



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO DE MEDICINA

***EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN UNA COHORTE
DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA EN UN
PERIODO DE 12 MESES.***

*Evolution of renal function in a cohort of patients with heart failure in a
period of 12 months.*

Autor/es

Judith Espinosa Rueda

Director/es

Beatriz Amores y Vanesa Garcés.

FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA

2018

ÍNDICE.

I. ABSTRACT/RESUMEN	2
II. INTRODUCCIÓN.	4
III. PALABRAS CLAVE.	5
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	5
Población en estudio	5
<i>Criterios de inclusión.</i>	6
<i>Criterios de exclusión.</i>	6
DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA.....	6
<i>Ecocardiografía.</i>	6
<i>Variables recogidas.</i>	7
<i>Estimación de la función de filtrado glomerular (TFGe)</i>	8
<i>Clasificaciones de otras variables.</i>	9
Plan de Análisis Estadístico.	11
V. RESULTADOS.	11
Población a estudio	11
<i>Datos demográficos.</i>	11
<i>Datos Antropométricos.</i>	12
<i>Antecedentes patológicos (comorbilidades y factores de riesgo).</i>	13
<i>Datos analíticos.</i>	13
<i>Datos ecocardiográficos.</i>	14
<i>Datos de Insuficiencia cardiaca e Insuficiencia renal.</i>	15
<i>Tratamiento farmacológico.</i>	17
Evolución de la función renal al año.	18
<i>Estudio de Reingreso.</i>	20
<i>Análisis de la supervivencia (mortalidad).</i>	22
VI. DISCUSIÓN.	23
Predictores de empeoramiento de la función renal.	25
<i>Fórmula utilizada para calcular el filtrado renal glomerular</i>	25
<i>Biomarcadores.</i>	28
Valor pronóstico del empeoramiento de la función renal.....	30
<i>Evolución de la función renal al año.</i>	30
<i>Reingreso, supervivencia y mortalidad.</i>	31
<i>Conclusiones.</i>	32
VII. BIBLIOGRAFÍA.	33

I. ABSTRACT/RESUMEN

La insuficiencia cardíaca en nuestro medio supone una causa frecuente de hospitalización, que se asocia en muchas ocasiones con un empeoramiento de la función renal, el denominado Síndrome Cardiorrenal, lo que a su vez conlleva un aumento en el número de reingresos y de mortalidad. El objetivo de nuestro estudio fue analizar a partir de una cohorte de 270 pacientes procedentes de la planta de Medicina Interna del HCU de Zaragoza con diagnóstico ya establecido de IC, el deterioro de su función renal mediante un seguimiento en consultas durante un año así como dilucidar los mejores métodos para pronosticar de manera precoz esta disminución de la FR. Para ello, se emplearon distintas fórmulas de cálculo del FRG tomando en todo momento como punto de corte un $FRG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. En cuanto a los marcadores biológicos, se estipuló el punto de corte recomendado actualmente por las Guías de Práctica Clínica actuales; así como para el resto de los parámetros analíticos.

A pesar de encontrarnos con una población con muchas comorbilidades de base, pudimos constatar que aquellos pacientes con descenso del FRG, eran un subgrupo significativamente más envejecido y con mayor proporción de tabaquismo, HTA, anemia, DM 2 y de hiperpotasemia e hiperuricemia.

A la hora de detectar el deterioro del FRG, observamos como CKD-EPI posee más sensibilidad que MDRD (que tendía a una infraestimación de la función renal). Además, se apreció como la ecuación CKD-EPI con Cistatina C poseía incluso mayor poder de discriminación que las anteriores a la hora de estratificar el grado de deterioro renal ya que estimaba mayores porcentajes de reingreso y éxitus en aquellos pacientes con FRG disminuido. Este parámetro junto con el biomarcador cardíaco NT-proBNP fueron significativamente mayores en los pacientes con IR; así como en aquellos que más tarde sufrieron reingreso y/o éxitus en menos de un año. Por ello, los resultados de este estudio perfilan a ambos parámetros como marcadores más precisos a la hora de predecir la pérdida de la función renal.

Finalmente, concluimos que debido a lo importante que es evitar la progresión de la enfermedad renal, especialmente en aquella población con patología cardiovascular de base; debemos lograr un diagnóstico y manejo precoces del deterioro de la función renal, mediante el empleo de las ecuaciones y biomarcadores más adecuados.

Abstract.

Heart failure in our environment is a frequent cause of hospitalization, which is often associated with a worsening of renal function, the so-called cardiorenal syndrome, which in turn leads to an increase in the number of readmissions and mortality. The aim of our study was to analyze a sample of 270 patients from the Internal Medicine facility of the HCU of Zaragoza with already established diagnosis of HF, the deterioration of their renal function through follow-up in consultations for a year as well as elucidate the best methods to predict early this decrease in RF. In order to do this, different formulas for calculating the GFR were used, taking at all times as a cut-off point an GFR $<60\text{ml} / \text{min} / 1.73\text{m}^2$. Regarding biological markers, the cut-off point was the one recommended by the current Clinical Practice Guidelines; as well as for the rest of the analytical parameters.

Despite finding a population with many underlying comorbidities, we were able to confirm that those patients with GFR descent were a significantly aged group with a higher proportion of smoking, hypertension, anemia, DM 2 and hyperkalemia and hyperuricemia. When detecting the deterioration of GFR, we observed how CKD-EPI has more sensitivity than MDRD (which tended to underestimate renal function). Furthermore, it was appreciated the CKD-EPI equation with Cystatin C had even greater discriminating power than the previous ones when we were stratifying the degree of renal deterioration due to it estimated higher rates of re-entry and death in those patients with a decreased in the renal function. This parameter and the cardiac biomarker NT-proBNP were significantly higher in patients with renal insufficiency; as well as those who later suffered re-entry or death in less than a year. Therefore, the results of this study profile both parameters as more accurate markers for the predicting the loss of renal function.

Finally, we conclude that due to the importance of preventing the progression of kidney disease, especially in that population with cardiovascular disease; we must achieve an early diagnosis and management of the deterioration of renal function, by using the most appropriate equations and biomarkers.

II. INTRODUCCIÓN.

En el escenario actual, la insuficiencia cardiaca supone una enfermedad con alta prevalencia, que en los países desarrollados llega a ser hasta de un 2%; algo que aumenta si hablamos de pacientes mayores de 75 años, donde llega a superar el 8%. Además, se calcula que en España la prevalencia global es incluso superior: se estima en torno al 6,8% (elevándose en mayores de 75 años hasta un 16,1%). No obstante, la ausencia de suficientes estudios con metodología adecuada en España no asegura estas cifras como seguras. Además, el impacto sanitario que supone resulta innegable pues es la causa en un 3-5% de los ingresos hospitalarios en nuestro país, llegando a ser la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años. ⁽¹⁾

En cuanto a la ERC, la incidencia en nuestro país es de hasta un 40% en mayores de 80 años; con una mortalidad del 8%. Cabe destacar que la prevalencia de esta enfermedad ha crecido en un 20% en la última década en España; debido en gran manera al envejecimiento progresivo de nuestra población. ⁽²⁾

Esto ha provocado que hoy día, está adquiriendo cada vez más importancia (tanto social como económica) la insuficiencia cardíaca asociada con insuficiencia renal o fracaso renal agudo; por lo que cada vez se hace más apremiante el conocer y controlar de manera adecuada la fisiopatología del llamado Síndrome Cardiorrenal; habiendo sido demostrada ampliamente que la existencia de esta afección, supone un factor frecuentemente asociado a una mayor comorbilidad, así como a un mayor número de reingresos y fallecimientos. ⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾

El síndrome Cardiorrenal (SCR) ha sido definido como la disfunción simultánea del corazón y los riñones. Dividiéndose a su vez (según el órgano donde se ha originado la lesión inicial) en 5 tipos: ⁽⁴⁾

- I. SCR I: se produce cuando un empeoramiento agudo de la función cardíaca produce a su vez una disfunción renal. Entre el 27 y el 40% de los pacientes ingresados por IC sin descompensación desarrollan una IRA.
- II. SCR II: este tipo engloba aquellos casos en los que la IC crónica conducen a una lesión renal (se ha documentado en hasta un 63% de los pacientes hospitalizados con IC congestiva).
- III. SCR III: en este caso, es un empeoramiento agudo de la función renal lo que determina una disfunción cardíaca.
- IV. SCR IV: este subtipo se refiere a aquella enfermedad renal crónica que condiciona patología cardíaca.

- V. SCR V: por último, en este subgrupo, no existe una disfunción primaria cardíaca o renal, sino que coexiste una lesión en ambos órganos produciendo su deterioro simultáneo. Sería el caso de pacientes afectados de sepsis, amiloidosis, etc.,

En este estudio en particular, nos encontraríamos ante un Síndrome Cardiorrenal tipo 2, que se define como una IC crónica que, debido a los mecanismos compensadores que el organismo pone en marcha, causan un deterioro progresivo y, llegado a cierto punto, incluso irreversible de la función renal. ⁽⁴⁾

Considerando la importancia de este hecho, el objetivo del estudio fue el de determinar factores relacionados con el deterioro de la función renal en una cohorte de pacientes con IC, realizando a su vez un estudio pronóstico de los posibles ingresos o éxitus dependiendo de la FRG. Además de dilucidar el papel clave que pueden ejercer los posibles marcadores renales cuyo uso no se encuentra aún estandarizado; así como las ecuaciones que tampoco se hayan aun protocolizadas y de las que hablaremos más adelante; en el diagnóstico precoz del fracaso renal, asegurando así una intervención terapéutica eficaz.

III. PALABRAS CLAVE.

Insuficiencia cardíaca. Función renal. Filtrado glomerular. Pronóstico. Marcador renal. Creatinina. Cistatina C.

Key words: *heart failure. Renal function. Glomerular filtration. Forecast. Renal marker. Creatinine. Cystatin C.*

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

Población en estudio.

En este estudio observacional retrospectivo de cohortes se analizó una cohorte de un total de 273 pacientes procedentes del Hospital Clínico Universitario, que habían ingresado en la planta de Medicina Interna y habían sido dados de alta con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca, durante los años 2010 a 2017. A estos pacientes se les realizó un seguimiento en consultas externas; con visitas al mes, a los 3 y 6 meses y al año o, en su defecto, hasta la pérdida del

sujeto por fallecimiento o cualquier otra causa. En este estudio, se analizarán únicamente los datos obtenidos al año.

En cada una de las visitas en consultas se les realizaba una valoración clínica y analítica. Se han recogido distintas variables de dichas visitas y con ellas se ha realizado un análisis del nivel de deterioro de la función renal sufrido comparándolo con los valores extraídos en el ingreso inicial. Así también se analizó otras variables como éxitus y/o reingreso, los fármacos consumidos en ese tiempo o la variación de los datos analíticos extraídos en la consulta al año (urea, creatinina, Cistatina C, sodio, potasio, etc.)

Criterios de inclusión.

Se seleccionaron aquellos pacientes con diagnóstico principal de IC aguda descompensada acuerdo con los criterios de las últimas guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)⁽³⁾, que la definen como un síndrome clínico caracterizado por síntomas y signos típicos causados por una anomalía cardíaca estructural o funcional que producen una reducción del gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardiacas en reposo o en estrés, incluyendo de esta manera tanto el deterioro de los pacientes con IC ya diagnosticada, como la IC aguda de novo.

Criterios de exclusión.

Se excluyeron a aquellos pacientes que presentaban:

- Deterioro cognitivo avanzado.
- Negativa voluntaria a participar en el estudio.

Descripción de la metodología.

En el momento del ingreso, a todos estos pacientes se les realizó una anamnesis y exploración física completa así como una exploración física exhaustiva. Además, se les realizó una analítica sanguínea antes de las 24 horas, orientada a aquellos datos que mejor información pudieran aportar de su situación cardíaca. También se les hizo una radiografía de tórax inmediata y un ECG.

Ecocardiografía.

Se realizó a todos los pacientes antes del alta hospitalaria, o antes de la primera visita ambulatoria al mes del alta; excepto en aquellos que ya tuvieran una ecocardiografía de reciente realización. Se llevó a cabo por Cardiólogos especialistas en imagen cardíaca del hospital.

Variables recogidas.

Mediante el programa informático SPSS se diseñaron unas plantillas para generar una base de datos que contuviera todas las variables recogidas:

- **DATOS ANTROPOMÉTRICOS.**
 - ✓ Edad (años)
 - ✓ Sexo (hombre/mujer)
 - ✓ Raza
 - ✓ Talla (cm)
 - ✓ Peso (kg)
 - ✓ Índice de masa corporal (IMC)

- **DATOS CLÍNICOS.**
 - ✓ Frecuencia cardíaca (lpm)
 - ✓ Tensión arterial sistólica (PAS, en mmHg)
 - ✓ Tensión arterial diastólica (PAD, en mmHg)
 - ✓ Saturación de oxígeno basal (SatO₂ basal)
 - ✓ NYHA basal

- **ANTECEDENTES MÉDICOS.**
 - ✓ Tabaquismo
 - ✓ Hipertensión arterial (HTA)
 - ✓ Diabetes Mellitus
 - ✓ Obesidad
 - ✓ Anemia
 - ✓ Fibrilación auricular/ Flutter auricular
 - ✓ Cardiopatía isquémica
 - ✓ Grado de disfunción ventricular
 - ✓ Insuficiencia renal crónica (IRC)
 - ✓ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

También se recogió la causa primaria de la IC o la desencadenante de la reagudización, sin embargo, no se tuvo en cuenta a la hora del análisis de los resultados obtenidos.

- **VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS.**
 - ✓ Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)

- **VARIABLES BIOQUÍMICAS.**
 - ✓ Hemoglobina (Hb, en g/dl)
 - ✓ Hematocrito (%)
 - ✓ Glucemia
 - ✓ Urea (g/L)
 - ✓ Creatinina (mg/dl)
 - ✓ Ácido úrico (mg/dl)
 - ✓ Sodio (mEq/L)
 - ✓ Potasio (mEq/L)
 - ✓ Albúmina (g/dl)
 - ✓ Colesterol total
 - ✓ NT-proBNP (en el ingreso)
 - ✓ NT-proBNP al mes del alta
 - ✓ Cistatina C (CisC)
- **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.**
 - ✓ Diuréticos del Asa
 - ✓ Diuréticos tiazídicos
 - ✓ Antialdosterónicos
 - ✓ Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECAs)
 - ✓ Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)
 - ✓ Betabloqueantes
 - ✓ EPO/ hierro oral.

Estimación de la función de filtrado glomerular (TFGe)

Dada la importancia de la función renal en el pronóstico de los pacientes con IC ya establecida, el FRG se estimó a través de distintas fórmulas para así, a su vez, poder comparar los datos ofrecidos y dilucidar cuál de ellas puede ser de mayor utilidad a la hora de predecir la evolución de la función renal:

- I. **Fórmula de Cockcroft and Gault (CG).** Es la más tradicional de todas las usadas, y actualmente se encuentra en desuso.

$$TFGe = ((140 - \text{Edad}) \times \text{Peso}) / \text{SCr} \times 72 \times [0.85 \text{ si mujer}]$$

Donde Scr es la creatinina sérica.

II. Fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

$$TFGe = 186.3 [Scr]^{-1.154} \times [Edad]^{-0.203} \times [0.742 \text{ si mujer}] \times [1.210 \text{ si raza negra}]$$

Donde Scr es la creatinina sérica.

III. Fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

$$TFGe = 141 \times [Scr/\kappa, 1]^n \times \max [Scr/\kappa, 1]^{-1.209} \times [0,993]^{edad} \times [1.019 \text{ si mujer}] \times [1.159 \text{ si raza negra}]$$

Donde Scr es la creatinina sérica, κ es 0,7 para las mujeres y 0,9 para los hombres, n es 0,329 para las mujeres y 0,411 para los hombres, min es el mínimo de Scr/ κ o 1, y el máximo es el máximo de Scr/ κ o 1.

IV. Fórmula CKD-EPI CisC.

$$FGe = 133 \times \min [Scys/0.8, 1]^{-0.499} \times \max [Scys/0.8, 1]^{-1.328} \times [0.996]^{edad} \times [0.932 \text{ si es mujer}].$$

Donde Scys es la Cistatina C sérica.

La fórmula de CKD-EPI corregida con Cistatina C es de reciente incorporación y su uso no está aún protocolizado. Por ello, hay que tener en cuenta que hubo hasta un 27% de pacientes en los que no se pudo calcular su FRG con esta fórmula debido a que la petición de la medición en las analíticas intrahospitalarias, del parámetro de la Cistatina C no es todavía muy común.

La clasificación del FRG para su posterior análisis y comparación de la evolución a los 12 meses, se realizó en base a las Guías Internacionales de Nefrología⁽²⁾:

- **G1 > 90 ml/min/1,73m²**: Normal o elevado
- **G2 60-89 ml/min/1,73m²**: Ligeramente disminuido
- **G3a 45-59 ml/min/1,73m²**: Ligera a moderadamente disminuido
- **G3b 30-44 ml/min/1,73m²**: Moderada a gravemente disminuido
- **G4 15-29 ml/min/1,73m²**: Gravemente disminuido
- **G5 < 15 ml/min/1,73m²**: Fallo renal

Clasificaciones de otras variables.

- Escala NYHA.

Para la valoración funcional de la Insuficiencia Cardíaca que presentaban nuestros pacientes se utilizó la escala NYHA (New York Heart Association) que es ampliamente utilizada hoy en día.

⁽⁷⁾Figura 1

	CLASIFICACIÓN FUNCIONAL NYHA
Clase I	No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase II	Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta.

Figura 1.

- **Índice de Masa Corporal. (Índice de Masa Corporal)**

Para el cálculo del IMC, se utilizó la fórmula establecida:

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso}(kg)}{\text{altura}^2(m)}$$

La clasificación del IMC se realizó siguiendo los parámetros marcados por la OMS: ⁽⁸⁾

- <18,5: Peso insuficiente
- 18,5-24,9: Peso normal
- 25,0-29,9: Sobrepeso
- 30,0-34,5: Obesidad
- 35,0-39,9: Obesidad mórbida
- >40,0: Obesidad extrema
- **Grado de Disfunción Ventricular.**

Para valorar el grado de disfunción ventricular se utilizó la FEVI obtenida en la coronariografía. Ésta se dividió en distintos grados atendiendo a la clasificación renovada últimamente por la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC). ⁽³⁾

- ✓ ≥50: FEVI preservada.
- ✓ 40-49: FEVI en *mid-range*.
- ✓ ≤40: FEVI deprimida.

Plan de Análisis Estadístico.

En primer lugar, volver a mencionar que tanto para la recogida de variables como para el posterior estudio descriptivo realizado a fin de obtener los resultados que ahora se expondrán, se utilizó el programa informático SPSS.

Las variables cuantitativas se describieron como valores medios (\pm desviación estándar) con su correspondiente mediana, mientras que las variables cualitativas se mostraron como distribución de frecuencias o mediante sus respectivos porcentajes acompañándolas de gráficos circulares o histogramas.

Para las comparaciones entre variables cuantitativas, se utilizó la prueba t de Student. Sin embargo, para la comparación de variables cualitativas se empleó el test χ^2 .

En todo momento del análisis descriptivo se tomó un valor de significación $p=0,05$. En cuanto al análisis de la supervivencia, se emplearon las curvas de Kaplan-Meier.

V. RESULTADOS.

Población a estudio

Datos demográficos

Finalmente, fueron incluidos en nuestra cohorte un total de 270 excluyendo aquellos que no cumplieron los requisitos antes mencionados.

Se pudo constatar una población muy envejecida, ya que la media de edad fue de $79,57 \pm 8,20$ años; hasta un 90,5% de los pacientes tenían más de 65 años, y un 55,9% de ellos más de 80 años. Sin embargo, el intervalo de edad resultó ser amplio, de 44 a 99 años (mediana de 82 años). **Figura 2.**

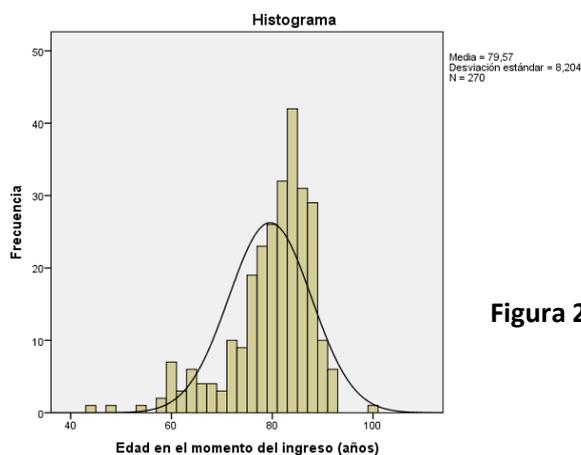


Figura 2

En nuestra cohorte, un 44,3% eran mujeres y un 55,7% hombres, resultando que la media de edad de las mujeres en el momento del ingreso fue de $81,2 \pm 7,02$ años con una mediana de 83 años; mientras que los hombres fueron más jóvenes en el momento del ingreso, con una media de $78,2 \pm 8,84$ años y una mediana de 80 años. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variables Sexo y Edad ($p=0,004$). **Figura 3.**

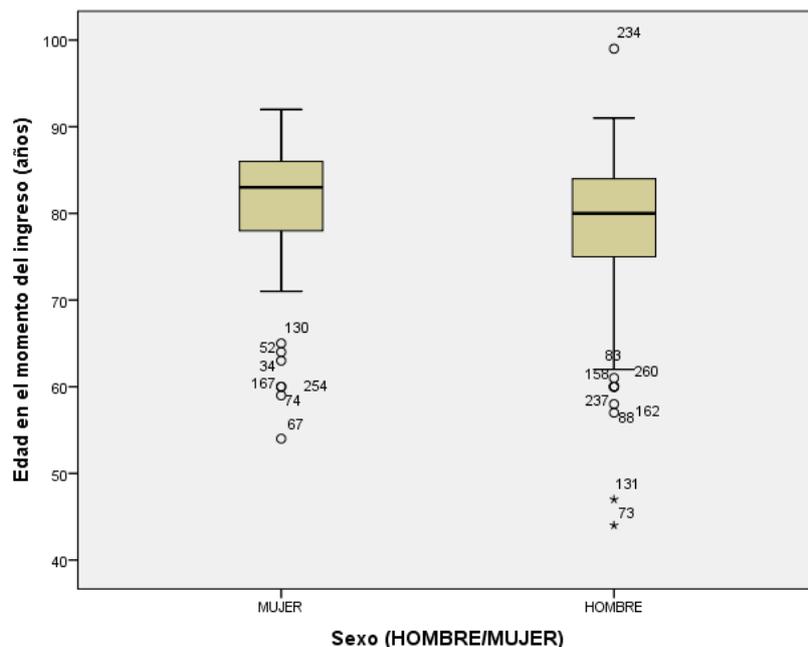


Figura 3.

La estancia media fue de $11,47 \pm 8,9$ días con una mediana de 9 días.

Datos Antropométricos.

El peso medio fue de 76,53kg con una desviación estándar de 17,19kg. Atendiendo al IMC, la media resultó ser de $29,4 \pm 5,79$ kg/m²; además un 36,6% de los pacientes tenían sobrepeso y un 43,1% poseían un IMC superior a 30 kg/m². Sólo un 1,1% presentaba un peso insuficiente, y un 19,08% se encontraba en un peso normal. Se observa en el gráfico que hay a continuación como la inmensa mayoría de los pacientes presentaba un IMC por encima de lo normal (acorde con los estándares pautados por la OMS). **Figura 4.**

El sexo femenino presentó un IMC medio ($29,71$ kg/m² con una mediana de $29,34$ kg/m²) muy similar al de los hombres ($29,19$ kg/m² con una mediana de $28,28$ kg/m²); no apreciándose diferencias significativas entre ambas variables.

Índice de masa corporal por grados

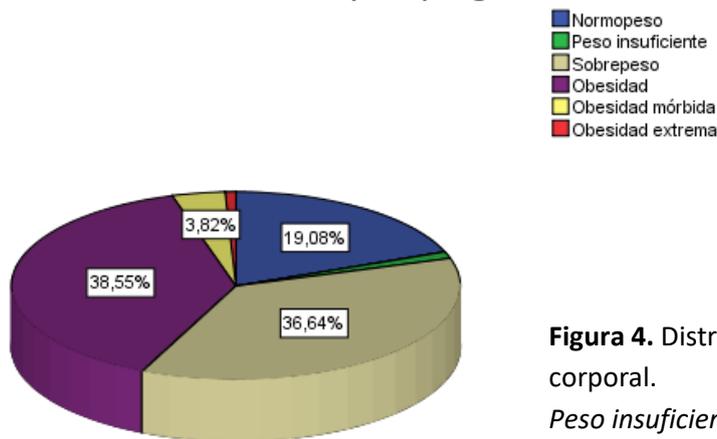


Figura 4. Distribución según el índice de masa corporal.

Peso insuficiente: 1,1%

Obesidad extrema: 0,8%

Antecedentes patológicos (comorbilidades y factores de riesgo).

En esta cohorte de pacientes nos encontramos con porcentajes de comorbilidad así como de factores de riesgo asociados, bastante importantes: la más prevalente resultó ser la HTA, estando presente en un 74,9% de los pacientes (única variable que resultó ser mayoritaria en el sexo femenino, pues un 81,5% del total de mujeres la padecía, frente a un 70,2% de los hombres).

La sigue con un 36,9% de nuestra cohorte de pacientes, la Insuficiencia Renal diagnosticada previamente (en un 45,7% de los hombres y un 26,1% del total de las mujeres). Dado la importancia de la misma en nuestro estudio, la dedicaremos un apartado más adelante, analizándola según las distintas formulas utilizadas.

Un 34,7% tenía Diabetes Mellitus; un 28% de los pacientes sufría EPOC (de los cuales un 76,3% resultaron ser hombres). Y, por último, un 26,6% isquemia cardíaca (solo un 30,6% del total de las mujeres tenían isquemia cardíaca frente al 69,4% de los hombres).

En cuanto a los factores de riesgo: nos encontramos que un 11,4% de pacientes que eran fumadores activos; destacando que un 93,5% de los fumadores eran hombres (solo un 1,7% de las mujeres reconoció fumar).

Datos analíticos.

Los principales datos analíticos quedan resumidos en la **tabla 1**. La cifra media de Hemoglobina (Hb) fue de $12,53 \pm 4,81$ mg/dl, siendo inferior en el sexo femenino ($11,94 \pm 1,66$ mg/dl) con

respecto al masculino ($13,00 \pm 6,23$ mg/dl); encontrándose diferencias significativas ($p=0,006$). Además, el 31,1% de la cohorte sufría anemia antes del ingreso (utilizando los criterios de la OMS para su definición: Hb <13 g/dl en varones, y Hb <12 g/dl en mujeres). Cabe resaltar que hasta un 23,7% de los pacientes presentaban cifras de hemoglobina inferiores a 11g/dl en el momento del ingreso.

Se observaron cifras medias elevadas de urea y creatinina, que se detallan a continuación en la tabla.

	Hb (g/dl)	Ac.úrico (mg/dl)	Urea (g/L)	Creatinina (mg/dl)	Sodio (mEq/L)	Potasio (mEq/L)	Albúmina (g/dl)
Media	12,25	7,17	14,13	2,15	131,87	4,15	3,41
Mediana	12,30	7,30	,63	1,07	142,00	4,180	3,40
Desviación estándar	2,04	2,79	39,72	10,92	35,65	0,59	0,54

Tabla 1. Valores analíticos de la población.

Los biomarcadores utilizados en nuestro estudio, que fueron NT-proBNP en el momento del ingreso y NT-proBNP al mes del alta, y Cistatina C, quedan también resumidos en la siguiente tabla. **Tabla 2.**

	Cistatina pre-alta	NT-proBNP ingreso (pg/ml)	NT-proBNP mes (pg/ml)
Media	1,51	5260,38	3538,1
Mediana	1,40	3164,0	2337,0
Desviación estándar	,53	6059,63	5508,62

Tabla 2. Valores medios de biomarcadores en la población

Datos ecocardiográficos.

El ecocardiograma se realizó a un total de 262 sujetos, lo que supone un 97% del total. Considerando los puntos de corte mencionados previamente, esta población presentaba, una FEVI preservada en el 58% de los pacientes, un 19,8% de los mismos la tenían en un rango medio (mid-range), y un 21,8% presentaban una FEVI reducida. La media de la FEVI fue de $51,56 \pm 14,91\%$, lo que equivale a una función ventricular preservada.

En cuanto a las mujeres, la media de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue de $55,25 \pm 14,12\%$ correspondiente a una FEVI preservada, en contraposición con los varones, cuya media fue de $48,64 \pm 14,88\%$, equivalente a una FEVI en mid-range; además, dentro del sexo femenino un 17,2% tenía una FEVI en mid-range y un 16,4% una FEVI reducida; frente al sexo masculino, con cifras de 21,9% y 26,7% en las categorías correspondientes; siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,042$).

Además, se presentó una correlación significativa entre edad y FEVI, aunque ésta resultó ser débilmente positiva, como se puede apreciar en la recta de regresión ($r=0,169$; $p=0,003$) **Figura 5.**

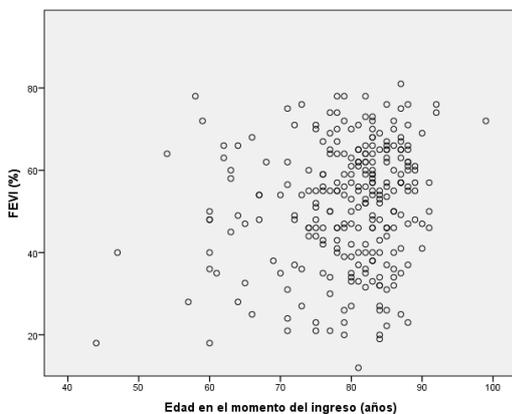


Figura 5. Recta de regresión de la FEVI en función de la edad.

Datos de Insuficiencia cardiaca e Insuficiencia renal.

Según los datos analíticos obtenidos en el momento del ingreso, se calculó el FRG mediante las fórmulas mencionadas anteriormente, que se refleja en la siguiente tabla. **Tabla 3.**

	<i>CockcroftGault</i>	<i>MDRD</i>	<i>CKDEPI</i>	<i>CKDEPIcistat</i>
<i>Media</i>	61,61	68,15	58,50	47,63
<i>Desviación estándar</i>	38,34	39,15	24,20	21,68

Tabla 3. Tasa de filtrado glomerular estimado.

Como se puede apreciar, la media obtenida utilizando la fórmula de Cockcroft y Gault y la ecuación MDRD se encuentra en el grado 2, correspondiente a una pérdida ligera del FRG; sin embargo, la media en la ecuación CKD-EPI fue de $58,50 \pm 24,20$ ml/min/1,73m², que equivale a un grado 3a (ligera a moderada pérdida de la función renal); al igual que sucede, de forma más

acentuada, con la ecuación CKD-EPI corregida con Cistatina C, cuya media resulta ser de $47,63 \pm 21,68$ ml/min/1,73m².

La distribución de nuestra cohorte de pacientes según el grado de insuficiencia renal que presentan en función de la fórmula utilizada se detalla a continuación mediante una gráfica:

Figura 6

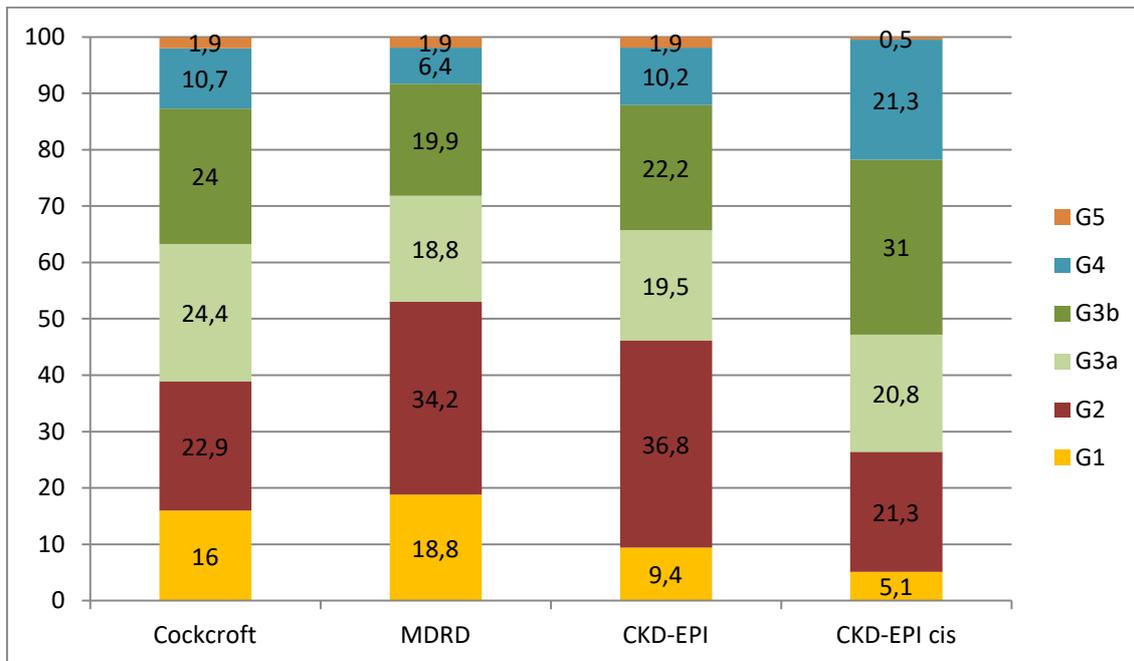


Figura 6.

Si dividimos a los pacientes de manera cualitativa si tienen Insuficiencia Renal o no podemos dilucidar como hay un posible infradiagnóstico en las fórmulas Cockcroft-Gault y MDRD (con un porcentaje de afectos de esta patología del 84% y 81,2% respectivamente), en comparación con CKD-EPI y CKD-EPI corregida con Cistatina C, donde la proporción asciende al 90,6% y 94,9% de los pacientes, respectivamente.

Además analizando el subgrupo de pacientes que presentaron al ingreso insuficiencia renal, objetivó como los pacientes con IR constituían una población más envejecida (81,24 años frente a 77,89 años con $p=0,001$), con predominio masculino, con cifras de potasio superiores (4,06 vs 4,22 mEq/L) estadísticamente significativas ($p=0,04$); así como de sodio (139,05 vs 124,34 mEq/L; $p=0,001$). En contraste, las cifras de albúmina fueron inferiores (3,37 vs 3,46; $p=0,158$) así como de urea (10,35 vs 18,03; $p=0,117$); igualmente sucedió con las cifras de Hb (11,97 vs 12,54; $p=0,023$). Los valores de ácido úrico (8,44 vs 5,7 g/L) demostraron ser superiores en pacientes con ERC de manera significativa ($p<0,001$).

Si nos fijamos en la comorbilidad y factores de riesgo de la población con deterioro renal, hallamos una mayor proporción en la incidencia de tabaquismo ($p=0,04$); de HTA ($p<0,001$); de Diabetes Mellitus ($p=0,012$); y de Anemia ($p=0,027$).

En cuanto a los marcadores biológicos, se constató que los niveles medios de NT-proBNP tanto en el momento del ingreso como al mes fueron superiores en aquellos pacientes con enfermedad renal establecida (3622,75 pg/ml vs 6588,70 pg/ml en el caso de los valores al ingreso, y 2176,63 pg/ml vs 4728,9 pg/ml al mes; con una $p<0,001$ en ambas variables). También fueron superiores de manera significativa los valores séricos medios de Cistatina C pre-alta en la población con enfermedad renal (1,22 vs 1,78 con una $p<0,001$).

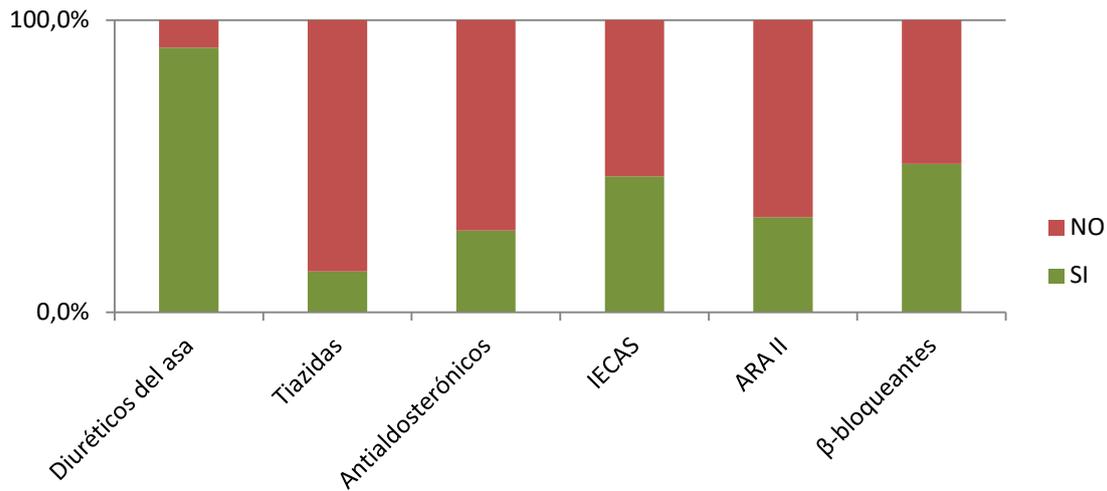
Además el NT-proBNP fue significativamente menor en la consulta al año de los pacientes sin ERC, tomando en este caso el FRG calculado según CKD-EPI mediante los valores de la analítica en ese momento (2811,35 vs 1498,35; $p=0,012$). Algo que también se halló a la hora de analizar los valores medios de Cistatina C (1,75 vs 1,11; $p=0,002$).

Esto mismo ocurrió con el valor del NT-proBNP al año observando cifras menores en los pacientes con enfermedad renal establecida (2811,35 vs 1498,35; $p=0,012$); y con el valor de Cistatina C (1,75 vs 1,11; $p=0,002$).

La valoración funcional de la función cardiaca según la escala NYHA, en nuestros pacientes se distribuyó de la siguiente manera: un 11,9% se encontraba en clase I, un 63,7% en clase II, un 23,7% en clase III, y un 0,7% en clase IV; estos datos corresponden a la situación basal del paciente, no a la que presentaban en el momento del ingreso.

Tratamiento farmacológico.

Al alta la distribución de fármacos administrados en nuestra cohorte de pacientes fue la siguiente: diuréticos del asa (un 90,6%), diuréticos tiazídicos (un 14%), diuréticos antialdosterónicos (28,0%), IECAS (46,4%), ARA II (33,0%), beta bloqueantes (50,8%) y administración de EPO o hierro (19,6%). **Figura 7.**



Al centrarnos en los fármacos administrados en dependencia de la función renal, realizamos la tabla que viene a continuación en la que se aprecia como no se encontró diferencias significativas (los datos en paréntesis expresan %): **Tabla 4.**

	Total	EFR	Sin EFR	p
<i>Pacientes</i>	270	142(53,6)	123(46,4)	
<i>Diuréticos del asa</i>	240(90,6)	132(49,8)	108(40,8)	0,152
<i>Tiazidas</i>	37(14,0)	20(7,6)	17(6,4)	0,932
<i>Antialdosterónicos</i>	74(28,0)	35(13,3)	39(14,8)	0,214
<i>IECAs</i>	123(46,4)	67(25,3)	56(21,1)	0,788
<i>ARA II</i>	87(33,0)	45(17,0)	42(15,9)	0,637
<i>β-Bloqueantes</i>	123(50,8)	75(31,0)	48(19,8)	0,128

Tabla 4. Medicación al alta en la población total y en los pacientes con y sin empeoramiento de la función renal.

Evolución de la función renal al año.

A continuación, se exponen dos tablas que muestran la progresión de la enfermedad renal crónica de nuestra cohorte comparando, la presencia o no de ERC al año según las distintas formulas. **Tabla 5. Tabla 6.**

	Cockcroft-Gault ml/min/1,73m ²	MDRD ml/min/1,73m ²	CKD-EPI ml/min/1,73m ²	CKD-EPI con Cistatina C ml/min/1,73m ²
BASAL	61,61±38,3	68,15±39,15	58,5±24,2	47,62±21,68
AL AÑO	55,48±28,45	58,42±22,63	53,26±20,21	48,34±20,75
Grado de significación (p)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tabla 5. Media del filtrado renal glomerular calculado de la población según las distintas fórmulas.

	Cockcroft-Gault ml/min/1,73m ²	MDRD ml/min/1,73m ²	CKD-EPI ml/min/1,73m ²	CKD-EPI con Cistatina C ml/min/1,73m ²
BASAL	61,2%	47%	53,8%	73,6%
AL AÑO	68,7%	59,2%	65,2%	76,6%
Grado de significación (p)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tabla 6. Porcentaje de Enfermedad renal crónica en la población.

Si observamos las medias del FRG al año del ingreso, en este caso sí que se sitúan todas en el mismo grado, en el G3a correspondiente a una pérdida de ligera a moderada de la función renal (aunque las medias difieren bastante, hasta en 10,08 ml/min/1,73m² en el caso de MDRD y CKD EPI con Cistatina C) siendo las diferencias estadísticamente significativas (p<0,001).

También encontramos diferencias si analizamos el porcentaje de nuestra cohorte que en el momento del ingreso y en la consulta al año presenta ERC. Dependiendo de la fórmula utilizada, podemos llegar a encontrar hasta un 26,6% de pacientes que son clasificados de manera diferente en el caso de comparar MDRD, con la ecuación de CKD-EPI corregida con Cistatina C, y hasta de un 17,4% si tomamos como referencia los valores tomados al año en la consulta (p<0,001).

Cabe destacar que, sin importar la fórmula utilizada, en todos los casos la proporción de pacientes que presentaban ERC aumentó al año del ingreso; que, en el mayor de los casos fue de hasta un 12,2% (al usar la ecuación MDRD) y la menor variación fue al utilizar la fórmula CKD-EPI con Cistatina C, de únicamente un 12%.

Estudio de Reingreso.

Durante este periodo de tiempo, un 44,1% de los pacientes sufrieron un reingreso en menos de un año, de los cuales un 27,4% fueron varones y un 16,7% eran del sexo femenino ($p=0,066$).

En nuestra cohorte, el total de pacientes que reingresaron fue de 119; tardando en reingresar $146 \pm 107,8$ días de media. Paradójicamente, el tiempo medio de reingreso en aquellos pacientes con ERC fue mayor (180 vs 138 días) sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,66$).

Según el grado de deterioro de la función renal de los pacientes, se realizó una curva de Kaplan-Meier para analizar los días libres de reingreso: **Figura 8.**

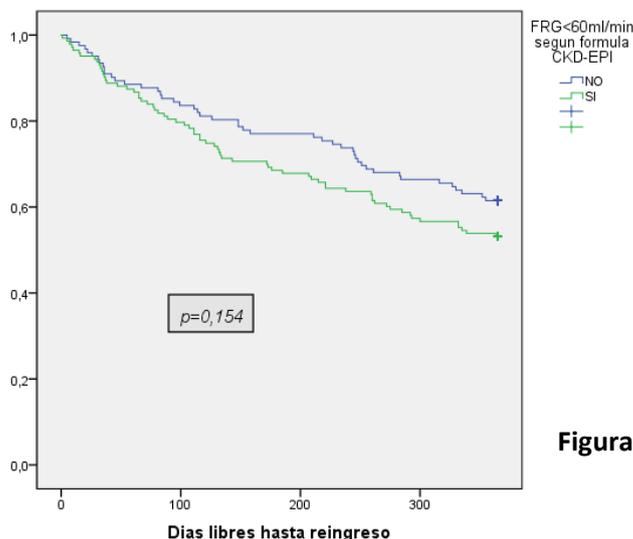


Figura 8.

Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que tenían ERC y reingresaron, frente a los que no la padecían ($p=0,168$). Sufrieron reingreso un 18,0% de los pacientes sin patología renal previa, frente a un 25,2% con ERC.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas cuando se emplearon las fórmulas de Cockcroft y Gault, MDRD y CKD-EPI, aunque la media de filtrado glomerular fue menor en aquellos pacientes que reingresaron; no obstante, sí que fue significativo en el caso de CKD-EPI con Cistatina C ($p=0,027$). **Figuras 9-12.**

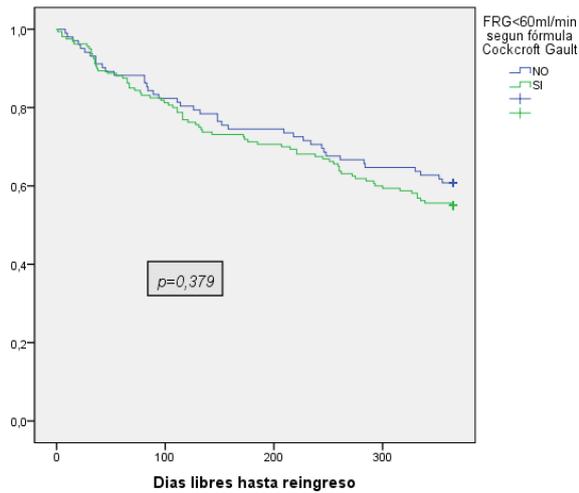


Figura 9.

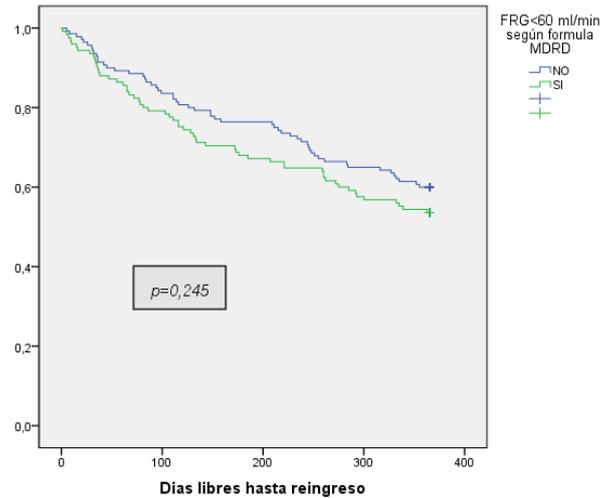


Figura 10.

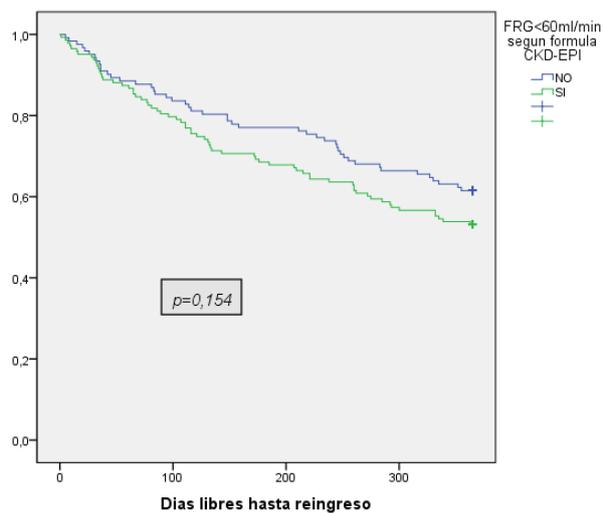


Figura 11

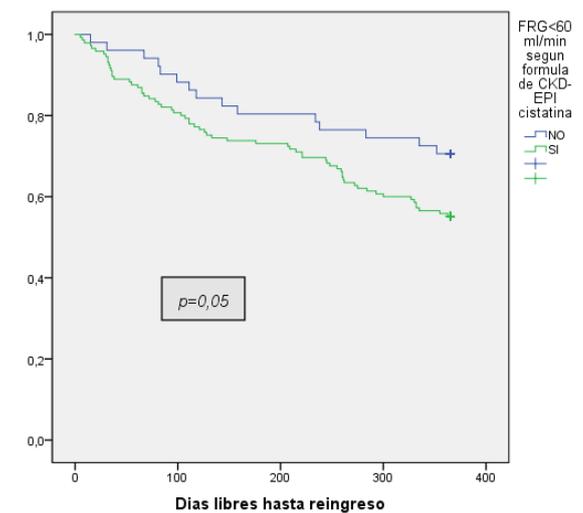


Figura 12

COCKCROFT Y GAULT:

Media FRG no reingreso → 63,66 ml/min
 Media FRG con reingreso → 58,84 ml/min

$p=0,314$

CKD-EPI:

Media FRG no reingreso → 60,86 ml/min
 Media FRG con reingreso → 55,35 ml/min

$p=0,066$

MDRD:

Media FRG no reingreso → 71,70 ml/min
 Media FRG con reingreso → 63,42 ml/min

$p=0,088$

CKD-EPI con Cistatina C:

Media FRG no reingreso → 50,44 ml/min
 Media FRG con reingreso → 43,51 ml/min

$p=0,027$

Análisis de la supervivencia (mortalidad).

En cuanto a la mortalidad, fallecieron hasta un 21,1% de los pacientes al año del ingreso correspondiéndose a: un 21,9% de los pacientes de sexo masculino y un 20,2% de las mujeres sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre Sexo y Exitus ($p=0,736$). Sí que se hallaron diferencias significativas en el fallecimiento de aquellos pacientes que presentaban ERC al ingreso y aquellos que no ($p=0,038$); que fueron un 25,9% y un 15,4% respectivamente.

La media de días de supervivencia fue de 185 días con una mediana de 182 días; en el caso del sexo femenino era de 189 ± 99 días con una mediana de 198 días, y en el varón fue de 182 ± 106 días con una mediana de 163 días ($p=0,784$).

Si analizamos la mortalidad de los pacientes según tuvieran ERC o no según las ecuaciones que estamos analizando, nos encontramos con las siguientes gráficas: **Figuras 13-16.**

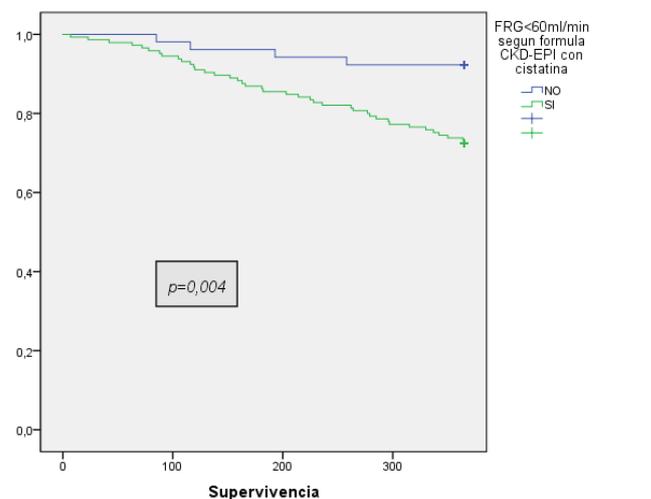
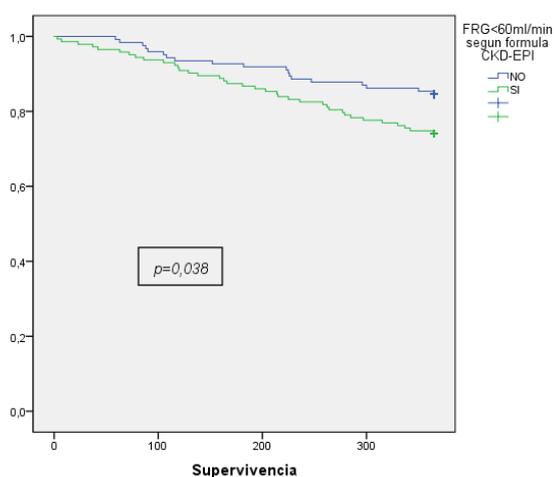
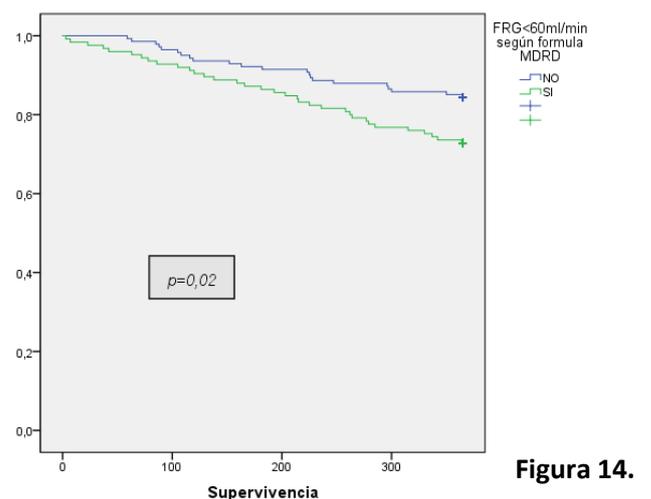
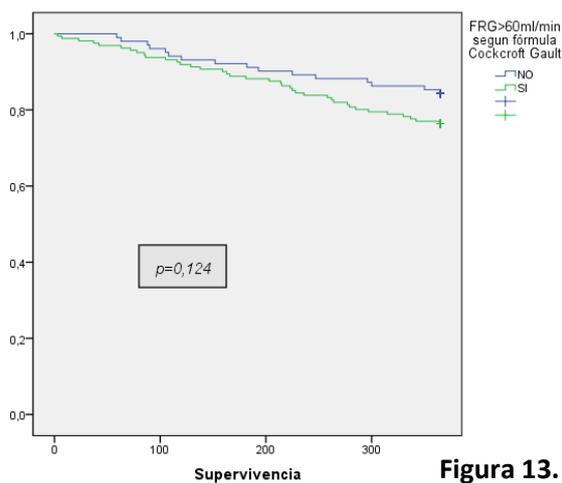


Figura 15.

Figura 16.

COCKCROFT Y GAULT:

- ✓ Media FRG no ÉXITUS → 64,76 ml/min
- ✓ Media FRG con ÉXITUS → 49,4 ml/min

 $p=0,013$ MDRD:

- ✓ Media FRG no ÉXITUS → 71,02 ml/min
- ✓ Media FRG con ÉXITUS → 57,32 ml/min

 $p=0,02$ CKD-EPI:

- ✓ Media FRG no ÉXITUS → 60,61 ml/min
- ✓ Media FRG con ÉXITUS → 50,57 ml/min

 $p=0,006$ CKD-EPI con Cistatina C:

- ✓ Media FRG no ÉXITUS → 50,00 ml/min
- ✓ Media FRG con ÉXITUS → 39,37 ml/min

 $p=0,002$

Como observamos claramente, la media del FRG en aquellos pacientes que fallecieron fue significativamente menor que aquellos que no lo hicieron (sin importar la ecuación empleada para calcularlo); al igual que sucede al comparar la supervivencia entre el grupo con ERC objetivada (sin variar tampoco en la fórmula usada) con respecto a aquel que no poseía deterioro renal.

La función renal de los pacientes clasificados según CKD-EPI con Cistatina C obtuvo un grado de mayor significación estadística ($p=0,002$) con respecto al resto de fórmulas en las que el valor de significación p fue menor.

VI. DISCUSIÓN.

Partiendo de los resultados antes expuestos, nuestra población resultó encontrarse muy envejecida aunque con un intervalo de edad bastante amplio, al proceder la cohorte de una Planta de Medicina Interna. Además se constataron diferencias significativas en cuanto a las variables Sexo y Edad, en cuanto que el sexo masculino ingresó siendo de media más joven. Algo que concuerda con la epidemiología de la ERC constatada y publicada por la Sociedad Española de Nefrología ⁽²⁾

Además, se observó como la edad y la FEVI poseían una correlación débilmente positiva; lo que apoya también lo que ya se sabía rotundamente: conforme la edad aumenta, empeora la

FEVI debido a multitud de patologías que tienen como consecuencia la insuficiencia cardiaca.⁽¹⁾⁽⁶⁾

También se comprobó que los pacientes hospitalizados presentaban un IMC muy superior a lo considerado según los parámetros de la OMS como adecuado; lo que también ha sido probado de manera contundente en la actualidad, como factor de riesgo de numerosas comorbilidades y patologías relacionadas tanto con la función cardíaca como con la renal.⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

Centrándonos en aquellos pacientes con deterioro del FRG; se pudo verificar como éstos componían un subgrupo dentro de nuestra cohorte más envejecido y con mayor proporción de varones. Esto concuerda con multitud de estudios que avalan un deterioro de la función renal paulatino en el tiempo a partir de la tercera o cuarta década (donde incluso se afirma que la pérdida del FRG es de 1-2ml/min por año), que se intensifica a su vez con la presencia de otras comorbilidades.⁽²⁾⁽¹¹⁾

Además se halló una relación estadísticamente significativa entre aquellos pacientes que presentaban disminución del FRG en el momento del ingreso y aquellos que eran fumadores activos confirmando que el tabaco es un factor de riesgo independiente al hablar de la progresión de la enfermedad renal crónica;⁽¹²⁾⁽¹³⁾ asimismo había de manera significativa una mayor proporción de HTA y anemia entre aquellos con ERC, lo que también demuestra una relación directa con el deterioro de la función renal; apoyando la importante evidencia científica existente de que unas cifras de tensión arterial sistólica <130mmHg disminuyen de manera significativa la progresión de la ERC y patología cardiovascular⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾; además, incluso en alguna literatura se estima que la prevalencia de la HTA en aquellos pacientes con FRG<60ml/min/1,73m² es alrededor del 50-75%, y que el riesgo relativo de desarrollar nefropatía crónica cuando existe HTA aislada es de 1,57.⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

Es también reseñable la incidencia de Diabetes Mellitus en relación con la aparición de una función renal deteriorada, siendo esta una relación estadísticamente significativa. Como bien es sabido en este momento, la DM 2 tiene como una de sus principales complicaciones a la nefropatía diabética, y un diagnóstico y manejo precoces resultan esenciales a la hora de constituir el pronóstico de aquellos pacientes afectados; por ejemplo, mediante la detección precoz de microalbuminuria.⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

En cuanto a la anemia, ésta empieza a aparecer cuando el FRG disminuye hasta 50-70 ml/min/1,73m² asociándose a mayor número de complicaciones cardiovasculares e incluso a una menor supervivencia; además, la gran mayoría de los pacientes (80-90%) que precisan

diálisis tienen una $Hb < 11$, teniendo prescrito EPO solo un 25% de los mismos, lo que sugiere una gran infraestimación de este problema en el paciente con ERC. ⁽¹⁶⁾

Si nos fijamos en cifras analíticas, en aquel porcentaje con ERC se observaban unas cifras aumentadas con diferencias significativas, con respecto al resto de individuos, en el caso del ácido úrico, el cual ha sido también probado como un factor de progresión de la ERC, afirmándose incluso que un ácido úrico $> 8,5$, aumenta 8 veces el riesgo de padecer IRC. ⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾

Además, también hallamos cifras significativamente superiores de potasio en la población con una función renal deteriorada; hecho demostrado científicamente de manera rotunda no solo como consecuencia de la propia disfunción del órgano debido a la disminución del aclaramiento de esta sustancia, sino también por causa iatrogénica debido a ciertos medicamentos que producen hiperpotasemia (como los IECAs y ARAII)⁽²¹⁾ y que aumentan la posibilidad de sufrir complicaciones, como problemas neuromusculares e incluso arritmias fatales; exigiendo, debido a ello, un seguimiento más estrecho de estos pacientes.⁽²²⁾

Predictores de empeoramiento de la función renal.

Fórmula utilizada para calcular el filtrado renal glomerular

Como es lógico, dependiendo de la ecuación utilizada a la hora de calcular el FRG la clasificación de nuestra población en grados de deterioro renal variará de gran manera, pues se estratificará a un importante número de pacientes de manera diferente según la fórmula utilizada.

Cuando hablemos de biomarcadores a partir de ahora, hay que tener en cuenta que hubo hasta un total de 71 de valores perdidos en el caso del NT-proBNP al mes, y de hasta 73 en el caso de la Cistatina C, debido a que el uso de estos parámetros no se encuentra todavía estandarizado y, por lo tanto, se encontraban ausentes en muchas analíticas; lo que ha podido suponer un sesgo en nuestro estudio.

Por ejemplo, como ya se ha mencionado antes, fijándonos únicamente en la media calculada de las distintas fórmulas, ésta equivale a distintos grados de deterioro de la FR (G2 en el caso de las dos primeras, y G3a en CKD EPI y CKD-EPI con Cistatina C) lo que se correlacionaría en la práctica clínica con un cambio radical a la hora de plantear el tratamiento, debido a que el grado G2 se podría considerar dentro del rango de la normalidad sin pautar tratamiento farmacológico; mientras que un paciente con grado G3a sería candidato del planteamiento de cambios conductuales en su estilo de vida, e incluso (dependiendo de las

comorbilidades que presentara) de tratamiento farmacológico, así como de una vigilancia más estrecha.

Para darle un punto de vista más útil a este estudio a la hora de la práctica clínica, nos centraremos en comparar únicamente dos fórmulas: MDRD con CKD-EPI (la primera debido a que ha sido la de referencia durante mucho tiempo, y la segunda por ofrecer ser una alternativa muy interesante a MDRD); obviando de esta manera, tanto a Cockcroft y Gault (por ser la más tradicional, y encontrarse en desuso) como la de CKD-EPI con Cistatina C, por no estar protocolizado este parámetro suponiendo un gran número de valores perdidos a la hora de calcular la ecuación.

Teniendo en cuenta esto, se obtiene que la fórmula MDRD clasifica a un 18,5% de los pacientes como normales en cuanto a función renal; en comparación con CKD-EPI que este número es bastante inferior 9,3% lo que sugiere un posible infradiagnóstico bastante importante al utilizar MDRD.

Se aprecia de manera clara como CKD-EPI redistribuye a los pacientes en categorías superiores a MDRD; por ejemplo, en el caso del grado G1 en MDRD hasta un total de 25 pacientes resultaron ser, con CKD-EPI, de grado G2 (hasta un 50% del total del subgrupo G1 en MDRD).

También sucede con el grado G2 en MDRD; donde hasta un 19,8% del mismo, fue redistribuido en la categoría G3a en CKD-EPI. Un total de 16 pacientes (constituyendo un 32%) de la categoría G3a según MDRD; resultaron pertenecer al grado G3b con CKD-EPI.

Esta infravaloración del deterioro renal de nuestros pacientes producido por MDRD; se atenúa según vamos avanzando de grado de disfunción renal, ya que en el grado G3b de MDRD, solo 10 pacientes (correspondiente a un 18,9%) se redistribuyeron a un estadio superior, el G4, con CKD-EPI.

Todo esto sugiere una mayor sensibilidad a la hora de detectar de manera temprana un posible deterioro de la FR con CKD-EPI que con la fórmula más utilizada actualmente, la MDRD. Esta infraestimación de la FRG usando la fórmula MDRD se explica sabiendo que, en un principio, los estudios realizados para hallarla se centraron en pacientes con enfermedad renal crónica en un estadio avanzado, por lo que resulta muchas veces menos precisa a la hora de estimar el FRG en pacientes sanos, pacientes diabéticos sin proteinuria y en pacientes con insuficiencia renal pero con niveles de creatinina sérica normales, algo demostrado en diversos estudios.⁽²³⁾

Por el contrario, la fórmula CKD-EPI se desarrolló a partir de una cohorte que, además de pacientes con función renal reducida incluía individuos con función renal normal, con lo que proporciona una mejor correlación en el FRG en aquellos pacientes en estadios aún iniciales de ERC. Por lo cual, numerosos estudios resaltan la necesidad de incorporar esta fórmula, en detrimento de MDRD, en la práctica clínica habitual, por ofrecer una mejora, no solo a la hora de predecir deterioro renal, sino también en términos de accidentes cardiovasculares y de mortalidad global⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾. Incluso, ciertos estudios afirman que en poblaciones con $FRG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ofrecería una mayor exactitud y precisión, con menor desviación que MDRD.⁽²⁶⁾

En contraposición con todo esto, cabe decir que no se han realizado aun suficientes estudios que validen de manera definitiva la ecuación de CKD-EPI; además de que, al utilizar esta ecuación (al igual que pasa con el resto) se emplea el parámetro de Creatinina sérica, el cual puede verse alterado en otras situaciones que nada tienen que ver con el riñón, como puede ser en individuos que siguen dietas especiales (vegetariana estricta o hiperproteica), con alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, enfermedades con pérdida de masa muscular), con índices de masa corporal extremos ($< 19 \text{ kg/m}^2$ o $> 35 \text{ kg/m}^2$) o en el embarazo; tampoco es aplicable en situaciones de descompensación multiorgánica (cirrosis, insuficiencia cardíaca congestiva,...) o con inestabilidad hemodinámica.⁽²⁷⁾

Para finalizar, es de destacar que se observa claramente como la ecuación CPK-EPI con Cistatina C es la que más se aleja de la distribución de la población de las fórmulas restantes al catalogar a más pacientes en grados más avanzados de deterioro renal que las demás; por ejemplo, en el caso de los pacientes clasificados como normales con MDRD, CKD-EPI con Cistatina C reubica a un 12,5% en un G1, y otro 12,5% en un G2, e incluso un 25% en el G3. No solo se puede apreciar en esta fórmula (a diferencia de CKD-EPI) que clasifique en categorías superiores, sino que también lo hace en grados inferiores (por ejemplo, los pacientes que corresponden a un G4 según MDRD, CKD-EPI Cistatina C reubica a un 16,7% en un G3, y a un 41,7% en un G5; además, únicamente cataloga a un 0,5% de pacientes como G5 o fallo renal, en comparación con el 1,5% del resto de las fórmulas). Esto apoya la hipótesis que está surgiendo también en estudios similares, de que CKD-EPI con Cistatina C es la ecuación con mayor poder de discriminación a la hora de clasificar a un paciente según su función renal; al ofrecer una mayor evidencia de correlación con el verdadero FRG. Por lo que, debido a ello, se postula como una importante alternativa hoy en día como marcador precoz del deterioro del FRG, sobre todo en aquellos pacientes con hipertiroidismo, desnutrición, pérdida muscular,...donde las ecuaciones con creatinina son ineficaces.⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾

Aunque ha sido probada su eficacia en numerosos estudios como un marcador endógeno más sensible que la creatinina para estratificar de manera más precoz el riesgo de deterioro renal, ⁽²⁸⁾ no se encuentra todavía estandarizada por falta de evidencia y por el coste económico que acarrea su utilización sistemática.

Biomarcadores.

Recientemente se están empezando a dilucidar nuevos marcadores renales y cardíacos que pudieran esclarecer mejor el pronóstico en pacientes con IC que no sólo presenten un FRG disminuido sino también aquellos que, sin deterioro de la función renal evidente todavía pudieran presentar un riesgo aumentado de tenerlo en un futuro debido a sus factores de riesgo o comorbilidades (que en el caso de nuestra población, son sobre todo cardiovasculares); algo que, actualmente, tanto la urea como la creatinina (principales valores a la hora de determinar esa pérdida de FR) son incapaces de pronosticar. Ya que, en el caso de la creatinina, ésta únicamente empieza a elevarse cuando el FRG ha disminuido en un 50%. ⁽³⁰⁾

En este estudio, como se ha comentado previamente, nos centraremos en el NT-proBNP y en la Cistatina C. Como es sabido, el péptido natriurético contribuye a la homeostasis cardíaca ya que es secretado por este órgano cuando se produce un alargamiento del miocardio inducido por una sobrecarga de volumen o por una hipertrofia, siendo una de las principales causas de este fenómeno la hipertensión ⁽³¹⁾. Esto hace que tenga un alto valor predictivo negativo especialmente en pacientes de alto riesgo ⁽³²⁾⁽³³⁾. Se estima que el punto de corte óptimo del nt-proBNP para el diagnóstico de IC es de 125pg/ml siempre y cuando se encuentren acompañador de enfermedad estructural cardíaca relevante y/o de disfunción diastólica siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología ⁽³⁾.

En cuanto a la Cistatina C, la cual es una proteína de bajo peso molecular, su importancia radica en ser un marcador más sensible a la hora de detectar no solo disfunción renal, (al elevarse de manera más temprana y estar sujeta a menor variabilidad que la ampliamente utilizada creatinina) ⁽³⁴⁾ sino también cardíaca ⁽³⁵⁾. El punto de corte para este parámetro que ha demostrado ofrecer una sensibilidad y especificidad mayor ha sido 0,95mg/L. ⁽³⁶⁾

Hay que tener en cuenta a la hora de analizar los valores de estas variables, que se tienen que interpretar de manera cualitativa; es decir, afirmando si se encuentran elevados o no, sin corresponder de manera directa los valores excesivamente altos a una peor evolución de la patología subyacente, y viceversa.

Los valores medios de Cistatina C pre-alta fueron significativamente mayores en aquellos pacientes con ERC en comparación con aquellos que no la poseían; algo que también pasó al comparar los valores de NT-proBNP durante el ingreso y con la media del NT-proBNP al mes del ingreso.

Además, el NT-proBNP fue significativamente menor en la consulta al año de los pacientes sin ERC, tomando en este caso el FRG calculado según CKD-EPI mediante los valores de la analítica en ese momento. Esto se halló también a la hora de analizar los valores medios de Cistatina C.

Estos resultados son de gran importancia debido a que establecen una relación clara entre Insuficiencia cardiaca y el correspondiente deterioro de la función renal de manera progresiva y con el paso del tiempo. ⁽³⁷⁾

Partiendo del hecho que ambos marcadores deben interpretarse en un contexto clínico adecuado, podemos afirmar que poseen una sensibilidad nada despreciable a la hora de detectar un deterioro en la función renal glomerular. Algo que también ha sido probado en numerosos estudios recientes realizados en poblaciones similares a la nuestra; por ejemplo una reducción del FRG de 10 mL/min se asocia con un incremento del NT-proBNP del 38%; relacionándose valores elevados a un aumento de morbi-mortalidad (aún teniendo en cuenta que en pacientes con ERC se espere elevado este marcador, debido a su eliminación renal). ⁽³⁸⁾⁽³⁶⁾

En cuanto a la Cistatina C, en los últimos tiempos se ha propuesto como alternativa a la creatinina y a las ecuaciones de estimación del FG para la valoración de la función renal. Esto ha supuesto que se hayan publicado últimamente numerosos estudios que comparan Cistatina C con creatinina como marcadores de FG; ya que ésta ha demostrado predecir más precozmente el daño renal que otros parámetros como la microalbuminuria; ⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾ además ha sido validada también en pacientes pediátricos, aunque con precaución en su uso si se presenta disfunción tiroidea o tratamiento con glucocorticoides. ⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾.

Sin embargo, hoy por hoy, independientemente de las expectativas que generen, tanto NT-proBNP como Cistatina C, ninguna guía clínica en la actualidad recomienda su empleo protocolizado en la práctica clínica para valorar únicamente el deterioro de la función renal, debido a que (como se ha comentado antes hablando de la ecuación CKD-EPI con Cistatina C) no se conoce de manera plena su funcionamiento, por la alta tasa de variabilidad individual que producen y a los altos requerimientos económicos que su uso estandarizado requiere. ⁽⁴³⁾

Valor pronóstico del empeoramiento de la función renal.

Evolución de la función renal al año.

Como se ha dicho previamente, la función renal de nuestros pacientes empeoró de manera global al año del ingreso índice, sin importar la fórmula utilizada. Esto es algo comprensible debido a la multitud de comorbilidades que presenta esta cohorte, muchas de las cuales son factores de riesgo sumamente comprobados de deterioro de la función renal tales como: el tabaquismo, debido a que provoca una disfunción endotelial generalizada, independientemente de la existencia de lesiones ateroscleróticas preestablecidas⁽⁴⁴⁾⁽¹²⁾; el IMC elevado⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾; y alteraciones analíticas que continuaban presentes en la consulta al año, tales como la presencia de anemia⁽¹⁶⁾; cifras elevadas de ácido úrico⁽¹⁸⁾⁽²⁰⁾; y, como es lógico, cifras de tensión arterial elevadas.⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

Como se ha mencionado antes, a pesar de que es obvio que la función renal empeora sin importar la ecuación utilizada para calcular el FRG; la variación en el porcentaje de pacientes con ERC al año si que se modifica en dependencia de la fórmula usada. Es importante destacar el hecho de que la menor variación producida sucede al emplear CKD-EPI con Cistatina C, siendo solo de un 3% (que contrasta profundamente con la variación de pacientes con ERC al año según las otras fórmulas, que en el caso de MDRD es de hasta un 12,2%).

Esto apoya la idea ya expuesta en otros estudios de que CKD-EPI con Cistatina C es una fórmula más adecuada que las que emplean Creatinina, para averiguar de manera precoz los pacientes con leve alteración renal concomitante a la patología cardíaca que, de no ser estratificada de manera adecuada, pudiera comprometer la función renal en el futuro aunque en el momento del diagnóstico no presentara un cuadro clínico relevante⁽²⁹⁾⁽³⁹⁾⁽⁴³⁾.

Además, hay que tener en cuenta que la ERC se caracteriza por tener un inicio insidioso y, muchas veces, asintomático o con una clínica muy inespecífica que dificulta su detección temprana, así como el manejo precoz de sus posibles complicaciones. El retraso diagnóstico se traduce por tanto y, como es lógico, en una mayor tasa de desarrollo de complicaciones e incluso de mortalidad debido a la progresión de la ERC que produce como así se constata en la literatura actual: por ejemplo, un estudio afirma que en personas con ERC en estadio 3 el riesgo de muerte de causa vascular se duplica en relación a una persona sin enfermedad renal y es hasta cuatro veces superior en personas con ERC en estadio 4⁽⁴⁵⁾; además, el estudio MERENA mostró que la prevalencia de enfermedad vascular en los pacientes con ERC estadios

3 y 4 es del 39,1%. Justificando de esta manera, la gran importancia de elegir adecuadamente la fórmula a la hora de estimar el FRG. ⁽⁴⁶⁾

Reingreso, supervivencia y mortalidad.

En primer lugar, apreciamos como un menor FRG se asoció a una mayor tasa de reingresos en el caso de haberse realizado el cálculo con la fórmula CKD-EPI corregida con Cistatina C; lo que nos refuerza la hipótesis de que con esta ecuación, podríamos estimar de mejor manera el deterioro renal y los reingresos que ello pudiera conllevar ^{(29) (35) (39)}.

Si hablamos de la supervivencia, al contrario de lo que cabría esperar, no se observó una diferencia significativa en el tiempo medio de supervivencia según el grado de deterioro de la FR en pacientes con insuficiencia cardíaca de base; esto se ha debido seguramente a la gran presencia de comorbilidades que presentaban los pacientes de nuestra cohorte, lo que ha dificultado el probar de manera aislada la influencia de la pérdida del FRG como factor predictor a la hora de estimar la supervivencia media; ya que las otras variables (como Edad, presencia de Diabetes Mellitus, HTA, etc..) han podido actuar de forma predominante en el pronóstico de estos pacientes (debido a que también constituyen factores de riesgo importantes en la IC), ejerciendo un efecto sinérgico y empeorando de manera conjunta la supervivencia.

Lo que también explica la razón de hallar una supervivencia menor en aquellos pacientes sin ERC, en comparación con aquellos con deterioro del FRG; hallándose diferencias no estadísticamente significativas en ninguno de los dos casos.

Sin embargo, sí que se halló un aumento significativo en la mortalidad global de aquellos pacientes con un $FRG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$; sin importar la fórmula usada, aunque cabe destacar que al emplear CKD-EPI corregida con Cistatina C el grado de significación estadística, así como el *log-rank* fue superior.

Esto es apoyado en la literatura actual con multitud de estudios han podido demostrar como en poblaciones con menor número de factores de riesgo y comorbilidades; la pérdida de función renal es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de disfunción sistólica (tomando como variable de referencia, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) así como de la mortalidad; ⁽³⁵⁾ además de que los pacientes con ERC presentan un peor perfil cardiovascular y viceversa, lo que sugiere una relación bidireccional entre ambas patologías con una base fisiopatológica común. ⁽⁶⁾

Como acabamos de mencionar, al calcular la FRG según la fórmula CKD-EPI con Cistatina C se estiman porcentajes mayores de reingreso y éxitus en aquellos pacientes con un filtrado glomerular deteriorado que el resto de fórmulas; esto apoya el hecho de lo importante que es tomar en consideración esta fórmula como posible alternativa a MDRD en la actualidad, por ofrecer ser un mejor marcador pronóstico a la hora de predecir, no solo el deterioro de la función renal de manera más precoz, sino también al estratificar de mejor manera el riesgo de reingreso y fallecimiento de los pacientes afectados de ERC que tengan a su vez deterioro de la función cardíaca.

Conclusiones.

- En primer lugar, hemos constatado en este estudio que CKD-EPI posee mayor sensibilidad a la hora de detectar deterioro de la FR con respecto a MDRD, cuyo uso se asocia a una infraestimación del FRG en pacientes con IC. Además, se ha comprobado como CKD-EPI con Cistatina C tiene mayor poder discriminativo incluso que las otras dos fórmulas y una mayor correlación del FRG real.

- Secundariamente a eso, los biomarcadores estudiados (tanto NT-proBNP como Cistatina C) han demostrado de manera significativa el poder establecer una correlación clara entre pacientes con IC y el correspondiente deterioro renal progresivo en el tiempo que ésta produce; dilucidándose la gran importancia del empleo de estos parámetros a la hora del manejo de este tipo de pacientes.

- Como hemos dicho, los pacientes con IC tienen riesgo aumentado de deterioro del FRG. A su vez, este hecho ocasiona una mayor tasa de reingreso y de mortalidad; lo que evidencia también la importancia del uso de CKD-EPI con Cistatina C, debido a que hemos comprobado que realiza una mejor estratificación de este riesgo que el resto de ecuaciones.

- Para finalizar, nuestro estudio ha podido demostrar como una mala estadificación del FRG en los pacientes con IC instaurada se asocia a un retraso diagnóstico del deterioro de la función renal, con el correspondiente aumento de riesgo de patología no solo renal, sino también cardíaca. Esto a su vez, ocasiona una mayor tasa de desarrollo de complicaciones asociadas y, por lo tanto, de mortalidad. Por lo que se hace indispensable lograr en la práctica clínica un diagnóstico y manejo precoz de estos pacientes, usándose para ello los parámetros y las fórmulas adecuadas para ello.

VII. BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Sayago-Silva I, García López F, Segovia Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2013 [citado 2018 Jun]; 66(8): 649-56. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/epidemiologia-insuficiencia-cardiaca-espana-los/articulo/90210675/>
- 2) Martínez A, Górriz J, Bover J, Segura J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Nefrología [Internet]. 2014 [citado Jun 2018]; 34(2):243-62. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v34n2/documento_consenso.pdf
- 3) Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2016 [citado Jun 2018]; 69(12):1119-25. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/guia-esc-2016-sobre-el/articulo/90460340/>
- 4) Ronco C, McCullough P, Anker S, Inder A, Aspromonte N, Bagshaw S, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. Eur Heart J [Internet]. 2010 Mar [citado Jun 2018]; 31(6):703-711. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2838681/>
- 5) Belziti C, Bagnati R, Ledesma P, Vulcano N, Fernández S. Empeoramiento de la función renal en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda descompensada: incidencia, predictores y valor pronóstico. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2010 [citado Jun 2018]; 63(03):294-302. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/empeoramiento-funcion-renal-pacientes-hospitalizados/articulo/13147696/>
- 6) Grigorian L, Varela A, Pedreira M, Gómez I, Virgós A, González J. La insuficiencia renal es un predictor independiente de la mortalidad en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca y se asocia con un peor perfil de riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2006 [citado Jun 2018]; 59(2):99-108. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/la-insuficiencia-renal-es-un/articulo/13084636/>
- 7) American Heart Association [Internet]. Boston: American Heart Association; 1994 [actualizado May 2017; citado Jun 2018]. Classes of Heart Failure [aprox.2 pantallas]. Disponible en: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp#.WutFM4iFPIU
- 8) World Health Organization [Internet]. Suiza: OMS; 1993 [actualizado Oct 2017; citado Jun 2018]. Obesity and overweight [aprox 2 pantallas]. Disponible en: <http://new.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- 9) Kovesdy C, Furth S, Zoccali C. Obesity and kidney disease: Hidden consequences of the epidemic. Indian J Nephrol [Internet]. 2017 Mar [citado Jun 2018]; 27(2):85-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5358165/>

- 10) D'Achiardi R, Vargas JG, Echeverri JE, Moreno M, Quiroz G. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. Rev Fac Med [Internet]. 2011 [citado Jun 2018]; 19(2):226-231. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v19n2/v19n2a09.pdf>
- 11) Aram V, Chobanian MD, editors. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [Internet]. Washington: U.S. Department of Health and Human Services; 2004 [citado Jun 2018]. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/jnc7full.pdf>
- 12) Gutierrez DR. Enfermedad renal crónica, su relación con el tabaquismo. Comportamiento en pacientes con hipertensión arterial. Nefrología [Internet]. 2007 [citado Jun 2018]. Disponible en: <https://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/463/2/Enfermedad-renal-cronica%2C-su-relacion-con-el-tabaquismo.-Comportamiento-en-pacientes-con-hipertension-arterial>
- 13) García M, Vas M, Alcaide B, Gómez M, Quintela M, Ribas N. Prevalencia del consumo de tabaco en pacientes en tratamiento renal sustitutivo. Dependencia y actitudes ante el abandono. Enferm Nefrol [Internet]. 2017; 20(1). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2254-28842017000100002
- 14) Klag MJ1, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med [Internet]. 1996; 334(1):8-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7494564>
- 15) Marín R. Riñón y enfermedad cardiovascular. Nefrol [Internet]. 2004; 24(6). Disponible en: http://www.revistaseden.org/files/rev50_1.pdf#page=15
- 16) Flores J, Alvo M, Borja H, Morales J, Vega J, Zúñiga C, et al. Enfermedad renal crónica: Clasificación, identificación, manejo y complicaciones. Rev Med Chile [Internet]. 2009; 137(1): 137-177. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872009000100026&script=sci_arttext&tIng=en
- 17) Ardiles L, Mezzano S. Enfermedad renal en la diabetes: A propósito del día mundial del riñón. Rev Med Chile [Internet]. 2010; 138(4):397-400. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872010000400001&script=sci_arttext&tIng=pt
- 18) Strippoli G, Craig M, Schena F, Craig J. Role of Blood Pressure Targets and Specific Antihypertensive Agents Used to prevent Diabetic Nephropathy and Delay Its Progression. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2006; 17:153-155. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/7214481_Role_of_blood_pressure_targets_and_specific_antihypertensive_agents_used_to_prevent_diabetic_nephropathy_and_delay_its_progression
- 19) Tornita M, Mizuno S, Yamanaka H, Hosoda Y, Sakuma K, Matuoka Y, et al. Does Hyperuricemia affect Mortality? J Epidemiol [Internet]. 2010; 10:403-409. Disponible en: https://www.istage.jst.go.jp/article/jea1991/10/6/10_6_403/pdf

- 20) Minguela JJ, Hernando A, Gallardo I, Martínez I, García P, Muñoz RI, et al. La hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular y renal. *Dial Transpl* [Internet]. 2011; 32:57-61. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-dialisis-trasplante-275-articulo-la-hiperuricemia-como-factor-riesgo-S188628451100018X>
- 21) Perez J, Llamas F, Legido A. Insuficiencia renal crónica: revisión y tratamiento conservador. *Arch Med* [Internet]. 2005; 1(3):1-10. Disponible en: <http://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/insuficiencia-renal-crnica-revisin-y-tratamiento-conservador.php?aid=1389>
- 22) Sequera P, Alcázar R, Albalade M. Trastornos del potasio [Internet]. Madrid: Elsevier; 2016 [citado Jun 2018]. Disponible en: <http://revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-trastornos-del-potasio-20>
- 23) Vervoort G1, Willems HL, Wetzels JF. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2002; 17(11):1909-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401845>
- 24) Levey AS1, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150(9):604-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414839>
- 25) Shafi T1, Matsushita K, Selvin E, Sang Y, Astor BC, Inker LA, et al. Comparing the association of GFR estimated by the CKD-EPI and MDRD study equations and mortality: the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *BMC Nephrol* [Internet]. 2012; 15: 13-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22702805>
- 26) Montañés R, Bover J, Samper O, Ballarín JA, Gracia S. Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrología Madr* [Internet]. 2010; 30(2). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952010000200007
- 27) Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández G, Galcerán J, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología Madr* [Internet]. 2014; 34:302-16. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-documento-sociedad-espanola-nefrologia-sobre-las-guias-kdigo-evaluacion-el-X0211699514054048>
- 28) Treviño A, Baca R, Meza C, Chávez M, Gamboa VE. Medición de la filtración glomerular comparativa por Cistatina C y métodos convencionales basados en la depuración de la creatinina. *Rev Hosp Jua Mex* [Internet]. 2010; 77(1):22-27. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2010/ju101e.pdf>
- 29) Randers E1, Erlandsen EJ, Pedersen OL, Hasling C, Danielsen H. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. *Clin Nephrol* [Internet]. 2000; 54(3):203-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11020018>

- 30) Levin A, Hemmelgam B, Culleton B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M. Guidelines for the management of chronic kidney disease. CMAJ [Internet]. 2008; 179(11):1154-1162. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2582781/>
- 31) Osca J, Quesada A, Arnau M, Osa A, Hervás I, Almenar L, et al. Péptido cerebral natriurético. Valor diagnóstico en la insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol. 2002; 55(1):7-15. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/peptido-cerebral-natriuretico-valor-diagnostico/articulo/13024716/>
- 32) Rivera M, Talens R, Salvador A, Bertomeu V, Miró V, García F. Hipertensión y valores de NT-proBNP. Su importancia en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2004; 57(5): 396-402. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/hipertension-valores-nt-probnp-su-importancia/articulo/13061117/>
- 33) Verdú JM, Comín J, Domingo M, Lupón J, Gómez M, Molina L, et al. Punto de corte óptimo de NT-proBNP para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca mediante un test de determinación rápida en atención primaria. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2012; 65(7):613-9. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/punto-corte-optimo-nt-probnp-el/articulo/90141408/>
- 34) Damman K, Harst P, Smilde T, Voors AA, Navis G, Veldhuisen D, et al. Use of cystatin C levels in estimating renal function and prognosis in patients with chronic systolic heart failure. Heart [Internet]. 2012; 98(4):319-24. Disponible en: <https://www.medscape.com/medline/abstract/22038544>
- 35) Cepeda J, Tranche S, Marín R, Fernández E, Riesgo A, García J, et al. Cystatin C and Cardiovascular Risk in the General Population. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2010; 63(4):415-22. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/en/cystatin-c-and-cardiovascular-risk/articulo/13149959/>
- 36) López JM, Sacristán B, Micó M, Arias F, Sande F, Alejo S. Cistatina C sérica y microalbuminuria en la detección del daño vascular y renal en estadios precoces, en pacientes de riesgo sin enfermedad renal crónica. Nefrología Madr [Internet]. 2011; 31:560-6. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-cistatina-c-serica-microalbuminuria-deteccion-del-dano-vascular-renal-estadios-X0211699511052548>
- 37) Hillege HL1, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. Circulation [Internet]. 2000; 102(2):203-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10889132>
- 38) Sahinarslan A , Guz G , Okyay K , Torer N , Bali M , Sindel S, et al. Brain natriuretic peptide correlates with troponin T in patients with renal failure. Acta Cardiol [Internet]. 2007; 62(2):171-176. Disponible en: http://poj.peeters-leuven.be/content.php?url=article&id=2020238&journal_code=AC

- 39) Arias M, Pobes A, Baños M. Cistatina C, nuevo marcador de función renal. *Nefrología Madr* [Internet]. 2005; 25:217-20. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-Cistatina-C-c-nuevo-marcador-funcion-renal-X0211699505018385>
- 40) Bibbins-Domingo K1, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, Grady D, Shlipak MG. Renal insufficiency as an independent predictor of mortality among women with heart failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004; 44(8):1593-600. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15489091>
- 41) Hoek F, Kemperman F, Krediet R. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrology Dialysis* [Internet]. 2003; 18(10):2024-2031. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article/18/10/2024/1807729>
- 42) Salazar M, Parra I, Klunder M, Martínez M, Vera H, Benavides MA, et al. Cistatina C como prueba de rutina para evaluar la función renal en pacientes pediátricos. *Acta Bioq clín lationoam* [Internet]. 2015; 49(2). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572015000200002
- 43) Cepeda J, Fernández E, Pobes A. Utilidad de la Cistatina-C en el ámbito hospitalario. Comparación con los distintos métodos de valoración renal. *Nefrología Madr* [Internet]. 2007; 27:168-74. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-utilidad-Cistatina-C-c-el-ambito-hospitalario-comparacion-con-los-distintos-metodos-X0211699507021045>
- 44) Galán M, Campos M, Pérez S. Efectos del tabaquismo sobre la presión arterial de 24 h - evaluación mediante monitoreo ambulatorio de presión arterial. *Rev cubana med* [Internet]. 2004; 43(5). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232004000500009
- 45) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016 [citado Jun 2018]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_559_ERC_IACS_compl.pdf
- 46) Martínez-Castelao A1, Górriz JL, Portolés JM, De Alvaro F, Cases A, Luño J, et al. Baseline characteristics of patients with chronic kidney disease stage 3 and stage 4 in Spain: the MERENA observational cohort study. *BMC Nephrol* [Internet]. 2011; 5:12-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21970625>

ANEXO. Lista de Abreviaturas.

- **IC:** Insuficiencia Cardíaca.
- **ERC:** Enfermedad Renal Crónica.
- **IRC:** Insuficiencia Renal Crónica.
- **SCR:** Síndrome Cardiorrenal.
- **HF:** Heart Failure
- **GFR:** Glomerular Function Renal.
- **FRG:** Filtrado Renal Glomerular.
- **FR:** Función Renal.
- **IMC:** Índice de Masa Corporal.
- **HTA:** Hipertensión Arterial.
- **FEVI:** Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo.
- **IECA:** Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina.
- **ARAI:** Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II.
- **EPO:** Eritropoyetina
- **NT-proBNP:** fracción N-terminal del propéptido Natriurético de tipo B.
- **TFG:** Tasa de Filtrado Glomerular.
- **MDRD:** Modification of Diet in Renal Disease.
- **CKD-EPI:** Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.
- **NYHA:** New York Heart Association.