



FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD
DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Valoración de las pruebas de función renal en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva

**Assessment of renal function tests in Congestive Heart
Failure patients**

Autor:

Jose Luis Pérez Canga

Director/es:

D. Ángel Luis Martín de Francisco

D. Emilio Rodrigo Calabia

Santander, Junio 2015



FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD
DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Valoración de las pruebas de función renal en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva

**Assessment of renal function tests in Congestive Heart
Failure patients**

Autor:

Jose Luis Pérez Canga

Director/es:

D. Ángel Luis Martín de Francisco

D. Emilio Rodrigo Calabia

Santander, Junio 2015

ÍNDICE

Resumen/Abstract	4
Resumen	4
Abstract.....	4
Introducción.....	6
Preámbulo.....	6
Métodos de medida de la función renal.....	8
Función Renal = Filtrado Glomerular + Función tubular	8
Gold Standard	8
Creatinina sérica.....	8
Aclaramiento de creatinina	9
Urea.....	10
Aclaramiento medio Urea-Creatinina	10
Fórmulas de estimación del filtrado glomerular	11
Cistatina C	13
Clasificación ERC : CGA (causa, Filtrado glomerular y Albuminuria)	14
Epidemiología de la ERC.....	17
ERC y ECV	17
Insuficiencia Cardíaca	18
Síndrome Cardiorrenal.....	19
Anemia, ERC e ICC.....	20
Epidemiología Anemia	20
Objetivos.....	22
Pacientes y métodos	23
Métodos.....	23
Pacientes.....	24
Resultados	28
Correlación y regresión lineal de la Hemoglobina sérica.....	28
Regresión lineal	29
Factores relacionados con el riesgo de Anemia	32
Comparación de Medias	32
χ^2 para factores relacionados con Anemia	33
Regresión Logística (Anemia SI/NO).....	34
Curva ROC para anemia SI/NO	36
Discusión.....	37
Conclusiones	40
Bibliografía.....	41

RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN

Introducción: Recientemente ha aumentado el interés en estudiar la Enfermedad Renal Crónica (ERC) junto con las enfermedades que frecuentemente se presentan asociadas a ella, como son la ICC y la Anemia, con las que se sabe que comparte una interdependencia fisiopatológica y pronóstica. **Objetivos:** Estudiar la función renal en pacientes con ICC y además estudiar la asociación entre la función renal y anemia en pacientes con ICC, evaluando las dos ecuaciones de estimación del FG más aceptadas por la comunidad científica en este contexto. **Métodos:** Para ello hemos llevado a cabo un estudio observacional transversal analítico con los datos obtenidos durante el ingreso de una población de pacientes con ICC en el HUMV. **Resultados:** Se ha observado que la función renal se correlaciona tanto con los niveles de Hb sérica como con el riesgo de padecer Anemia en ICC y que las ecuaciones de estimación del FG son una herramienta útil en el propósito de estimar dicha correlación. **Conclusiones:** Existe una gran asociación entre la ERC y la Anemia en pacientes con ICC. El estudio de la función renal, empleando las ecuaciones de estimación del FG, se muestra útil en la valoración global de dichas entidades patológicas cuando se presentan en un mismo paciente.

Palabras Clave: *Enfermedad Renal Crónica, Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Anemia, Ecuaciones de estimación del FG y Función Renal.*

ABSTRACT

Introduction: Recently has risen the interest in studying the Chronic Kidney Disease along with other diseases that frequently presents associated to it, such as Congestive Heart Failure and Anaemia, wich it is known that shares a pathophysiological and prognostic interdependence. **Objectives:** The aims of this work are to evaluate the renal function in patients with CHF, and also study the association between renal function and Anaemia in CHF patients, evaluating the two equations for estimating GFR most accepted by the scientific community in this context. **Methods:** We have conducted an analitical cross-sectional study with data obtained during the hospitalization of a population of patients with CHF at the HUMV. **Results:** It has been observed that renal function is correlated with the hemoglobin serum levels as with the risk of Anameia in CHF patients, and that the estimating GFR equations are a useful tool on the purpose of eating this correlation. **Conclusions:** There is a great association between CKD and Anaemia in patients with CHF, and the study of renal function using the estimating GFR equations has shown useful in the overall assesment of these pathologies when they occur in the same patient.

Keywords: *Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, Anemia, Estimated GFR equations and Renal Function.*

INTRODUCCIÓN

PREÁMBULO

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) y las complicaciones que de ella derivan, junto con las enfermedades que con gran frecuencia se presentan asociadas a ella, se han convertido en los últimos tiempos en un gran problema social y sanitario.

Actualmente es conocido por el mundo médico que enfermedades muy prevalentes en nuestro medio, como son la insuficiencia cardíaca congestiva y la anemia, tienen una relación con la ERC tanto a nivel poblacional como fisiopatológico.(1–3)

Recientemente, ha aumentado el interés en estudiar la anemia, la ICC y la ERC en su conjunto. El denominado síndrome anemia cardiorrenal (CRAS) hace referencia a la evidencia de que cuando se presentan en un mismo paciente la ERC, la ICC y la anemia, dan lugar a un círculo vicioso en el cual cada una de ellas empeora la clínica de las otras dos. De tal manera que sus efectos deletéreos se potencian haciendo que ambas patologías progresen aceleradamente, dificultando enormemente su manejo terapéutico y empeorando su pronóstico.(2)

Todo esto hace necesario el desarrollo de métodos cada vez más exactos y específicos que cuantifiquen la función de los órganos implicados en éstas patologías. Pero además, por la gran prevalencia de éstas enfermedades, urge que dichos métodos sean altamente eficientes y que su obtención en la clínica diaria sea rápida y sencilla.

Con la aparición de las fórmulas para la estimación del Filtrado Glomerular Renal a partir de la determinación sérica aislada de creatinina, surge una manera rápida, económica y sencilla de estimar el aclaramiento renal (mejor indicador de la función renal(4)). Y más, si las comparamos con otros métodos más costosos y difíciles de realizar en la clínica diaria, que calculan el aclaramiento renal mediante la administración de sustancias exógenas como la inulina y algunos isótopos radiactivos, los cuales, no obstante, permanecen como el Gold Standard para el cálculo del Filtrado Glomerular.

En los últimos años, multitud de trabajos de investigación han tratado de establecer las virtudes y carencias de dichas fórmulas. Éstos trabajos se centran sobre todo en la comparación de las fórmulas con otros métodos analíticos para la cuantificación de la función renal, así como la comparación de las diferentes fórmulas entre sí a medida que han ido apareciendo. Actualmente se asume que son el método más eficiente para la cuantificación de la función renal en la Enfermedad Renal Crónica.

Por otra parte, por su gran prevalencia, sería interesante evaluar dichos métodos de cuantificación de la función, enmarcándolas en un contexto tan prevalente como es la asociación de varias enfermedades en un mismo paciente.

En este estudio vamos a tratar de evaluar las últimas fórmulas desarrolladas, CKD-EPI y MDRD 4, en paciente con ICC, analizando las diferencias que presentan entre sí, así como con otros métodos analíticos considerando asimismo la interrelación mencionada entre la anemia, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica cuando se presentan, o no, simultáneamente.

(1,3,5–11)

MÉTODOS DE MEDIDA DE LA FUNCIÓN RENAL

FUNCIÓN RENAL = FILTRADO GLOMERULAR + FUNCIÓN TUBULAR

La valoración del FG es el mejor índice para evaluar la función renal (1)

La estimación del filtrado glomerular se lleva a cabo mediante el cálculo del Aclaramiento, entendiendo éste como el volumen de plasma que queda totalmente libre de una sustancia en la unidad de tiempo gracias a su paso por el glomérulo renal.

$$\text{Aclaramiento} = \frac{[\text{Sustancia}]_{\text{orina}} \times V_{\text{orina}} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right)}{[\text{Sustancia}]_{\text{plasma}}}$$

De tal manera que si dispusiéramos de una sustancia que no se absorbiera a ningún nivel tras su paso por el organismo y el 100% de su eliminación dependiera del glomérulo renal podríamos calcular con exactitud el aclaramiento y por tanto el FG.

Así, durante algún tiempo, se han ido encontrando diferentes sustancias que reúnen las características necesarias tanto para poder ser empleadas en la clínica diaria, como para que los datos obtenidos de éstas pudieran ser aceptados con la seguridad que la clínica precisa. (4)

GOLD STANDARD

En la actualidad disponemos de algunas sustancias exógenas como son la inulina y algunos radio-trazadores ($^{99\text{Tm}}$ DTPA, ^{51}Cr -EDTA, ^{131}I otalamato...) empleados en medicina nuclear; cuyas características se acercan a la descripción de dicha sustancia ideal. Son sustancias que no son reabsorbidas, secretadas, o eliminadas en ningún lugar del organismo excepto en el Glomérulo Renal. Hasta la fecha éstos métodos se mantienen como el Gold Standard a la hora de estimar el Filtrado Glomerular (y por lo tanto, son necesarios como referencia para evaluar nuevos métodos de medida) (4)

No obstante, por sus características, su empleo en la clínica diaria se hace actualmente inviable y su uso queda reducido a trabajos de investigación y casos de especial relevancia.

CREATININA SÉRICA

La creatinina es una proteína producida en el metabolismo muscular y cuya eliminación se produce a nivel renal. Aunque en su gran mayoría se elimina en el glomérulo renal; una parte, 5%-15%, es secretada a nivel tubular. Lo que puede condicionar una sobreestimación del FG.(4)

Durante mucho tiempo la concentración de creatinina sérica aislada ha sido el método de estimación de la función renal más empleado, ya que refleja con cierta exactitud la capacidad del riñón, su obtención es relativamente sencilla y su valoración es inmediata.

No obstante los niveles de creatinina en sangre están sujetos a demasiados factores biológicos, que condicionan un gran variabilidad, tales como el sexo, la raza, la edad, la masa muscular e incluso la dieta. Así, por ejemplo, los niveles de creatinina plasmática en varones jóvenes serán, de base, más elevados que los de una mujer anciana, por el simple hecho de que la masa muscular es superior.

Además, es necesaria una pérdida de al menos el 50% de la función renal para que la creatinina sérica aislada muestre aumentos significativos, lo que la convierte en un marcador de la función renal demasiado tardío. (enfermedad renal oculta) (12)

Cabe mencionar, por otra parte, que el cálculo de la concentración sérica de creatinina varía en función del laboratorio y el método analítico empleado. Tanto es así, que cuando se dan los valores de creatinina es recomendable, y obligatorio si se quiere otorgar cierto rigor científico, detallar si el método tiene o no trazabilidad al método Gold Standard o de referencia, que es la dilución isotópica-espectrometría de masas (IDMS).

ACLARAMIENTO DE CREATININA

Otro método empleado para la estimación de la función renal es el cálculo del aclaramiento renal mediante la fórmula para el aclaramiento antes mencionada empleando como marcador de filtración la creatinina. Para ello se obtiene la orina de 24 horas del paciente y se hace el cálculo empleando como soluto la creatinina, tanto sérica como urinaria.

Los problemas asociados a éste método han sido ampliamente debatidos en varios estudios. Entre ellos destacan los numerosos inconvenientes que tiene recoger la orina de los pacientes durante 24 horas, como la gran cantidad de posibles errores de medición asociados habiéndose observado un error en la recogida de la orina del 16% en pacientes entrenados. Pero sobre todo destaca una comprobada sobreestimación del FG en relación al Gold Standard, a expensas, en gran parte, de ese pequeño porcentaje de eliminación tubular a la que está sujeta la creatinina. Este porcentaje de eliminación tubular, además, aumenta junto con el empeoramiento de la función renal. (4)

A pesar de ello es un método bastante útil en la clínica diaria y sigue siendo el método indicado para la estimación de la función renal en algunas situaciones. Las cuales se exponen a continuación en la Tabla 1:

TABLA 1

Indicaciones del uso del aclaramiento de creatinina en orina de 24h
Seguimiento de dietas especiales (vegetarianos estrictos como los que toman suplementos de creatina o creatinina)
Alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, caquexia, enfermedades musculares, parálisis)
IMC inferior a 19 kg/m ² o superior a 35 kg/m ²
Embarazo
Edades extremas (niños y ancianos)
Variaciones rápidas de la función renal
Estudio de potenciales donantes de riñón
Ajuste de dosis de fármacos de elevada toxicidad y eliminación renal
Grupos étnicos específicos
Presencia de hepatopatía grave, edemas generalizados o ascitis

UREA

La urea es el metabolito principal del metabolismo proteico. Aunque el 90% de su eliminación es a nivel glomerular, el 40-70% se reabsorbe posteriormente en los túbulos. Además, al igual que la creatinina, está sujeta a modificaciones de numerosos factores biológicos como son en este caso el volumen urinario o la dieta. Todo ello hace de la Urea un marcador con una fiabilidad bastante pobre a la hora de estimar la función renal.

ACLARAMIENTO MEDIO UREA-CREATININA

El aclaramiento medio de urea y creatinina consiste en el calculo medio de los aclaramientos de urea y de creatinina obtenidos recogiendo la orina de 24 horas del paciente.

Este cálculo ha demostrado una utilidad en la clínica bastante solvente. Esto se explica, en

cierta manera, por el grado de compensación que supone la infraestimación del FG que se comete con la urea debido a la reabsorción tubular del 40 – 70% y la sobreestimación del FG que encontramos con la creatinina sobre todo en pacientes con ERC avanzada, en los que la secreción tubular puede llegar incluso al 50%. Por ello, actualmente en la clínica, el uso del aclaramiento medio de Urea-Creatinina para la estimación de la función renal, en pacientes en Diálisis y con ERC avanzada, es reconocidamente útil. (2)

FÓRMULAS DE ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR

Con la aparición de las fórmulas o ecuaciones de estimación del FG en base a la creatinina sérica se solventan muchos de los problemas aparecidos en los métodos mencionados y se unifican los beneficios de emplear la creatinina sérica (u otras sustancias como la cistatina C) con la exactitud con la que el aclaramiento calculado estima el FG, y por tanto la función renal. Entre las características de las mencionadas ecuaciones destacan:

- Son fácilmente aplicables en la práctica clínica diaria .
- Su obtención es inmediata y no requiere la obtención de orina de 24 horas.
- Mediante estudios de gran envergadura se solventan los problemas que surgían de la variabilidad biológica de la creatinina introduciendo diversos factores antropométricos y demográficos en las ecuaciones.

Cabe decir que éstas fórmulas necesitan que la función renal sea estable ya que mínimas variaciones en la creatinina sérica pueden alterar los valores de la fórmula, por tanto el cálculo de la función renal en pacientes con afectaciones renales agudas no estaría indicado (4,13)

Cockcroft- Gault

Fue la primera ecuación en aparecer, en un estudio publicado en 1976. En dicho estudio se cuantificaron las variaciones de la creatinina plasmática producidas por diferentes factores biológicos. Esto permitió introducir constantes para dichos factores en la fórmula que incluía la edad, el peso y el sexo y además el valor final se ajustaba en función de la superficie corporal.

$$\text{Aclaramiento de creatinina estimado} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso}}{72 \times \left(\frac{\text{creatinina}}{88}, 4 \right)} \times (0,85 \text{ si mujer})$$

Aunque actualmente su uso no está recomendado fue ampliamente utilizada durante mucho tiempo.

MDRD

La fórmula MDRD surge a raíz de un trabajo en la década de los 90 que estudiaba las variaciones producidas por la dieta en pacientes con ERC. Con el objetivo de mejorar los resultados de la fórmula de Cockcroft-Gault y con los datos que se obtuvieron en dicho estudio, se creó una nueva fórmula que estimaba el Filtrado Glomerular. En el estudio se incluyeron más de 1500 individuos adultos de ambos sexos, todos ellos, con diagnóstico de ERC.

En su inicio, la fórmula incluía seis variables (MDRD-6): concentraciones séricas de urea, creatinina y albúmina, la edad, el sexo y la etnia. Posteriormente se desarrolló una fórmula abreviada MDRD-4 que incluía exclusivamente los valores de creatinina sérica, raza, sexo y edad.

Ésta fórmula calcula con bastante exactitud los valores del FG estimado, sin embargo cuando los valores del FG estimado superan 60 ml/min/1,73m² no podemos asegurar que el cálculo sea lo suficientemente preciso como para especificarlo en las analíticas de los hospitales. Por tanto debemos especificar exclusivamente que el valor se encuentra con seguridad por encima de ese límite. (4) Esto se debe a que en el estudio MDRD no se contemplaron individuos con función renal normal.

Ecuación MDRD-4 IDMS:

$$\text{FG estimado} = 175 \times (\text{creatinina}/88,4)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$$

CKD-EPI

Ésta fórmula fue obtenida a partir una población de 5504 pacientes con función renal variable, incluida la función normal, que fueron sometidos a diversos estudios en los que se analizó la función renal con Iotalamato. Actualmente, desde la guía KDIGO de 2012(8), es la recomendada para el cálculo del FG estimado y permite la clasificación en categorías de la ERC. Para su cálculo se recomienda el uso de la creatinina sérica obtenida mediante una prueba con una trazabilidad acorde con el estándar de referencia internacional (IDMS debido a la gran variabilidad analítica que presenta la creatinina en función del método de medida), así como la cistatina C aunque la disponibilidad de ésta es mucho más limitada. (8)

La fórmula sería más precisa que la MDRD-4 y por ello es la recomendada en las guías (5). Es además más precisa en valores >60 ml/min/1,73 m² ya que en el estudio que dio origen a la fórmula, como hemos comentado, sí se incluyeron voluntarios con función renal normal.(9)

TABLA 2

Etnia negra
Mujeres
Si creatinina <_62: FG estimado = $166 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7] - 0,329) \times 0,993^{\text{edad}}$
Si creatinina >62: FG estimado = $166 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7] - 1,209) \times 0,993^{\text{edad}}$
Hombres
Si creatinina <_80: FG estimado = $163 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,9] - 0,411) \times 0,993^{\text{edad}}$
Si creatinina >80: FG estimado = $163 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7] - 1,209) \times 0,993^{\text{edad}}$
Etnia blanca y otras
Mujeres
Si creatinina <_62: FG estimado = $144 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7] - 0,329) \times 0,993^{\text{edad}}$
Si creatinina >62: FG estimado = $144 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7] - 1,209) \times 0,993^{\text{edad}}$
Hombres
Si creatinina <_80: FG estimado = $141 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,9] - 0,411) \times 0,993^{\text{edad}}$
Si creatinina >80: FG estimado = $141 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7] - 1,209) \times 0,993^{\text{edad}}$

CISTATINA C

Es una pequeña molécula de 13kDa perteneciente a la familia de los inhibidores de la cisteín-proteasa. Al igual que la creatinina sus niveles plasmáticos son inversamente proporcionales a la función renal. Es una molécula a la que se le atribuyen propiedades que mejorarían la exactitud con la se estima el FG en comparación con los resultados obtenidos con la creatinina sérica. De ahí que la fórmula de CKD-EPI se actualizó permitiendo utilizar el valor de la concentración de cistatina C en lugar de la Creatinina. No obstante es una molécula que sigue en estudio y evolución a día de hoy (14).

CLASIFICACIÓN ERC : CGA (CAUSA, FILTRADO GLOMERULAR Y ALBUMINURIA)

La ERC se define como la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud. (5)

Los criterios diagnósticos de ERC son los denominados marcadores de daño renal (*albuminuria elevada, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular, alteraciones estructurales histológicas, alteraciones estructurales en pruebas de imagen y trasplante renal*) o la disminución del FG por debajo de 60 ml/min/1,73m² siempre durante más de 3 meses, tanto en hallazgos prospectivos como retrospectivos.

Para clasificar la ERC, una vez establecido su diagnóstico, empleamos una serie de categorías o estadios definidos en función del FG y de la albuminuria que presenta cada paciente.

TABLA 3

Categorías de Albuminuria			
Categoría	mg / 24h (Muestra de orina de 24h)	Cociente Albúmina/Creatinina (muestra de orina aislada)	Descripción
A1	< 30	< 30	Normal a ligeramente elevada
A2	30-300	30-300	Moderadamente elevada
A3	> 300	> 300	Muy elevada

Además debemos clasificar la ERC según su etiología. La causa de la ERC se establece ante la presencia o ausencia de una enfermedad sistémica asociada o un diagnóstico automopatológico tanto confirmado como presunto.

Así, cuando queramos expresar el diagnóstico de ERC en algún paciente concreto, deberemos especificar tanto la etiología como los grados de FG y albuminuria que presenta. Por ejemplo; ERC G4 A3 secundaria a nefropatía lúpica.

TABLA 4

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

El objetivo de esta clasificación es establecer un pronóstico y estratificar el riesgo de los pacientes con ERC en moderado, alto o muy alto con respecto al riesgo basal (riesgo de individuos que no padecen ERC). En la tabla se muestra el pronóstico de la enfermedad renal crónica según las categorías de filtrado glomerular y de albuminuria según la guía KDIGO de 2012 (8).

Por otra parte, la clasificación de la ERC en diferentes categorías evolutivas ha permitido unificar criterios diagnósticos, lo que nos ayuda a comparar los datos de todos los estudios clínicos, analíticos y poblacionales realizados. (5,8)

TABLA 5

Filtrado Glomerular			Albuminuria			Categorías
			A1	A2	A3	
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada	Descripción
Categoría	Descripción	Rangos ml/min/1,73m2	<30mg/g	30-300 mg/g	> 300mg/g	Rangos mg/g expresado como cociente alb/creatinina
G1	Normal o elevado	≥90				Riesgo de referencia
G2	Ligeramente disminuido	60 – 89				
G3a	Ligera o moderadamente disminuido	45 – 59				
G3b	Moderada a Gravemente disminuido	30 – 44				
G4	Gravemente disminuido	15 – 29				Riesgo Alto
G5	Fallo renal	<15				Riesgo Muy alto

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ERC

La enfermedad renal crónica es una patología de una grandísima envergadura social; se estima que la prevalencia de la ERC en España es aproximadamente del 7% (6.83 % (con un intervalo de confianza del 95% entre 5.41 - 8.25)) en estadios G3 - G5 de la clasificación de la ERC (15)

Al estimar la prevalencia de la ERC en pacientes hospitalizados se vio que hasta un 28% de los pacientes ingresados (24,2% en hombres y 33,2% en mujeres) tenían un eFG <60 ml/min/1,73m². No podemos olvidar que en estos pacientes asumimos diversos riesgos potenciales superiores a los de la población general, tales como la administración de contrastes o de fármacos nefrotóxicos. (16)

En EROCAP, un estudio llevado a cabo en pacientes en Atención Primaria, se observó además que los pacientes con un FG estimado por debajo de 60 ml/min/1,73m² poseen un aumento significativo de la prescripción de fármacos, a expensas tanto del porcentaje de pacientes con algún fármaco prescrito, como del número de medicamentos que recibe individualmente cada paciente. (17)

En diversos estudios queda patente el problema que supone la denominada enfermedad renal oculta, que se define como la existencia de un eFG por debajo de 60 ml/min/1,73m² asociado a unos niveles de creatinina sérica normales. (12,15,17)

ERC Y ECV

Por otra parte, debemos tener en cuenta el hecho de que un grandísimo porcentaje de pacientes con ERC en estadios G3-5 tienen asociada alguna complicación cardiovascular. como la fibrilación auricular, la cardiopatía isquémica o la insuficiencia cardíaca, así como FR cardiovasculares como la hipertensión, obesidad o dislipemia (entre el 25-30% cada uno) además, por supuesto, de la diabetes.

Tanto es así, que la principal causa de muerte en pacientes con ERC son los eventos cardiovasculares adversos, por delante de aquellos pacientes que progresan a estadios en que requieren diálisis o trasplante cuya evolución es, en ocasiones, incluso peor que la del cáncer avanzado. (15,17)

Múltiples estudios prospectivos han demostrado una relación inversamente proporcional significativa entre el grado de eFG y la incidencia de enfermedades cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva o la muerte súbita. Esta relación es además independiente del resto de FRCV (18,19)

En resumen, el pronóstico de los pacientes con ERC va a estar determinado, en gran medida, por la incidencia de enfermedades cardiovasculares. Y a su vez la incidencia de estas enfermedades va a estar aumentada proporcionalmente al grado de función renal.

INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca se define como un síndrome en el que los pacientes presentan evidencia objetiva de una alteración cardíaca estructural o funcional, junto con síntomas típicos de dicho síndrome tanto en reposo como en ejercicio como son: fatiga, disnea y signos de retención de líquidos (como edemas o congestión pulmonar) (20)

Estadios de ICC según el *American College of Cardiology* y la *American Heart Association*:

TABLA 6

Estadio de la insuficiencia cardíaca basada en la estructura y el daño en el músculo cardíaco	
Estadio A	Con alto riesgo de insuficiencia cardíaca. Anomalía estructural o funcional no identificada; sin signos ni síntomas
Estadio B	Enfermedad cardíaca estructural desarrollada claramente en relación con insuficiencia cardíaca, pero sin signos ni síntomas
Estadio C	Insuficiencia cardíaca sintomática asociada a enfermedad estructural subyacente
Estadio D	Enfermedad cardíaca estructural avanzada y síntomas acusados de insuficiencia cardíaca en reposo a pesar de tratamiento médico máximo

®

Sabemos que, epidemiológicamente, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica están muy relacionadas. Esto se debe, entre otros motivos, a que muchos de los factores de riesgo asociados a la insuficiencia cardíaca son comunes a los de la ERC. Por ejemplo, la hipertensión arterial es una de las causas más frecuentes tanto de insuficiencia cardíaca (HVI con disfunción diastólica) como de ERC (Nefroangioesclerosis)(21)

Además, comparten mecanismos fisiopatológicos de empeoramiento de la evolución de ambas enfermedades, como por ejemplo la retención de sodio que se estimula por parte del eje RAA en pacientes con bajo gasto cardíaco, que lejos de mejorar la clínica congestiva, la empeora considerablemente. (3,10)

Además, como ya se ha mencionado, la ERC constituye un factor de riesgo independiente para la aparición de enfermedades cardiovasculares, entre ellas la ICC. Y no solamente eso, sino que también sabemos que a medida que disminuye el estadio de ERC aumenta considerablemente el riesgo de aparición de dichas enfermedades cardiovasculares. (8)

EPIDEMIOLOGIA DE LA ERC EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA

La epidemiología de la ERC en la insuficiencia cardíaca congestiva esta estudiada en diversos estudios pero los valores varían mucho, entre un 4 y un 61% de prevalencia dependiendo de la cohorte estudiada.

SÍNDROME CARDIORRENAL

El síndrome cardiorrenal se denomina a la conocida interdependencia fisiopatológica entre la insuficiencia cardíaca y la ERC cuando se establecen en un mismo paciente. Dentro del síndrome cardiorrenal podemos diferenciar 5 tipos en función de la causa primaria que lo establece y del tiempo de evolución del cuadro:

- SCR tipo 1 o Sd cardiorrenal agudo: Una insuficiencia cardíaca aguda (shock cardiogénico, SCA... da lugar a un fracaso renal agudo
- SCR tipo 2 o Sd cardiorrenal crónico: Una insuficiencia cardíaca crónica de inicio se acompaña posteriormente de ERC
- SCR tipo 3 o Sd renocardiaco agudo: Un FRA no cardiogénico (isquemia renal aguda, glomerulonefritis...) es la causa de una disfunción cardíaca (arritmia, isquemia...)
- SCR tipo 4 o Sd renocardiaco crónico: Una ERC contribuye a la disminución de la función cardíaca (hipertrofia cardíaca, aumento de eventos cardiovasculares adversos...)
- SCR tipo 5 Sds cardiorrenales secundarios. Procesos secundarios sistémicos (noxas como una sepsis, politraumatismos...) causan al mismo tiempo una disfunción cardíaca y renal

De tal manera que sus efectos deletéreos se potencian haciendo que ambas patologías progresen aceleradamente. Dificultando enormemente su manejo terapéutico y empeorando su pronóstico. (3)

Algunos de los efectos de los fármacos empleados en común en éstas patologías podrían ser susceptibles de ser monitorizados, con el fin de evitar efectos adversos. Tanto es así, que en la guía KDIGO de 2012, se hace especial hincapié en la importancia de saber que uno de los fármacos más empleados en el tratamiento tanto de la ICC como de la ERC, como son los bloqueadores del eje RAA, cuando se aplican en este contexto de síndrome cardiorrenal, pueden conducir a la aparición de un empeoramiento del FG. Esto conduciría irremediablemente a un aumento de la Creatinina sérica, y además, entre otros, del potasio sérico y de la urea. (8)

ANEMIA, ERC E ICC

La OMS define anemia como una disminución en los niveles de Hemoglobina sérica <13 mg/dl en hombres y <12 mg/dl en mujeres (22).

La enfermedad renal crónica esta conocidaamente asociada a un marcado descenso de los niveles de hemoglobina debido, entre otros mecanismos, al descenso en la síntesis de Eritropoyetina (EPO). A su vez, a la ICC se le atribuye un estado pro-inflamatorio (anemia de los trastornos crónicos) mediado por citoquinas circulantes que conduce a una disminución de los niveles de hemoglobina.

La presencia de anemia en pacientes con ICC o con ERC se asocia a una reducción de la capacidad aeróbica, una disminución del estado funcional, un empeoramiento de la calidad de vida y un agravamiento de la fisiopatología de ambas enfermedades tanto a nivel miocárdico como neuro-hormonal, lo que conlleva un peor pronóstico. Además, todo ello empeora cuando las tres patologías se presentan al mismo tiempo en un mismo paciente. (1,2,5,8,20)

EPIDEMIOLOGÍA ANEMIA

Anemia en ICC

Diversos estudios han tratado de establecer una prevalencia de anemia en los pacientes con ICC, para interpretar los datos es necesario saber que algunos de ellos tomaban como criterio diagnóstico de anemia los valores establecidos por la OMS y otros, dentro de esos estudios, trataban de reevaluar los valores de éstos criterios por lo que los establecen de manera diferente.

Como resultado de dichos estudios se estima que la prevalencia de anemia en pacientes con ICC es superior al 20% y algunos la estiman por encima del 50% dependiendo de la cohorte. El rango total de prevalencia de Anemia según la ESC es del 4 al 70%. De cualquier manera, aunque los datos no sean del todo precisos parece indudable que la relación entre ICC y anemia es elevada.(20,23)

Anemia en ERC

La anemia es una entidad algo más estudiada dentro del ámbito de la nefrología y se sabe que la prevalencia de anemia en pacientes con ERC establecida está en torno al 50% y, además, que su aumento es significativo cuanto más aumenta el estadio de ERC. (1,8)

Recientemente ha aumentado el interés del mundo científico en estudiar la anemia, la ICC y la ERC en su conjunto. El denominado síndrome anemia cardiorrenal (CRAS) hace referencia a la evidencia de que cuando se presentan en un mismo paciente, éstas tres patologías forman un círculo vicioso en el cual cada una de ellas empeora la clínica, el pronóstico y el manejo terapéutico de las otras dos. (2,24)

Este empeoramiento se debe probablemente a la combinación de varios factores como son la propia asociación estadística entre éstas entidades, la hemodilución, la inflamación, el déficit de hierro, el uso de ciertos fármacos... (25–27)

OBJETIVOS

Una vez introducidos los conceptos clínico-analíticos y epidemiológicos más importantes en el contexto actual se han considerado interesantes los siguientes objetivos para el trabajo:

- Estudiar la función renal en pacientes con diagnóstico de ICC y las diferencias existentes entre las ecuaciones de estimación de FG aplicadas en este contexto.
- Estudiar la asociación entre la función renal y la anemia mediante el estudio de relación entre el FG, estimado por las ecuaciones MDRD 4 IDMS y CKD-EPI, con los valores de hemoglobina sérica y la presencia de anemia en una población de pacientes con diagnóstico de ICC.

PACIENTES Y MÉTODOS

MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional transversal analítico realizado durante el 6º curso de Grado en Medicina realizado en la Universidad de Cantabria y el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

La base de datos empleada para el trabajo fue obtenida a partir de la depuración de otra base de datos proporcionada previamente por el servicio de nefrología del HUMV. Dicha base de datos disponía de 824 pacientes, con diagnóstico de ICC, de los cuales se habían recogido las concentraciones séricas de ferritina, transferrina y Hb, el FGe proporcionado por las analíticas del HUMV, el sexo y la edad. En algunos pacientes se habían obtenido, además, los niveles de creatinina sérica. Todos los datos habían sido recogidos durante el ingreso de los pacientes en el HUMV.

Para obtener la base de datos depurada se incluyeron todos aquellos pacientes en los que se dispusiera de los niveles de creatinina sérica, además de los niveles de Hb, con un total de 217 pacientes. Posteriormente, mediante la introducción de las fórmulas MDRD 4 IDMS y CKD-EPI en el software Excel de Microsoft®, se calculó el FGe de los 217 pacientes con ambas fórmulas. En el cálculo de las mismas se introdujeron en la fórmula los niveles de creatinina, la edad, el sexo y la raza de cada paciente. Cabe mencionar, por las características de las fórmulas, ya desarrolladas en el apartado correspondiente, que ninguno de los pacientes incluidos en el estudio era de raza afroamericana.

La gradación en estadios de ERC se estableció en base a las indicaciones de la guía KDIGO de 2012 (8). En cuanto a la anemia, se tomaron como límites de normalidad para la Hb ≥ 13 g/dl para hombres y ≥ 12 g/dl para mujeres. Para la comparación entre las ecuaciones de estimación del FG se consideró, al igual que en otros trabajos de comparación de dichas ecuaciones (28), todo el rango de valores obtenidos mediante MDRD 4 IDMS mayores de 60 ml/min/1,73m².

El análisis estadístico descriptivo, de regresión lineal (univariante y multivariante) y de regresión logística (univariante y multivariante) ha sido llevado a cabo empleando el software *SPSS Statistics*® de IBM® (v22.0). Las variables cuantitativas han sido expresadas como media \pm desviación estándar y las cualitativas como número (n) y porcentaje. (29,30)

PACIENTES

El porcentaje de mujeres fue del 50,7% (n=110) y de hombres del 49,3% (n=107).

La edad de los pacientes estaba comprendida entre 42 y 98 años con una media de $81,92 \pm 9,65$ años, una mediana de 84,01 años y un rango inter-cuartílico de 11,04 años. La distribución es asimétrica con un índice de asimetría de -1,385 (Error Estándar=0,165). La edad media para mujeres fue de $83,78 \pm 8,69$ años y para los hombres de $79,03 \pm 10,21$ años.

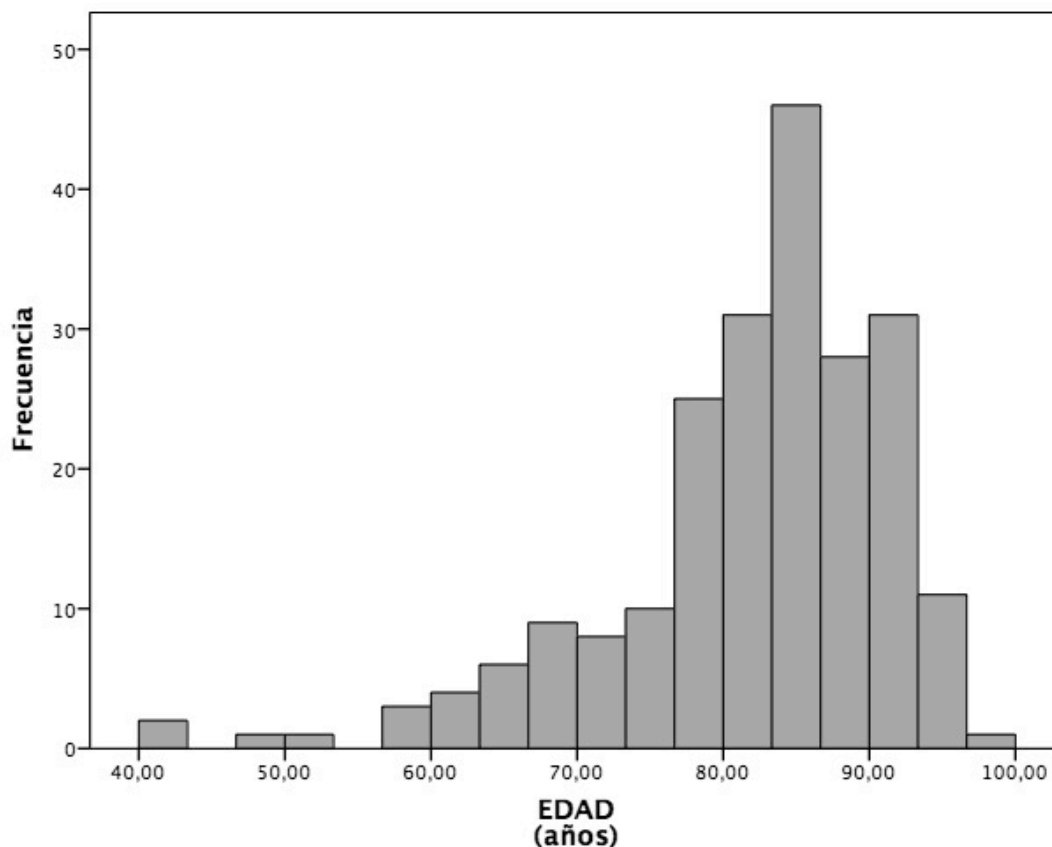


ILUSTRACIÓN 1

En cuanto a la creatinina, la media de niveles séricos fue de $1,57 \pm 0,87$ mg/dl. El FG estimado fue de $47,01 \pm 20,92$ y $45,51 \pm 20,38$ ml/min/1,73m² calculado mediante las fórmulas MDRD 4 IDMS y CKD-EPI respectivamente.

De los 217 pacientes, la proporción según estadios de FG fue de 6,5% (n=14) en G5, 22,6% (n=49) en G4, 12,9% (n=28) en G3b, 32,7% (n=71) en G3a, 24,4% (n=54) en G2 y 0,9% (n=2) en G1; calculado con la fórmula CKD-EPI y 4,6% (n=10) en G5, 19,8% (n=43) en G4, 17,5% (n=38) en G3b, 32,7% (n=73) en G3a y 24,4% (n=53) en G2-1 calculado con la fórmula MDRD 4 IDMS. En total un 74,4% (n=162) y un 75,5% (n=164) tenían ERC según la fórmula CKD-EPI y MDRD4-IDMS respectivamente. La Ilustración 2 y la Tabla 7 tratan de ilustrar con mayor claridad los datos obtenidos.

El índice Kappa de Cohen para la clasificación en estadios según la fórmula empleada fue de 0,891 ($p < 0,001$), lo que significa una fuerza de concordancia muy buena según la escala de Landis y Koch (31,32)

En pacientes con ERC ($FG < 60$ ml/min/1,73m²) la media de FGe fue de $36,8 \pm 14,53$ ml/min/1,73m² con la fórmula CKD-EPI y $38,15 \pm 14,57$ ml/min/1,73m² con MDRD 4 IDMS.

TABLA 7

ESTADIO	CKD-EPI		MDRD-4-IDMS	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
G5	14	6,5	10	4,6
G4	49	22,6	43	19,8
G3b	28	12,9	38	17,5
G3a	71	32,7	73	33,6
G2	53	24,4	51	23,5
G1	2	,9	2	,9
Total	217	100,0	217	100,0

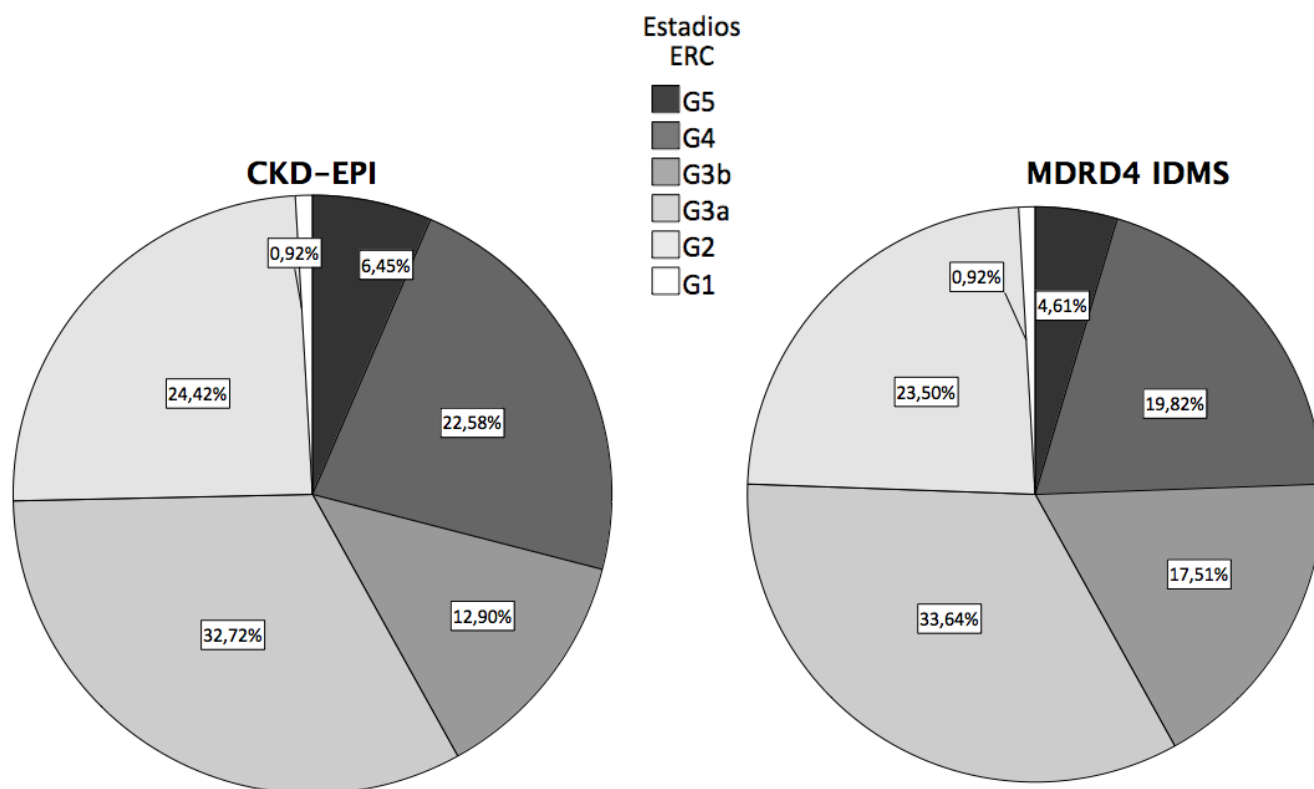


ILUSTRACIÓN 2

La media de Hb para todos los pacientes fue de $11,23 \pm 1,68$ g/dl. En varones fue de $11,47 \pm 1,91$ g/dl y en mujeres de $10,99 \pm 1,39$ g/dl. Un elevado porcentaje de nuestro grupo de pacientes con ICC presentaban anemia. De todos los pacientes estudiados un 76,5% (n=166) presentaron anemia por un 23,5% (n=51) que no la presentaron. De éstos 166 pacientes un 47,59% (n=79) fueron varones y un 52,41% (n=87) mujeres.

Al comparar las medias de filtrado glomerular en función del grupo de edad vemos que existen algunas diferencias según la fórmula empleada.

La media distribuida en función de los grupos de edad y calculadas con la fórmula CKD-EPI y MDRD 4 respectivamente fue de: $83,15 \pm 12,25$ y $73,93 \pm 11,65$ ml/min/1,73m² en el grupo de 40 a 49 años, de $78,5 \pm 9,21$ y $72,26 \pm 9,44$ ml/min/1,73m² en el grupo de 50 a 59 años, de $51,25 \pm 28,58$ y $50,78 \pm 30,05$ ml/min/1,73m² en el grupo de 60 a 69 años, de $43,93 \pm 19,31$ y $44,30 \pm 18,71$ ml/min/1,73m² en el grupo de 70 a 79 años, de $43,32 \pm 17,81$ y $45,09 \pm 18,00$ ml/min/1,73m² en el grupo de 80 a 89 años y de $44,19 \pm 19,45$ y $48,53 \pm 23,68$ ml/min/1,73m² en el grupo de mayores de 90 años.

En la tabla 8 se ilustran éstos resultados (quedan resaltados los resultados en que la media de FGe fue mayor) vemos que para los grupos de edad < 70 años la media de FGe calculado con

CKD-EPI fue mayor que la calculada con MDRD 4 IDMS mientras que para los grupos de edad > o = de 70 años la fórmula MDRD obtuvo medias mayores que las de CKD-EPI.

TABLA 8

Comparación Medias FG por grupos de Edad		
Grupos Edad	Media FG CKDEPI	Media FG MDRD
40-49	83,15	73,93
50-59	78,50	72,26
60-69	51,25	50,78
70-79	43,93	44,30
80-89	43,32	45,09
>90	44,19	48,53
Total	45,51	47,01

RESULTADOS

CORRELACIÓN Y REGRESIÓN LINEAL DE LA HEMOGLOBINA SÉRICA

En la Tabla 9 se exponen los resultados del análisis de correlación lineal, empleando el coeficiente de correlación lineal de Pearson, para las diferentes variables obtenidas en el estudio. Existe una correlación lineal directamente proporcional y estadísticamente significativa entre el FGe calculado con MDRD y calculado con CKD-EPI ($r=0,979$ ($p<0,001$)) y entre los niveles de Hb sérica y el FGe calculado con CKD-EPI ($r=0,272$ ($p<0,001$)) y calculado con MDRD ($r=0,256$ ($p<0,001$)). Además existe una correlación lineal inversamente proporcional y estadísticamente significativa entre los niveles de creatinina sérica y el FGe calculado con CKD-EPI ($r=-0,816$ ($p<0,001$)) y calculado con MDRD ($r=-0,808$ ($p<0,001$)), entre los niveles de creatinina sérica y los niveles de Hb sérica ($r=-0,152$ ($p=0,025$)) y entre la Edad y el FGe calculado únicamente con CKD-EPI ($r=-0,239$ ($p<0,001$))

TABLA 9

		Hb (gr/dl)	FG CKDEPI	FG MDRD	Creatinina	EDAD (años)
Hb (gr/dl)	Correlación de Pearson	1	,272**	,256**	-,152*	-,108
	Sig. (bilateral)		,000	,000	,025	,112
	N	217	217	217	217	217
FG CKDEPI	Correlación de Pearson	,272**	1	,979**	-,816**	-,239**
	Sig. (bilateral)	,000		,000	,000	,000
	N	217	217	217	217	217
FG MDRD	Correlación de Pearson	,256**	,979**	1	-,808**	-,128
	Sig. (bilateral)	,000	,000		,000	,059
	N	217	217	217	217	217
Creatinina	Correlación de Pearson	-,152*	-,816**	-,808**	1	-,027
	Sig. (bilateral)	,025	,000	,000		,691
	N	217	217	217	217	217
EDAD (años)	Correlación de Pearson	-,108	-,239**	-,128	-,027	1
	Sig. (bilateral)	,112	,000	,059	,691	
	N	217	217	217	217	217

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

* . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

REGRESIÓN LINEAL

Con las ilustraciones 3, 4, 5 y 6 se trata de mostrar, mediante la representación gráfica de una recta de regresión correspondiente a una nube de puntos, los resultados del análisis de regresión lineal más significativos:

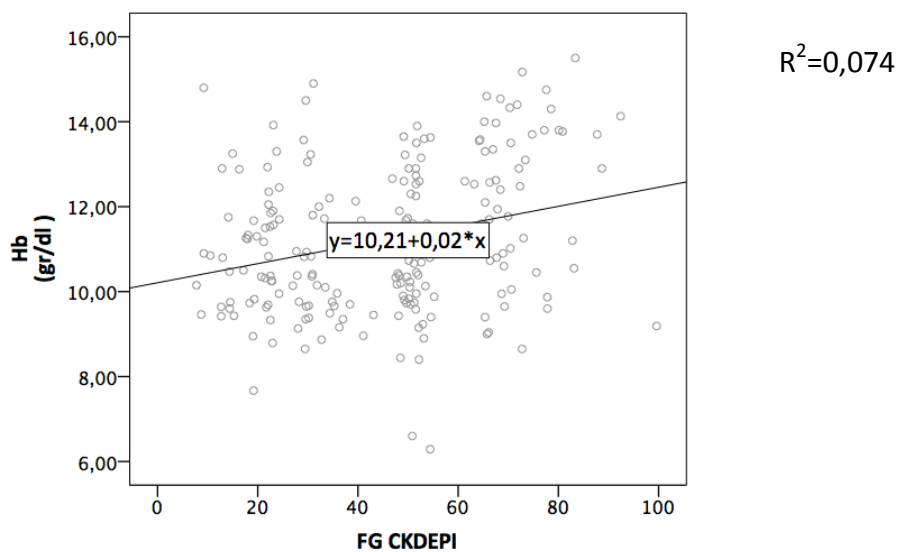


ILUSTRACIÓN 3

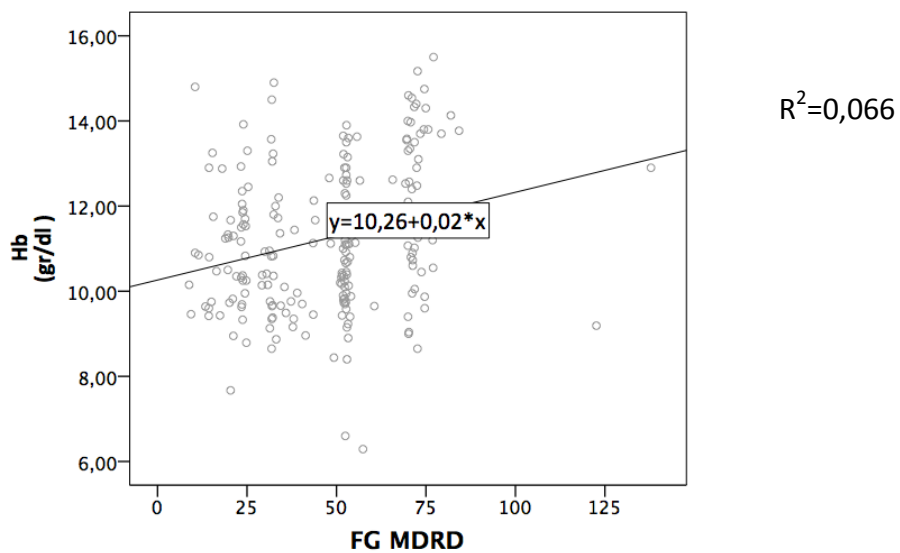
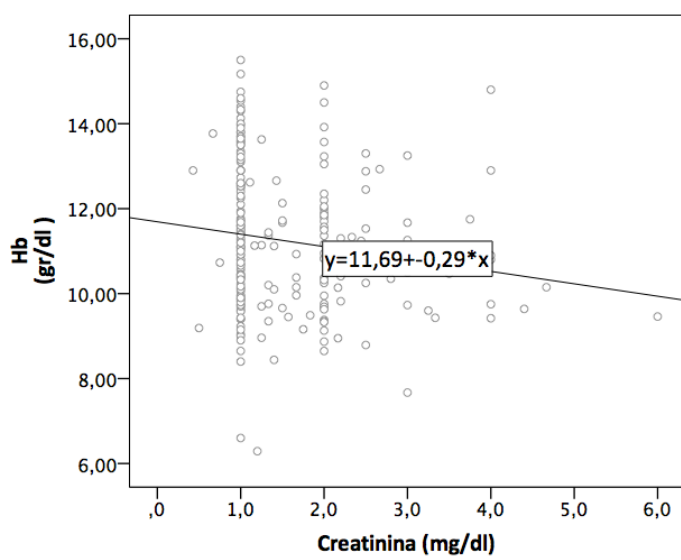
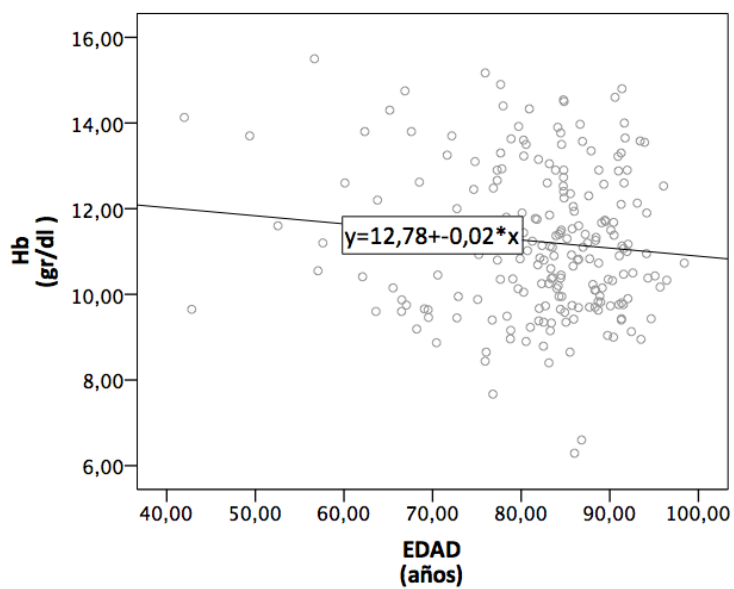


ILUSTRACIÓN 4



$R^2 = 0,023$

ILUSTRACIÓN 5



$R^2 = 0,012$

ILUSTRACIÓN 6

Tras los análisis de regresión lineal multivariante con la hemoglobina como variable dependiente, los únicos factores independientes relacionados con la hemoglobina fueron el FG calculado con CKD-EPI y con MDRD y también la creatinina sérica. Ni la edad ni el sexo se relacionaron con los niveles de Hb sérica de manera independiente. A continuación en las tablas 9, 10 y 11 se ilustran los resultados y coeficientes obtenidos de sendos análisis de regresión lineal:

TABLA 10

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error estándar	Beta		
1 (Constante)	11,191	1,075		10,410	,000
EDAD	-,005	,012	-,027	-,392	,696
FG CKDEPI	,021	,006	,252	3,727	,000
Sexo	-,348	,226	-,103	-1,541	,125

a. Variable dependiente: Hb
(gr/dl)

TABLA 11

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error estándar	Beta		
1 (Constante)	11,666	1,031		11,318	,000
EDAD	-,010	,012	-,057	-,840	,402
FG MDRD	,019	,005	,237	3,564	,000
Sexo	-,346	,226	-,103	-1,528	,128

a. Variable dependiente: Hb
(gr/dl)

TABLA 12

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error estándar	Beta		
1 (Constante)	13,765	1,001		13,748	,000
EDAD	-,014	,012	-,080	-1,177	,240
Creatinina	-,359	,131	-,187	-2,752	,006
Sexo	-,548	,233	-,163	-2,354	,019

a. Variable dependiente: Hb
(gr/dl)

FACTORES RELACIONADOS CON EL RIESGO DE ANEMIA

COMPARACIÓN DE MEDIAS

El análisis de la diferencia entre medias para la creatinina, edad y FGe calculado con ambas fórmulas en función de si los pacientes tenían o no anemia arrojó los resultados resumidos en la Tabla 13. Vemos que existen diferencias significativas entre las medias de FG calculado con ambas fórmulas y para la creatinina en función de si los pacientes tenían o no Anemia.

TABLA 13

Variables		N	Media	Desviación estándar	Prueba T de diferencia de Medias
Creatinina	No Anemia	51	1,30	0,65	p=0,011
	Anemia	166	1,66	0,91	
EDAD	No Anemia	51	80,5	11,37	p=0,240
	Anemia	166	82,3	9,06	
FG CKDEPI	No Anemia	51	55,33	21,34	p<0,001
	Anemia	166	42,49	19,15	
FG MDRD	No Anemia	51	56,97	22,82	p<0,001
	Anemia	166	43,95	19,37	

El FGe calculado tanto con la fórmula CKD-EPI como con la MDRD 4 IDMS fue claramente menor en aquellos pacientes que además de tener ICC, tenían anemia:

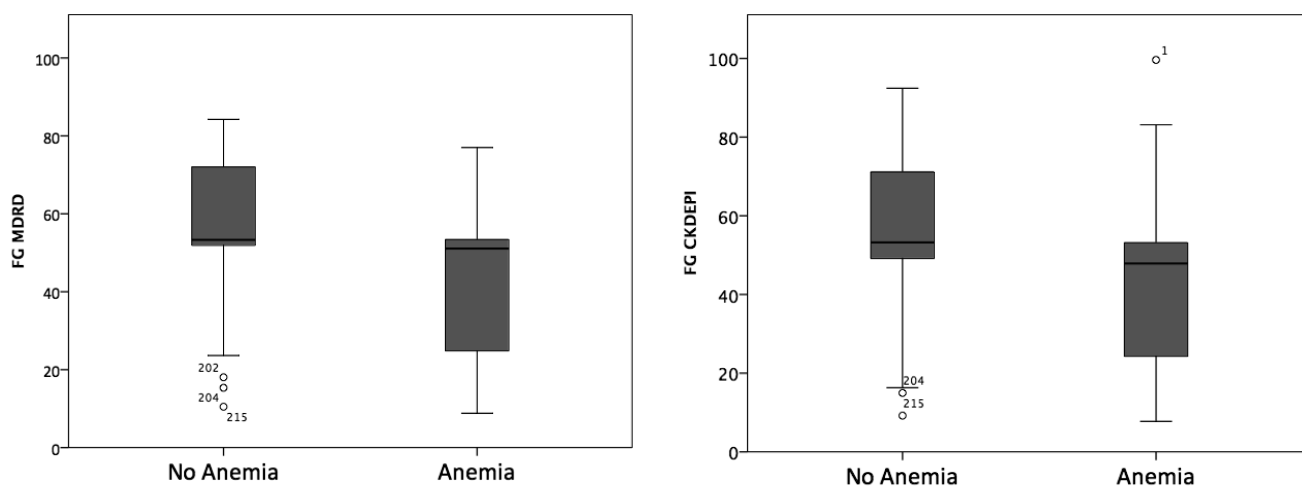


ILUSTRACIÓN 7

De los pacientes con ICC (100%) y con un FGe<60 según MDRD (75,57%(n=164)) tenían anemia un 82,9% (n=136) y la media de Hb \pm DE en estos pacientes fue de $10,91 \pm 1,49$ g/dl.

De los pacientes con ICC (100%) y con un FGe<60 según CKD-EPI (74,65%(n =162)) tenían anemia un 83,3% (n=135) y la media de HB \pm DE en estos pacientes fue de $10,89 \pm 1,49$ g/dl.

χ^2 PARA FACTORES RELACIONADOS CON ANEMIA

Al realizar prueba χ^2 de comparación de % para las variables Anemia y Sexo se obtuvo que $\chi^2=0,834$ (p=0,361) no significativo:

TABLA 14

	Sexo		Total
	Varón	Mujer	
No Anemia	28	23	51
Anemia	79	87	166
Total	49,3% (n=107)	50,7% (n=110)	217

REGRESIÓN LOGÍSTICA (ANEMIA SI/NO)

En la siguientes tabla se muestran los resultados de analizar la regresión logística tomando como variable dependiente la existencia o no de anemia:

Variable	Coeficiente	Error estándar	χ^2 Wald	Sig.	OR	IC 95% OR	
						<	>
Edad	- 0,001	0,017	0,002	NO	0,999	0,967	1,003
FG (CKD-EPI)	-0,033	0,009	12,417	p<0,001	0,968	0,951	0,986
Sexo	2,721	0,346	0,042	NO	0,545	0,545	2,114

Variable	Coeficiente	Error estándar	χ^2 Wald	Sig.	OR	IC 95% OR	
						<	>
Edad	0,008	0,016	0,251	NO	1,008	0,976	1,041
FG (MDRD 4)	-0,03	0,009	11,913	p=0,001	0,970	0,954	0,987
Sexo	0,081	0,346	0,055	NO	1,085	0,551	2,137

Variable	Coeficiente	Error estándar	χ^2 Wald	Sig.	OR	IC 95% OR	
						<	>
Edad	0,015	0,016	0,794	NO	1,015	0,983	1,047
Creatinina	0,717	0,272	6,932	P=0,008	2,048	1,201	3,492
Sexo	0,450	0,343	1,723	NO	1,568	0,801	3,069

Vemos que los factores que se relacionan de una manera significativa con el riesgo de sufrir anemia son el FG calculado con ambas fórmulas y la creatinina.

Si para la regresión logística empleamos una nueva variable calculada mediante la división del FG entre 15 ml/min/1,73m² (lo que supondría un cambio de estadio en la clasificación de la ERC) en lugar de la variable de FG empleada anteriormente, vemos que la OR se hace más pronunciada que en los análisis previos para ambas fórmulas.

Variable	Coeficiente	Error estándar	χ^2 Wald	Sig.	OR	IC 95% OR	
						<	>
Edad	- 0,001	0,017	0,002	NO	0,999	0,967	1,033
FG (CKD-EPI) / 15	-0,488	0,139	12,417	p<0,001	0,614	0,468	0,805
Sexo	0,071	0,346	0,042	NO	1,074	0,545	2,114

Variable	Coeficiente	Error estándar	χ^2 Wald	Sig.	OR	IC 95% OR	
						<	>
Edad	0,008	0,016	0,251	NO	1,008	0,976	1,041
FG (MDRD 4) / 15	-0,450	0,130	11,913	p=0,001	0,638	0,494	0,823
Sexo	0,081	0,346	0,055	NO	1,085	0,551	2,137

CURVA ROC PARA ANEMIA SI/NO

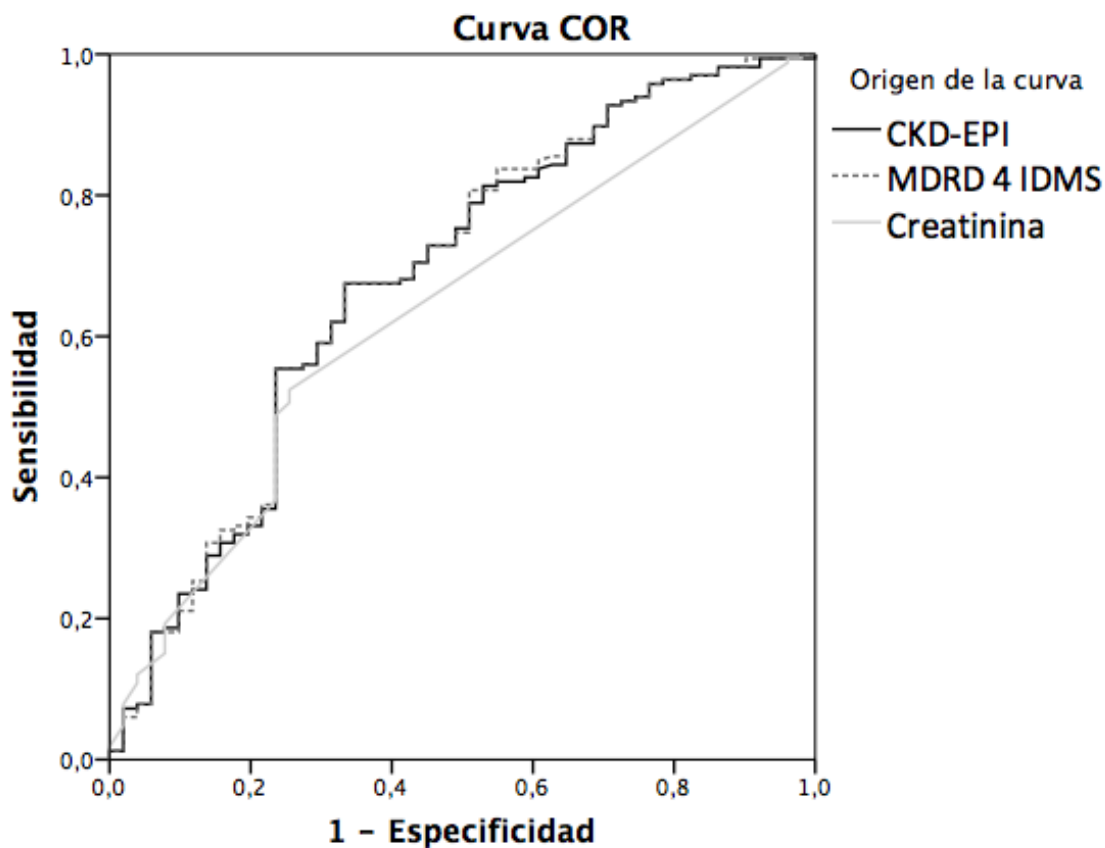


ILUSTRACIÓN 8

TABLA 15

Variables	Área bajo la curva				
	Área	Error estándar	Significación p	95% de intervalo de confianza asintótico	
				<	>
CKD-EPI	0,681	0,045	<0,001	0,593	0,769
MDRD4 IDMS	0,684	0,045	<0,001	0,596	0,772
Creatinina	0,634	0,044	0,004	0,549	0,720

DISCUSIÓN

Gracias a los datos de la ESC (*European Society of Cardiology*) disponemos de una gran cantidad de información sobre la situación epidemiológica de la ICC en nuestro medio (20). En la actualidad la ICC tiene una prevalencia de entre el 2 y 3% de la población pero aumenta drásticamente hasta el 10 - 20% en pacientes de entre los 70 y 80 años de edad y continúa aumentando por encima de ese rango (20).

La prevalencia total de ICC se eleva cada año debido al envejecimiento poblacional de los países desarrollados y a la mejora en la asistencia terapéutica y supervivencia de los pacientes con eventos coronarios. Tanto es así, que se estima que la ICC provoca el 5% de los ingresos hospitalarios urgentes y ocupa el 10% de las camas en los hospitales (20).

Por otra parte, la ERC tiene una prevalencia en nuestro país de aproximadamente el 7% de la población (15). En este estudio se ha tratado, entre otros objetivos, de estimar el estado epidemiológico de la ERC en una población de pacientes con ICC.

Se disponía de una población con una media de edad de 81,92 años, población poco representativa de la población general, pero que parece representativa del rango de edad con mayor prevalencia de ICC en nuestro medio. Los resultados han mostrado que alrededor de un 75% de los pacientes con diagnóstico de ICC tenían ERC en algún estadio, entre ellos el estadio más frecuente fue el G3a (dichos resultados quedan desglosados en la Tabla 7 e Ilustración 2 del trabajo).

En los últimos 20 años se han sucedido continuos avances en el ámbito de Nefrología, tanto a nivel técnico como a nivel de sociedades científico-médicas, que han permitido, entre otros, un desarrollo de una gran parte de los conocimientos que conciernen a la entidad patológica de la ERC. Sobre todo, el conocimiento del estado funcional del riñón, por diversos métodos analíticos, en el momento del diagnóstico, así como durante su manejo terapéutico (5,8).

Las ecuaciones de estimación del FG, como ya se ha citado en el trabajo, son actualmente el método más eficiente para calcular la función renal (4,8). Otro de los objetivos de nuestro estudio trataba de comparar y evaluar las dos ecuaciones con mayor aceptación científica en la actualidad, la fórmula CKD-EPI y la fórmula MDRD 4 IDMS, para su empleo en pacientes con diagnóstico de ICC.

Los resultados que hemos obtenido muestran que para los grupos de edad por debajo de los 70 años la media de FGe calculado con CKD-EPI fue mayor que la calculada con MDRD 4 IDMS mientras que para los grupos de edad por encima de los 70 años la fórmula MDRD obtuvo medias mayores que las de CKD-EPI. Estos resultados ya fueron obtenidos por algunos trabajos como el de *Heras et. al* y *Matshusita et. al* (6,33) en los que se obtiene un FGe superior con la fórmula MDRD 4 IDMS en aquellos pacientes mayores de 70 años.

Cabe mencionar, aunque ya se ha citado a lo largo del trabajo, que según el acuerdo internacional actual, no se debe emplear, en el ámbito clínico, el rango de valores que otorga la fórmula MDRD por encima de los 60 ml/min/1,73m² (5). No obstante, al analizar la concordancia entre ambas fórmulas para la clasificación en estadios, incluyendo dicho rango de valores, se obtuvo el máximo nivel de concordancia según la escala de Landis y Koch (32).

Ya sabemos que a nivel fisiopatológico, epidemiológico y terapéutico, la ICC y la ERC están muy relacionadas entre sí y además hemos visto que la presencia de anemia en éstos pacientes supone un empeoramiento, entre otros, de la calidad de vida y del pronóstico (2,3,10,21).

Con ello, hemos tratado en nuestro trabajo de determinar la prevalencia de Anemia en los pacientes con ICC y ERC, así como determinar en qué grado se ven afectados los niveles de hemoglobina y la presencia de anemia en relación con la capacidad funcional renal determinada con las ecuaciones CKD-EPI y MDRD 4.

Se observa que de todos aquellos pacientes con ICC y ERC de nuestra población alrededor de un 80% presentaban también Anemia.

En cuanto a la relación de la Hb sérica con la función renal:

- Del análisis de correlación y regresión lineal se extrae que existe una correlación significativa proporcional entre el grado funcional del riñón (estimada mediante el cálculo del FG y con los niveles de creatinina sérica) y los niveles de Hb sérica y, además, que la correlación fue mayor con ambas fórmulas que con la creatinina. Asimismo, aproximadamente un 7,4% y un 6,6% de la variación de los niveles de Hb sérica podría explicarse por la variación en los niveles de FG calculado con la fórmula CKD-EPI y MDRD 4 IDMS respectivamente mientras que solo un 2,3% podría explicarse por la variación de los niveles de creatinina.
- Si analizamos los resultados del análisis de regresión lineal multivariante extraemos que ni el sexo ni la edad son factores relacionados independientemente con los niveles de Hb sérica mientras que sí lo es la función renal. Y que, de nuevo, la correlación fue mayor con el FG calculado con ambas fórmulas que con la creatinina.

En cuanto a los factores relacionados con la presencia de Anemia:

- A tenor de los resultados obtenidos en la prueba T de *Student* de diferencia de medias, podemos ver que la función renal fue peor en aquellos pacientes con ICC que además tenían Anemia que en aquellos que no la tenían. La media de FGe fue significativamente menor en aquellos pacientes que tenían niveles de Hb sérica compatibles con el diagnóstico de Anemia.
- Del análisis de regresión logística multivariante extraemos que el único factor independiente relacionado con la presencia de Anemia fue la función renal; y no así el sexo ni la edad de los pacientes. Destaca en este análisis que al reducir todo el rango de valores de FGe obtenidos con ambas fórmulas a rangos de 15 ml/min/1,73m², lo que significaría un cambio en el estadio de la clasificación de función renal, se obtiene una

Odds Ratio de $0,614 \pm 0,146$ con la ecuación CKD-EPI y de $0,638 \pm 144$ con la ecuación MDRD 4 IDMS. Así una buena función renal podría interpretarse como un importante factor protector para el desarrollo de Anemia en pacientes con ICC.

- Por último, mediante el análisis de la Curva ROC tratamos de comparar ambas ecuaciones entre sí a la hora de predecir la presencia de Anemia y compararlas con la creatinina sérica. Hemos visto que ambas fórmulas suponen una mejoría en la capacidad de predicción de Anemia con respecto a la creatinina sérica, aunque al comparar ambas fórmulas entre sí no parece haber, al menos en nuestra población, una diferencia significativa.

CONCLUSIONES

En resumen, debemos de tener clara la interdependencia fisiopatológica y estadística entre las entidades de Anemia, ICC y ERC. Hemos visto que la prevalencia de ERC y de Anemia, en pacientes con ICC, es tremendamente alta en nuestra población, así como en otros estudios de mayor envergadura (5,8,15,17,20). En torno al 75% de nuestros pacientes con ICC tenían ERC y, de éstos, un 80% presentaban además anemia.

Ésta patologías comparten en muchas ocasiones terapias y factores de riesgo, lo que debe contemplarse como una oportunidad de mejora en la calidad de vida, la fisiopatología y el pronóstico de cada una de ellas por separado y cuando se presentan al mismo tiempo.

Por ende, todas ellas deben valorarse en conjunto, como en el mencionado CRAS (*cardiorrenal anaemia syndrome*) y para ello disponemos de herramientas, como las ecuaciones de estimación del FG para valorar la función renal, que junto con los métodos correspondientes para evaluar la función orgánica en la ICC y la anemia ayudan al médico en dicho propósito.

Las ecuaciones de estimación del FG han demostrado una gran capacidad para estimar el Filtrado Glomerular y por tanto la función renal, además de una gran correlación con la hemoglobina sérica y una gran capacidad de predicción de la existencia de anemia. Así, éstas ecuaciones parecen el método más eficiente de evaluación de la función renal en pacientes con ICC, y más en el contexto clínico de su asociación con la Anemia, por delante de la creatinina sérica y de otros métodos analíticos más costosos.

Por su parte, no parece haber una diferencia significativa en la capacidad de ambas fórmulas para dicho propósito, no obstante, bien es cierto que la fórmula CKD-EPI ha demostrado una mejor correlación con el Aclaramiento Glomerular real (5,11,28) y además por las características de su desarrollo podemos especificar los valores obtenidos en el rango por encima de los 60 ml/min/1,73m² (8,33), al contrario que en la fórmula MDRD 4 IDMS. Por tanto, entre ambas, concluimos, que prevalece el uso de la fórmula CKD-EPI, por encima de la MDRD 4 IDMS, para la estimación del FG, también pacientes con ICC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kazory A, Ross EA. Anemia: The Point of Convergence or Divergence for Kidney Disease and Heart Failure? *Journal of the American College of Cardiology*. 2009. p. 639–47.
2. Macdougall IC, Canaud B, De Francisco ALM, Filippatos G, Ponikowski P, Silverberg D, et al. Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: Recognizing the role of iron deficiency. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:882–6.
3. Lobo Márquez LL, De la Serna F. Síndrome Cardionrrenal. *revista federación argentina de cardiología*. 2013. p. 88–95.
4. Castaño Bilbao Itziar, Slon Roblero M.^a Fernanda G-FN. *Revista Nefrologia - Estudios de función renal: función glomerular y tubular. Análisis de la orina. Rev Nefrol*. 2009;2:17–30.
5. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2014 May 21;34(3):302–16.
6. Heras M, Guerrero MT, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Prado F, Álvarez-Ude F. Concordancia entre el aclaramiento de creatinina con las fórmulas MDRD y CKD-EPI para estimar el filtrado glomerular en personas de 69 años o más. *Diálisis y Traspl*. 2011 Jan;32(1):13–6.
7. I CRE, Guerra G, li B, Barranco E. El síndrome anemia cardio-renal The cardiorenal anemia syndrome. 2010;49(4):372–9.
8. KDIGO. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;3(1).
9. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–12.

10. Portolés Pérez J, Bou Cuevas X. Síndrome cardiorrenal. *Nefrologia*. 2008;28:29–32.
11. Schold JD, Navaneethan SD, Jolly SE, Poggio ED, Arrigain S, Saupe W, et al. Implications of the CKD-EPI GFR Estimation Equation in Clinical Practice. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011 Mar 1;6 (3):497–504. Available from: <http://cjasn.asnjournals.org/content/6/3/497.abstract>
12. Fernandez G, De Fransisco L, Pinera C, Herraiez I, Ruiz J, Arias M. Insuficiencia renal «oculta» por valoración de la función renal mediante la creatinina sérica. *Nefrologia*. 2002;XXII:500–86.
13. Alcázar R, Albalade M. Nuevas fórmulas para estimar el filtrado glomerular. Hacia una mayor precisión en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica. *Publicación Of la Soc Española Nefrol*. 2010;143–6.
14. Delanaye P, Cavalier E, Moranne O, Lutteri L, Krzesinski J-M, Bruyere O. Creatinine-or cystatin C-based equations to estimate glomerular filtration in the general population: impact on the epidemiology of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* [Internet]. 2013;14(1):57. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/14/57>
15. Otero A, Francisco ALM De, Gayoso P, García F, Study E. originales Prevalence of chronic renal disease in Spain : Results of the EPIRCE study. *Rev Nefrol*. 2010;30(1):78–86.
16. De Francisco a LM, Fernandez E, Cruz JJ, Casas MT, Gómez-Gerique J, León A, et al. Under-recognized renal insufficiency in hospitalized patients: implications for care. *Eur J Intern Med*. 2010 Aug;21(4):327–32.
17. De Francisco ALM, De la Cruz JJ, Cases A, de la Figuera M, Egocheaga MI, Górriz JI, et al. Prevalence of kidney insufficiency in primary care population in Spain: EROCAP study. *Soc Española Nefrol*. 2007;27(3):300–12.
18. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *New England Journal of Medicine*. 2004. p. 1296–305.

19. Martín de Francisco A, Aguilera L, Fuster V. Cardiovascular, renal and other chronic diseases. Early intervention is necessary in chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2009;29(1):6–9.
20. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ V, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). *Rev Española Cardiol*. 2008;61:1–70.
21. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal Impairment and Outcomes in Heart Failure. Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1987–96.
22. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* [Internet]. © 2006 by The American Society of Hematology; 2006 Mar 1;107(5):1747–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1895695/>
23. Bichara VM. Anemia La entidad incierta en insuficiencia cardíaca. 2009;4(Vol 4):66–72.
24. Gómez JML, Gregorio H, Madrid M. Manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica. 2008;8–11.
25. Comín J, Almenar L. Tratamiento de la anemia en el síndrome cardiorrenal. *Rev Española Cardiol Supl*. 2012;12:21–6.
26. Tang Y-D, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation*. 2006;113:2454–61.
27. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Schwartz D, Sheps D, et al. The Interaction between Heart Failure, Renal Failure and Anemia – The Cardio-Renal Anemia Syndrome. *Blood Purif* [Internet]. 2004;22(3):277–84. Available from: <http://www.karger.com/DOI/10.1159/000078698>
28. Montañés Bermúdez R, Bover Sanjuán J, Oliver Samper A, Ballarín Castán J a., Gràcia García S. Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrologia*. 2010;30:185–94.

29. Molinero LM. La regresion logistica (i) [Internet]. www.seh-lelha.org. 2001. p. 1–6. Available from: <http://www.seh-lelha.org/rlogis1.htm#COEFICIENTES>
30. Aguayo Canela M. Cómo hacer una Regresión Logística con SPSS“ paso a paso”(I). DocuWeb-fabis Huelva Fund Andaluza Beturia ... [Internet]. 2007;(I):1–16. Available from: [http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:C?mo+ha+cer+una+Regresi?n+Log?stica+con+SPSS+?+?+paso+a+paso+?.+\(+I+\)?#0](http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:C?mo+ha+cer+una+Regresi?n+Log?stica+con+SPSS+?+?+paso+a+paso+?.+(+I+)?#0)
31. López A, Galparsoro DU, Fernández P. Medidas de concordancia : el índice de Kappa. Cad Aten Primaria. 2001;2–6.
32. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. Biometrics [Internet]. International Biometric Society; 1977 Mar 1;33(1):159–74. Available from: <http://www.jstor.org/stable/2529310>
33. Kunihiro Matsushita, MD P, Bakhtawar K. Mahmoodi, MD P, Mark Woodward P, Jonathan R. Emberson P, Tazeen H. Jafar, MD M, Sun Ha Jee, PhD M, et al. Comparison of Risk Prediction Using the CKD-EPI Equation and the MDRD Study Equation for Estimated Glomerular Filtration Rate<alt-title>CKD-EPI vs MDRD for Glomerular Filtration Rate</alt-title>. JAMA J Am Med Assoc. 2012;307(18):1941.