6	0
0,7-0,8	1	84	16	0
0,8-0,9	1	52	25	0
0,9-1	0	28	12	0
1-1,1	0	8	27	0
1,1-1,5	0	0	4	0
>1,5	0	0	2	1

Figura 21. Distribución del porcentaje de pacientes según su concentración de CC y su estadio de ERC.



Encontramos que en el cuartil superior de la prueba CC ( $>0,9$  mg/L) tenemos 36 pacientes que presentan FG levemente disminuido (FGe entre 60-90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Del total de pacientes que se encuentran en el cuartil superior (88 pacientes), el 41% (36 pacientes) presentan FGe levemente disminuido (estadio 2 de ERC).

De estos pacientes con leve alteración renal, sólo 21 de ellos presentan microalbuminuria; por lo que del total de pacientes que se encuentran en el cuartil superior de la prueba, el **17% tendrían la CC alterada como único marcador renal**, pues no presentan ni FGe descendido, ni presencia de albuminuria.

Debido a que el FGe en la práctica clínica sólo se considera como variable numérica continua para valores inferiores a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, el análisis de regresión logística se realizó de 2 modos: considerando el FGe (MDRD) como variable numérica continua, o como variable dicotómica (MDRDd: menor o mayor o igual de 60). En el primer caso el factor más relacionado con elevaciones de CC fue la presencia de diabetes (OR 5,373;1,41-20,51 IC95%), mientras que para el segundo caso fueron los descensos del FGe inferiores a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (OR 10,545;4,72-23,59 IC95%) los que más correlacionaron con elevaciones de CC.



**Tabla 22.** Variables predictoras de los niveles de CC mediante modelos de regresión logística.

Variables en la ecuación	Odds Ratio (OR)	IC 95%	P
<b><u>Modelo 1</u></b>			
FGe (MDRDd)	10,545	4,72-23,59	<0,001
Diabetes	3,483	1,08-11,22	0,037
Proteína C reactiva (PCR)	2,003	1,10-3,63	0,022
Homocisteína	1,119	1,03-1,21	0,006
Edad	1,066	1,02-1,11	0,003
<b><u>Modelo 2</u></b>			
Diabetes	5,373	1,41-20,51	0,014
Sexo	4,906	1,01-11,59	0,008
Homocisteína	1,106	1,031-1,184	0,005
Presión arterial sistólica (PAS)	1,033	1,012-1,053	0,002
Fibrinógeno	1,008	1,004-1,019	0,001
FGe(MDRD)	0,825	0,777-0,876	<0,001

Modelo 1. Se consideró la ecuación MDRD como variable dicotómica (MDRDd:<60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> y ≥60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

Modelo 2. Se consideró la ecuación MDRD como variable numérica continua.

Como la ERC se clasifica según FGe mediante la ecuación MDRD y microalbuminuria, decidimos comparar también los datos de CC elevada y microalbuminuria entre sí, para conocer los parámetros y FRCV asociados a ambas magnitudes.

Tabla 23: factores de riesgo CV asociados a CC y microalbuminuria en la población general.

<u>Factores de Riesgo CV</u>	<u>Cistatina elevada (&gt;p 95)</u>	<u>Cistatina normal</u>	<u>P</u>	<u>Microalbuminuria (30-300mg/g)</u>	<u>Ausencia microalbum</u>	<u>P</u>
	<b>n= 62</b>	<b>n=297</b>		<b>n= 31</b>	<b>n= 325*</b>	
<b>Edad (años)</b>	73±10	62±9	<0,0001	71±2	63±1	0,001
<b>Mujeres (%)</b>	35(56)	193(65)	NS	12(38)	214(66)	0,002
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29±5	28±5	NS	28±4	28±5	NS
<b>Fumadores (%)</b>	9(15)	52(17)	NS	10(32)	51(16)	0,019
<b>PAS (mmHg)</b>	150±23	138±18	<0,0001	161±22	138±18	<0,0001
<b>PAD (mmHg)</b>	83±11	81±9	NS	87±12	81±9	0,001
<b>Frecuencia cardiaca</b>			NS	76±13	71±11	0,01
<b>Hematocrito</b>	41±4	41±3	NS	43±4	41±4	0,025
<b>Hemoglobina</b>	13,8±1,5	14±1,2	NS	14,4±1,4	13,9±1,2	0,032
<b>Ácido úrico</b>	6,2±2	5,1±1	<0,0001	5,3±2	5,2±1	NS
<b>HbA1c %</b>	5,5±1	5,2±0,8	0,031	5,8±1,3	5,2±0,7	0,027
<b>Colesterol Total (mg/dL)</b>	219±40	222±39	NS	217±42	223±39	NS
<b>LDL colesterol (mg/dL)</b>	135±33	139±34	NS	132±33	139±34	NS
<b>HDL colesterol (mg/dL)</b>	58±17	63±16	0,021	60±20	62±16	NS
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	127±51	108±61	0,019	121±71	110±59	NS
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1,22±0,26	0,98±0,13	<0,0001	1,11±0,19	1,01±0,18	0,006
<b>Homocisteína (micromol/L)</b>	17±5	12±5	<0,0001	15±5	13±5	0,018
<b>Proteína C reactiva (mg/dL)</b>	0,96±1,90	0,33±0,45	0,015	0,51±0,51	0,43±0,96	NS
<b>Fibrinógeno (mg/dL)</b>	420±132	369±77	0,006	415±85	374±89	0,014
<b>FGe</b>	55±10	69±10	<0,0001	65±11	67±11	NS
<b>FGe (%)</b>	44(71)	51(17)		8(26)	87(27)	
<b>CC</b>				0,87±0,16	0,81±0,21	NS
<b>CC(%)</b>				11(35)	49(15)	0,004
<b>Microalbuminuria (%)</b>	11(18)	20(7)	0,005			
<b><u>Enfermedad CV*</u></b>						
<b>Cardiopatía Isquémica (%)</b>	9(14,5)	15(5)	0,013	2(6,4)	21(6,5)	NS
<b>Insuficiencia Cardiaca (%)</b>	3(4,8)	2(0,7)	0,038	2(6,4)	3(0,9)	NS
<b>Accidente cerebrovascular (%)</b>	1(1,6)	6(2)	NS	2(6,4)	5(1,5)	NS
<b>Arteriopatía periférica (%)</b>	4(6,5)	6(2)	0,054	3(9,7)	6(1,8)	0,035

- se producen 2 pérdidas (2mujeres) por no recogida de orina y otro paciente no incluido por proteinuria (hombre).
- Insuficiencia cardiaca y ACV no se asociaron a microalbuminuria ( $p=0,06$  y  $p=0,12$  respectivamente, Test Exacto de Fisher).

Respecto a los pacientes con microalbuminuria, encontramos diferencias significativas en los parámetros y factores de riesgo cardiovascular siguientes:

- edad.
- Sexo (hombres)
- Tabaquismo.
- PAS.
- PAD.
- HbA1c.
- Creatinina.
- Homocisteina.
- Fibrinógeno.
- Arteriopatía periférica.

Los FRCV compartidos por los pacientes con microalbuminuria y los pacientes con elevación de la CC fueron:

- edad.
- PAS.
- HbA1c.
- Creatinina.
- Homocisteina.
- Fibrinógeno.
- Arteriopatía periférica.

Los parámetros compartidos por FGe descendido, presencia de microalbuminuria y elevación de CC fueron:

- Edad.
- PAS.
- Creatinina.
- Homocisteina.

La **CC** fue el parámetro renal que se asoció a la presencia de más factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en nuestra población.

## **5. DISCUSIÓN**

## **5.1. Discusión:**

Este es el primer estudio realizado en España que determina la prevalencia de CC elevada y su asociación con factores de riesgo y enfermedad CV en la población general. Hasta ahora se había estudiado en poblaciones concretas como ancianos<sup>101</sup>, enfermos renales<sup>102</sup> o hipertensos<sup>103</sup> en nuestro país y no ha sido hasta recientemente cuando han aparecido las primeras publicaciones en población general en Estados Unidos.

Los estudios en población general tienen gran importancia, pues nos aportan información del comportamiento del nuevo marcador en grupos amplios de individuos, orientándonos de sus posibles utilidades futuras para medir la función renal o estimar el riesgo vascular y del impacto que éste tendría sobre la población en caso de cribados masivos. Conocer la prevalencia de su alteración en distintos grupos de población, así como en la población general, nos ayuda a conocer el contexto clínico asociado al marcador así como la posible relación fisiopatológica involucrada en su alteración y en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y renales.

En nuestra población general encontramos que el 17,3% de los mayores de 49 años presentaron elevación de la CC (con niveles

medios de  $0,81 \pm 0,21$  mg/L), sin diferencias significativas entre sexos, y que esta prevalencia aumentaba de manera importante sobre todo en hombres, a partir de los 70 años, llegando a presentar alterada la prueba el 61,3% de los ancianos mayores de 80 años.

El primer estudio en población general publicado, lo realizó Köttgen y cols<sup>104</sup> en pacientes incluidos en el NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), que es un amplio estudio (7496 participantes), bien diseñado y representativo de la población de Estados Unidos, donde se incluyó población de amplio rango de edad, distinto sexo y etnias o razas. Encontraron una prevalencia de CC elevada del 9,6% en población general (con niveles medios de CC de 0,85 mg/L) utilizando el mismo método de medida que nosotros, pero aplicando como límite superior de normalidad el percentil 99 (1,12 mg/L). El estudio se realizó en individuos mayores de 20 años, lo que puede explicar en parte la diferencia con los datos que nosotros obtuvimos en la población mayor de 49 años.

Comprobaron que los niveles de CC se incrementaban de manera importante con la edad, al igual que ocurre en nuestra investigación, aunque ellos observan diferencias significativas entre razas y sexos (mayores niveles en hombres que en mujeres), a diferencia de lo publicado anteriormente<sup>105,106</sup>, o lo que ocurre en nuestra población, que aunque numéricamente observamos diferencias, éstas no llegan



a ser estadísticamente significativas, debido al pequeño tamaño muestral.

Estas diferencias encontradas en sexo y raza serán de vital importancia para la posterior elaboración adecuada de fórmulas para estimar el FG a través de la CC.

Köttgen y cols<sup>104</sup> demostraron que los niveles de CC comenzaban a incrementarse de manera leve y gradual a partir de los 40 años de edad y era a partir de los 70 años cuando la prevalencia de población con CC elevada se disparaba de manera brutal, llegando a ser de más del 50 % en los mayores de 80 años, datos que también observamos en nuestra investigación.

Otro estudio realizado en población general de procedencia mayoritariamente Europea fue el presentado por Parikh y cols<sup>107</sup>. (Framingham Heart Study Offspring), que incluyó a 3241 participantes con una edad media de 61 años y 54% de mujeres. Este estudio encontró una prevalencia de CC elevada del 22% y se realizó con el mismo método nefelométrico que nosotros empleamos para cuantificar la cistatina-C, además de utilizar también el percentil 95 de la población como punto de corte para valorar las elevaciones de la prueba. Al igual que Kottgen y cols, también observaron diferencias significativas entre sexos, siendo los hombres los que presentaban mayoritariamente cifras más elevadas de CC.

Las diferencias en prevalencia encontradas pueden ser debidas a la población incluida en cada estudio, a diferentes límites de normalidad o a diferencias en las calibraciones, lo que hace difícil la comparación entre estudios.

Nuestros datos de prevalencia y asociación con factores de riesgo CV son más parecidos a los presentados por Parik y cols y son coherentes con las estimaciones de prevalencia de ERC en nuestro medio, que oscilan entre el 7,5% y el 17,8% dependiendo del método empleado para estimar la función renal<sup>108,13</sup>.

El aumento de la CC que nosotros observamos con la edad ya ha sido descrito por otros autores<sup>88,104,107,109</sup> y se atribuye al deterioro de la función renal con el envejecimiento, aunque la falta de medidas directas del FG en éste y otros estudios nos impide conocer con exactitud esta relación.

Se ha descrito que la tasa media de disminución anual del FG se sitúa entre 0,7- 1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> año a partir de los 40 años<sup>110</sup>. No obstante la tasa de deterioro en el FG es muy variable siendo mayor en pacientes con proteinuria importante, DM o HTA. Cuando se han analizado las distintas tasas de deterioro renal en distintas

poblaciones o pacientes con distintas patologías se observa que el deterioro en la función renal es mayor en aquellos pacientes con albuminuria/ proteinuria cuando se comparan con la población general<sup>111</sup>. Estos datos sugieren que la albuminuria/ proteinuria es mejor predictor de la tasa de deterioro renal que el nivel del FG basal<sup>111</sup>. La tasa de deterioro renal es también mayor en ancianos diabéticos<sup>112</sup>.

Es conocido que la prevalencia de ERC aumenta de modo considerable a partir de los 70 años y es a esta edad justamente cuando comienzan a incrementarse de modo considerable los niveles de CC en este y otros estudios.

También es coincidente que los varones ancianos presentan cifras más elevadas de CC que las mujeres, sin embargo en los pacientes más jóvenes nosotros encontramos cifras similares en ambos sexos, quizá por la escasa población estudiada que impide obtener resultados estadísticamente significativos.

Contrariamente a otros estudios<sup>88,107</sup>, en nuestra población fumadora no se observaron cifras más elevadas de CC, asociándose el FGe descendido con el menor hábito tabáquico. Esto se puede explicar puesto que la población con FG descendido habitualmente es consciente por información del médico, que padece enfermedad renal y de este modo se pueden establecer medidas de prevención, como

son los hábitos de vida saludables, dieta, ejercicio físico regular y disminución del consumo de alcohol o tabaco.

Nuestro estudio incluye un número limitado de pacientes, por eso la mayoría identificados por la CC ya son reconocidos enfermos renales; sin embargo en estudios que incluyen amplios grupos de población, aumentará la proporción de pacientes que tienen CC alterada y no saben que tiene enfermedad renal al no tener disminuido su FG con la creatinina, por lo que seguirán fumando y con hábitos no saludables, lo que podría explicar esta mayor asociación con la CC.

En nuestro estudio, los pacientes con los clásicos factores de riesgo CV (como HTA, diabetes o microalbuminuria), presentaron elevadas tasas de CC elevada, destacando los pacientes con microalbuminuria (35% de ellos, incluso con FG normal) que es bien reconocido como un factor independiente de riesgo CV y de mortalidad<sup>29</sup>.

Los pacientes con enfermedad CV establecida fueron los que presentaron la mayor prevalencia de CC elevada en nuestra población y como es bien sabido, estos pacientes son los de máximo riesgo de mortalidad o de sufrir nuevos eventos CV<sup>29,113, 114</sup>.

Los que presentaron mayor prevalencia de CC alterada fueron los pacientes con cardiopatía isquémica (el 50% de los que padecieron

un IAM previo y 33% si tuvieron angor), seguido de los pacientes con IC (el 60%) y arteriopatía periférica (el 40% de ellos).

Esta asociación ya ha sido demostrada en otros estudios y se ha atribuido a la relación entre CC y ERC, pero recientes publicaciones constatan que elevaciones de CC incrementan la prevalencia de enfermedad CV incluso en pacientes sin ERC, lo que lleva a considerar a la CC como mejor biomarcador de riesgo CV que el FGe<sup>107,115</sup>.

Un reciente estudio realizado en nuestro país en pacientes con síndrome coronario agudo demostró que los pacientes con cifras más elevadas de CC presentaron peor pronóstico cardiovascular, incluso en el grupo de pacientes con FGe normal, lo que podría tener implicaciones en la estratificación del riesgo de este grupo de pacientes<sup>116</sup>.

Recientemente se ha puesto de manifiesto que esta asociación de la CC con las enfermedades CV no es solamente en estadios avanzados con la enfermedad establecida, sino que la relación de la CC con la enfermedad cardiovascular sigue una relación gradual y progresiva según van incrementándose los niveles de la CC<sup>117</sup> incluso en ausencia de enfermedad renal. Así los pacientes con menor valor de CC tienen menor prevalencia de enfermedades, y ésta prevalencia de enfermedad cardiovascular va incrementándose de modo progresiva según se incrementan los valores del marcador.

Muntner P y cols<sup>117</sup>. realizaron un amplio estudio epidemiológico de gran calidad, donde se incluyeron 4991 individuos representativos de la población de Estados Unidos, de una edad media de 43 años y 52% hombres sin enfermedad renal (es decir FG mayor de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> y ausencia de albuminuria). Los niveles medios de CC en la población, medidos con el mismo método nefelométrico que nosotros empleamos en nuestro estudio, fueron de 0,87 mg/L. Al clasificar a los pacientes con enfermedad cardiovascular (presencia de historia de IAM, angina o IC) según cuartiles de CC, observaron que la prevalencia de estas enfermedades iba aumentando del 6%, al 8,8%, al 11,8% y 16,7% según se incrementaban los cuartiles de CC (considerando <0,78; de 0,78-0,88; de 0,89-1,03 y mayor o igual 1,04 mg/L), mostrando diferencias significativas en los niveles, ajustado según edad. Comprobaron además que en esta población sin ERC, la CC se asociaba con: mayor edad, hombres blancos no hispanos, y mayor IMC, PAS, PAD, y PCR y menor nivel de HDL colesterol y nivel educacional. En el cuartil superior de CC, el 8,6% tenían historia de IAM, 7,1% de angina y 4,4% de IC. Cada desviación estándar de aumento en los niveles de CC, se asociaba en ajuste multivariable, con un incremento de la prevalencia de enfermedad CV del 1,55 (1,12-2,13, IC 95%).

Si estos datos los comparamos con nuestra población general, observamos que siguen un patrón muy similar, predominando la mayor prevalencia de CC elevada en pacientes con cardiopatía isquémica (50% en IAM y 33% en angor), seguido de la IC (60%), aunque al ser pacientes más jóvenes y sin enfermedad renal, los datos de Muntner y cols. son muy inferiores a los que nosotros encontramos, predominando los pacientes con IAM respecto a los pacientes con IC al ser más jóvenes en el estudio comentado.

Otro estudio reciente realizado en nuestro país incluyó a 525 pacientes que habían padecido síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) (pacientes que formaron parte del estudio SIESTA<sup>118</sup>: systematic inflammation evaluation in patients with NST-ACS) y pretendían conocer el valor predictor de los marcadores de función renal en este tipo de pacientes a un año de seguimiento. Al agrupar los pacientes según cuartiles de CC, comprobaron mediante análisis de regresión multivariable que los pacientes en los cuartiles superiores (3 y 4) presentaron mayor incidencia de eventos cardíacos en comparación a los de los cuartiles inferiores. Esto mismo no ocurría con los clásicos marcadores renales, creatinina ni FGe mediante MDRD. Concluyeron por tanto, que la CC es un marcador predictor independiente de eventos cardíacos a 1 año de seguimiento en pacientes con SCASEST.

Un reciente metaanálisis<sup>119</sup> realizado posteriormente y que incluyó 14 estudios (13 con población de elevado riesgo CV y 1 con población general) que involucraban a 22509 sujetos seguidos entre 1 y 12 años, ha venido a confirmar estos datos.

El estudio se realizó mediante búsquedas sistemáticas en PUBMED, EMBASE y librería Cochran de modo sistematizado, para seleccionar estudios epidemiológicos de alta calidad publicados hasta mayo de 2010. Debido a que todavía las medidas de cistatina C no estaban estandarizadas, y existían dos métodos mayoritarios (nefelométrico y turbidimétrico) que utilizaban distintos puntos de corte, decidieron basar sus comparaciones considerando a la prueba como variable continua, estudiando el incremento del riesgo que se producía según aumentaba una desviación estándar la CC y del mismo modo, estudiaron cómo se incrementaba el riesgo según incrementaban los cuartiles de CC.

Concluyeron que por cada desviación estándar de incremento en los valores de CC en esta población, se incrementaba el riesgo para cualquier evento CV (enfermedad cardiovascular, eventos coronarios o eventos vasculares cerebrales; RR 1,34; 1,18-1,51, IC 95%;  $p < 0,001$ ).

Al comparar los pacientes del cuartil superior observaron que presentaban 162% de incremento del riesgo de enfermedad CV, 72% incremento del riesgo de enfermedad coronaria y 83% de aumento del



riesgo de accidente cerebrovascular, respecto de los pacientes que se encontraban en el cuartil inferior con niveles reducidos de CC. Cuando los niveles de CC se analizaron como variable continua, cada desviación estándar de incremento en el marcador, se asoció con 34% de riesgo aumentado para cualquier enfermedad CV. Las personas en el cuartil superior de la prueba tenían un 122% de riesgo aumentado para cualquier causa de mortalidad y 123% de riesgo aumentado para eventos de fallo cardiaco.

La asociación de la CC con parámetros proinflamatorios como la PCR o el fibrinógeno había sido descrita por Shlipak y cols en ancianos ambulatorios<sup>120</sup>. En nuestro estudio confirmamos que esa estrecha asociación se mantiene en población general más joven y que es gradual y progresiva, conforme se van incrementando los niveles de la prueba, al igual que ocurre con otras variables relacionadas con el RCV.

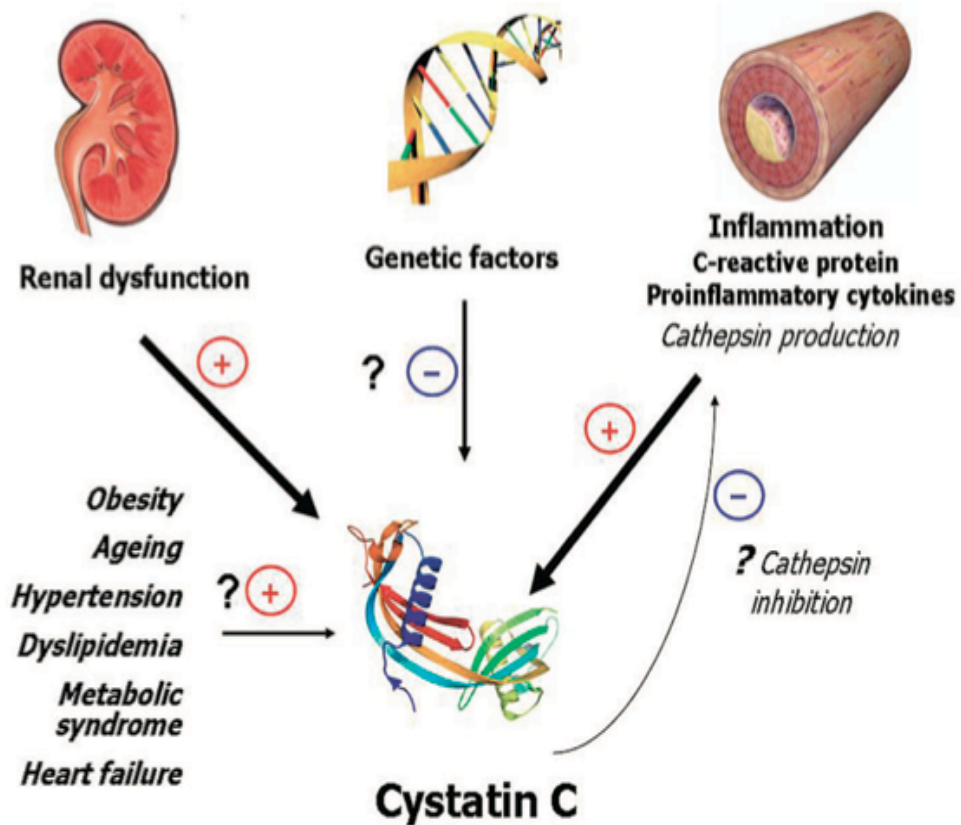
En el estudio MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), Keller y cols<sup>121</sup> reafirman estos datos y muestran cómo la CC se asocia a una amplia batería de marcadores inflamatorios y procoagulantes en todo el rango de función renal, mientras que el FGe sólo lo hacía cuando existían descensos inferiores a 60 mL/min.

Una explicación a este hecho podría ser que la TFG está asociada linealmente con la inflamación y al ser la CC un marcador más

sensible de la TFG mostraría mejor asociación con estas moléculas. Otra explicación podría ser que la CC se asocia a inflamación independientemente de la función renal como han sugerido algunos autores <sup>88,121</sup>, aunque la mayoría están de acuerdo, incluidos 2 metaanálisis <sup>91,92</sup>, en que la CC es un marcador muy sensible de leves descensos de la función renal.

Se ha propuesto un mecanismo hipotético que podría explicar un mecanismo que asocia la inflamación ligada a cambios ateroscleróticos con mayores concentraciones de CC, lo que podría explicar su relación con el RCV<sup>122</sup>.

Aunque esta relación podría ser por la presencia de disfunción renal, también se ha propuesto que la CC podría estar directamente relacionada con ambos procesos: inflamación y aterosclerosis.



Hay evidencias suficientes que relacionan las cistatin proteasas y sus inhibidores (como la CC) con la patogénesis de aterosclerosis. Estudios sugieren que el desequilibrio entre las proteasas y sus inhibidores pueden tener un efecto neto sobre el sistema CV. El aumento de citocinas inflamatorias asociadas a aterosclerosis podría

estimular la producción de catepsinas lisosómicas y aumentar los niveles de CC (inhibidor de catepsinas) en el intento de proteger del desequilibrio y exceso de actividad elastolítica que produciría el daño vascular<sup>122</sup>. Algunos estudios han demostrado que las catepsinas humanas son expresadas en células endoteliales, del músculo liso y macrófatos, y que están involucradas en la progresión y ruptura de las placas ateroscleróticas<sup>122</sup>.

La gran mayoría de autores coinciden en que la CC predice mejor que la creatinina los eventos CV y por ello se ha llegado a postular que la CC es mejor estimador del FG que la Crea, sin embargo todavía no existe un acuerdo unánime al respecto.

Las diferentes ecuaciones aparecidas con distintos métodos de CC y sobre poblaciones distintas no han venido a aclarar la situación, sino que todavía añadieron más confusión.

Relacionada con esta cuestión, la investigación realizada por Eriksen BO y cols<sup>123</sup> sobre población general de mediana edad (40-62 años) y tomando como referencia gold estándar la medida del FG por Iohexol, en la que excluyeron pacientes con enfermedad coronaria, enfermedad renal, accidente cerebrovascular o diabetes mellitus, acabó informando que las mejores estimaciones del FG se obtuvieron con ecuaciones de creatinina y no con la ecuación de CC en esta población, concluyeron por tanto que la mejor predicción de ECV de la

CC sobre la Crea se debería probablemente por otros factores asociados a CC independientes del FG.

Las críticas a este estudio son quizá el posible sesgo producido por la selección de pacientes en población general que podía afectar a los resultados, así como la imprecisión en la medida de lohexol que se ha comunicado como más imprecisa que las propias medidas de CC.

A este respecto comentaremos el estudio de Menon V y cols<sup>124</sup>, en el que estudiaron 835 participantes del estudio MDRD (todos con enfermedad renal crónica), y compararon las medidas de la CC con la creatinina y el FGe mediante MDRD, tomando como referencia el gold estándar de lothalamato, para predecir el riesgo de complicaciones de ERC (muerte y ERCT). Encontraron que la asociación de la CC con la mortalidad de cualquier causa y mortalidad CV o ERCT fue tan fuerte o mayor que la observada con el método de referencia (lothalamato), concluyendo que la relación de la CC con la enfermedad cardiovascular podía deberse a la mejor estimación de la función renal, sobre todo en niveles levemente alterados de enfermedad renal precoz. Esta asociación no se observó del mismo modo, ni para la creatinina ni para la estimación del FG mediante la ecuación MDRD.

Otro estudio reciente, realizado por Mathisen y cols<sup>125</sup> se planteó conocer los determinantes no glomerulares que se asociaban a la CC

para relacionarla con el riesgo cardiovascular en población general. Se incluyeron pacientes jóvenes (50 a 62 años de edad) sin enfermedad cardiovascular, diabetes o ER previas y se realizaron medidas de FG mediante **Iohexol** como método de referencia. Se obtuvo FG con CC y con creatinina y se comprobó que tras ajuste en modelos de regresión múltiple el FG con CC se asoció a los FR CV clásicos y se asoció con más factores de riesgo que el FG con creatinina. Los niveles elevados de creatinina sérica tuvieron una asociación residual con la elevación de PAD, ausencia de tabaco y con el ejercicio físico. Los individuos fumadores y físicamente activos suelen tener mayor masa muscular, lo que eleva la creatinina sérica explicando potencialmente esta asociación. También encontraron que los niveles elevados de CC sérica (con disminución del FGe CC) tenían una asociación residual con el ser fumador, realizar poco ejercicio físico, tener niveles elevados de TG y de colesterol LDL, un colesterol HDL disminuido y ser obeso.

Los marcadores de factores de riesgo cardiovascular en el estudio Framingham se correlacionaban inversamente con el FGe CC y con el FG medido con Iohexol, pero no con el FG con creatinina. Los autores concluyeron que el FG estimado, ya sea por creatinina o CC estaba influenciado por factores no dependientes del FG, además de por la FG. La posibilidad de que estos factores se comportasen como

factores de confusión en estudios que relacionaran el FGe y el riesgo CV en personas con FGe próximo al normal, no podía excluirse.

Otro estudio relevante, y que es el único que comparó la función renal en ancianos con un método de referencia (Iohexol), fue el estudio BIS<sup>126</sup> (Berlin Initiative Study), realizado por Schaeffner ES y cols. Incluyeron un total de 610 adultos ancianos (78,5 años de media, y creatinina media 1 mg/dL y CC 1,15 mg/L). El estudio obtuvo 2 nuevas ecuaciones que mejoraban las nuevas incorporadas (CKD-EPI para CC y creatinina), pero puso de manifiesto que la mejor medida del FG se obtenía combinando la Creatinina y CC en la misma ecuación, pero que de modo aislado, la CC era muy superior a la creatinina para estimar el FG.

Esto viene a añadir nuevas evidencias de que la CC es un buen estimador del FG, superior a la creatinina y que la relación de la CC con los eventos adversos CV probablemente estén relacionados con su mejor capacidad para estimar el FG.

Los estudios poblacionales realizados con la nueva ecuación CKD-EPI han puesto de manifiesto que la antigua ecuación MDRD (la empleada en nuestro estudio) utilizada ampliamente y recomendada por las sociedades científicas<sup>79</sup>, presentaba sesgos importantes

cuando se aplicaba sobre la población general, sobreestimando de manera importante la enfermedad renal sobre todo en mujeres de edad avanzado<sup>4</sup>.

Esta situación la podemos observar al analizar nuestros datos, en donde vemos un porcentaje importante de mujeres catalogadas como enfermas renales (80%) ( $\text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) en comparación con los hombres (58%), hecho que no va acompañado de los correspondientes factores de riesgo CV, lo que hace sospechar un posible sesgo de la ecuación. De hecho la estimación del FG mediante MDRD presenta diferencias estadísticamente significativas entre sexos, lo que obligaría a establecer distintos puntos de corte para catalogar la enfermedad renal o de lo contrario estaríamos obteniendo falsos positivos en la clasificación de pacientes, considerando como enfermas a mujeres que en realidad no lo están. La explicación a este sesgo la podríamos argumentar por el hecho de utilizar una ecuación de pacientes con ERC sobre una población sana, cuando sólo serán aplicables los resultados de una ecuación, cuando las características de ambas poblaciones sean similares. De éste modo, los pacientes con ERC tienen creatininas más bajas para cualquier FG, en comparación con los pacientes sanos, pues los ERC presentan menos masa muscular, y menor ingesta proteica (como demostró el estudio MDRD), lo que compromete la síntesis de creatinina. De este modo, los pacientes con creatininas más bajas,



sobre todo las mujeres, van a ser las que más se van a ver afectadas por este sesgo, pues para población sana su nivel de creatinina sería normal, pero para la población de ERC ese mismo nivel de creatinina corresponde con FG descendidos y por tanto las mujeres con creatininas bajas pueden ser catalogadas como enfermas cuando en realidad no lo están, por un sesgo en la propia ecuación y sobre todo en la mala utilización de las ecuaciones, que como hemos comentado, sólo son aplicables cuando se utilizan poblaciones muy similares a las utilizadas para el diseño de las propias ecuaciones.

En este sentido, la actualización de las nuevas guías KDIGO 2012 (Kidney Disease Improving Global Outcomes), realizadas por expertos a nivel mundial que revisaron la evidencia científica disponible, sugieren la utilización de la nueva ecuación CKD-EPI sobre la población general para corregir los sesgos de la antigua ecuación MDRD y también para obtener estimaciones más precisas en filtrados por encima de  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

Del mismo modo recomiendan las medidas de estimación del FG a través de la CC cuando se requiera obtener medidas más precisas del FG (como por ejemplo para la dosificación de fármacos nefrotóxicos o de estrecho margen terapéutico) o cuando se requiera una confirmación del FG obtenido mediante la creatinina que se encuentre en leve descensos del FG en ausencia de albuminuria, para confirmar

o descartar el descenso de este filtrado (confirmar o descartar la presencia de ERC).

En este sentido entendemos que las nuevas sugerencias que aportan las guías KDIGO 2012 vienen a reforzar aún más el hecho de que la CC es un buen marcador de FG, superior a la creatinina y a sus ecuaciones, puesto que en ausencia de método de referencia (inulina, iothalamato..etc), sugieren el empleo de esta prueba que ya dispone de estándar internacional<sup>127</sup>, para la medida más exacta del FG.

En nuestra población los pacientes con CC elevada presentaron asociación con más factores de riesgo CV que los que tenían descendido el FGe mediante MDRD y se comprobó que los incrementos de PCR y fibrinógeno y los descensos de HDLc sólo se asociaron a CC elevada y no al FGe disminuído. Por todo lo visto hasta ahora, parece ser que el sesgo de la ecuación MDRD influye en estos datos, pues de un modo muy claro la CC muestra relación directa con multitud de parámetros de riesgo CV que no llegan a relacionarse con la ecuación MDRD quizá por lo comentado, que CC mide mejor el FG o que la ecuación MDR sobre población general no selecciona correctamente a los individuos con ERC.

Los parámetros más relacionados con las elevaciones de CC fueron la presencia de un FGe disminuído, la diabetes y los incrementos de

PCR, que coinciden con los obtenidos por Köttgen y cols<sup>104</sup> en población general.

Rodilla y cols<sup>103</sup> en pacientes hipertensos de nuestro medio, encontraron la misma asociación con la PCR, pero el factor que más relacionó con la CC fue el FGe.

En nuestro estudio al considerar el FGe en todo el rango de medida se pierde asociación con la CC, quizá por la imprecisión de la ecuación MDRD a valores superiores a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> pasando a ser la diabetes el factor más relacionado con la CC elevada.

La diabetes es una enfermedad metabólica que confiere al paciente un elevado riesgo CV caracterizada por una silente y precoz enfermedad renal, características todas ellas asociadas a elevaciones de CC.

Recientes estudios han mostrado que la CC se asocia a síndrome metabólico<sup>128</sup>, y que puede predecir el desarrollo de HTA en población general sin enfermedad renal o CV previa<sup>129</sup>, el desarrollo de pre-diabetes<sup>130</sup> y de la nefropatía diabética<sup>131</sup>, superando esta prueba a la microalbuminuria como predictor de esta enfermedad por su estimación más exacta en los cambios de FG.

Recientemente se ha publicado un estudio que viene a añadir más información sobre la relación de CC y el síndrome metabólico (SM). Magnusson M y cols<sup>132</sup>, realizaron un seguimiento durante 16 años a 1502 individuos (incluidos en el Malmo Diet and Cancer cardiovascular cohort), con una edad media de 56 años y 59% mujeres de Suecia. Clasificaron los pacientes según cuartiles de CC y comprobaron después de análisis multivariable, que los niveles basales de CC predecían el desarrollo de SM independientemente de los FR del Síndrome. Lo más significativo del estudio, fue que la progresión de la obesidad abdominal fue el único componente del SM asociado de manera significativa en los cuartiles de CC. Con esto concluyen que la CC puede afectar negativamente los factores metabólicos, principalmente la obesidad abdominal, lo que contribuiría al posterior desarrollo del SM o las enfermedades CV.

Sahakyan K y cols<sup>133</sup>, han realizado un estudio de seguimiento a 3472 participantes de Estados Unidos del Beaver Dam Eye Study, durante un periodo de 15 años, llegando a la conclusión de que los niveles basales de CC predecían el desarrollo posterior de diabetes de tipo 2. El mismo grupo de investigadores han concluido con resultados similares relacionando niveles basales de CC con el desarrollo posterior de HTA en pacientes con diabetes tipo 1<sup>134</sup>.

Kestenbaum y cols<sup>135</sup> evaluaron cómo la disfunción renal precoz, medida por CC o albuminuria, predecían del mismo modo, el desarrollo futuro de HTA. Estudiaron un total de 2767 individuos (edad media 58 años), sin HTA, enfermedad CV o enfermedad renal previa al inicio de la investigación. El total de población fue dividido en cuartiles de CC y el estudio demostró que los individuos en el cuartil superior eran de mayor edad y con elevados factores de RCV. Durante una media de 3 años de seguimiento, el 19,7% de los individuos desarrollaron HTA, que después de ajustes multivariados, se asoció con niveles elevados de CC, mayor edad, etnia afroamericana, diabetes y mayor PAS basal. Después de ajustes por factores de RCV, cada incremento de 0,2 mg/L en las concentraciones de CC, se asoció con un 15% de incremento en la incidencia de HTA ( $p=1,017$ ). La asociación con el desarrollo de la HTA fue independiente del FG, pues individuos con  $FG > 90$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>, se comportaban de igual modo, desarrollando HTA.

Una de las posibles utilidades futuras de la CC, con lo que se va conociendo de la prueba, puede ser su capacidad para estratificar el riesgo de padecer determinadas enfermedades o distintos eventos vasculares.

La estratificación del riesgo en epidemiología históricamente se ha referido al uso de la información disponible para calcular el riesgo futuro de padecer enfermedades. Se han utilizado diversos modelos como el clásico del estudio del Framingham para la prevención y tratamiento de las enfermedades CV, para la estratificación del riesgo en las hepatopatías crónicas y para el riesgo de muerte en pacientes hospitalizados (distintos Score). El uso de múltiples marcadores para la predicción de acontecimientos adversos en relación con la enfermedad renal crónica ha sido objeto de atención recientemente, ya que los estudios epidemiológicos se han sustentado históricamente de forma exclusiva en la creatinina sérica.

Metodológicamente la investigación de un nuevo marcador o de un panel de marcadores como herramientas útiles para la predicción de un riesgo puede acometerse de diversas formas. Tradicionalmente, la asociación de un nuevo biomarcador con el efecto clínico se ha realizado utilizando los modelos de regresión estimación del riesgo relativo, hazard ratio (HR) y otros. Una aproximación diferente es evaluar si uno o varios biomarcadores pueden mejorar la predicción del riesgo más allá de los factores clásicos ya establecidos. Brevemente : dos de los métodos más comúnmente utilizados incluyen la evaluación de la mejora en la concordancia estadística

(estadística C) y la estimación de una nueva reclasificación mejorada (NRI). La estadística C está diseñada para cuantificar la bondad de un modelo para discriminar entre personas que tienen y no tienen un evento y su rango va de 0,5 (no mejor que el azar) a 1 (perfecto). La NRI es una herramienta que cuantifica la mejora en la predicción del riesgo para individuos que son reclasificados (cambiados a un grupo de riesgo mayor o menor) tras la adición de un nuevo biomarcador o biomarcadores. Una revisión en profundidad de estos conceptos útiles para el clínico han sido publicados previamente<sup>136,137</sup>.

La predicción del riesgo en pacientes con IRC ha experimentado grandes progresos en un periodo de tiempo relativamente corto. El sistema de medición utilizado habitualmente ha sido la estimación del filtrado glomerular con creatinina sérica. En las últimas dos décadas la estimación del FG se ha mejorado mucho con las nuevas fórmulas introducidas<sup>138</sup>, relacionándose con el riesgo de muerte, enfermedad CV y progresión a insuficiencia renal terminal. Recientemente, además de este parámetro se ha utilizado la albuminuria (cociente albúmina/creatinina  $\geq 30$  mg/g en una muestra de orina) y ambos se han reconocido como predictores independientes de riesgo CV, insuficiencia renal y muerte<sup>4</sup>. El metaanálisis realizado por Matsushita et al. En 2010 con datos del Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium mostró que el FGe-crea y el cociente albúmina creatinina

urinaria (ACR) eran factores predictores independientes y aditivos de muerte<sup>139</sup>. Recientemente se han publicado dos artículos<sup>140,141</sup> en donde se correlacionan estos dos predictores (ACR y FG-crea) con la mortalidad y la IRT en pacientes con y sin diabetes mellitus y con y sin HTA. El resultado fue que ni la HTA ni la diabetes modificaban la influencia de la enfermedad renal como predictora de la evolución clínica, enfatizando así su importancia como factores de riesgo independientes. El mismo grupo del Chronic Kidney Disease Prognosis Consortiu analiza el posible efecto modificador de la edad en la asociación entre el FGe-crea y la albuminuria con el riesgo clínico. Concluyen que ambos marcadores se asocian independientemente con mortalidad e IRT en un amplio rango de edades y poblaciones. Resultados similares se han descrito en otros estudios<sup>142</sup>. De este modo las últimas guías publicadas en el año 2012 recogen el uso de ambos marcadores (FGe-crea y ACR) para el diagnóstico y clasificación pronóstica de la ERC<sup>4</sup>.

La severidad de la enfermedad renal se puede medir y clasificar por el FGe y por la albuminuria, pero la información sobre el riesgo de progresión a la situación terminal requiere marcadores más sensibles. Tangri y cols<sup>143</sup> usan datos demográficos, clínicos y de laboratorio de 2 cohortes independientes en Canadá (una con 3449 y otra con 4942 pacientes) para desarrollar y validar un modelo predictivo de IRT



(necesidad de diálisis o trasplante) en pacientes con insuficiencia renal estadios 3 a 5 remitidos al nefrólogo entre el 1 de abril de 2001 y el 31 de diciembre de 2008. Se utilizó el modelo de regresión de Cox comprobando diversas variables utilizadas en la práctica clínica habitual. Usando la estadística C y la NRI los autores lograron un adecuado poder discriminatorio y de calibración de los modelos. De los 7 modelos valorados, el más exacto fue el que incluía las siguientes variables: edad, sexo, FGe, albuminuria, calcio, fosfato, bicarbonato y albúmina sérica (estadística C 0,917; IC 95%, 0,901-0,933 en la cohorte en estudio; y 0,841; IC 95% 0,825-0,857 en la cohorte de validación). La NRI para la cohorte de validación fue 50,4 y 8% (comparado con modelos más sencillos) para estadio 3 de IR. Se trata de un estudio con aplicación directa en la clínica diaria por utilizar marcadores habituales y fácilmente accesibles y de particular interés al usar una cohorte amplia. Sin embargo, incluye participantes ya remitidos al nefrólogo, por lo que el modelo puede no ser aplicable a la población general. Representa, en cualquier caso, un estudio fundamental en el uso de paneles de multimarcadores en nefrología.

Actualmente, la CC junto con la Crea y la albuminuria parecen ser los candidatos para formar un panel que mejore la detección, clasificación y estratificación del riesgo para pacientes con ERC.

El grupo de Peralta y cols.<sup>144</sup> ha evaluado si la adición del FGe-CC al FGe-Crea y a la albuminuria (ACR) puede mejorar la clasificación y la estratificación del riesgo en estos pacientes. Su hipótesis de trabajo fue que la utilización de 2 marcadores endógenos con diferentes determinantes no renales como son la creatinina y la CC séricas pueden complementarse para la valoración de estos pacientes.

El primer estudio<sup>144</sup> se realizó con 6749 participantes en el Multi-Ethnicity Study and Atherosclerosis (MESA) y 5160 personas del Cardiovascular Health Study (CHS). El Multi-Ethnicity Study and Atherosclerosis es un estudio longitudinal de una cohorte multirracial patrocinado por el Instituto Nacional de Salud en Estados Unidos para la investigación precoz de la enfermedad CV. El CHS es un estudio longitudinal de una cohorte comunitaria para evaluar los factores de riesgo para el desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular. Se estimó el FG con Crea y CC usando las ecuaciones del Grupo de Estudio Epidemiológico de la ERC<sup>145</sup> clasificando a las personas en 4 grupos mutuamente exclusivos: no IRC (FG-Crea y FGe-DD > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>); Insuficiencia renal por Crea solo (FG-crea < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y FGe-CC > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>); Insuficiencia renal por CC solo (FGe-CC < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y FGe-crea > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>); e insuficiencia renal por ambas pruebas (FGe-crea y FGe-CC < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Posteriormente

se examinó la asociación de cada categoría con el riesgo de mortalidad por todas las causas, ECV, IC e ERC<sup>139</sup>. El 79% de los participantes no presentaron ERC por ambos marcadores, el 10% fueron identificados como portadores de ERC por creatinina solo, el 3% con ERC por CC solo y el 8% por ERC por ambos marcadores. Estos últimos y aquellos con ERC por CC solo fueron los que tuvieron mayor riesgo para todos los eventos analizados. Sin embargo las personas clasificadas como con ERC por creatinina solo, pero no confirmado por CC, tuvieron un riesgo similar para muerte, ECV e IC y un riesgo ligeramente superior de ERC que aquellos clasificados como sin ERC. Concluyen los investigadores que el FGe-CC puede mejorar la estratificación del riesgo al identificar personas de riesgo elevado entre aquellas con ERC por Crea. Además la CC identifica a personas de riesgo elevado de ECV que no se detecta con Crea únicamente. Una limitación a este estudio es que no se disponía de mediciones de albuminuria basal en los participantes del CHS. Tampoco se disponía de la medición directa del FG, lo que no es posible en estudios epidemiológicos con alto número de participantes.

El segundo estudio del mismo grupo<sup>146</sup> investigó si la utilización de un panel con Crea , CC y ACR para clasificar a los pacientes con IRC podía mejorar la predicción de muerte y ERCT, comparado con la Crea sola en un grupo de 26643 participantes en el estudio Reasons

for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS). Este estudio poblacional utilizó una extensa cohorte para tratar de identificar aquellos factores que puedan contribuir al exceso de mortalidad por ictus que existe en un área de Estados Unidos, así como el elevado riesgo de ictus en personas afroamericanas en todo el territorio de Estados Unidos. Se clasificaron los participantes en 8 grupos mutuamente exclusivos definidos por FGe-Crea ( $\geq$  o  $<$  60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), por FGe-CC ( $\geq$  o  $<$  6° mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y ACR ( $\geq$  o  $<$  30 mg/g). Tras un seguimiento medio de 4,6 años, 1940 participantes fallecieron y 177 desarrollaron ERCT. Se encontró que los participantes con ERC por los 3 marcadores al inicio tuvieron el mayor riesgo de muerte y de ERCT. Entre aquellos etiquetados de ERC por Crea, solo en los que se confirmó con CC y ACR tuvieron un riesgo elevado de muerte y ERCT. En los que no tuvieron ERC por Crea, CC ni ACR, también se identificaron diferentes subgrupos de personas con riesgo elevado. Los sujetos con ERC por CC y ACR fueron el segundo grupo de riesgo para ERCT. Los autores estimaron una mejoría en la reclasificación tras añadir la CC y encontraron que la NRI para mortalidad fue de un 13 y de un 6,4% para la ERC. Estos hallazgos apoyan que la utilización de varios marcadores bioquímicos, que incluyan la ACR y la CC, mejoran la detección, la clasificación y la estratificación del riesgo para muerte y ERCT comparados con la Crea sola.

Este estudio tiene ciertas limitaciones. Se dispuso de una única medición de todos los marcadores, incluyendo la ACR, lo que teniendo en cuenta la variabilidad de estos parámetros en mediciones repetidas podría conducir a error en la clasificación. El tiempo de seguimiento fue relativamente corto, limitando el poder para la detección de nuevos eventos. Los autores consideran que al tratarse de una determinación fácil de realizar, la CC sérica se podía considerar de utilidad en la práctica clínica para estimar el FG, fundamentalmente cuando la medición basada en la Crea fuera más inexacta, sobre todo en personas de edad avanzada y con poca masa muscular.

En el tercer estudio realizado por Waheed y cols en una reciente publicación<sup>147</sup> utilizando una cohorte poblacional de mediana edad en varias comunidades de Estados Unidos (ARIC), los autores estudiaron la utilidad del FGe-CC y de la ACR como marcadores pronósticos de mortalidad global, enfermedad coronaria e IC. Se trata de un estudio de cohortes prospectivo con 10403 participantes seguidos durante una media de 10,2 años. Los investigadores utilizan la fórmula CKD-EPI<sup>145</sup> para la estimación del FG-CC. Como en el CHS, en la cohorte ARIC se incluyen personas de raza blanca y afroamericanos. Pero mientras los participantes del CHS tenían una edad media de 78 años, la edad media de los participantes del ARIC fue de 63 años. Los

resultados fueron que tanto el FGe-CC como la ACR se asociaron de forma independiente con los objetivos analizados en el estudio: mortalidad global, eventos coronarios agudos e IC, separadamente o asociados. El riesgo de alcanzar cada uno de estos eventos fue significativamente mayor en aquellos con un FGe-CC de 75-89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, y una albuminuria con ACR de 10-29 mg/g simultáneamente (para mortalidad: HR 1,4 (IC 95% 1,1-2,0); para evento coronario agudo: HR 1,9 (IC 95% 1,4-2,6); para IC: HR 1,8 (IC 95% 1,2-2,7). La combinación de estos 2 marcadores (FGe-CC y ACR) mejora la clasificación del riesgo para todos los objetivos (p < 0,001), incluso en pacientes sin ERC. En aquellos participantes con FGe-CC de 60-74 mL/min/1,73m<sup>2</sup> y sin albuminuria (ACR < 10 mg/g), los autores encuentran un aumento del 28% del riesgo en los eventos cardiovasculares mencionados, proporcionando así nuevas evidencias de que incluso un leve descenso del FGe-CC puede proporcionar una información pronóstica de utilidad.

Existe una abundante evidencia que apoya la importancia pronóstica de la CC y el estudio de Waheed y cols<sup>147</sup> sugiere que tanto el FGe-CC como la albuminuria poseen una influencia independiente en la estratificación del riesgo. En la cohorte utilizada por los autores en incremento del riesgo asociado a un menor FGe-CC fue más lineal que el asociado al FGe-crea. Sin embargo, existe una amplia

evidencia de que los niveles de CC están menos influenciados que la creatinina por la edad, el sexo y la etnicidad, lo que se asocia probablemente a su menor dependencia de la masa muscular que el FGe-crea. Este hecho hace que probablemente el FGe-CC sea más exacto que el basado en la creatinina en personas con malnutrición o enfermedad crónica que tienen menor masa muscular.

El uso secuencial de FGe-crea y albuminuria y la utilización opcional de la CC en casos seleccionados puede suponer el ignorar una subpoblación con riesgo de eventos clínicos, como se desprende del estudio de Waheed. Esto se apoya en el elevado riesgo de mortalidad, IC incidente y enfermedad CV en pacientes no albuminúricos, con FGe-CC entre 60-74 mL/min/1,73m<sup>2</sup> y con FGe-crea mayor o igual a 78 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Dado que 2018 (19%) de individuos del total de 10403 participantes en el estudio ARIC estaban en esta categoría, podemos suponer que más de 10% de la población posee un elevado riesgo detectado solo por una disminución del FGe-CC y puede permanecer ignorado si utilizamos únicamente la creatinina y la albuminuria.

En nuestro estudio, utilizando el cuartil superior de la CC, sin transformación a FGe-CC ya constatamos esta situación, pues del total de pacientes que se encuentran en el cuartil superior, es decir,

los pacientes de máximo riesgo CV puesto de manifiesto por multitud de factores de riesgo CV asociados, el 17% de ellos presentan la CC alterada (>0,90 mg/L en cuartil superior), como único parámetro de función renal alterado (ni FGe ni albuminuria alterados), por lo que podemos constatar que en ausencia de esta prueba un número importante de pacientes en población general pueden pasar inadvertidos, no identificados como individuos de alto riesgo CV y estar expuestos a sufrir eventos CV o renales que podrían ser prevenidos si se identificasen a tiempo.

Con todo esto, cada vez cobra mayor atención el concepto propuesto por Peralta y cols<sup>146</sup> de “triple marker” para la valoración de los pacientes con ERC o para hacer una valoración del riesgo renal y riesgo vascular completo de grupos de pacientes seleccionados como proponen otros autores<sup>148</sup>, con el objeto de utilizar las ventajas que aporta cada marcador independiente y el conjunto de ellos, intentando minimizar al máximo la pérdida de pacientes en riesgo sin identificar.

Sin embargo no está claro que la identificación rutinaria de estas subpoblaciones vaya a suponer un beneficio clínico para ellos, pues todavía no existe evidencia suficiente sobre cuales serían las mejores actuaciones o tipo de intervenciones para el manejo adecuado de estas poblaciones con el objeto de disminuir su riesgo CV.



Con estos antecedentes podemos sospechar que la CC podría identificar en población general de manera precoz a pacientes con leve daño vascular, situación que en muchas ocasiones precede a enfermedades como la diabetes y la HTA, o el SM, cuya identificación sería de gran utilidad para establecer medidas adecuadas de actuación y sobre todo de prevención.

Parece ser que los pacientes más beneficiados de esta prueba serían los ancianos, las mujeres y los diabéticos con función renal normal, en los que ni la creatinina, ni las fórmulas o la microalbuminuria muestran siempre alteración y sólo la elevación de CC podría alertarnos del aumento del riesgo vascular en estos pacientes. La utilidad sería muy clara, pues con un simple análisis para controlar la función renal mediante la CC nos aportaría información extra de múltiples factores de riesgo CV asociados y nos ayudaría a prevenir el desarrollo de las probables comorbilidades futuras.

## **5.2. Limitaciones.**

Esta investigación presenta limitaciones. Por un lado, debido al diseño epidemiológico descriptivo transversal utilizado, sólo se pueden concluir hipótesis sobre la posible utilidad y las ventajas que ofrecería la CC para medir IR y asociación con RCV. Para establecer una afirmación categórica basada en evidencias causales se precisa

utilizar estudios analíticos prospectivos y diseñados para ello, lo que esperamos se pueda realizar en un futuro próximo .

El estudio se centró en población general mayor de 49 años, debido a que es el grupo de mayor riesgo de enfermedad renal-vascular, y donde era esperable la obtención de una mayor rentabilidad diagnóstica, por lo que los resultados son extrapolables solamente a este grupo de población.

La falta de estandarización de los métodos de creatinina y CC es otra dificultad para poder extrapolar nuestros resultados. Actualmente ya están estandarizados, tanto la CC como la creatinina, lo que hará más sencillo la comparación entre estudios, y obtener información sobre las ventajas que puede ofrecer cada prueba en el manejo de los pacientes.

El disponer de una sola medida de FGe y de microalbuminuria podría suponer algún sesgo en la clasificación de los pacientes, pero el elevado número de individuos incluidos en el estudio pensamos que podría amortiguar estos posibles errores que no influirían en modo sustancial en los resultados finales. La CC puede verse influenciada por algunas situaciones como las enfermedades tiroideas o el uso de corticoides<sup>88,114</sup> que no hemos descartado en nuestro estudio, aunque por la baja prevalencia que presentan estas situaciones en población

general, en nuestra opinión, tampoco deberían alterar de modo significativo las conclusiones finales.

En definitiva, los pacientes con CC elevada presentan una alta prevalencia en población general y muestran una relación directa con la presencia de factores de riesgo CV clásicos como la diabetes, la enfermedad renal crónica, la HTA y con marcadores de riesgo CV emergentes como la PCR, homocisteína y fibrinógeno. Esta prueba podría convertirse en una herramienta útil para el cribado de enfermedades vasculares, lo que permitiría un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado, suponiendo una mejora considerable en el manejo de estas patologías y una disminución de su morbimortalidad.

Son necesarios más estudios en población general para confirmar estos datos y aportar información sobre las posibles ventajas de la determinación de CC frente a otras pruebas.

## **6. CONCLUSIONES**

Conforme a los dos objetivos establecidos podemos concluir:

1. Encontramos que el 17% de la población general mayor de 49 años presenta alteración de la CC (percentil 95 de la prueba) lo que podría corresponder con pacientes con leve alteración renal.
2. De los pacientes que se encuentran en el cuartil superior de la prueba, donde se sitúan los individuos de mayor riesgo CV manifestado por la asociación con múltiples factores de RCV, el 41% de ellos no serían identificados por la ecuación MDRD como enfermos renales ( $\text{FGe} > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) y el 17% de ellos no serían identificados ni por la ecuación MDRD ni por la presencia de microalbuminuria. Sólo la CC podría reflejar la alteración renal incipiente de estos individuos.
3. En la población general mayor de 49 años encontramos que un 4% de individuos presentarían CC en el cuartil superior, mostrando alteración renal leve, que ningún otro marcador renal identificaría (ni el FGe MDRD, ni la Microalbuminuria).

4. La CC se asoció a múltiples parámetros de riesgo CV y enfermedad CV, predominando la diabetes, la HTA y la cardiopatía isquémica.
  
5. Los factores de RCV asociados con CC y el resto de parámetros renales (FGe MDRD y MA) fueron:
  - Edad.
  - PAS.
  - Creatinina.
  - Homocisteína.
  
6. Los FRCV asociados exclusivamente con elevaciones de CC y no con el FGe MDRD descendido fueron:
  - HbA1c.
  - HDL colesterol descendido.
  - Proteína C reactiva.
  - Fibrinógeno.
  - Microalbuminuria.
  - Cardiopatía isquémica.
  - Arteriopatía periférica.

7. La CC fue el parámetro renal que se asoció al mayor número de factores de riesgo y enfermedad CV, mostrándose muy superior respecto al FGe MDRD y MA.

## **7. Bibliografía:**



1. 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; 139:137-147.
2. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J. Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 1); S1-S266.
- 3 Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012; 379 (9811):165-180.
- 4 KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)* 2013;3(1):1-308.
- 5 Levey AS, Greene T, Jusek J, Beck GJ, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A1828
- 6 Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- 7 Anderson J, Glynn L. Definition of chronic kidney disease and measurement of kidney function in original research papers: a review of the literatura. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(9):2793-8.
- 8 Eriksen BO, Ingebretsen OC. In chronic kidney disease staging the use of the chronicity criterion affects prognosis and the rate

of progression. *Kidney Int* 2007; 72(10):1242-8.

- 9 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604-612.
- 10 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):1-12.
- 11 Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298: 2038-47.
- 12 Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: the AusDiab kidney Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(7):S131-8.
- 13 Otero A, de FA, Gayoso P, Garcia F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia* 2010;30(1):78-86.
- 14 Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:117.
- 15 De Francisco, Cruz J, Cases et al. Prevalencia de insuficiencia renal en centros de atención primaria en España: estudio EROCAP. *Nefrología* 2007;27:300-12.

- 16 Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L et al. [SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease]. *Nefrologia* 2008;28(3):273-282
- 17 Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164(6):659-663
- 18 Registro de la Sociedad Española de Nefrología: [www.senefro.org/modules/webstructure/files/reercong2012](http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/reercong2012) (acceso junio 2013).
- 19 United States Renal Data System: Excerpts from the 2000 U.S. Renal Data System Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2000;36: S1-S279. ([WWW.usrds.org/adr.htm](http://WWW.usrds.org/adr.htm))
- 20 Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3 Suppl 3):S4-16.
- 21 Crowe E, Halpin D, Stevens P. Early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;337:1530-9.
- 22 Brosius FC, III, Hostetter TH, Kelepouris E et al. Detection of

chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation* 2006;114(10):1083-1087.

- 23 House AA, Ronco C. The burden of cardiovascular risk in chronic kidney disease and dialysis patients (cardiorenal syndrome type 4). *Contrib Nephrol* 2011;171:50-56.
- 24 Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PWF, Levy D: Predictors of new-onset kidney disease in a communitybased population. *JAMA* 2004; 291: 844-850.
- 25 Mann JFE, Gerstein HC, Yi QL, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, y cols. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomised study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 641-647.
- 26 Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 3): S112-S119.
- 27 Mann JFE, 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.
- 28 Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, y cols: Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402-1407.
- 29 Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton 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: *Circulation* 2003; 108:2154-2169.
- 30 Locatelli F, Bommer J, London GM, Martín-Malo A, Wanner C, Yaqoob M, y cols: Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16: 459-468.
- 31 Prichard S: Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure. *Am J Med Sci* 2003;325: 209-213.
- 32 Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G: Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;Suppl: 63:S105-S110.

- 33 Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J: The prevalence of non-traditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;140: 9-17.
- 34 Tyralla K, Amann K: Morphology of the heart and arteries in renal failure. *Kidney Int* 2003;Suppl: 63:S80-S83.
- 35 Amann K, Tyralla K, Gross ML, Eifert T, Adamczak M, Ritz E: Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 60 (suppl 1): S13-21.
- 36 Safar ME, London GM, Plante GE: Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension* 2004;43: 163-168.
- 37 London GM: Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 (Suppl 1): 29-36.
- 38 Campistol JM: Uremic myopathy. *Kidney Int* 2002; 62: 1901-1913.
- 39 London GM: Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial* 2003; 16: 85-94.
- 40 European best practice guidelines for renal transplantation (Part 2). *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 4): S1 – S67.
- 41 Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-28.
- 42 Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782-7.

- 43 Zimmet P, Alberti G, Shaw JE. Mainstreaming the metabolic syndrome: a definitive definition. Editorial. *Med J Aust.* 2005;183: 175-6.
- 44 World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 1999.
- 45 Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999;16:442-3.
- 46 Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-2.
- 47 Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome: a new world-wide definition from the International Diabetes Federation consensus. *Lancet.* 2005;366:1059-62.
- 48 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. *Circulation.* 2005;112:285-90.

- 49 Dekker MM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, et al. Metabolic síndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005;112:666-73.
- 50 Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic síndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med.* 2006;119:812-9.
- 51 Grundy SM. Metabolic síndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:629-36.
- 52 Alegria E, Cordero A, Laclaustra M, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: registro MESVAS. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:797-806.
- 53 Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, et al. The metabolic síndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167-74.
- 54 Navaneethan S, Schold JK, Srinivas TR. Metabolic syndrome and mild to moderate chronic kidney disease among minorities. *Semin Nephrol* 2010;30:51-8.
- 55 Landecho MF, Colina I, Huerta A, Fortuño A, Zalba G, Beloqui O. Relación entre las fases precoces de la enfermedad renal y el síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64:373-8
- 56 Ronco C, House AA, Haapio M. Cardorenal and renocardiac syndromes: The need for a comprehensive classification and consensus. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4:310-1.



- 57 Marín R, Gorostidi M, Pobes A: Hipertensión arterial y enfermedad vascular renal: nefroangioesclerosis. *Nefrología* 2002; 22 (suppl 1): 36-45.
- 58 Hernando L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Ejido J, Lamas S. Eds. *Nefrología clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana (2003):221-232.
- 59 Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (Suppl 1): S117-S131.
- 60 Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Luscher TF: Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1782-1787.
- 61 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, y cols. 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: 2560-2572.
- 62 Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
- 63 World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health

- Organization/International Society of Hypertension statement on management of hypertension J Hypertens 2003; 21: 1983-1992.
- 64 Culeton BF, Larson MG, Evans JC, Wilson PWF, Barrett BJ, Parfrey PS, y cols. Prevalence and correlates of serum creatinine levels. The Framingham Heart Study. Arch Intern Med 1999;159: 1785-1790.
- 65 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: 1486-1494.
- 66 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: 745-753.
- 67 Henry RMA, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, y cols. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn study. Kidney Int 2002;62: 1402-1407.
- 68 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: 610-615.
- 69 Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF, y cols. for the Cardiovascular Health Study

- Collaborative Research Group: Risk factors for 5-year mortality in older adults. The Cardiovascular Health Study. *JAMA* 1998;279: 585-592.
- 70 Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, y cols. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003;63: 1121-1129.
- 71 Fried LP, Shlipak MG, Crump C, Bleyer AJ, Gottdiener JS, Kronmal RA, y cols. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1364-1372.
- 72 Shlipak MG, Fried LP, Stehman-Breen C, Siscovick D, Newman AB: Chronic renal insufficiency and cardiovascular events in the elderly: findings from the Cardiovascular Health Study. *Am J Geriatr Cardiol* 2004;13: 81-90.
- 73 Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: New insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38: 1933-53.
- 74 Dalmeida W, Suki WN. Measurement of GFR with non-radioisotopic radio contrast agents. *Kidney Int* 1988; 43: 725-8.
- 75 Nilsson-Ehle P, Grubb A. New markers for the determination of GFR: iohexol clearance and cystatin C concentration. *Kidney International* 1994; 46 (Suppl 47): s17-9.

- 76 Walser M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 23-31.
- 77 Kopple JD, Chumlea WC, Gassman JJ, Hotlinger DL, Maroni BJ, Merrill D, Scherch LK, Schulman G, Zimmer GS. Relationship between GFR and nutritional status. Results from the MDRD study. *J Am Soc Nephrol* 1994; 6: 335
- 78 Ikitzler TA, Greene JH, Wingard RL, Parker RA, Hakim RM. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1386-91.
- 79 Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL, Orte LM. Documento de Consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología* 2006; 26: 658-65.
- 80 Rolin HA, May PM, Wei R: Inaccuracy of estimated creatinine clearance for prediction of iothalamate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 1984; 4: 48-54.
- 81 Coresh J, Toto RD, Kirk KA, Whelton PK, Massry S, Jones C, Agodoa L, van Lente F. Creatinine clearance as a measure of GFR in screenees for the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension pilot study. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 32-42.

- 82 Skluzacek PA, Szewc RG, Nolan CR, Riley D, Lee S, Pergola PE. Prediction of GFR in liver transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1169-76.
- 83 Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2573-80.
- 84 Mariat C, Alamartine E, Barthelemy J-C, de Filippis J-P, Thibaudin D, Berthoux P, Laurent B, Thibaudin L, Berthoux F. Assessing renal graft function in clinical trials: can test predicting glomerular filtration rate substitute for a reference method? *Kidney Int* 2004; 65: 289-97.
- 85 [www.nkdep.nih.gov/about/workinggroups/laboratory.htm](http://www.nkdep.nih.gov/about/workinggroups/laboratory.htm)
- 86 Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR. History, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005; 38: 1-8.
- 87 Leung-Tack J, Tavera C, Martínez J, Colle A. Neutrophil chemotactic activity is modulated by human cystatin C, an inhibitor of cysteine proteases. *Inflammation*. 1990;14:247-58.
- 88 Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, De Jong PE. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65: 1416-20.

- 89 Coll E, Botey A, Álvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, et al. Serum cystatin as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 29-34.
- 90 Oddoze C, Morange S, Portugal H, Berland Y, Dussol B. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 310-6.
- 91 Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 221-6.
- 92 Ross JF, Doust J, Tett Se, Kikpatrick CH. Diagnostic accuracy of cystatin-C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adult and children. A metaanalysis. *Clin Biochemistry* 2007; 40:383-91.
- 93 Orlando R, Mussap M, Plebani M, Piccoli P, De Martin S, Floreani M, Padrini R, Palatini P: Diagnostic value of plasma Cystatin C as a glomerular filtration marker in descompensated liver cirrhosis. *Clin Chem* 2002;48: 850-858.
- 94 Nitta R, Hayashi T, Uchida K, Honda K, Tsukada M, Sekine S, Itaboshi M, Yumura W, Nihei H. Serum cystatin c concentration as a marker of glomerular filtration rate in patients with various renal disease. *Intern Med.* 2002; 41(11): 931-5.

- 95 Wasen E, Isoaho R, Mattila K, Vahlberg T, Kivela SL, Irjala K: Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: a comparison of creatinine-based formulae with serum cystatin C. *J Intern Med* 2004;256 (1): 70-8.
- 96 O'Riordan SE, Webb MC, Stowe HJ, Simpson DE, Kandarpa M, Coakley AJ, Newman DJ, Saunders JA, Lamb EJ. Cystatin C improves the detection of mild renal dysfunction in older patients. *Ann Clin Biochem* 2003;40: 648-55.
- 97 Jemberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. A novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004; 110:2342-8.
- 98 Shlipak MG, Sarnak MJ, Katzr, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin c and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N.Engl.J Med* 2005; 352:2049-60.
- 99 Tranche S, Marín R, Fernández R, Riesgo A, Hevia E, García J. Enfermedad arterial periférica e insuficiencia renal: una asociación frecuente. *Nefrología* 2012; 32(3):313-20.
- 100 Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Evaluation of the Dade Behring N Latex Cystatin C assay on the Dade Behring Nephelometer II system. *Scand J Clin Lab Invest.* 1999;59:1– 8.
- 101 Méndez Bailón M, Romero Román C, Conthe Gutiérrez P,

- Audibert Mena L. Determinación de cistatina C en pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardiaca. *Med Clin (Barc)*. 2002;127:636-41
- 102 Martín MV, Barroso S, Herraes O, De Sande F. Cistatina C como estimador de la función renal en estadios avanzados de enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2006;26:433-8.
- 103 Rodilla E, Costa JA, Lahiguera FP, González C, Miralles A, Pascual JM. Relación de la Cistatina C con otros parámetros de riesgo vascular en pacientes con hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:1-5.
- 104 Köttgen A, Selvia E, Stevens LA, Levey AS, Lente VF, Coresh J. Serum cystatin C in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis*. 2008;51:385-94.
- 105 Finney H, Newman DJ, Price CP: Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 2000;37(49):49-59.
- 106 Sjostrom P, Tidman M. Jones I: Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin in humans. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005;65:111-124.
- 107 Parikh N, Hwang SJ, Yang Q, Larson M, Guo CY, Robins S, et al. Clinical correlates and heritability of cystatin C (from the



- Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol.* 2008;102:1194-8.
- 108 Soriano Cabrera S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2004;24:27-34.
- 109 Robles NR, Barroso S, Ruiz-Calero R. Papel de la cistatina C en la valoración de la función renal y su relación con el riesgo cardiovascular. *Hipertensión.* 2007;24:201-8.
- 110 Stevens.LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354(23):2473-2483.
- 111 National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2008.
- 112 HALbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2582–2590.
- 113 Anaverkar NS, McMurnay JJ, Velazquez EJ, Xolomon SD, Dober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351:1285-95.

- 114 Koenig W, Twardella D, Brenner H. Et al. Plasma concentration of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2005;51:321-7.
- 115 106. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events and incident heart failure among persons with coronary heart disease. *Circulation*. 2007;115:173-9.
- 116 García Acuña JM, González-Babarro E, Grigorian Shamagian L, Peña-Gil C, Vidal Pérez R, López-Lago AM, et al. La cistatina C aporta más información que otros parámetros de función renal en la estratificación del riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:510-9.
- 117 Muntner P, Mann D, Winston J, et al. Serum cystatin C and increased coronary heart disease prevalence in US Adults without chronic kidney Disease. *Am J Cardiol* 2008;102:54-57.
- 118 Taglieri N, Fernández-Berges KJ, Koenig W et. Al. Plasma cystatin C for prediction of 1 year cardiac events in Mediterranean patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2010;209:300-305.
- 119 Lee M, Saber JL, Huang WH, Chow J et al. Impact of elevated cystatin C level on cardiovascular disease risk in predominantly

- high cardiovascular risk populations. A meta-Analysis. *Cir Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:675-683.
- 120 Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fied LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2006;145:237-46.
- 121 Keller C, Katz R, Cushman M, Fried L, Shlipak M. Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: A cross-sectional analysis from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *BMC Nephrol.* 2008;9:9.
- 122 Taglieri N, Koenig W, Kaski J. Cystatin C and cardiovascular risk. *Reviews. Clin Chem* 2009;55(11):1932-1943.
- 123 Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, Jenssen TG. et al. Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population. *Kidney Int.* 2010;78(12):1305-11.
- 124 Menon V, Shlipak MG, Wang X, Coresh J, Greene T, Stevens L, Kusek JW, Beck GJ, Collins AJ, Levey AS, Sarnak MJ. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2007 Jul 3;147(1):19-27.
- 125 Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, Jenssen T. et al. Estimated GFR associates with cardiovascular risk factors

independently of measured GFR. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:927-37.

- 126 Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P. Et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med* 2012;157 (7):471-481.
- 127 Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, et al . First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1619-1621
- 128 Servais A, Giral P, Bernard M, Bruckert E, Deray G, Isnard Bagnis C. Is serum cystatin C a reliable marker for metabolic syndrome? *Am J Med.* 2008;121:426-32.
- 129 Kestenbaum B, Rudser KD, Boer IH, Peralta CA, Fried LF, Shlipak MG, et al. Differences in kidney function and incident hypertension: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ann Intern Med.* 2008;148:501-8.
- 130 Donahue RP, Stranges S, Rejman K, Rafalson LB, Dmochowski J, Trevisan M. Elevated cystatin C concentration and progression to prediabetes: the Western New York study. *Diabetes Care.* 2007;30:1724-9.
- 131 Perkins BA, Krolewski AS. Early Nephropathy in type 1 diabetes: A new perspective on who will and who will not progress. *Curr Diab Rep.* 2005;5:455-563.

- 132 Magnusson M, Hedblad B, Engström G, Persson M, Nilsson P, Melander O. High levels of cystatin C predict the metabolic syndrome: the prospective Malmö Diet and Cancer Study. *J Intern Med.* 2013 Feb 18.
- 133 Sahakyan K, Lee KE, Shankar A, Klein R. Serum cystatin C and the incidence of type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2011 Jun;54(6):1335-40
- 134 Sahakyan K, Lee KE, Shankar A, Klein R et al. Serum cystatin C and the incidence of hypertension in type 1 diabetes mellitus. *Am J Hypertens.* 2011 Jan;24(1):59-63
- 135 Kestenbaum B, Rudser KD, de B I Peralta CA, Fried LF, Shlipak MG et al. Differences in Kidney function and incident hypertension: the multiethnic study of atherosclerosis. *Ann Intern Med* 2008;148:501-8.
- 136 Pencina MJ, D'Agostino Sr RB, D'Agostino Jr RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008;27:157-72.
- 137 Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the roles of reclassification measures. 2009;150:795-802.
- 138 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL. et al. CKD-EPI

(Chronic Kidney disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150: 604-12.

- 139 Matsushita K, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. Chronic Kidney Disease 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: 2073-81.
- 140 Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ..et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012;380:1662-73.
- 141 Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirilio M et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2012; 380:1649-61.
- 142 Hemmelgam BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al. Alberta Didney Disease Netwoek. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010; 303:423-9.

- 143 Tangri N, Stevens LA, Griggith J, Tighiouart, Levey AS. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 2011;305:1553-9.
- 144 Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ, Ix J, Fried LF.et al. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:147-55.
- 145 Stevens LA. Coresh J, Schmid CH. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51: 395-406.
- 146 Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin to creatinine ratio and association with progression to end stage renal disease and mortality. *JAMA* 2011; 305;1545-52.
- 147 Waheed S, Matsushita K, Sang Y, Hoogeveen R, Ballantyne C, Coresh J, et al. Combined association of albuminuria and cystatin c-based estimated GFR with mortality, coronary heart disease and heart failure outcomes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:207-16.
- 148 Abdelmalek JA, Rifkin DE. Cystatin C, creatinine and albuminuria: bringing risk into 3 dimensions (editorial). *Am J Kidney Dis.* 2012;60:176-8

**8.COMUNICACIONES  
PRESENTADAS A  
CONGRESOS  
RELACIONADAS CON  
ESTA INVESTIGACIÓN:**



## **1. CONGRESO SEQC-2006 BILBAO.**

### **UTILIDAD DE LA CISTATINA-C EN ATENCIÓN PRIMARIA**

#### **INTRODUCCIÓN:**

La valoración de la función renal se realiza habitualmente mediante la Creatinina sérica (Crea). Debido a las serias limitaciones que presenta se está recomendando el uso de ecuaciones y se proponen nuevas pruebas que prometen mejorar el manejo de la patología renal-vascular de manera más adecuada.

#### **OBJETIVO:**

Comparar las distintas fórmulas que estiman la función renal con los parámetros séricos y establecer la utilidad de la Cistatina-C en población adulta ambulatoria.

#### **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Estudio descriptivo transversal con selección por muestreo aleatorio simple de población general de edad igual o superior a 50 años (n=76.660) obtenidos de la base de tarjeta sanitaria individual y residentes en la ciudad de Oviedo.

Se comparan las fórmulas de Cockcroft-Gault (CG), Cockcroft-Gault corregido con superficie corporal (CGc) y MDRD abreviada, con los parámetros séricos: creatinina (método cinético) y Cistatina-C (método nefelométrico).

#### RESULTADOS:

Se incluyeron 280 pacientes (102 hombres, 178 mujeres), edad media (DE) 66,8(9,9), peso 71,7(13,4), talla 1,59(0,08), Crea 1,03(0,209), cistatina 0,86(0,217).

La correlación entre 1/crea y CG, CGc y MDRD fue: 0,358, 0,595 y 0,689 ( $p < 0,0001$ ).

La correlación entre 1/cist y CG, CGc y MDRD fue: 0,374, 0,504 y 0,509 ( $p < 0,0001$ ).

Mediante los gráficos Bland-Altman se obtiene que la diferencia media entre CG y MDRD es 2,5 (13,95) y entre CGc y MDRD 0,6(9,35).

Existen diferencias significativas entre CG y CGc ( $p = 0,0001$ ), entre CG y MDRD ( $p = 0,0053$ ), pero no existen diferencias estadísticamente significativas entre CGc y MDRD ( $p = 0,2618$ ).

Tomando como referencia CGc para detectar IRC ( $< 60$  mL/min), la cistatina presentaría una sensibilidad (S) 51,3%, especificidad (E) 88,2%. Creatinina en hombres S 29,6%, E100%, y en mujeres S12,2%, E100%.

Si usamos de referencia MDRD, la Cistatina S 54,2%, E88,5%, mientras que Crea en hombres S57,14% y mujeres S12,07%, E100%. Al diferenciar entre sexos, la cistatina en hombres S92,86%, E86,36%, y en mujeres S44,8%, E90%.

#### CONCLUSIONES:

Debido a la dificultad de obtener el peso y la talla de cada paciente, la fórmula más adecuada para valorar la función renal en atención primaria sería la MDRD además de ser la más precisa. La cistatina-C muestra buena correlación con las fórmulas que estiman el filtrado y presenta una sensibilidad muy superior a la creatinina para detectar IRC, sobre todo en mujeres.

## **2. CONGRESO SEQC 2007-SEVILLA:**

La Cistatina-C puede corregir los errores en la estimación de MDRD en población general

### **OBJETIVOS:**

Conocer la prevalencia de insuficiencia renal crónica (IRC) y de los factores de riesgo cardiovascular en hombres y mujeres de población general de edad igual o superior a 50 años.

### **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Estudio descriptivo transversal con selección por muestreo aleatorio simple de población general de edad igual o superior a 50 años (n=76.660) obtenidos de la base de tarjeta sanitaria individual y residentes en la ciudad de Oviedo. Los datos demográficos y de prevalencia de enfermedad cardiovascular se recogieron en la entrevista, donde también se les tomó la tensión arterial, se les pesó, talló y se les realizó un electrocardiograma.

Para valorar la función renal se utilizaron las fórmulas de Cockcroft-Gault (CG) y MDRD abreviada (método cinético de creatinina, Roche modular), y la Cistatina-C (CC) (método nefelométrico de Dade-behring).

## RESULTADOS:

Se incluyeron en el estudio 359 pacientes (228 mujeres y 131 hombres), la edad media fue 64 años (DE 9,83, rango 50-64). Presentaban hipercolesterolemia el 23%, diabetes el 7%, hipertensión arterial el 33%, hipertrigliceridemia el 2%, obesidad el 2%, arteriopatía periférica el 3%, ACV el 2% e insuficiencia cardiaca el 1%, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres ( $p > 0,05$ ). Eran fumadores el 17% (28% Vs 11%), presentaban cardiopatía isquémica el 6% (12% Vs 3%) y alteraciones en el electrocardiograma un 14% (19% Vs 10%) en hombres y mujeres respectivamente, con diferencias significativas ( $p < 0,0001$ ).

Mediante la fórmula MDRD presentarían ERC estadio 3 (<60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), 95 pacientes (26,5% de la población), 19 hombres (20%) y 76 mujeres (80%) con diferencias significativas entre sexos ( $p < 0,0001$ ). Si utilizamos la fórmula CG serían 109 pacientes (30,6% de la población) 37 hombres (34%) y 72 mujeres (66%). Presentan alteración de la CC 62 pacientes (17,3% de la población), 27 hombres (43,5%) y 35 mujeres (56,5%), ambos sin diferencias significativas entre sexos.

## CONCLUSIONES:

La mayor prevalencia de IRC que se obtiene con la fórmula MDRD en mujeres, no se corresponde con los factores de riesgo CV ni con la enfermedad establecida, que es mayor en hombres. La infraestimación del filtrado en mujeres parece un claro sesgo de la ecuación, por lo que se deben de interpretar con cautela los resultados de prevalencia informados. La CC podría identificar los falsos positivos generados por la ecuación, convirtiéndose en una alternativa prometedora para descartar o confirmar el diagnóstico de IRC.

### **3. CONGRESO SEQC-2010-ZARAGOZA:**

#### **FUNCIÓN RENAL Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR**

Introducción:

La insuficiencia renal se considera un importante factor de riesgo cardiovascular (FRCV) y de morbimortalidad CV. Para la valoración de la función renal y estratificación del riesgo CV se recomiendan las medidas del filtrado glomerular estimado (FGe) y microalbuminuria (MA), que han mostrado ser predictores independientes de eventos CV en población general.

La cistatina C (CC) es un parámetro más precoz que el FGe para detectar leve alteración renal y ha demostrado ser también un factor independiente de morbimortalidad CV en población general de edad avanzada. Conocer los FRCV asociados a estos marcadores nos orientaría sobre el proceso fisiopatológico responsable de la morbimortalidad CV y del parámetro que podría ser mejor predictor del riesgo CV.

### Objetivos:

Identificar los FRCV asociados a CC, FGe y MA en población general y conocer el marcador que comparte más FRCV y se asocia a mayor comorbilidad CV.

### Material y Métodos:

Estudio epidemiológico descriptivo transversal en población general > 49 años seleccionada de manera aleatoria a partir de la base de tarjeta sanitaria individual. Se recogieron datos demográficos (edad, sexo) clínicos (peso, talla, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica), factores de riesgo cardiovascular (tabaco, dislipemia, hipertensión arterial, diabetes, obesidad), y patología cardiovascular (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica). Se realizó analítica completa con parámetros bioquímicos y hematológicos relacionados con el riesgo CV. Tanto CC, como FGe y MA se consideraron variables dicotómicas. Se utilizó el T-test, chi cuadrado (o test de Fisher), así como análisis de regresión logística para cada marcador y para la comorbilidad CV. Se consideró una significación estadística de  $p < 0,05$ , usando el programa estadístico SPSS (v12.0).



## Resultados:

Se estudiaron 359 pacientes (63,5% mujeres, edad media(DS)64(10) años), con niveles de FGe 77 (10) mL/min, CC 0,81(0,21) mg/L y MA 17(76)mg/g.

Los FRCV compartidos por la CC elevada, FGe descendido y presencia de MA fueron: edad, PAS, creatinina y Homocisteína.

La CC se asoció de manera independiente con: FGe, edad, homocisteína, fibrinógeno, diabetes, sexo e IMC; el FGe con: CC, sexo, triglicéridos y edad; la MA con: PAS, diabetes, sexo, tabaco, hipertensión arterial.

La CC fue el marcador asociado con más FRCV. La MA es independiente del FGe y contrariamente a éste se asocia con hombres y con mayor hábito tabáquico.

La comorbilidad CV en nuestra población se asoció de modo independiente con el colesterol total (Exp(B), IC95%, 0,973(0,960-0,986,  $p < 0,0001$ )), la edad (1,086(1,042-1,133,  $p < 0,0001$ ) y la hemoglobina A1c (1,663 (1,118-2,472),  $p = 0,012$ ).

## Conclusiones:

La CC es el marcador que se relaciona con más FRCV y morbilidad CV en población general, probablemente por su relación directa con el envejecimiento y la diabetes. La

comorbilidad CV asociada con FGe descendido se atribuiría a su relación directa con la edad, y la asociada con MA podría deberse a su relación con la diabetes.

La combinación de CC y MA selecciona a los individuos de mayor riesgo CV en población general y podría convertirse en una herramienta útil para el cribado de enfermedades vasculares en población general.

# USEFULNESS OF CYSTATIN C FOR THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF AMIKACIN IN AN ONCOLOGIC PATIENT.

Rebollo Díaz N<sup>a</sup>, Moreno Gómez AM<sup>a</sup>, Revilla Cuesta N<sup>a</sup>, Ríotorto Bellomo RE<sup>b</sup>, Cepeda Piorno J<sup>c</sup>.

<sup>a</sup>Pharmacy Service; <sup>b</sup>Oncology Service. <sup>c</sup>Clinical Analysis Service. Santos Reyes Hospital. Aranda de Duero.

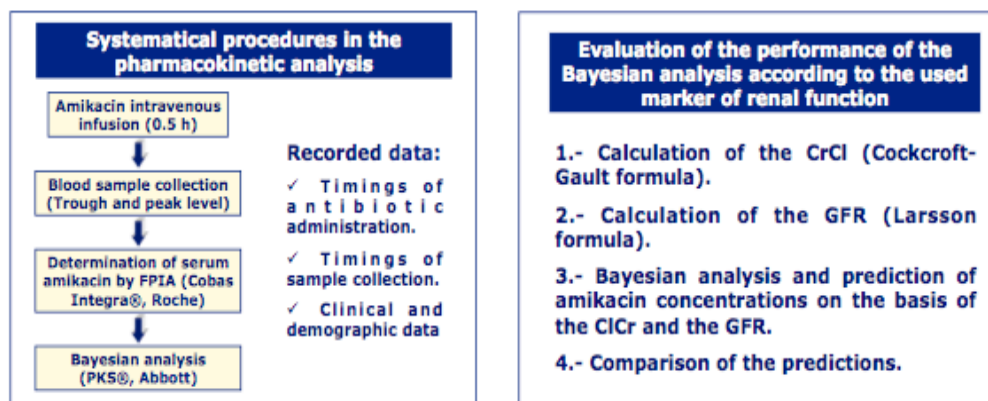


## OBJECTIVE

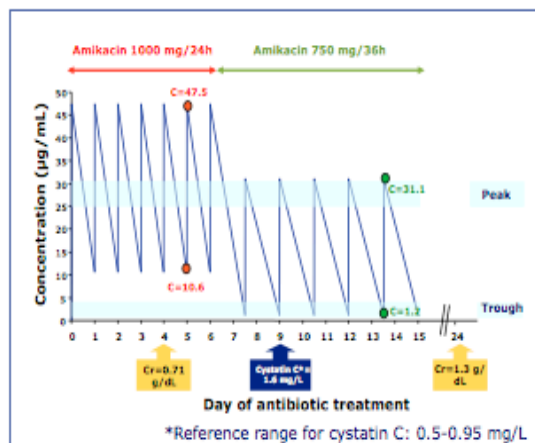
To describe the lack of correlation between creatinine clearance (CrCl) and the elimination rate of amikacin, as well as the usefulness of serum cystatin C (CysC) as predictor of glomerular filtration rate (GFR) in an oncologic patient.

## DESIGN AND METHODS

An 85-year-old patient with prostate cancer needed intravenous treatment with amikacin for a suspected Gram-negative bacillary respiratory infection.



## RESULTS



### Predicted amikacin concentrations generated by using the CrCl or the GFR in the Bayesian analysis

Day of treatment	5	13	13
CLCr (mL/min)	103	103	-
GFR (mL/min)	-	-	43
Pre-dose level (µg/mL)	0.3 ± 0.71	0.02 ± 0.06	1.31 ± 1.99
Peak level (µg/mL)	42 ± 10.06	31.37 ± 7.57	37.72 ± 9.27
r <sup>2</sup>	6.3046	3.2835	0.4667

## CONCLUSIONS

✓ Creatinine and its predicted clearance are not good markers of renal impairment and amikacin elimination in some oncologic patients. In this population, CysC detects mildly impaired renal function more quickly than creatinine.

✓ GFR using CysC according to the Larsson formula could be useful to interpret high unexpected amikacin concentrations and to establish the optimum dosage regimen in occult renal disease.

**9. PUBLICACIONES  
RELACIONADAS  
CON EL TEMA DE  
LA INVESTIGACIÓN:**

## 1. Publicación:



NEFROLOGÍA. Volumen 27. Número 2. 2007

# Utilidad de la cistatina C en el ámbito hospitalario. Comparación con los distintos métodos de valoración renal

F. J. Cepeda\*, E. Fernández\*, A. Pobes\*\* y L. M. Baños\*\*

\*Servicio de Análisis Clínicos. \*\*Servicio de Nefrología. Hospital de Cabueñes (SESPA). Gijón.

## RESUMEN

La prueba utilizada habitualmente para valorar la función renal es la creatinina sérica, aunque por sus limitaciones, muchas ocasiones es necesario recurrir a la medida del aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas (Clcr), la fórmula de Cockcroft-Gault (CG) o la fórmula de Levey (MDRD). Los distintos métodos pueden dar distintos resultados, creando una situación de confusión a los clínicos. La introducción de la Cistatina-C como nuevo marcador de función renal, podría suponer una mejora considerable. El objetivo de nuestro estudio fue comparar los distintos métodos de valoración renal y establecer la utilidad de la cistatina-C en el ámbito hospitalario. Fueron incluidos en el estudio 70 pacientes (44 hombres) seleccionados de manera aleatoria, predominando enfermos renales y pacientes diabéticos, a los que se les realizó el Clcr y se calculó CG y MDRD. La edad media de los pacientes fue  $66 \pm 14$  años, peso medio  $73 \pm 17$  Kg, creatinina  $2,14 \pm 1,77$  mg/dL, cistatina-c  $1,77 \pm 1,18$  mg/L, Clcr  $54,39 \pm 36,2$  mL/min. La correlación entre 1/Crea con el Clcr, CG y MDRD fue respectivamente: 0,7735, 0,8269 y 0,9613, ( $p < 0,0001$ ). La correlación entre 1/Cist con el Clcr, CG y MDRD fue respectivamente: 0,836, 0,8142 y 0,832, ( $p < 0,0001$ ). Mediante los gráficos de Bland-Altman la diferencia media observada entre Clcr con C-G y MDRD fue -1,5 mL/min y 2,8 mL/min respectivamente. Comparando CG con MDRD fue 1,7 mL/min. La media de las diferencias absolutas observadas entre Clcr y CG fue 13,5 mL/min y con MDRD fue 17,1 mL/min. Entre ambas fórmulas la media fue 12,5 mL/min. No existen diferencias estadísticamente significativas entre los distintos métodos de valoración renal ( $p > 0,05$ ). En conclusión, la mayoría de las recogidas de orina podrían evitarse con la utilización de las fórmulas. La Cistatina es muy superior a la creatinina, sobre todo para detectar leve alteración renal (sensibilidad 80,4% vs 44,7% en hombres) convirtiéndose en una alternativa prometedora que reduciría a más de la mitad la IRC oculta generada por la creatinina, aunque se necesitan más estudios para confirmarlo.

Palabras clave: Tasa de filtración glomerular. Aclaramiento de creatinina. Cistatina-C. Fórmula de Cockcroft-Gault. Fórmula MDRD.

## UTILITY OF CYSTATIN-C IN HOSPITALIZED PATIENTS. COMPARING WITH DIFFERENT METHODS OF ASSESSING RENAL FUNCTION

### SUMMARY

*Serum creatinine is the most widely use parameter to assessing renal function, even though limitations, some time is necessary meassure 24 h creatinine clearance (CLcr), or estimate Cockcroft-Gault (C-G) or MDRD formulas. Different methods can offer different results, and cause confusion in clinicians. Using Cystatin-C as new parameter of renal function could suppose an important improvement. The objective of our study was to compare the different methods from renal evaluation and establish the utility of cistatina-C in the hospital area. In the study were included 70 patients (44 men) selected of random way, predominate patients with kidney disease and diabetics, which was made CLcr and calculated C-G and MDRD formulas. The mean age of the patients was  $66 \pm 14$  years, mean weight  $73 \pm 17$  Kg, creatinine  $2,14 \pm 1,77$  mg/dL, cystatin-c  $1,77 \pm 1,18$  mg/L, CLcr  $54,39 \pm 36,2$  mL/min. The correlation of 1/Crea with the CLcr, C-G and MDRD formulas was respectively: 0,7735, 0,8269 and 0,9613, ( $p < 0,0001$ ). The correlation of 1/Cist with the CLcr, C-G and MDRD was respectively: 0,836, 0,8142 and 0,832, ( $p < 0,0001$ ). By Bland-Altman graphs the average of the difference between CLcr with CG and MDRD was 2,8 mL/min and -1,5 mL/min respectively. Comparing CG with MDRD was 1,7 mL/min. The average of the observed absolute differences between CLcr with CG and MDRD was 13.5 mL/min and 17.1 mL/min respectively. Between this formulas the average was 12.5 mL/min. Statistically significant differences between the different methods from renal evaluation do not exist ( $p > 0,05$ ). In conclusion, most of the urine collections could be avoided with the use of the formulas. Cystatin-c is far beyond the creatinine, mainly to detect slight renal alteration (sensitivity 80,4% US 44,7% in men) becoming a promising alternative, that could reduce considerably hidden renal insufficiency (non detected by creatinine), although more studies are needed to confirm.*

**Key words:** *Glomerular filtration rate (GFR). Creatinine clearance. Cystatin-C. Cockcroft-Gault formula. MDRD formula.*

### INTRODUCCIÓN

La valoración de la función renal en los pacientes hospitalizados cobra importancia tanto desde el punto de vista pronóstico, como a la hora de valorar y ajustar los distintos regímenes terapéuticos en pacientes añosos y polimedicados.

El mejor método para valorar la función renal es la medida de la tasa de filtración glomerular (TFG)<sup>1</sup> si bien su estimación exacta mediante la administración de sustancias exógenas (inulina, yodo-talamato, DTPA, Iohexol) es difícil en la práctica clínica cotidiana y rara vez se lleva a cabo al ser pruebas costosas, técnicamente complejas, que no pueden realizarse de forma repetida<sup>2,3</sup>.

Como alternativa, se utiliza la medida del aclaramiento de creatinina (Clcr) mediante la recogida de orina de 24 horas. Incluso en el ámbito hospitalario

su medida puede ser inexacta<sup>4</sup>, lo que ha llevado a diseñar numerosas fórmulas que estiman el Clcr, entre las que destaca por su gran aceptación la fórmula de Cockcroft-Gault (CG en mL/min)<sup>5,6</sup> derivada del estudio de 249 pacientes sin enfermedad renal. También se han creado múltiples fórmulas para estimar la TFG a partir de la creatinina sérica (Crea) y una serie de variables individuales de los pacientes a través de análisis de regresión múltiple<sup>7,9</sup>.

La exactitud de estas fórmulas es adecuada siempre que se apliquen sobre grupos de pacientes similares a los incluidos en el diseño de las fórmulas. Por ello, muchos autores han diseñado fórmulas específicas para grupos con mismas patologías como parapléjicos, obesos, pacientes con cáncer, infecciones severas o traumatismos<sup>10-14</sup>.

A pesar de las ventajas que ofrecen las fórmulas, existen situaciones especiales en las que no es re-

comendable el empleo de estas ecuaciones<sup>15</sup> y en lo que se hará necesario recoger orina de 24 horas (ver tabla I).

Debido a estas limitaciones y a la falta de precisión de las fórmulas, la investigación ha centrado sus esfuerzos en la búsqueda de nuevas sustancias que puedan sustituir a la creatinina sérica. La más prometedora parece ser la Cistatina-C (Cist), que además de aproximarse mucho al marcador ideal de TFG, como avalan muchas publicaciones aparecidas recientemente<sup>16</sup>, se está revelando como nuevo factor de riesgo independiente de morbi-mortalidad cardiovascular<sup>17</sup>.

El objetivo de nuestro estudio fue comparar los distintos métodos empleados para valorar la función renal en el ámbito hospitalario y establecer la utilidad de la Cistatina-C.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo transversal durante un periodo de 1 mes en un hospital de 500 camas. Se incluyeron de manera aleatoria 70 pacientes adultos (44 hombres y 26 mujeres), a los que su médico les solicitó el Clcr para conocer su función renal. Los pacientes y personal de enfermería, recibieron las instrucciones habituales para la recogida de orina.

El mismo día el facultativo solicitante o enfermería anotaron el peso (recogido sólo en 50 pacientes), junto con el resto de datos demográficos necesarios para el cálculo de las fórmulas. La talla de los pacientes sólo fue recogida para un pequeño número de pacientes, con lo que la corrección según superficie corporal no fue posible. La edad media de los pacientes fue  $66 \pm 14$  años (rango 23-92), peso medio  $73 \pm 17$  kg (rango 41-130), creatinina  $1,2$  mg/dL (mediana, IC 95%: 1,1-1,6; rango 0,7-7,7), cistatina-C  $1,77 \pm 1,18$  mg/L, CLcr  $54,39 \pm 36,2$  mL/min (ver tabla II).

La procedencia de los pacientes fue la siguiente: medicina interna (45); nefrología (9), urología (4), digestivo (4), cardiología (3), neumología (2), otros (3).

**Tabla I.** Situaciones en las que no se recomienda la utilización de ecuaciones para medir la función renal

Fracaso renal agudo
Desnutrición
Patología muscular
Hepatopatía grave
Amputaciones de extremidades
Dietas especiales: vegetarianas, ricas en creatina
Fármacos que bloquean la secreción de creatinina (cimetidina, trimetoprim).

**Tabla II.** Características del grupo de estudio

	Media	Mediana	Desviación estándar
CREATININA (mg/dL)	2,14	1,25	1,77
CISTATINA-C (mg/L)	1,77	1,26	1,18
CLcrea (mL/min)	54,39	53,05	36,2
C-G (mL/min)	54,44	58,13	31,75
MDRD (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	51,6	55	28,63
PESO (kg)	73	74	17,18
EDAD (años)	66	68,5	14,11

En el grupo estudiado se encontraron 34 enfermos renales (48%), 18 diabéticos (26%) y 18 pacientes con pluripatologías. Presentaban PCR elevada 20 pacientes (29%).

Las muestras se procesaron el mismo día de la extracción para la determinación de la creatinina (método cinético de Jaffé, Advia, Bayer, control bajo CV 4,8%). Para la determinación de Cistatina-C fueron congeladas las muestras siguiendo las recomendaciones del fabricante (método inmunonefelométrico, Dade Behring, control bajo CV 5%).

Las fórmulas utilizadas para el cálculo del Clcrea, fórmula CG y MDRDabreviada (MDRD-4), se indican en la tabla III.

Se estudió la correlación de los parámetros séricos (1/Crea, 1/Cist) con los distintos métodos de valoración renal, mediante la r de Pearson.

El grado de discrepancia entre los distintos métodos se estudió mediante los gráficos de Bland-Altman a partir del valor de las diferencias obtenidas entre las distintas mediciones. Se consideró un nivel de significación estadística de  $P < 0,05$ .

La exactitud de los métodos, se calculó con la media de las diferencias absolutas observadas y el

**Tabla III.** Métodos utilizados para valorar la TFG comparados en nuestro estudio

<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACLARAMIENTO DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS (mL/min). <math>CL\ creca = [Crea\ (orina)\ (mg/dL) \times V\ (mL)] / [Crea\ (suero)] (mg/dL)</math></li> <li>• FÓRMULA COCKROFT-GAULT (mL/min). <math>CG = [(140 - EDAD\ (años) \times PESO\ (kg)) \times (0,85\ en\ mujer)] / (72 \times Crea\ (suero) (mg/dL))</math></li> <li>• FÓRMULA MDRD ABREVIADA O MODIFICADA DE LEVEY (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). <math>MDRD = 186 \times Crea\ (mg/dL)^{-1,154} \times EDAD\ (años)^{0,203} \times 0,742\ (en\ mujer) \times 1,212\ en\ raza\ negra</math></li> </ul>
---

percentil 25, 75 y 90 de las diferencias absolutas entre los distintos métodos.

Para establecer si existían diferencias entre los métodos de medida se empleó el T-test.

Todo el análisis estadístico se realizó con el programa Med Calc para Windows.

## RESULTADOS

La correlación entre  $1/Crea$  con el Clcr, CG y MDRD fue respectivamente: 0,7735 (IC 95%: 0,658-0,853;  $p < 0,0001$ ), 0,8269 (IC 95%: 0,711-0,899;  $p < 0,0001$ ) y 0,9613 (IC 95%: 0,938-0,976;  $p < 0,0001$ ).

La correlación entre  $1/Cist$  con el Clcr, CG y MDRD fue respectivamente: 0,836 (IC 95%: 0,748-0,895;  $p < 0,0001$ ), 0,8142 (IC 95%: 0,691-0,891;  $p < 0,0001$ ) y 0,832 (IC 95%: 0,742-0,893;  $p < 0,001$ ). La correlación entre los valores de creatinina y cistatina fue 0,936 (ver fig. 1).

La diferencia media (DM) observada entre el Clcr medido y el calculado por la fórmula CG y MDRD fue respectivamente: -1,5 mL/min (IC 95%: -38,3 a 35,3), y 2,8 mL/min (IC 95%: -41,5 a 47,1). Al comparar la fórmula CG con la MDRD la diferencia media fue 1,7 mL/min (IC 95%: -33,5 a 36,9). Los resultados se muestran en la figura 2.

La media de las diferencias absolutas observadas entre el Clcr y las fórmulas de CG y MDRD fueron respectivamente: 13,5 mL/min (I.C. 95%: 9,7- 17,2) y 17,1 mL/min (I.C. 95%: 13,6-20,6); entre ambas fórmulas la media fue 12,5 mL/min (I.C. 95%: 8,7-16,1). En la tabla IV se observan las diferencias absolutas entre los distintos métodos de medida, en el percentil 25, 75 y 90.

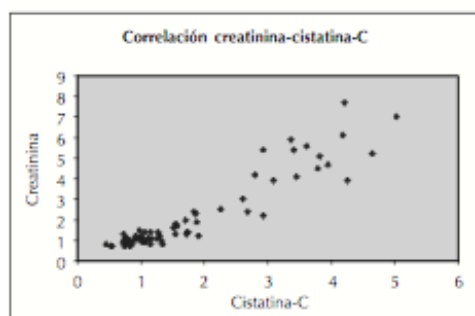


Fig. 1.—Correlación entre los valores de Creatinina y Cistatina-C ( $r = 0,9357$ ).

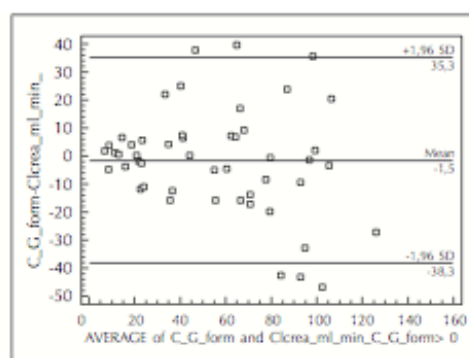


Fig. 2.—Gráficos de Bland-Altman, comparando el Clcrea y CG.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre Clcr y CG ( $P = 0,5782$ ), entre Clcrea y MDRD ( $P = 0,3046$ ) ni entre CG y MDRD ( $P = 0,5079$ ).

Si tomamos como referencia el Clcrea, leves descensos del FG ( $< 90$  mL/min) serían detectados por la creatinina, con unas sensibilidades ( $S$ ) = 44,7% y 55,6% (en hombres y mujeres respectivamente). Especificidad ( $E$ ) = 100%. La Cistatina-C presentó  $S = 80,4\%$ ,  $E = 57,1\%$ . Para detectar mayor grado de alteración ( $< 60$  mL/min), la Creatinina mostró  $S = 64\%$  y 71,4%,  $E = 95\%$  y 100% (en hombres y mujeres respectivamente). La Cistatina-C,  $S = 97,4\%$ ,  $E = 58,1\%$ .

Con el empleo de MDRD, para detectar descensos de  $90$  mL/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>, la Creatinina tuvo unas sensibilidades de 39,5% y 45,5% (en hombres y mujeres respectivamente),  $E = 100\%$ . La Cistatina-C,  $S = 76,9\%$ ,  $E = 80\%$ . Para detectar descensos de  $60$  mL/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>, la Creatinina mostró  $S = 68\%$  y 66,7% (en hombres y mujeres respectivamente),  $E = 100\%$ . La Cistatina-C,  $S = 92,5\%$ ,  $E = 53,3\%$ . De este modo podríamos identificar a 40 pacientes con IRC (TFG  $< 60$  mL/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>). De ellos 8 pacientes tiene valores normales de creatinina, lo que

Tabla IV. Diferencias absolutas entre los distintos métodos empleados, en el percentil 25, 75 y 90

Método	Media (ml/min) ± DS	25	75	90
Cl crea-CG	13,47 ± 13,02	3,93 (0,57-6,73)	19,67 (12,05-33,39)	37,12 (20,95-44,36)
Clcrea-MDRD	17,14 ± 14,84	4,30 (2,36-6,36)	26,30 (18,54-30,47)	37,00 (29,00-46,23)
CG-MDRD	12,45 ± 12,90	3,05 (0,95-7,62)	17,19 (10,48-24,52)	28,28 (17,40-53,12)



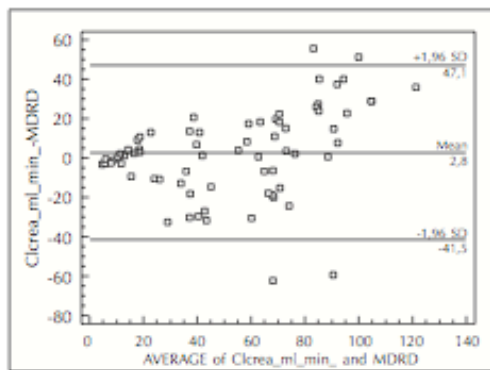


Fig. 3.—Gráficos de Bland-Altman, comparando el Clcrea y MDRD.

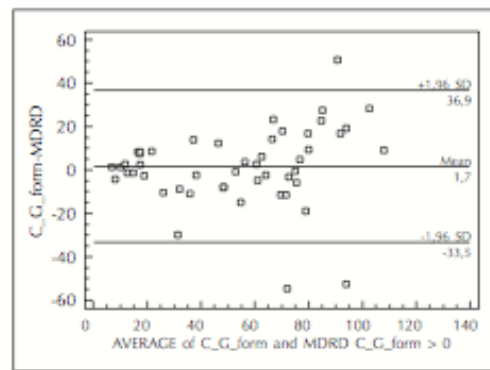


Fig. 4.—Gráficos de Bland-Altman, comparando CG y MDRD.

supone una IRC oculta del 20% (5 mujeres y 3 hombres, a pesar de la proporción mayor de hombres en el grupo estudiado). Si utilizásemos la Cistatina-C sólo tendríamos 3 pacientes con Cistatinas normales y descensos de TFG (2 mujeres y 1 hombre), con lo que la IRC oculta quedaría reducida a un 7%.

## DISCUSIÓN

La prueba utilizada habitualmente para valorar la TFG es la creatinina sérica por su rapidez y sencillez. Sin embargo, es de sobra conocido que se aleja mucho de ser un marcador ideal de TFG, al ser influenciada de manera importante además de por la TFG, por otros factores como la masa muscular, sexo, edad, dieta, raza y secreción tubular<sup>18</sup>. Esto obliga a establecer un amplio rango de referencia, lo que la hace insensible a leves cambios en la TFG. En nuestro estudio se demostró esta pobre sensibilidad, que rondó entre el 40-50% para detectar leve alteración renal.

La utilización del CLcr no está exenta de inconvenientes. Antiguamente, utilizando el clásico método de Jaffé (picrato alcalino) para medir la creatinina, se conseguían aproximaciones muy exactas respecto a la TFG. Actualmente, con la mejora de los métodos de detección, se consigue minimizar la interferencia con las sustancias cromógenas, obteniendo valores de creatinina más bajos y más próximos a los valores reales. Ésta mejora aparente, hace que al calcular el CLcr se sobreestima de manera importante la TFGreal. Por este motivo, el estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) propone utilizar un factor corrector de 0,81

cuando es necesario utilizar el CLcr<sup>4</sup>. En nuestro estudio se observa claramente cómo el CLcr ofrece valores mayores que la fórmula de CG (DM = 1,5 mL/min), y más aún que la fórmula MDRD (DM = 2,8 mL/min). Además observamos una gran imprecisión en los resultados comparado con CG (media de diferencias absolutas 13,5 mL/min) o MDRD (media de diferencias absolutas 17,11 mL/min). Sin embargo al comparar las fórmulas entre sí esta imprecisión disminuye ligeramente (media diferencias absolutas 12,5 mL/min). Numerosos estudios indican que el error de predecir la TFG a partir de ecuaciones es menor que el error que se produce al medir el CLcr, no sólo por los errores en la recogida, sino también por las variaciones diarias en la TFG y la secreción de creatinina<sup>19-21</sup>.

Por estos motivos, la creatinina y su CLcr no son buenos métodos para valorar la progresión de la insuficiencia renal<sup>22</sup>.

Rolin y cols.<sup>23</sup>, investigaron un grupo de pacientes con amplios rangos de FG. Comprobaron que la fórmula CG fue poco exacta pero especialmente imprecisa ( $9,8 \pm 34,2$  mL/min; CV 48,1%). Los autores concluyeron que la fórmula estaría justificada en casos en los que la urgencia justificase su uso. Posteriores estudios con distintos grupos mostraron mejores resultados, con coeficientes de variación entre 13% y 22%<sup>24</sup>.

Levey y cols.<sup>20</sup> comunicaron que la ecuación 7 derivada del estudio MDRD (que incluyó 1.070 pacientes), fue más precisa para estimar el FG que el CLcr medido o el estimado por CG. La ecuación se ha validado en pacientes con IRC grave y terminal y trasplantados renales, pero no incluyó pacientes con función renal normal. Otro estudio comparó ésta

fórmula con una más sencilla del estudio MDRD, que sólo incluía 4 variables (MDRD-4) pero que presentaba precisión y sesgo similar a ecuaciones más complejas del estudio MDRD, por lo que se concluyó que ésta podría ser la ecuación recomendada para estimaciones generales de la TFG<sup>4,25</sup>.

Además de la imprecisión, las fórmulas están sujetas a errores de medida ocasionados por la variabilidad de la creatinina intraensayo e intraindividual, la falta de estandarización en las calibraciones entre los distintos laboratorios y los errores de medida del resto de variables de las ecuaciones<sup>26</sup>. Esto puede explicar las contradicciones mostradas entre distintos estudios. La estandarización de las calibraciones de la creatinina propuesta recientemente por el Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program (NKDEP) podría suponer un avance considerable, aunque hasta finales del año 2008 no podremos comprobar sus resultados<sup>27</sup>.

Con todo ello, se ha de tener presente que la estimación es sólo un cálculo aproximado y no una medida exacta. Para realizar un buen uso de las fórmulas, el clínico debe de conocer bien sus limitaciones.

En nuestro estudio comprobamos que la imprecisión de los distintos métodos empleados para valorar la función renal es elevada, sobre todo a rangos próximos a la normalidad, y mejora al disminuir el FG, suponemos que por la mayor precisión en la medida de los valores elevados de creatinina.

Recientemente la Sociedad Española de Nefrología al igual que la National Kidney Foundation «K/DOQI Clinical Practice Guideline for Chronic Kidney Disease» y las guías Europeas, han recomendado a los laboratorios clínicos que informen junto con el resultado de la creatinina, estimaciones de la FG, utilizando la fórmula de CG o MDRD para adultos<sup>4,28</sup>.

A la vista de nuestros resultados, comprobada la gran imprecisión de las estimaciones, consideramos que sería útil informar como FG normal (> 90 mL/min) o levemente disminuido (entre 60-90 mL/min) y sólo en los casos en los que la FG sea inferior a 60 mL/min, informar el dato obtenido. Con ello, el clínico tendrá una información más real y precisa, y se ganaría en confianza en los resultados que ofrece el laboratorio. En el mismo sentido recomiendan el National Kidney Disease Education Program (NKDEP) del National Institutes of Health (NIH) y K/DOQI en sus guías para realizar un uso racional de las fórmulas que estiman la TFG.

Demostradas las limitaciones de la creatinina y sus ecuaciones, la Cistatina-C emerge como una herramienta prometedora en el manejo de la patología renal-vascular.

El meta-análisis realizado por Dhamidharka y cols.<sup>28</sup> así lo manifiesta, mediante datos de coeficientes de correlación y curvas de rendimiento diagnóstico (ROC, AUC).

En nuestro estudio llama la atención que 1/Cist muestra mejor correlación con el CLcr medido que 1/Crea y tan buena correlación con CG como con MDRD, a pesar de ser un parámetro independiente que no interviene en las fórmulas, mientras que sí lo hace la creatinina. Ello nos indica su adecuada relación con el FG. También se demuestra cómo la Cistatina-C es muy superior a la creatinina en cuanto a la detección de leve alteración renal, casi duplicando su sensibilidad y permitiéndonos reducir drásticamente la IRC oculta que genera la creatinina. Se beneficiarían de esta prueba sobre todo pacientes con baja masa muscular, como son ancianos y mujeres, grupos mayoritarios en población hospitalizada. Por ser una medida exacta y no una estimación como son las ecuaciones, podría ser una herramienta muy valiosa para el seguimiento o incluso para valorar el pronóstico de los pacientes con enfermedad renal.

Los inconvenientes que podría presentar serían su elevada variabilidad intraindividual<sup>29</sup> y su alteración en ciertas patologías como la enfermedad tiroidea<sup>30</sup>, al igual que su elevado coste con respecto a la creatinina. Algunos autores han encontrado también que los valores de la Cistatina podrían estar influenciados por el uso de corticoides, o relacionados con la edad, el sexo, peso, altura, consumo de cigarrillos o niveles elevados de PCR<sup>31</sup> por lo que se necesitan amplios estudios para poder confirmar las interferencias que podría presentar.

Las limitaciones que presenta nuestro estudio son probablemente el escaso número de pacientes y el carecer de patrón oro, por lo que sólo nos podemos limitar a meras comparaciones e intuir cuál sería el mejor método para valorar la TFG, basándonos en lo publicado y en la coherencia de nuestros resultados. El incluir un mayor número de hombres probablemente sesga los resultados de sensibilidad entre sexos, aunque no es un dato que nos interese especialmente, sino a modo aproximado para conocer las diferencias entre la creatinina y la Cistatina-C. El no disponer de la talla de todos los pacientes nos impide corregir los resultados según la superficie corporal, lo que podría ser una limitación para realizar las comparaciones entre los distintos métodos de valoración renal. Sin embargo, en la práctica habitual pocas veces se dispone de estos datos para realizar las correcciones, como nos ocurre en nuestro caso, y por lo que comprobamos no existen diferencias entre los distintos métodos. Esto ocurre probablemente por trabajar con pacientes con función

renal disminuida, que es justo donde los distintos métodos presentan mayor acuerdo y así el impacto de la corrección por la superficie corporal puede ser mínimo. Por lo demás, podemos considerar que se han cumplido los objetivos de nuestro estudio.

En conclusión, la medida del CLcr podría ser sustituido, en la mayoría de los casos, con la utilización de las ecuaciones, lo que permitiría obtener resultados con mayor rapidez, más precisos en el seguimiento de los enfermos y un ahorro considerable de material y esfuerzo asistencial. En nuestro caso, por las características de la población estudiada propia de un hospital (predominio de ancianos con enfermedad renal) consideramos más adecuada la fórmula MDRD. Con Omar y cols.<sup>32</sup>, pensamos que la Cistatina-C podría ser un marcador adecuado para identificar la enfermedad renal leve en amplios grupos de población y para valorar su progresión, y sobre todo en situaciones en las que las fórmulas son poco precisas o no es recomendado su utilización. Futuros estudios serán necesarios para confirmar si podrá sustituir a la creatinina sérica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rose, BD. Chapter 3: Renal Circulation and Glomerular Filtration Rate: Clinical Physiology of Acid-base and Electrolyte disorders. New York, NY, McGraw Hill, 1984.
- Haim N, Oman SD, Galai N, Burde B, Nathan S, Catane R: Estimation of creatinina clearance without 24 hour urine collection. A useful Guide during Cisplatin therapy. *Acta Oncol* 32: 409-412, 1993.
- Star y cols.: New markers for Kidney Disease (Editorial). *Clin Chem* 48 (9): 1375-1376, 2002.
- National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 39 (S1-200), 2002.
- Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinina Clearance from serum creatinine. *Nephron* (16): 31-41, 1976.
- Robertshaw H, Lai Kn, Swaminathan R: Prediction of creatinina clearance from plasma creatinina: comparison of five formulae. *Br Clin Pharmacol* 28: 275-280, 1989.
- Walser M, Drew HH, Guldán JI: Prediction of glomerular filtration rate from serum creatinina concentration in advanced chronic renal failure. *Kidney Int* 44: 1145-1148, 1993.
- Nankivell BJ, Gruenewald SM, Allen RD, Chapman JR: predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation. *Transplantation* 59: 1683-1689, 1995.
- Baracskaý D, Jarjoura D, Cugino A, Blend D, Rutecki GW, Whittier FC: Geriatric renal function: estimating glomerular filtration in an ambulatory elderly population. *Clin Nephrol* 47: 222-228, 1997.
- Mirahmandi Mk, Byrne C, Barton C, Penner N, Gordon S, Vaziri ND: Prediction of creatinina clearance from serum creatinina in spinal cord injuri patients. *Paraplegia* 21: 23-29, 1983.
- Salazar DE, Corcoran GB: Predicting creatinina clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. *Am J Med* 84: 1053-1060, 1988.
- Robinson BA, Frampton CM, Colls BM, Atkinson Ch, Fitzharris BM: Comparison of methods of assessment of renal function in patients with cancer treated with Cisplatin, Carboplatin or Methotrexate. *Aust NZ J Med* 20: 657-662, 1990.
- Cronberg S, Nordstrom L, Ringberg H: Prediction of creatinina clearance by several methods in patients with severe infections. *Eur J Clin Pharmacol* 42: 193-195, 1992.
- Davis GA, Chandler MH: Comparison of creatinina clearance estimation methods in patients with trauma. *Am J Hosp Pharm* 53: 1028-1032, 1996.
- Rodrigo Calabria E: Medida de la función renal. Evaluación del cociente microalbuminuria/creatinina. Valor de la tira reactiva y del examen del sedimento urinario. Indicaciones para solicitar ecografía renal. *Nefrología* 24: S6, 2004.
- Arias IM, Pobes A, Baños M, Cistatina C. Nuevo marcador de función renal. *Nefrología (Editorial)* 25 (3): 217-220, 2005.
- Cystatin C and the risk of Death and Cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 352: 2049-2060, May 19, 2005.
- Perrone RD, Madias NE, Levey AS: Serum creatinina as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 38: 1933-1953, 1992.
- Walser M: Assessing renal function from creatinina measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 32: 11-23, 1998.
- Levey AS, Bosch JP, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130: 461-470, 1999.
- Lewis J, Agodoa L, Cheek D, Greene T, Middleton J, O'Connor D y cols.: Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 38: 744-753, 2001.
- Walser M, Drew HH, La Fucce ND: creatinina measurements often yield false estimates of progression in chronic renal failure. *Kidney Int* 34: 412-418, 1988.
- Rolin HA, May PM, Wei R: Inaccuracy of estimated creatinina clearance for prediction of iothalamate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 4: 48-54, 1984.
- Frits AW, Kemperman, Raymond T Krediet, Lambertus Arisz (Editorial Review). Formula-derived prediction of the glomerular filtration rate from plasma creatinina concentration. *Nephron* 91: 547-558, 2002.
- Boston AG, Kronenberg F, Ritz E: predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinina levels. *J Am Soc Nephrol* 13: 2140-2144, 2002.
- European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (part 1). Measurement of renal function. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 7): 7-9, 2002.
- Gary L Myers, W. Grez Millar, Josef Coresh, James Fleming, y cols.: Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clinical Chemistry* 52 (1): 5-18, 2006.
- Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G: Serum Cystatin-C is superior to serum creatinina as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 40 (2): 221-6, 2002.
- Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW: Biological variation of Cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 44: 1535-9, 1998.
- Deinum J, Derckx FH: Cystatin for estimation of glomerular filtration rate? *Lancet* 356: 1624-5, 2000.

31. Omar F Laterza, Christopher P Price, Mitchell G Scott: (Review) Cystatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 48 (5): 699-707, 2002.

32. Lesley A. Stevens, Josef Coresh, Tom Greene, Andrew S. Levey. Assessing Kidney Function. Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med* 354: 2473-83, 2006.

## 2. Publicación:

Documento descargado de <http://www.revvespcardiol.org> el 24/03/2010. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

### ARTÍCULO ORIGINAL

## Cistatina C y riesgo cardiovascular en población general

Javier Cepeda<sup>a</sup>, Salvador Tranche-Iparraguirre<sup>b</sup>, Rafael Marín-Iranzo<sup>c</sup>, Eloy Fernández-Rodríguez<sup>d</sup>, Alba Riesgo-García<sup>e</sup>, Juan García-Casas<sup>f</sup> y Eduardo Hevia-Rodríguez<sup>g</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Santos Reyes, Sanidad de Castilla y León (SACYL), Aranda de Duero, Burgos, España.

<sup>b</sup>Centro de Salud El Cristo, Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), Oviedo, Asturias, España.

<sup>c</sup>Unidad de Hipertensión, Hospital Universitario Central de Asturias, SESPA, Oviedo, Asturias, España.

<sup>d</sup>Servicio de Análisis Clínicos, Hospital de Cabueñes, SESPA, Gijón, Asturias, España.

<sup>e</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Oviedo, Asturias, España.

<sup>f</sup>Centro de Salud Cabañaquinta, SESPA, Mieres, Asturias, España.

I

**Introducción y objetivos.** Las determinaciones de cistatina C se han propuesto como nuevo marcador de la función renal y predictor del riesgo cardiovascular en ancianos. Nuestro objetivo fue conocer la prevalencia de individuos con cistatina C elevada en población general y su asociación con factores de riesgo y enfermedad cardiovascular.

**Métodos.** Estudio epidemiológico descriptivo transversal por muestreo aleatorio simple en población general mayor de 49 años, obtenido de la base de tarjeta sanitaria individual. Fueron seleccionados 415 pacientes de los que se realizó la determinación de cistatina C a 359 de ellos utilizando un método inmunonefelométrico. Como punto de corte se aceptó el recomendado para el método en adultos.

**Resultados.** Se estudió a 359 pacientes (media de edad  $\pm$  desviación estándar,  $64 \pm 10$  años; el 63,5%, mujeres); presentó cistatina C elevada el 17,3% (intervalo de confianza del 95%, 13,4%-21,2%), con concentraciones medias de  $0,81 \pm 0,21$  mg/l, que aumentaban con la edad. Las elevaciones de cistatina C se asociaron con: mayor edad ( $p < 0,0001$ ), presión arterial sistólica ( $p < 0,0001$ ), hemoglobina A<sub>1c</sub> ( $p = 0,031$ ), triglicéridos ( $p = 0,019$ ), homocisteína ( $p < 0,0001$ ), proteína C reactiva ( $p = 0,015$ ), fibrinógeno ( $p = 0,006$ ), microalbuminuria ( $p = 0,001$ ) y menor cifra de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad ( $p = 0,021$ ) y filtrado glomerular estimado ( $p < 0,0001$ ). Las enfermedades cardiovasculares concomitantes fueron la cardiopatía isquémica ( $p = 0,013$ ) y la insuficiencia cardíaca ( $p = 0,038$ ). Los principales factores asociados de manera independiente con elevaciones de cistatina C fueron la diabetes

(odds ratio [OR] = 5,37), el sexo masculino (OR = 4,91) y el filtrado glomerular descendido (OR = 0,83).

**Conclusiones.** Encontramos una alta prevalencia de individuos con cistatina C elevada en la población general, lo que conlleva factores de riesgo cardiovascular clásicos, como diabetes, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica, junto con concentraciones más elevadas de proteína C reactiva, homocisteína y fibrinógeno.

**Palabras clave:** Cistatina C. Filtrado glomerular estimado. Enfermedad renal crónica. Riesgo cardiovascular. Enfermedad cardiovascular.

### Cystatin C and Cardiovascular Risk in the General Population

**Introduction and objectives.** Cystatin C has been proposed as a novel marker of renal function and as a predictor of cardiovascular risk in the elderly. The aim of this study was to determine the prevalence of an elevated cystatin C level in the general population and its relationship with cardiovascular risk factors and disease.

**Methods.** This descriptive epidemiologic cross-sectional study involved a simple randomized sample of individuals aged >49 years from the general population, and was based on personal health records. From the final selection of 415 individuals, 359 underwent cystatin C measurement using an immunonephelometric assay. The cut-point used was that recommended for the method in adults.

**Results.** Of the 359 individuals (mean  $\pm$  standard deviation age,  $64 \pm 10$  years, 63.5% female) studied, 17.3% (95% confidence interval [CI] 13.4%-21.2%) had an elevated cystatin C level. The mean level was  $0.81 \pm 0.21$  mg/L, and increased with age. Elevation of the cystatin C level was associated with: older age ( $P < 0.0001$ ); high measures of systolic blood pressure ( $P < 0.0001$ ), hemoglobin A<sub>1c</sub> ( $P = .031$ ), triglycerides ( $P = .019$ ), homocysteine ( $P < 0.0001$ ), C-reactive protein ( $P = .015$ ), fibrinogen ( $P = .006$ ) and microalbuminuria ( $P = .001$ ); and a low high-density lipoprotein cholesterol level ( $P = .021$ ) and estimated glomerular filtration rate ( $P < 0.0001$ ). Associated cardiovascular diseases included coronary heart disease

Este estudio ha sido realizado en parte gracias a una beca concedida por la semFYC (Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria).

Correspondencia: Dr. J. Cepeda Piorno, Hospital Santos Reyes, Avda. Ruperta Barriya, 6, 09400 Aranda de Duero, Burgos, España. Correo electrónico: j.cepeda\_pi@hotmail.com

Recibido el 28 de marzo de 2009.  
Aceptado para su publicación el 30 de noviembre de 2009.

( $P=0.013$ ) and heart failure ( $P=0.038$ ). The main factors independently associated with an elevated cystatin C level were diabetes (odds ratio [OR]=5.37), male sex (OR=4.91) and decreased glomerular filtration (OR=0.83).

**Conclusions.** The prevalence of an elevated cystatin C level in the general population was found to be high and was associated with the presence of classical cardiovascular risk factors such as diabetes, hypertension and chronic renal disease, along with higher levels of C-reactive protein, homocysteine and fibrinogen.

**Key words:** Cystatin C. Estimated glomerular filtration rate. Chronic kidney disease. Cardiovascular risk. Cardiovascular disease.

Full English text available from: [www.revvespcardiol.org](http://www.revvespcardiol.org)

#### ABREVIATURAS

CC: cistatina C.  
ERC: enfermedad renal crónica.  
FGe: filtrado glomerular estimado.  
HTA: hipertensión arterial.  
TFG: tasa de filtrado glomerular.

#### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en los países occidentales<sup>1</sup>. Los clásicos factores de riesgo cardiovascular como la diabetes, la hipertensión arterial (HTA) o el tabaquismo no están en un 10-20% de eventos cardiovasculares, por lo que se hace necesario encontrar nuevos marcadores que mejoren la precisión predictiva del riesgo cardiovascular (RCV)<sup>2</sup>.

La enfermedad renal crónica (ERC) suele asociarse a la ECV e incrementa de modo considerable el riesgo del paciente. Recientes estudios han demostrado que incluso leves deterioros de la función renal tienen relación con este riesgo elevado<sup>3</sup>, lo que está llevando a considerar los marcadores de función renal como verdaderos centinelas del RCV.

El mejor indicador de la función renal es la tasa de filtrado glomerular (TFG), aunque por las dificultades de su medida en la práctica diaria se utiliza la creatinina sérica o sus ecuaciones derivadas para estimar el filtrado (FGe). Estas estimaciones presentan limitaciones<sup>4</sup>, lo que hace difícil la detección de la enfermedad renal en fases iniciales.

La cistatina C (CC) es una proteína no glucosilada de bajo peso molecular (13 kDa) de la familia de los inhibidores de cisteinproteasas, que se aproxima mucho a lo considerado como marcador ideal de función renal<sup>5</sup>, por lo que es más sensible que la creatinina para detectar leves descensos de la TFG y podría ser útil para el diagnóstico precoz de ERC y como predictor del RCV.

Diversas publicaciones ya han demostrado su valor predictivo del RCV en el anciano<sup>6,7</sup>; sin embargo, pocos estudios aportan información de esta prueba en población más joven y, sobre todo, en población general, lo que sería fundamental para mejorar su interpretación y poder aplicarla en la práctica clínica.

#### Objetivos

Determinar la prevalencia de CC elevada y conocer su asociación con factores de riesgo y ECV en población general.

#### MÉTODOS

##### Pacientes

Estudio epidemiológico descriptivo transversal con selección por muestreo aleatorio simple en población general mayor de 49 años ( $n = 76.660$ ), obtenida de la base de tarjeta sanitaria individual y residente en la ciudad de Oviedo.

Los pacientes analizados proceden de un estudio anterior diseñado para conocer la prevalencia de enfermedad arterial periférica en población general que, asumiendo una prevalencia del 12%, un error alfa de 0,05 y una precisión deseada de 0,03, se seleccionó a 415 individuos. Todos los pacientes dieron su consentimiento al inicio del estudio. Se excluyó a los enfermos terminales e inmovilizados. Se consideraron pérdidas y no fueron sustituidos los fallecidos, los desplazados y los que no desearon participar en el estudio. De estos individuos, se conservó la muestra de suero congelada a  $-70^{\circ}\text{C}$  de 359 de ellos.

Para el cálculo del tamaño mínimo muestral, al no disponer de estudios previos de CC elevada en población general, tomamos como referencia la prevalencia de ERC, pues estimamos que, como mínimo, los pacientes con esta enfermedad deberían presentar elevaciones de CC, que es un parámetro muy sensible para detectar ERC. En nuestro medio la prevalencia es del 11%<sup>8</sup>, con lo que se obtuvo un tamaño mínimo muestral de 306 pacientes (error alfa, 0,05, y precisión deseada, 0,03). El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica.

##### Medidas

Se elaboró un protocolo de recogida de datos demográficos (edad, sexo), clínicos (peso, talla, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica), factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, dislipemia, hipertensión arterial [HTA], diabetes, obesidad) y afecciones cardiovas-

culares (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica). Se recogieron los datos sobre tratamientos utilizados para la HTA, hiperlipemia, diabetes o anticoagulación/antiagregación.

Se realizó a todos los sujetos una analítica completa que incluyó: hemograma, fibrinógeno, glucosa, creatinina, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, ácido úrico, lipoproteína (a), hemoglobina A<sub>1c</sub>, homocisteína, proteína C reactiva, CC y, en muestra de orina aislada, se calculó el índice albúmina/creatinina. La muestra fue procesada el mismo día de la extracción, salvo para la CC y la homocisteína que se determinaron a partir de alícuotas conservadas a -70 °C. Para su procesamiento se siguieron las recomendaciones del fabricante. La CC se determinó utilizando un método inmunofluorimétrico (N Latex cystatin C, Dade Behring), con un coeficiente de variación intraensayo del 2-2,8% e interensayo del 2,3-3,1% y cuyo intervalo de normalidad para adultos es 0,51-0,95 mg/l<sup>2</sup>; la creatinina, con un método cinético (Roche-modular); la PCR, mediante turbidimetría (Roche-modular), y la homocisteína, por quimioluminiscencia (Advia-Centauro).

#### Definición de variables

Se consideró CC elevada cuando superaba el límite superior del intervalo de normalidad recomendado para la técnica (> 0,95 mg/l)<sup>2</sup>.

Para la estimación de la función renal (FGe), se empleó la ecuación MDRD abreviada, siguiendo los criterios de las guías K/DOQI 2002<sup>10</sup>.

Se consideró HTA cuando las cifras de presión arterial sistólica fueron  $\geq 140$  mmHg y/o las de presión arterial diastólica,  $\geq 90$  mmHg, en tres visitas separadas, en al menos dos ocasiones o bien en individuos que ya estaban recibiendo tratamiento dietético o farmacológico antihipertensivo. Se consideró diabéticos a los sujetos con cifras de glucemia basal > 126 mg/dl en dos ocasiones, o bien con el test de tolerancia oral a la glucosa > 200 mg/dl a las 2 h, al igual que aquellos que ya recibían tratamiento antidiabético bien con insulina o bien con antidiabéticos orales. Se consideró fumador a toda persona que hubiera consumido tabaco durante el último mes y ex fumador, aquel que, habiendo sido fumador, no había fumado en el último año; hipercolesterolémico si presentaba cifras de colesterol total > 240 mg/dl en dos ocasiones separadas por un intervalo mayor de 3 semanas, al igual que para la hipertrigliceridemia, por cifras de triglicéridos > 200 mg/dl en dos ocasiones o aquellos que ya recibían tratamiento hipolipemiente. Se consideró que había microalbuminuria cuando el índice albúmina/creatinina era de 30-300 mg/g.

Se consideró obesidad si el índice de masa corporal (peso en kilogramos dividido por la estatura en metros al cuadrado) fue  $\geq 30$ .

En cuanto a la comorbilidad cardiovascular se incluyeron: cardiopatía isquémica (angina e infarto agudo de miocardio), insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica, si estaban documentadas por ingreso hospitalario o estudio especializado.

#### Estadística

Se calculó la prevalencia de individuos con CC elevada en población general, con su intervalo de confianza (IC) del 95%. Para conocer la asociación entre la CC y los distintos parámetros, se utilizó el *T-test* para muestras independientes y el análisis ANOVA para la comparación de medias entre variables cuantitativas y la prueba de la  $\chi^2$  (o test exacto de Fisher) para las variables cualitativas y para estudiar las diferencias entre los distintos cuartiles de CC. Se realizó análisis de regresión logística para conocer los parámetros que se asociaban de manera independiente a elevaciones de CC. Se incluyeron las variables significativas en el análisis univariante.

Los resultados se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o en porcentajes. Para todos los cálculos se consideró una significación estadística de  $p < 0,05$ . El tratamiento estadístico se realizó con el programa SPSS (versión 12.0).

#### RESULTADOS

Se realizó determinación de CC a 359 pacientes (el 63,5%, mujeres; media de edad,  $64 \pm 9,83$  años; intervalo, 50-98). Se comprobó que este grupo no difería significativamente en características demográficas ni en factores de riesgo vascular del grupo inicialmente seleccionado de manera aleatoria.

Las características demográficas, clínicas y analíticas del grupo estudiado se presentan en la tabla 1.

La prevalencia de CC elevada en la población fue del 17,3% (IC del 95%, 13,4%-21,2%), con valores medios de  $0,81 \pm 0,21$  mg/l (en mujeres,  $0,8 \pm 0,17$  mg/l, y en varones,  $0,84 \pm 0,25$ , sin diferencias significativas entre sexos). En la figura 1 se muestra la distribución de los valores de CC en la población estudiada.

La prevalencia de CC elevada se incrementaba con la edad. Sólo presentaron elevación el 5,5% de los más jóvenes (grupo de 50-60 años), el 15% de los de 61-70 años, el 32% de los de 71-80 años y el 61,3% de los mayores de 80 años. La prevalencia en la elevación fue muy similar en ambos sexos hasta los 70 años, edad a partir de la cual los varones comienzan a mostrar una mayor prevalencia de CC

**TABLA 1. Características demográficas, clínicas y analíticas de la población general mayor de 49 años estudiada (n = 359)**

Variable	Resultado
<b>Datos demográficos</b>	
Mujeres	63,5
Edad, años	64 ± 9,8
Índice de masa corporal	27,8 ± 4,6
<b>Datos clínicos</b>	
Presión arterial sistólica (mmHg)	140 ± 19
Presión arterial diastólica (mmHg)	81 ± 9
Colesterol total (mg/dl)	222 ± 39
cLDL (mg/dl)	138 ± 34
cHDL (mg/dl)	62 ± 16
Creatinina (mg/dl)	1,02 ± 0,19
FGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	67 ± 11
Cistatina C (mg/l)	0,81 ± 0,21
Tabaquismo	17,1
Diabetes	7,5
Hipertensión	32,9
Hipercolesterolemia	27,6
Comorbilidad cardiovascular*	13,1
Algún tipo de tratamiento <sup>†</sup>	44,2
<b>Tratamiento con</b>	
Antihipertensivos en monoterapia	21
Antihipertensivos combinados	11
Fibratos	2,9
Estatinas	9,4
Antidiabéticos orales	4,5
Insulinas	1,6
Antiagregantes	15,2

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; FGe: filtrado glomerular estimado por la ecuación MDRD abreviada.

\*Comorbilidad cardiovascular: concomitancia de uno o más de los siguientes: cardiopatía isquémica (angina e infarto agudo de miocardio), accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y arteriopatía periférica.

<sup>†</sup>Pacientes que al menos tienen algún antihipertensivo, antihiperlipemiente, anti-diabético o anticoagulante/antiagregante.

Los datos expresan porcentaje o media ± desviación estándar.

elevada con respecto a las mujeres. Los resultados se muestran en la figura 2.

En todos los pacientes de mediana edad con CC elevada, se encontró algún factor de RCV clásico: HTA (55%), diabetes (33%) y tabaquismo (44%).

Encontramos asociación entre elevaciones de CC y presencia de HTA ( $p = 0,004$ ), cardiopatía isquémica ( $p = 0,013$ ) e insuficiencia cardíaca ( $p = 0,007$ ), así como con múltiples parámetros relacionados con el RCV. Las elevaciones de CC se asociaron a más factores de RCV que los descensos del FGe mediante la ecuación MDRD (tabla 2).

Al clasificar por cuartiles de CC, se verificó una relación significativa en el incremento de las concentraciones de proteína C reactiva, fibrinógeno, microalbuminuria y descensos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y FGe según se incrementaban los valores de CC (tabla 3).

En el análisis de regresión logística, se obtuvo que los principales factores relacionados de modo independiente con elevaciones de CC fueron la diabetes (*odds ratio* [OR] = 5,37), el sexo masculino (OR = 4,91) y los descensos del FGe (OR = 0,83) (tabla 4).

## DISCUSIÓN

Presentamos el primer estudio realizado en nuestro país que determina la prevalencia de CC elevada y su relación con factores de RCV en población general. Hasta ahora se había estudiado en poblaciones concretas, como ancianos<sup>11</sup>, enfermos renales<sup>12</sup> o hipertensos<sup>13</sup>, y no ha sido hasta recientemente cuando han aparecido las primeras publicaciones en población general. Köttgen et al<sup>14</sup>, en el NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), encontraron una prevalencia de CC elevada del 9,6% en población general utilizando el mismo método de medida pero aplicando como límite superior de normalidad el percentil 99 (1,12 mg/l). Posteriormente, Parikh et al<sup>15</sup>, en el estudio Framingham Offspring sobre una población de características muy similares a la nuestra, encontraron una prevalencia de CC elevada del 22% utilizando el percentil 95 (1,07 mg/dl).

Las diferencias en prevalencia encontradas pueden ser debidas a la población incluida en cada estudio, diferentes límites de normalidad o diferen-

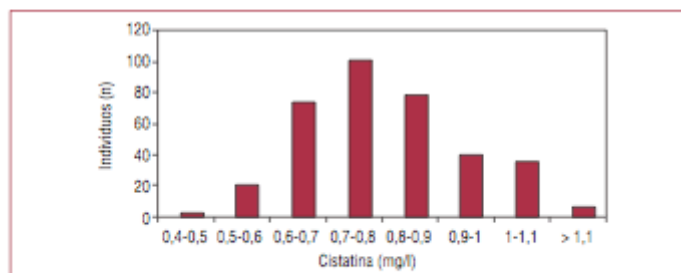


Fig. 1. Distribución de los valores de cistatina C en nuestra población.



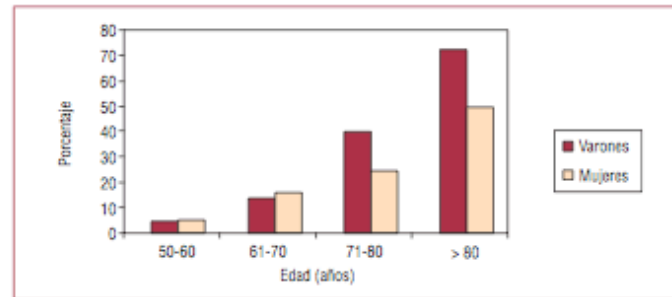


Fig. 2. Prevalencia de cistatina C elevada según edad y sexo.

TABLA 2. Relación de cistatina C elevada y filtrado glomerular estimado descendido con diversos factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en población general

Factores de riesgo cardiovascular	Cistatina elevada (> 0,95 mg/l) (n = 62)	Cistatina normal (n = 297)	p	FGe < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (n = 95)	FGe > 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (n = 294)	p
Edad (años)	73 ± 10	62 ± 9	< 0,0001	69 ± 9	62 ± 9	< 0,0001
Mujeres	35 (56)	193 (65)	NS	76 (80)	152 (58)	< 0,0001
IMC	29 ± 5	28 ± 5	NS	28 ± 4	28 ± 5	NS
Fumadores	9 (15)	52 (17)	NS	7 (7,4)	54 (20)	0,004
PAS (mmHg)	150 ± 23	138 ± 18	< 0,0001	145 ± 23	138 ± 18	0,002
HbA <sub>1c</sub> (%)	5,5 ± 1	5,2 ± 0,8	0,031	5,3 ± 0,9	5,2 ± 0,8	NS
Colesterol total (mg/dl)	219 ± 40	222 ± 39	NS	226 ± 38	220 ± 39	NS
cLDL (mg/dl)	135 ± 33	139 ± 34	NS	139 ± 31	138 ± 35	NS
chDL (mg/dl)	58 ± 17	63 ± 16	0,021	61 ± 17	62 ± 16	NS
Triglicéridos (mg/dl)	127 ± 51	108 ± 61	0,019	129 ± 64	104 ± 57	0,001
Creatinina (mg/dl)	1,22 ± 0,26	0,98 ± 0,13	< 0,0001	1,17 ± 0,22	0,97 ± 0,13	< 0,0001
Homocisteína (μmol/l)	17 ± 5	12 ± 5	< 0,0001	15 ± 5	13 ± 5	< 0,0001
Proteína C reactiva (mg/dl)	0,96 ± 1,9	0,33 ± 0,45	0,015	0,63 ± 1,52	0,38 ± 0,59	NS
Fibrinógeno (mg/dl)	420 ± 132	369 ± 77	0,006	387 ± 117	374 ± 78	NS
Microalbuminuria*	11 (18)	20 (7)	0,005	10 (10)	21 (8)	NS
Enfermedad cardiovascular*						
Cardiopatía isquémica	9 (14,5)	15 (5)	0,013	10 (10,5)	14 (5,3)	NS
Insuficiencia cardíaca	3 (4,8)	2 (0,7)	0,038	3 (3,2)	2 (1,5)	NS
Accidente cerebrovascular	1 (1,6)	6 (2)	NS	3 (3)	4 (1,5)	NS
Arteriopatía periférica	4 (6,5)	6 (2)	0,054	4 (4,2)	6 (2,3)	NS

cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; chDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; FGe: filtrado glomerular estimado; HbA<sub>1c</sub>: glucosilhemoglobina; IMC: índice de masa corporal; NS: sin diferencias significativas; PAS: presión arterial sistólica.

\*Se empleó la prueba de la  $\chi^2$  (o el test exacto de Fisher).

Mediante análisis ANOVA se observaron diferencias significativas según valores de cistatina C elevada o normal para la insuficiencia cardíaca y la arteriopatía periférica ( $p = 0,007$  y  $p = 0,003$ , respectivamente).

Los resultados expresan n (%) o media ± desviación estándar.

cias en las calibraciones, lo que hace difícil la comparación entre estudios.

Nuestros datos son más parecidos a los presentados por Parikh et al y son coherentes con las estimaciones de prevalencia de ERC en nuestro medio, que oscilan entre el 7,5 y el 17,8% según el método empleado para estimar la función renal<sup>8,16</sup>.

Otros autores<sup>17</sup> ya han descrito el aumento de la CC con la edad y se atribuye al deterioro de la función renal con el envejecimiento, aunque la falta de medidas directas del FG en este y otros estudios nos impide conocer con exactitud esta relación. Es conocido que la prevalencia de ERC aumenta de

modo considerable a partir de los 70 años y es a esta edad justamente cuando comienzan a incrementarse de modo considerable las concentraciones de CC en este y otros estudios<sup>17</sup>.

También es coincidente que los varones ancianos presentan cifras más elevadas de CC que las mujeres; sin embargo, en los pacientes más jóvenes nosotros encontramos cifras similares en ambos sexos.

Los pacientes con los clásicos factores de RCV presentan altas tasas de CC elevada, en que destacan los pacientes con microalbuminuria (35%), que es bien reconocida como un factor independiente de RCV y mortalidad. Contrariamente a

TABLA 3. Diferencias en los parámetros cuantitativos, según cuartiles de cistatina C

Cuartiles de cistatina C	I (< 0,69 mg/l) (n = 90)	II (0,7-0,78 mg/l) (n = 91)	III (0,79-0,89 mg/l) (n = 90)	IV (> 0,9 mg/l) (n = 88)	p
Edad (años)	60 ± 8	61 ± 8	64 ± 9	71 ± 10	< 0,0001
Índice de masa corporal	27 ± 4	27 ± 3	28 ± 5	29 ± 5	0,070
Presión arterial sistólica (mmHg)	138 ± 16	138 ± 16	139 ± 21	146 ± 23	0,014
Presión arterial diastólica (mmHg)	82 ± 9	81 ± 9	81 ± 9	82 ± 11	0,926
cLDL (mg/dl)	138 ± 35	139 ± 32	140 ± 34	135 ± 34	0,776
chDL (mg/dl)	64 ± 14	63 ± 18	63 ± 16	57 ± 16	0,016
Homocisteína (μmol/l)	11 ± 3	13 ± 4	14 ± 6	17 ± 5	< 0,0001
Proteína C reactiva (mg/dl)	0,25 ± 0,43	0,28 ± 0,4	0,47 ± 0,5	0,8 ± 1,67	< 0,0001
Fibrinógeno (mg/dl)	358 ± 73	359 ± 78	387 ± 74	408 ± 120	< 0,0001
Microalbuminuria (mg/g)	8 ± 14	11 ± 32	12 ± 34	38 ± 144	0,028
FGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	73 ± 10	68 ± 8	66 ± 10	58 ± 11	< 0,0001

chDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; FGe: filtrado glomerular estimado por la ecuación MDRD. Los datos expresan media ± desviación estándar.

TABLA 4. Variables relacionadas de modo independiente con elevaciones de cistatina C (&gt; 0,95 mg/l), obtenidas por modelo de regresión logística

Variables en la ecuación	OR	IC del 95%	p
Diabetes	5,373	1,41-20,51	0,014
Varones	4,906	1,01-11,59	0,008
FGe	0,825	0,777-0,876	< 0,001
Homocisteína	1,106	1,031-1,184	0,005
Presión arterial sistólica	1,033	1,012-1,053	0,002
Fibrinógeno	1,008	1,004-1,019	0,001

FGe: filtrado glomerular estimado mediante la ecuación MDRD abreviada; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

otros estudios<sup>18</sup>, en nuestra población fumadora no se observaron cifras más elevadas de CC, y el FGe descendido se asoció con el menor hábito tabáquico. Sin embargo, esta asociación desapareció al ajustar por ECV y se puede explicar porque los cardiopatas suelen fumar menos y tienen normalmente menor FGe.

Los pacientes con ECV establecida fueron los que presentaron la mayor prevalencia de CC elevada y, como es bien sabido, estos pacientes son los de máximo riesgo de sufrir nuevos eventos cardiovasculares. Esta asociación ya ha sido demostrada en múltiples estudios y se ha atribuido a la relación entre CC y ERC, pero recientes publicaciones constatan que elevaciones de CC incrementan la prevalencia de ECV incluso en pacientes sin ERC, lo que lleva a considerar la CC como mejor biomarcador de RCV que el FGe<sup>15,19</sup>. Un reciente estudio realizado en nuestro país en pacientes con síndrome coronario agudo demostró que los pacientes con cifras más elevadas de CC presentaron peor pronóstico cardiovascular, incluso en el grupo de pacientes con FGe normal, lo que podría tener implicaciones en la estratificación del riesgo de este grupo de pacientes<sup>20</sup>.

Shlipak et al<sup>6</sup> ya habían descrito la relación de CC con parámetros proinflamatorios, como la PCR o el fibrinógeno, en ancianos. En nuestro estudio, confirmamos que esa estrecha asociación se mantiene en población general más joven, y que es gradual y progresiva conforme se van incrementando los niveles de la prueba.

En el estudio MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), Keller et al<sup>21</sup> reafirman estos datos y muestran que la CC tiene relación con una amplia batería de marcadores inflamatorios y procoagulantes en todos los aspectos de la función renal, mientras que el FGe sólo lo hacía con descensos < 60 ml/min.

Una explicación a este hecho podría ser que la TFG está asociada linealmente con la inflamación y al ser la CC un marcador más sensible de la TFG, mostraría mejor asociación con estas moléculas. Otra explicación podría ser que la CC se asocia a inflamación independientemente de la función renal como han sugerido algunos autores<sup>18,21</sup>, aunque la mayoría está de acuerdo, incluidos 2 metaanálisis<sup>5,22</sup>, en que la CC es un marcador muy sensible de leves descensos de la función renal.

En nuestra población los pacientes con CC elevada presentaron asociación con más factores de RCV que los que tenían descendido el FGe y se comprobó que los incrementos de PCR y fibrinógeno y los descensos de chDL sólo se asociaron a CC elevada y no al FGe disminuido.

Los factores que se asociaron de manera independiente con elevaciones de CC en la población general fueron la diabetes, el sexo masculino y el FGe disminuido. En población general americana Köttgen et al<sup>14</sup> encontraron la misma asociación con la diabetes en el grupo de pacientes de 50-60 años, edades en la que la incidencia de ERC comienza a aumentar y es esta enfermedad metabólica el clásico exponente de una precoz y silente enfermedad renal que confiere elevado RCV. En pa-

cientes mayores de 60 años fue la proteína C reactiva elevada y la edad avanzada, junto con otros factores que acompañan al envejecimiento, los más relacionados con elevaciones de CC.

Rodilla et al<sup>13</sup>, en pacientes hipertensos de nuestro medio, encontraron la misma asociación con la proteína C reactiva, pero el factor que más se relacionó con la CC fue el FGe.

La explicación de por qué las elevaciones de CC se asocian primero a diabetes que a descensos de FGe podríamos encontrarla en el hecho de que las elevaciones de CC ocurren con leves descensos de la TFG (entre 70 y 80 ml/min)<sup>23</sup>, mientras que el FGe disminuido sólo se considera cuando es < 60 ml/min, con lo que podrían ser los diabéticos los primeros en presentar esa leve alteración renal detectada por la CC, sin todavía presentar FGe disminuido.

Recientes estudios han mostrado que la CC se asocia a síndrome metabólico<sup>24</sup> y puede predecir el desarrollo de HTA en población general sin enfermedad renal o cardiovascular previa<sup>25</sup>, prediabetes<sup>26</sup> y nefropatía diabética<sup>27</sup>, por ello esta prueba supera a la microalbuminuria como predictor de esta enfermedad por su estimación más exacta en los cambios de FG.

Con estos antecedentes, podemos sospechar que la CC podría identificar en población general de manera precoz a los pacientes con leve daño vascular, situación que en muchas ocasiones precede a enfermedades como la diabetes y la HTA, cuya identificación sería de gran utilidad para establecer medidas adecuadas de actuación y, sobre todo, de prevención.

Parece ser que los pacientes más beneficiados por esta prueba serían los ancianos, las mujeres y los diabéticos con función renal normal, en los que ni la creatinina ni las fórmulas o la microalbuminuria muestran siempre alteración y sólo la elevación de CC podría alertarnos del aumento del riesgo vascular en estos pacientes.

Nuestro estudio presenta limitaciones. Por un lado, debido al diseño epidemiológico descriptivo transversal del estudio, sólo podemos generar hipótesis sobre la posible utilidad y las ventajas que ofrecería la CC, pero no podemos demostrarlo, puesto que el diseño del estudio fue realizado para conocer la prevalencia de CC elevada, pero no para conocer la asociación con los distintos factores de RCV. Serían necesarios estudios prospectivos y diseñados para conocer la verdadera causa de la asociación de la CC con las ECV.

El estudio se centró en población general mayor de 49 años, debido a que es el grupo de mayor riesgo de enfermedad renal-vascular, y donde era esperable la obtención de una mayor rentabilidad diagnóstica, por lo que los resultados son extrapolables solamente a este grupo de población. La falta de estandariza-

ción de los métodos de creatinina y CC es otra dificultad para poder extrapolar nuestros resultados. Disponer de una sola medida de FGe y de microalbuminuria podría suponer algún sesgo en la clasificación de los pacientes, pero creemos que el elevado número de individuos incluidos en el estudio podría amortiguar estos posibles errores que no influirían en modo sustancial en los resultados finales. La CC puede estar influida por algunas situaciones, como las enfermedades tiroideas o el uso de corticoides<sup>17</sup>, que no hemos descartado en nuestro estudio, aunque por la baja prevalencia que presentan estas situaciones en la población general, en nuestra opinión, tampoco deberían alterar de modo significativo los resultados finales.

## CONCLUSIONES

En nuestro medio encontramos una gran prevalencia de individuos con CC elevada, que tiene relación con los clásicos factores de RCV, como la diabetes, la ERC y la HTA, y con marcadores de RCV emergentes, como la proteína C reactiva, la homocisteína y el fibrinógeno. Si se confirma su asociación con la ECV en otros estudios, esta prueba podría convertirse en una herramienta útil para el cribado de enfermedades vasculares, lo que permitiría un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado, lo que supondría una mejora considerable en el manejo de estas enfermedades y una disminución de su morbimortalidad.

Son necesarias más investigaciones en población general para confirmar estos datos y aportar información sobre las posibles ventajas de la determinación de CC frente a otras pruebas.

## AGRADECIMIENTOS

Quisiéramos mostrar nuestro sincero agradecimiento por su asesoramiento metodológico y el tratamiento estadístico realizado de modo riguroso a los Dres. Vicente García (Gerencia de Atención Primaria, Área Sanitaria V de Gijón) y Pablo Herrero (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
2. Gómez M, Valle V, Arós F, Sanz G, Sala J, Fiol M, et al. LDL oxidada, lipoproteína (a) y otros factores de riesgo emergentes en el infarto agudo de miocardio (Estudio FORTIAM). *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:373-82.
3. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;108:2154-69.

4. Stevens LA, Levey AS. Clinical implications for estimating equations for glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2004;141:959-61.
5. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:221-6.
6. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fied LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2006;145:237-46.
7. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005;352:2049-60.
8. Otero A, Gayoso P, García F, De Francisco AL; on behalf of the EPIRCE study group. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int.* 2005;99:S16-9.
9. Uhlmann EJ, Hock KG, Issitt C, Sneringer MR, Cervelli DR, Gorman RT, et al. Reference intervals for plasma cystatin C in healthy volunteers and renal patients, as measured by the Dade Behring BN II system, and correlation with creatinine. *Clin Chem.* 2001;47:2031-3.
10. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:S1-266.
11. Méndez Bailón M, Romero Román C, Conthe Gutiérrez P, Audibert Mena L. Determinación de cistatina C en pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc).* 2002;127:636-41.
12. Martín MV, Barroso S, Herraiz O, De Sande F. Cistatina C como estimador de la función renal en estadios avanzados de enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2006;26:433-8.
13. Rodilla E, Costa JA, Lahiguera FP, González C, Miralles A, Pascual JM. Relación de la Cistatina C con otros parámetros de riesgo vascular en pacientes con hipertensión arterial. *Med Clin (Barc).* 2008;130:1-5.
14. Köttgen A, Selvin E, Stevens LA, Levey AS, Lente VF, Coresh J. Serum cystatin C in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis.* 2008;51:385-94.
15. Parikh N, Hwang SJ, Yang Q, Larson M, Guo CY, Robins S, et al. Clinical correlates and heritability of cystatin C (from the Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol.* 2008;102:1194-8.
16. Soriano Cabrera S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2004;24:27-34.
17. Robles NR, Barroso S, Ruiz-Calero R. Papel de la cistatina C en la valoración de la función renal y su relación con el riesgo cardiovascular. *Hipertensión.* 2007;24:201-8.
18. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004;65:1416-21.
19. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events and incident heart failure among persons with coronary heart disease. *Circulation.* 2007;115:173-9.
20. García Acuña JM, González-Babarro E, Grigorian Shamagian L, Peña-Gil C, Vidal Pérez R, López-Lago AM, et al. La cistatina C aporta más información que otros parámetros de función renal en la estratificación del riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:510-9.
21. Keller C, Katz R, Cushman M, Fried L, Shlipak M. Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: A cross-sectional analysis from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *BMC Nephrol.* 2008;9:9.
22. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int.* 2009;75:652-60.
23. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin-C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children. A meta-analysis. *Clinical Biochemistry.* 2007;40:383-91.
24. Servais A, Giral P, Bernard M, Bruckert E, Deray G, Isnard Bagnis C. Is serum cystatin C a reliable marker for metabolic syndrome? *Am J Med.* 2008;121:426-32.
25. Kestenbaum B, Rudser KD, Boer IH, Peralta CA, Fried LF, Shlipak MG, et al. Differences in kidney function and incident hypertension: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ann Intern Med.* 2008;148:501-8.
26. Donahue RP, Stranges S, Rejman K, Rafelson LB, Dmochowski J, Trevisan M. Elevated cystatin C concentration and progression to prediabetes: the Western New York study. *Diabetes Care.* 2007;30:1724-9.
27. Perkins BA, Krolewski AS. Early Nephropathy in type 1 diabetes: A new perspective on who will and who will not progress. *Curr Diab Rep.* 2005;5:455-563.