

Factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico asociados a la disfunción renal subclínica: subanálisis del Registro MESYAS

Alberto Cordero^a, Martín Laclastra^b, Montse León^b, José A. Casasnovas^b, Alberto Grima^c, Mónica Nájard^d, Emilio Luengo^e, Alfonso del Río^b, Ignacio Ferreira^b y Eduardo Alegria^a, investigadores del Registro MESYAS

^aDepartamento de Cardiología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Navarra.

^bUnidad de Investigación Cardiovascular. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

^cDepartamento de Cardiología Preventiva. Asepeyo. Valencia.

^dÁrea de Salud. Huesca.

^eDepartamento de Cardiología. Hospital Militar. Zaragoza. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: Describir la prevalencia de la disfunción renal subclínica, valorada mediante el filtrado glomerular (FG), e identificar a qué factores de riesgo cardiovascular se asocia en una población laboral activa española.

SUJETOS Y MÉTODO: Se recogieron los datos de 11.582 trabajadores activos (un 78,5% varones), con una edad media (desviación estándar) de 40,2 (10,7) años, mediante las revisiones anuales de las mutuas laborales. La función renal se clasificó según el FG, valorado mediante la fórmula abreviada del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), la fórmula Cockcroft-Gault (CG) y el cociente peso/creatinina. El diagnóstico del síndrome metabólico se realizó mediante los criterios del Adult Treatment Panel III modificados.

RESULTADOS: Las 3 fórmulas de estimación del FG aparten valores diferentes. Los valores medios de FG fueron mayores con la fórmula CG (99,0 [25,0] ml/min/1,73 m²), seguidos de los obtenidos por la fórmula MDRD (90,2 [18,5] ml/min/1,73 m²) y la fórmula peso/creatinina (81,2 [18,3] ml/min/1,73 m²). La prevalencia de disfunción renal leve (FG: 60-89 ml/min/1,73 m²) varió entre el 35,7 y el 50,8% en función de la ecuación empleada, y moderada-grave (FG < 60 ml/min/1,73 m²) entre un 1,2 y un 2,6%. Todos los factores de riesgo cardiovascular fueron más prevalentes en las categorías de mayor disfunción renal. El análisis de regresión multivariante muestra que la hipertrigliceridemia (*odds ratio* [OR] = 1,2), el síndrome metabólico (OR = 1,2), el sobrepeso (OR = 1,2) y la hipercolesterolemia (OR = 1,5) se asocian independientemente a la disfunción renal leve. La hipercolesterolemia (OR = 1,6), la hipertensión (OR = 1,6), una concentración baja de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (OR = 2,4) y la diabetes mellitus (OR = 3,2) se asocian con la disfunción renal moderada-grave.

CONCLUSIONES: La disfunción renal subclínica es muy prevalente y se asocia independientemente a los factores de riesgo cardiovascular clásicos y el síndrome metabólico.

Palabras clave: Factores de riesgo. Cardiovascular. Síndrome metabólico. Disfunción renal.

Cardiovascular risk factors and metabolic syndrome associated with subclinical renal failure

BACKGROUND AND OBJECTIVE: The objectives of this study were to describe the prevalence of sub-clinical renal dysfunction, assessed by glomerular filtration rate (GFR), and identify the associated cardiovascular risk factors in active working subjects of Spain.

SUBJECTS AND METHOD: Data were collected in 11,582 active healthy workers (78.5% males), mean age (standard deviation) 40.2 (10.7) years, in their annual health examinations. Renal function was assessed by the GFR estimated by 3 methods: the abbreviated equation of Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study, the Cockcroft-Gault (CG) equation and the weight/creatinine ratio. The assessment of the metabolic syndrome was done according to the modified Adult Treatment Panel III criteria.

RESULTS: The 3 equations used for the estimation of GFR showed different values. GFR mean values were highest with the CG method (99.0 [25.0] ml/min/1.73 m²), followed by the results of the MDRD and weight/creatinine ratio (90.2 [18.5] ml/min/1.73 m² and 81.2 [18.3] ml/min/1.73 m², respectively). The prevalence of mild renal dysfunction (GFR: 60-89 ml/min/1.73 m²) ranged between 35.7% and 50.8% depending on the method applied, and the presence of moderate-severe (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) ranged between 1.2% and 2.6%. All cardiovascular risk factors were more prevalent in the categories of worst renal function. Multivariate regression analysis showed that hypertriglyceridemia (*odds ratio* [OR] = 1.2), metabolic syndrome (OR = 1.2), overweight (OR = 1.2) and hypercholesterolemia (OR = 1.5) were associated independently with mild renal dysfunction. Hypercholesterolemia (OR = 1.6), hypertension (OR = 1.6), low HDL (OR = 2.4), and diabetes mellitus (OR = 3.2) were associated with moderate-severe renal dysfunction.

CONCLUSIONS: Renal subclinical dysfunction is highly prevalent and is independently associated with classical cardiovascular risk factors and metabolic syndrome.

Key words: Risk factors. Cardiovascular. Metabolic syndrome. Renal dysfunction.

Martín Laclastra está contratado como investigador en el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, dentro del programa de ayudas a contratos para investigadores que han finalizado su formación médica especializada del Instituto de Salud Carlos III.

El Registro MESYAS cuenta con una beca de la Sociedad Española de Cardiología (Sevilla, 2003) y la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitadora, así como una ayuda ilimitada de Laboratorios Lácer.

Correspondencia: Dr. A. Cordero.

Departamento de Cardiología. Clínica Universitaria de Navarra. Avda. Pío XII, 36. 31080 Pamplona. Navarra. España.

Correo electrónico: acordero@unav.es

Recibido el 7-3-2005; aceptado para su publicación el 19-5-2005.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC)^{1,2}. El descenso progresivo de la función renal se acompaña no sólo de una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), sino también de una mortalidad más elevada por complicaciones cardiovasculares³. De hecho, la presencia de un descenso moderado del aclaramiento de creatinina se asocia ya con una notable elevación del riesgo cardiovascular³⁻⁷. Estudios recientes han demostrado la importancia que tiene la IRC en la prevención cardiovascular primaria y secundaria, tanto de la cardiopatía isquémica^{8,9} como de la insuficiencia cardíaca¹⁰⁻¹². De ahí el importante interés preventivo que tiene la detección de formas preclínicas de IRC.

El síndrome metabólico (SM) es una asociación de FRCV con interés creciente por su importante impacto preventivo y su predisposición a la aparición de complicaciones cardiovasculares¹³⁻¹⁶. Recientemente se ha descrito la mayor prevalencia de cualquier grado de IRC¹⁷ y proteinuria¹⁸ en los individuos con SM.

Según el último informe de la Sociedad Española de Nefrología¹⁹, en el año 2000 iniciaron programas de tratamiento renal sustitutivo más de 4.257 pacientes. La IRC terminal afecta globalmente, con importantes diferencias interregionales, a 848 individuos por 1.000.000 de población. La prevalencia de formas más leves y su perfil clínico no están bien descritos. Estudios nacionales han demostrado que la prevalencia de formas subclínicas de disfunción renal leve o moderada es elevada en la población general y han subrayado, además, el bajo rendimiento de la cifra de creatinina para su detección^{20,21}.

Guiados por este creciente interés, estudiaremos la asociación de los FRCV y el SM con formas subclínicas de disfunción renal en un subgrupo del Registro Español de Síndrome Metabólico MESYAS. Nuestro objetivo es describir la prevalencia de los FRCV clásicos y del SM relacionados con la función renal y definir las posibles asociaciones entre ellos. También evaluamos los resultados mediante diferentes

fórmulas disponibles para la estimación del filtrado glomerular (FG) en individuos sanos laboralmente activos.

El Registro MESYAS incluyó a personas laboralmente activas por ser un colectivo ampliamente accesible a través de las mutuas de sus empresas y que abarca una franja de edad en la que tienen mayor incidencia las enfermedades cardiovasculares. Además, es en este colectivo en el que los años potenciales de vida perdidos, las bajas laborales o incapacidades tienen mayor relevancia socioeconómica. Fases posteriores, en la actualidad en curso, evaluarán la incidencia de complicaciones cardiovasculares y el impacto específico del SM y el resto de los FRCV en ellas.

Sujetos y método

Reclutamiento, criterios de inclusión y exclusión

El Registro MESYAS está planificado como un estudio epidemiológico transversal seguido de un período de seguimiento prospectivo del SM en trabajadores activos. Los trabajadores se reclutan mediante las revisiones anuales, a partir del año 2004, de las mutuas laborales de diversas instituciones: el Corte Inglés (Valencia), factoría Ford de Almussafes, (Valencia), FREMAP (España), Opel (Zaragoza), Academia Militar de Zaragoza y diversas empresas de la provincia de Huesca. La prevalencia de los FRCV en la segunda de estas cohortes ya ha sido publicada²², al igual que algunos de los resultados iniciales del registro²³.

El único criterio de inclusión en el Registro MESYAS es contar con los 5 parámetros necesarios para el diagnóstico de SM disponibles.

En el momento del presente trabajo contábamos con 19.041 trabajadores reclutados mediante los reconocimientos de salud correspondientes al año 2004. Excluimos a los trabajadores que no tenían registros todos los componentes analíticos precisos para la valoración del aclaramiento de creatinina, por lo que el presente subanálisis se ha elaborado finalmente con 11.582 personas (un 60,8% del total). La muestra de trabajadores excluidos mostró como únicas diferencias significativas, respecto a los incluidos finalmente, mayor edad (44,2 frente a 40,2 años), mayor prevalencia de hipertensión arterial (el 24,1 frente al 21,8%) y menor prevalencia de hipercolesterolemia (el 53 frente al 57,8%) e hipertrigliceridemia (el 18,8 frente al 21,4%).

Recogida de datos y diagnóstico de los factores de riesgo cardiovascular, síndrome metabólico y función renal

Diseñamos una base de datos única para la recogida de datos de las diferentes mutuas laborales participantes. Todos los individuos incluidos y los máximos representantes de las empresas firmaron un consentimiento informado aprobando la utilización de sus datos. El anonimato se aseguró mediante la utilización de un código numérico de cada empleado que no conocía ningún investigador del Registro MESYAS. El protocolo fue aprobado por el comité ético *ad hoc* de la Sección de Cardiología Preventiva de la Sociedad Española de Cardiología.

Los criterios de clasificación de los FRCV fueron los siguientes: hipertensión arterial (HTA) cuando la cifra de presión arterial era de 140/90 mmHg o mayor o el paciente recibía tratamiento antihipertensivo; hipercolesterolemia con valores de colesterol total mayores de 200 mg/dl; hipertrigliceridemia con valores de triglicéridos mayores de 150 mg/dl; descenso en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) cuando los valores de HDL eran menores de 40 mg/dl (varones) o de 50 mg/dl (mujeres); obesidad, cuando el índice de masa corporal (IMC) era superior a 30 kg/m²; sobrepeso, con un IMC entre 25 y 29,9 kg/m²; glucemia basal alterada cuando la glucemia en ayunas era de 110 mg/dl o superior, y diabetes mellitus cuando la glucemia basal era de 126 mg/dl o mayor o el test de sobrecarga oral de glucosa era diagnóstico. La fracción de colesterol unido a lipoproteínas de baja den-

TABLA 1

Prevalencia global de factores de riesgo cardiovascular

	Total (%) (n = 11.582)	Varones (%) (n = 9.090)	Mujeres (%) (n = 2.492)	p
Hipercolesterolemia	57,8	59	50,4	< 0,001
Sobrepeso	43,2	48,6	23,2	< 0,001
cLDL > 160 mg/dl	22,4	23,9	17,1	< 0,001
Hipertensión arterial	21,8	25,7	7,9	< 0,001
Hipertrigliceridemia	21,4	25,9	5,3	< 0,001
Obesidad	16,8	19,2	8,3	< 0,001
cHDL bajo	12,7	16,2	0,0	< 0,001
Síndrome metabólico	12,7	15,6	1,8	< 0,001
Glucemia basal alterada	5,0	5,9	1,8	< 0,001
Diabetes mellitus	2,8	3,4	0,5	< 0,001

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

TABLA 2

Valores de filtrado glomerular (ml/min/1,73 m²) en diferentes categorías clínicas y prevalencia global de las categorías de disfunción renal, valoradas mediante 3 fórmulas diferentes

	Cockcroft-Gault	MDRD	Peso/creatinina
Total	99,0 (25,0)	90,2 (18,5)	81,2 (18,3)
Prevalencia de disfunción renal leve (IC del 95%)	36,2% (35,5-36,9)	50,8% (49,9-51,7)	25,7% (25,2-26,2)
Prevalencia de disfunción renal moderada-grave (IC del 95%)	1,9% (1,8-1,9)	1,2% (1,19-1,2)	2,6% (2,5-2,7)
Presión arterial			
Normotensión	99,9 (25,3)	90,6 (19,0)	76,1 (16,8)
Hipertensión	99,0 (27,0)	89,8 (17,8)	87,5 (18,3)
p	0,5	0,3	< 0,001
Síndrome metabólico			
No	98,0 (24,4)	90,5 (18,4)	79,5 (17,5)
Sí	103,6 (27,0)	88,3 (18,6)	92,7 (19,5)
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Glucemia			
Normoglucemia	99,4 (24,7)	90,4 (18,4)	80,6 (18,0)
GBA o DM	95,0 (28,5)	88,2 (19,7)	87,6 (24,1)
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Los valores se expresan como media (desviación estándar) salvo donde se indica otra cosa. IC: intervalo de confianza; DM: diabetes mellitus; GBA: glucemia basal alterada; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease Study Equation; p: significación entre grupos en el cálculo del filtrado glomerular con una misma ecuación.

sidad se obtuvo mediante la fórmula de Friedewald y el colesterol no HDL se obtuvo restando la fracción de HDL del colesterol total.

El diagnóstico del SM se realizó cuando en un mismo individuo se cumplían 3 de los 5 criterios diagnósticos siguientes –criterios modificados del Adult Treatment Panel III (ATP-III)¹⁴: IMC de 28,8 kg/m² o mayor; triglicéridos de 150 mg/dl o mayor; HDL menor de 40 mg/dl (varones) o de 50 mg/dl (mujeres); presión arterial de 130/85 mmHg o mayor; glucemia basal en ayunas de 110 mg/dl o más o tratamiento hipoglucemiante o diabetes mellitus previamente diagnosticada. Se consideró obesidad abdominal cuando el IMC era de 28,8 kg/m² o superior, en lugar de determinarse por el perímetro abdominal, modificación ya validada en grandes estudios^{15,16,24}.

Valoramos la función renal con 3 fórmulas aceptadas para la estimación del FG mediante los valores de creatinina: la fórmula de Cockcroft-Gault²⁵ (CG) ($140 - \text{edad} \times \text{peso}/[72 \times \text{creatinina}] \times 0,85$ en mujeres); la fórmula abreviada del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)²⁶ ($186 \times \text{creatinina}^{-1.154} \times \text{edad}^{-0.203}$) [$\times 0,742$ en mujeres]; y el cociente peso/creatinina²¹. Siguiendo clasificaciones empleadas previamente en la bibliografía^{4,5,8}, se consideró disfunción renal leve con valores de FG de 60-89 ml/min/1,73 m² y disfunción renal moderada-grave con valores de FG inferiores a 60 ml/min/1,73 m².

Análisis estadístico

Los datos se procesaron mediante los programas Access 2000 y SPSS 11.0. Las variables cuantitativas se presentan como media (desviación estándar); todas las variables siguieron una distribución normal. Se realizaron análisis de la variancia y test de la χ^2 para valorar las diferencias estadísticas entre las características de los participantes. La correlación entre va-

riables cuantitativas se realizó mediante correlaciones divariadas. Los cocientes de probabilidad (*odds ratio*; OR) se calcularon con modelos de regresión logística binomial, para lo que se introdujo la categoría de disfunción renal como variable dependiente y cada factor de riesgo como variable independiente dicotómica ajustando por edad (como variable continua) y por sexo. Se atribuyó significación estadística a los valores de p inferiores a 0,05.

Resultados

Características generales

El 78,5% de los 11.582 integrantes de este subestudio del Registro MESYAS son varones y la edad media (desviación estándar) es de 40,2 (10,7) años. Las alteraciones del perfil lipídico, el sobrepeso y la HTA fueron los FRCV más frecuentes. Todos ellos fueron más prevalentes en los varones que en las mujeres (tabla 1).

Valoración de la función renal

El valor medio de creatinina es de 0,96 (0,16) mg/dl; es significativamente superior en varones respecto a las mujeres (1,0 frente a 0,8 mg/dl) y sigue una distribución normal. El cálculo del FG varió notablemente en función del método utilizado. La correlación entre la fórmula de CG y la de MDRD es robusta ($r = 0,66$;

$p < 0,001$), aunque la correlación con la fórmula peso/creatinina fue mayor con la primera ($r = 0,85$; $p < 0,001$) que con la segunda ($r = 0,66$; $p < 0,001$). En la tabla 2 se muestran los valores de FG obtenidos con las 3 fórmulas empleadas. Globalmente, los valores obtenidos por la fórmula peso/creatinina y MDRD son inferiores a los obtenidos por la fórmula de CG. Las 3 ecuaciones aportaron resultados significativamente diferentes en función de la presencia o ausencia de normoglicemia o SM, aunque únicamente la fórmula peso/creatinina encontró diferencias en el grupo de HTA. Además, los valores de FG fueron diferentes, y de sentido opuesto, en el caso del SM, ya que según la fórmula MDRD los individuos con SM mostraron un valor medio respecto a los que no tenían SM, pero esta relación fue a la inversa según los resultados de las otras 2 ecuaciones. Igualmente, la prevalencia de algún grado de disfunción renal varió mucho en función de la fórmula que se emplease: la disfunción renal leve (FG: 60-89 ml/min/1,73 m²) afecta al 36,2% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 35,5-36,9) al utilizar la fórmula CG, pero al 50,8% (IC del 95%, 49,9-51,7) con la fórmula MDRD. La prevalencia de disfunción renal moderada-grave (FG < 60 ml/min/1,73 m²) fue del 1,9% (IC del 95%, 1,8-2,1) con la fórmula CG y del 1,2% (IC del 95%, 1,19-1,2) con la MDRD.

Factores de riesgo asociados a la disfunción renal

Como se muestra en la tabla 3, el porcentaje de varones, la edad media y la prevalencia de los FRCV varían en función de la ecuación empleada para la estimación del FG. Todos los FRCV son más prevalentes en las categorías de disfunción renal moderada-grave respecto a la categoría de disfunción renal leve, a excepción del de la concentración baja de colesterol HDL, que fue menos frecuente cuando la disfunción renal se clasificó con la fórmula de CG.

La prevalencia global de SM es del 12,7% (IC del 95%, 12,5-13,0). Los individuos con SM mostraron mayor prevalencia de disfunción renal leve respecto a los que no tenían SM (el 36,3 frente al 30,1%; $p < 0,001$) únicamente cuando se utilizó la fórmula MDRD, pero no de disfunción renal moderada-grave (el 1 frente al 0,7%; $p = 0,1$). De hecho, como se muestra en la figura 1, los individuos con SM fueron los que presentaban la mayor prevalencia de disfunción renal leve (53,6%) cuando se utilizó la fórmula MDRD. La prevalencia de disfunción renal moderada-grave varió entre el 1 y el 3%, según los FRCV y la fórmula empleada (fig. 2).

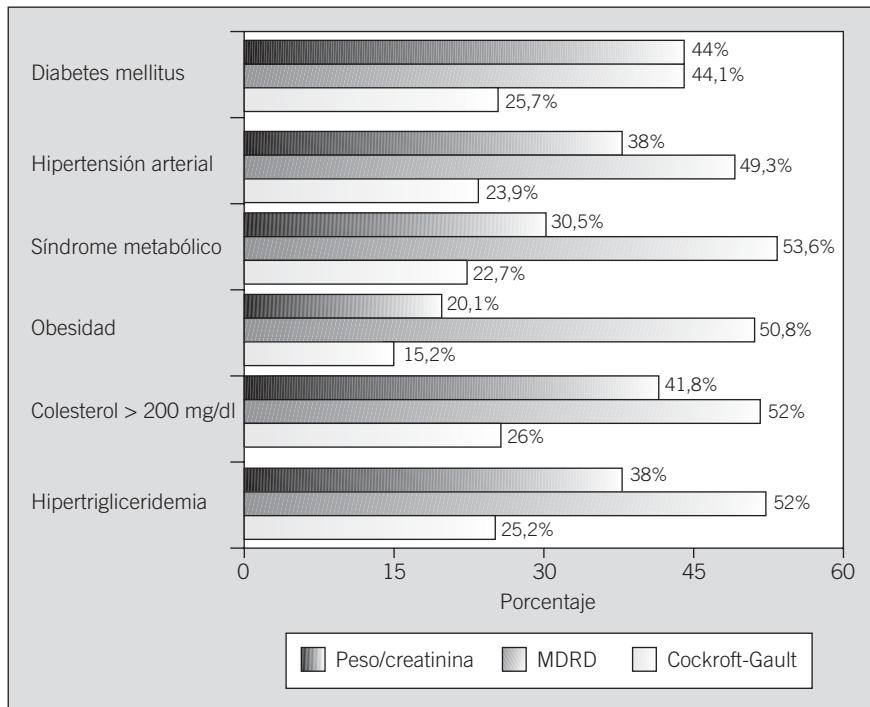


Fig. 1. Prevalencia de disfunción renal leve (filtrado glomerular 60-90 mg/dl m²) en relación con la presencia de cada factor de riesgo cardiovascular. MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

TABLA 3

Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en cada categoría de disfunción renal, calculadas por las ecuaciones Cockroft-Gault y MDRD

	Cockroft-Gault		MDRD	
	FG 60-90 ml/min/1,73 m ²	FG < 60 ml/min/1,73 m ²	FG 60-90 ml/min/1,73 m ²	FG < 60 ml/min/1,73 m ²
N.º de pacientes (%)	4.193 (36,2%)	220 (1,9%)	5.884 (50,8%)	139 (1,2%)
Varones (%)	86	96,8	74,6	59,6
Edad media (DE), años	44,8 (10,0)	54,3 (8,1)	42,4 (10,1)	48,5 (9,8)
Sobrepeso (%)	43,7	37,3	45,2	47,8
Obesidad (%)	8,5	1,4	17,5	21,3
Hipercolesterolemia (%)	66,8	77,9	65,0	77,9
cLDL > 160 mg/dl (%)	27,4	31,9	25,2	34,4
Hipertrigliceridemia (%)	22,5	23,5	23,8	27,2
cHDL bajo (%)	11,2	8,3	11,3	14
Síndrome metabólico (%)	10,7	6,5	13,6	16,2
Hipertensión arterial (%)	22,9	29,0	21,4	31,6
Glucemia basal alterada (%)	6,4	7,8	5,5	5,9
Diabetes mellitus (%)	3,4	5,1	2,6	8,1

DE: desviación estándar; FG: filtrado glomerular; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease Study Equation; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

TABLA 4

Ánálisis multivariante, ajustado por edad y sexo, de los factores de riesgo que se asocian independientemente a algún grado de disfunción renal, calculado por las ecuaciones de Cockroft-Gault y MDRD

	Cockroft-Gault		MDRD	
	FG 60-90 ml/min/1,73 m ²	FG < 60 ml/min/1,73 m ²	FG 60-90 ml/min/1,73 m ²	FG < 60 ml/min/1,73 m ²
Sobrepeso	0,3 (1,0-0,4)	0,2 (0,1-0,3)	1,2 (1,0-1,2)	1,2 (0,7-1,8)
Obesidad	0,7 (0,7-0,8)	0,7 (0,7-0,8)	1,0 (1,0-1,1)	1,0 (1,0-1,1)
Hipercolesterolemia	1,3 (1,2-1,4)	1,4 (0,9-2,1)	1,5 (1,3-1,6)	1,6 (1,1-2,6)
cLDL > 160 mg/dl	0,9 (0,7-1,1)	0,8 (0,6-1,2)	0,9 (0,8-1,0)	1,1 (0,7-1,6)
Hipertrigliceridemia	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (0,7-2,1)	1,0 (0,9-1,1)	1,2 (0,8-1,7)
cHDL bajo	0,9 (0,8-1,1)	0,9 (0,5-1,6)	0,9 (0,8-1,0)	2,4 (1,3-4,3)
Síndrome metabólico	1,0 (0,9-1,2)	0,8 (0,3-1,2)	1,2 (1,0-1,2)	0,8 (0,3-1,2)
Hipertensión arterial	0,9 (0,7-1,0)	0,9 (0,6-1,1)	0,9 (0,8-1,0)	1,6 (1,1-2,1)
Glucemia basal alterada	1,2 (0,9-1,4)	0,9 (0,6-1,3)	1,0 (0,9-1,2)	1,2 (0,5-2,5)
Diabetes mellitus	0,9 (0,7-1,2)	1,3 (0,6-2,7)	0,8 (0,7-1,0)	3,2 (1,4-7,0)

Valores expresados como odds ratio (intervalo de confianza del 95%).

FG: filtrado glomerular; CHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease Study Equation.

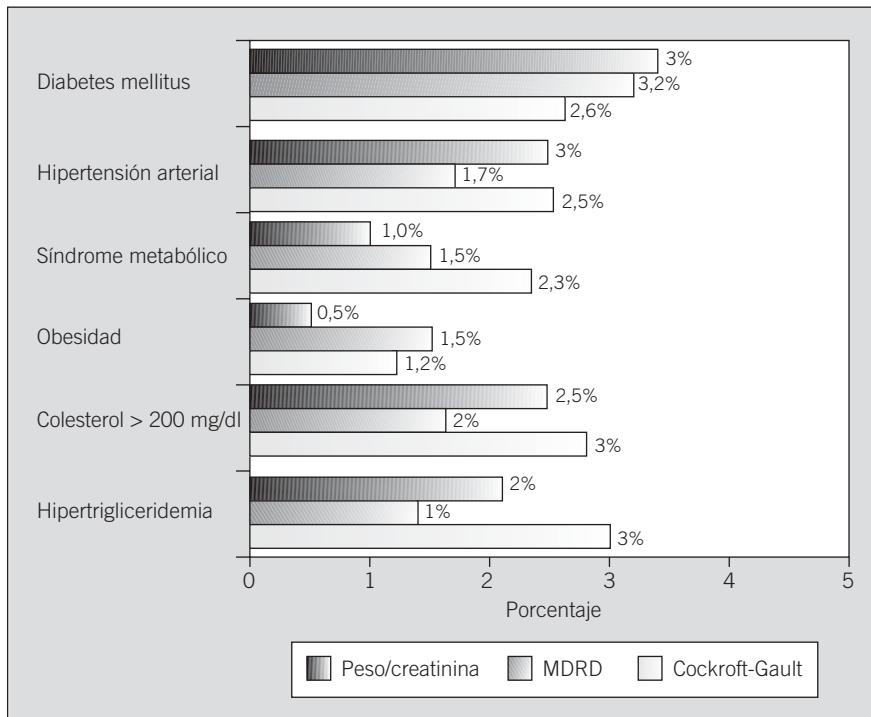


Fig. 2. Prevalencia de disfunción renal moderada-grave (filtrado glomerular < 60 mg/dl m²) en relación con la presencia de cada factor de riesgo cardiovascular. MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

El análisis multivariante ajustado por edad y sexo se muestra en la tabla 4. Globalmente, hubo más FRCV que obtuvieron asociaciones estadísticas con la disfunción renal valorada por la fórmula MDRD. De hecho, mediante la fórmula de CG sólo se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la hipercolesterolemia y la disfunción renal leve. Estimada por la fórmula MDRD, la disfunción renal leve se asoció estadísticamente con el sobrepeso, el SM, la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia; y la disfunción renal moderada-grave con una cifra baja de HDL, la hipercolesterolemia, la HTA y la diabetes mellitus. El análisis de regresión lineal ajustado por edad, diabetes, SM e HTA determina que cada aumento de un año de edad se asocia a un descenso de 0,6 ml/min/1,73 m² en el FG valorado por la fórmula MDRD, de 1 ml/min/1,73 m² en el FG según la fórmula CG y de 0,5 ml/min/1,73 m² en el FG valorado por la fórmula peso/creatininina.

Discusión

A pesar de que un estudio tan relevante en la prevención cardiovascular como el de Framingham no demostró que la IRC leve confiriese mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares²⁷, múltiples resultados han puesto de manifiesto la importante morbilidad cardiovascular asociada a la disfunción renal³⁻¹¹. Este subanálisis del registro MESYAS no pre-

tende ser un estudio epidemiológico de IRC, objetivo del Estudio EPIRCE de la Sociedad Española de Nefrología, aunque puede aportar importantes hallazgos descriptivos. En este subanálisis pretendemos analizar qué FRCV se asocian más frecuentemente a algún grado de disfunción renal y hemos encontrado que la diabetes mellitus, la HTA, la dislipemia, el SM y el sobrepeso se asocian independientemente a esta situación. El hecho de que más de la cuarta parte de los trabajadores laboralmente activos tenga disfunción renal leve, a pesar de presentar cifras normales de creatinina, es muy relevante. Esta cifra coincide con los resultados de estudios realizados con sujetos asintomáticos^{5,6,17,20}, pero es claramente inferior a la media de las series que incluyen a pacientes reclutados durante alguna complicación cardiovascular^{8,9}. Un objetivo secundario era describir los valores de FG obtenidos por diferentes fórmulas, lo cual comporta algunas limitaciones que es preciso conocer. Los descensos incipientes del FG quedan parcialmente compensados por un aumento de la secreción tubular proximal de creatinina, lo que tiende a atenuar su elevación en plasma. Este mecanismo se satura con cifras de creatinina superiores a 2 mg/dl, punto a partir del cual la medición de creatinina revela más fidedignamente el FG^{1,20}. Por este motivo, las fórmulas que estiman el FG son el método ideal para la detección de formas iniciales de disfunción renal. En nuestra mues-

tra sólo 4 trabajadores tienen valores de creatinina superiores a 2 mg/dl, por lo que el empleo de una fórmula precisa para la estimación del FG es imperativa. El deterioro de la función renal es un fenómeno progresivo; de ahí que categorizar los diferentes grados de disfunción según unos límites aleatorios o intuitivos sea poco preciso, pero ayuda a su clasificación. De hecho, analizando las diferentes series publicadas puede comprobarse que la valoración y la clasificación de la función se realiza de formas muy diferentes³⁻¹². Una de las ventajas de este subanálisis del Registro MESYAS es haber utilizado 3 fórmulas para la estimación del FG simultáneamente; la principal desventaja es no contar con un método de referencia, como el aclaramiento de inulina. Encontramos que los resultados difieren de forma muy importante en función del método empleado y únicamente la fórmula MDRD encuentra asociaciones estadísticamente significativas en el análisis multivariante.

Asumiendo las limitaciones de cada método para la estimación del FG, la determinación del aclaramiento de inulina se considera el más preciso, aunque no se aplica sistemáticamente por su complejidad. La fórmula de CG es la más difundida en la práctica clínica habitual, pero el hecho de incluir el peso como una de las variables hace que en personas con sobrepeso u obesidad pueda proporcionar valores erróneamente elevados²⁶. La fórmula ideada por el estudio MDRD evita este fenómeno, pero proporciona valores sensiblemente inferiores de FG⁴. El sobrepeso y la obesidad son lo suficientemente prevalentes en la población de este estudio (un 43 y un 16,8% respectivamente) para recomendar la utilización de la fórmula del estudio MDRD para la estimación del FG en individuos sanos sin evidencia de enfermedad laboralmente limitante, asumiendo que la prevalencia de disfunción renal leve parece estar sobreestimada.

Otro hallazgo muy relevante es el hecho de que las fórmulas proporcionen valores de FG divergentes entre diferentes entidades clínicas, como son la HTA o la diabetes mellitus. Cuando se estimó el FG con la fórmula CG o peso/creatinina, los individuos con SM o algún trastorno del metabolismo hidrocarbonado mostraron un valor medio superior de FG, pero este resultado fue en sentido inverso al utilizar la fórmula MDRD. Estados iniciales de disfunción renal, especialmente en el caso de la diabetes, pueden acompañarse de hiperfiltración glomerular^{1,2}, lo que en parte explicaría este resultado, pero no la divergencia con los resultados obtenidos con la fórmula MDRD.

La tendencia a la mayor prevalencia de la mayoría de los FRCV en relación con el

descenso de la función renal, especialmente diabetes mellitus e HTA, es un hecho constatado repetidamente²⁻¹². Según el último informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología, en los pacientes de más de 45 años la diabetes mellitus y las causas vasculares son las etiologías fundamentales de la insuficiencia renal que precisa iniciar programas de tratamiento renal sustitutivo¹⁹. Es de destacar que, en nuestra serie, los aumentos más llamativos son la prevalencia de HTA, la hipercolesterolemia y diabetes mellitus, que junto con el sobrepeso y la hipertrigliceridemia son los FRCV que se asocian independientemente con la disfunción renal subclínica.

El deterioro progresivo de la función predispone, además, a la aparición de otras situaciones que contribuyen a aumentar el riesgo cardiovascular, como son la hipertrofia ventricular izquierda, la anemia²⁸, la hiperhomocisteína, el aumento de la rigidez arterial o el hiperparatiroidismo^{2,29}. Estas alteraciones del medio interno contribuyen a la marcada incidencia de complicaciones cardiovasculares asociadas a cualquier grado de disfunción renal y deben tenerse en cuenta a la hora de su prevención y tratamiento.

Un resultado relevante es que el SM es un factor de riesgo independiente de disfunción renal leve, con cifras normales de creatinina. La presencia de cifras de presión arterial elevadas pero no diagnósticas de HTA, de glucemia basal alterada pero no indicativa de diabetes mellitus o el sobrepeso confieren un marcado aumento del riesgo cardiovascular, pese a que suelen infravalorarse en la práctica diaria. El SM es una entidad clínica que asocia algunos de los FRCV y además identifica otras situaciones hormonales o metabólicas de riesgo³⁰. El Registro MESYAS pretende describir la prevalencia de SM y sus características en un amplio colectivo de población laboralmente activa española. Creemos que los resultados de este subanálisis aumentan el alto interés clínico y preventivo del SM. Un estudio transversal no permite identificar un relación causal, aunque sí las asociaciones entre entidades clínicas; por lo tanto, no podemos aclarar si hay una relación causa-efecto, aunque sí que la presencia de SM y otros FRCV se asocian con diferentes grados de disfunción renal.

Además, los hallazgos de este subanálisis tienen implicaciones terapéuticas relevantes. El estricto control de la presión arterial mediante cualquiera de las estrategias terapéuticas actualmente disponibles es una medida eficaz para la prevención de la nefropatía vascular. Sin embargo, el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona ha demostrado proporcionar un efecto protector superior

de la función renal en el tratamiento de la HTA de sujetos diabéticos^{7,31,32} y cuando se inicia tras un síndrome coronario agudo^{33,34}. Las guías actuales (Séptimo Informe del Joint National Committee³⁵ y la actualización de las guías de hipertensión arterial de la Sociedad Española de Cardiología³⁶) recomiendan los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina o los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes diabéticos o en los afectados de IRC. En el documento de consenso de la American Heart Association, el National Heart, Lung, and Blood Institute y la American Diabetes Association³⁷ se recomienda el inicio del tratamiento de la HTA de los sujetos con SM mediante el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aunque se reconoce que lo esencial es el control de la presión arterial mediante cualquiera de las familias terapéuticas disponibles. Nuestros resultados demuestran que el SM aumenta el riesgo de tener cualquier grado de disfunción renal subclínica, lo que puede suponer un argumento más a favor del empleo de este grupo terapéutico en los individuos que cumplen criterios de SM.

La principal limitación de nuestro registro es que, al tratarse de un estudio transversal con trabajadores laboralmente activos, los resultados deben considerarse representativos de un colectivo concreto. El Registro MESYAS no describe el perfil de pacientes reclutados en centros sanitarios (hospitales ni centros de salud), sino de personas libres de enfermedad limitante. Otros estudios con diferentes edades, mayor proporción de mujeres u otras condiciones laborales podrían arrojar resultados diferentes. En concreto, por razones obvias, la muestra de personas de más de 60 años es reducida. La utilización del IMC en lugar del perímetro abdominal es una modificación ampliamente aceptada^{15,16,24}, aunque es bien conocido que tiende a subestimar la prevalencia del SM. Además, este criterio se ha elaborado a partir de las cohortes de estudios con población norteamericana, por lo que el valor de 28,8 kg/m² podría no ser muy preciso para la población española. Hay que tener en cuenta que nuestros resultados se limitan al riesgo que confiere la obesidad (evaluada por el IMC) para presentar SM, no al que confiere la obesidad abdominal (perímetro abdominal). Igualmente, la baja prevalencia en mujeres, que tienen mayor riesgo de IRC, puede haber dado lugar a una menor prevalencia de disfunción renal. Además, el hecho de utilizar una única muestra de glucemia basal puede disminuir el rigor diagnóstico, pero probablemente el amplio tamaño muestral tiende a atenuar este hecho. En esta muestra de individuos incluidos en el Registro MESYAS,

no se disponía información certera acerca del hábito tabáquico, por lo que no se presentan datos al respecto.

Agradecimiento

Mostramos nuestro reconocimiento a la colaboración del Servicio Médico el Corte Inglés Valencia (Luis Francisco Camisa Jiménez, Eva María Costa Morant, Eugenia del Mar García-Vilanova Comas y Joaquín Antoni Martínez) y el Servicio Médico Ford-España (Francisco Orts Suárez, Francisco Iñiguez Albort, José Cruz Gisbert, Manuel Puchades Buendía, Concepción Benachés Cárcel, Agustín Baldoví Vercher, Jorge Grau Carmen y Jorge Sanchís Botella).

Equipo de investigación MESYAS

Eduardo Alegria, Ignacio Ferreira, José Antonio Casasnovas, Alfonso del Río, Alberto Cordero, Martín Laclaustra, Alberto Grima, Emilio Luenogo, Montserrat León, Mónica Nájar, Beatriz Ordóñez, Clara Bergua e Isaac Pascual Calleja.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:S76-S110.
- Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1606-15.
- Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF, et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA.* 1998;279:585-92.
- Henry RMA, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn study. *Kidney Int.* 2002;62:1402-7.
- Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the Adult US Population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:1-12.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-305.
- Mann JF, Gerstein HG, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med.* 2001;134:629-36.
- Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales AJ, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2004;147:623-9.
- Anavekar NS, McMurray JJ, Velázquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351:1285-95.
- Kearney MT, Fox KA, Lee AJ, Prescott RJ, Shah AM, Batin PD, et al. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1801-8.
- Chae Cu, Albert CM, Glynn RJ, Guralnik JM, Curhan GC. Mild renal insufficiency and risk of congestive heart failure in men and women ≥ 70 years of age. *Am J Cardiol.* 2003;92:682-6.
- Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:61-7.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-607.

14. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III final report. Circulation. 2002;106:3143-421.
15. Sattar N, Gami A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation. 2003;108:414-9.
16. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: a 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. Circulation. 2003;107:391-7.
17. Chen J, Munther P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. Ann Intern Med. 2004;140:167-74.
18. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. Am J Hypertens. 2003;16:952-8.
19. Amenábar JJ, García-López F, Robles NR, Saracho R, Pinilla J, Gentil MA, et al. Informe de diáisisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros autonómicos, año. 2000. Nefrología. 2002;4:310-17.
20. Fernández-Fresnedo G, De Francisco AL, Rodrigo E, Piñera C, Herráez I, Ruiz JC, et al. Insuficiencia renal oculta por valoración de la función renal mediante la creatinina sérica. Nefrología. 2002;2:144-51.
21. Fernández-Fresnedo G, De Francisco AL, Rodrigo E, Piñera C, Herráez I, Ruiz JC, et al. Valoración del filtrado glomerular mediante la fórmula peso/creatinina. Med Clin (Barc). 2003;120:485-8.
22. Grima A, Alegria E, Jover P. Prevalencia de los factores de riesgo clásicos en una población laboral mediterránea de 4.996 varones. Rev Esp Cardiol. 1999;52:910-8.
23. Alegria E, Cordero A, Grima A, Casasnovas JA, Laclaustra M, Luengo E, et al. Prevalencia de síndrome metabólico en población laboral española: Registro MESYAS. Rev Esp Cardiol. 2005; 58:797-806.
24. Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the Adult Treatment Panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. Diabetes. 2004;53:1195-200.
25. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16:31-41.
26. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39:S1-S266.
27. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. Kidney Int. 1999;56:2214-9.
28. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelsohn D, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. Am J Kidney Dis. 1999;34:125-34.
29. Pérez A. Patología cardíaca en el paciente con nefropatía crónica. Rev Esp Cardiol. 1998;51: 479-86.
30. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? Circulation. 2003;108:1546-51.
31. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001;345:851-60.
32. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001;345:861-9.
33. Hillege HL, Van Gilst WH, Van Veldhuisen DJ, Navis G, Grobbee DE, De Graeff PA, et al. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of ACE inhibitor: the CATS randomized trial. Eur Heart J. 2003;24:412-20.
34. Tokmakova MP, Skali H, Kenchiah S, Braunwald E, Rouleau JL, Packer M, et al. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction. The Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study. Circulation. 2004;110:3667-73.
35. Chobanian AV, Bakris GR, Black HF, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al, for the National Heart, Lung and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003;289:2560-72.
36. González-Juanatey JR, Mazón P, Soria F, Barrios V, Rodríguez L, Bertomeu V. Actualización (2003) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. Rev Esp Cardiol. 2003;56:487-97.
37. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JL, Kahn RA, for conference participants. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. Circulation. 2004;109:551-6.