

Cistatina C sérica y microalbuminuria en la detección del daño vascular y renal en estadios precoces, en pacientes de riesgo sin enfermedad renal crónica

J.M. López Gómez¹, B. Sacristán Enciso¹, M. Micó², F. Arias Meneses¹, F. de Sande Medel¹, S. Alejo¹

¹ Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

² IES Castillo de Luna. Alburquerque, Badajoz

Nefrología 2011;31(5):560-6

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jul.10834

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la cistatina C sérica y la microalbuminuria en la detección precoz de las alteraciones vasculares y renales. **Material y método:** La cistatina C sérica fue cuantificada en suero de un grupo de personas sanas y en un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica para establecer un valor de cistatina C a partir del cual se pueda predecir un filtrado glomerular <60 ml/min/1.73 m². Finalmente, la cistatina C sérica y la microalbuminuria fueron cuantificadas en pacientes con un incremento del riesgo de daño vascular y renal (hipertensión, diabetes e hiperlipemia). **Resultados:** Cuando la cistatina C sérica fue cuantificada en un grupo de riesgo, observamos cómo al aumentar los valores de cistatina C disminuían los valores del filtrado glomerular ($p < 0,05$), que los valores de cistatina C se incrementaban al aumentar la edad de los pacientes ($p < 0,05$) y cómo valores de cistatina C superiores a 0,95 mg/l no se observaron en pacientes con edad inferior a 50 años. En los pacientes del grupo de riesgo con un filtrado glomerular >90 ml/min/1,73 m², la cistatina C sérica estaba elevada en un 27,6% con respecto a los valores obtenidos en personas sanas; existía microalbuminuria en un 20,3% y elevación de ambos parámetros en un 14,4%. Con valores de filtrado glomerular 60-90 ml/min/1,73 m², la cistatina C estaba elevada en un 51,7%, la microalbuminuria en un 6,4% y ambos parámetros en un 23,8%. **Conclusiones:** Determinaciones de cistatina C sérica asociadas a la cuantificación de microalbuminuria en pacientes con riesgo pueden mejorar la detección del daño vascular y renal en estadios precoces. La cistatina C puede poner de manifiesto el daño vascular y renal precoz incluso en pacientes sin microalbuminuria.

Palabras clave: Cistatina C. Microalbuminuria. Filtrado glomerular. Enfermedad renal crónica. Hipertensión. Diabetes. Hiperlipemia.

Correspondencia: J.M. López Gómez
Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Infanta Cristina.
Avda. de Elvas, s/n. 06006 Badajoz.
lopezhosp@yahoo.es
bsacristane@eresmas.com

Serum cystatin C and microalbuminuria in the detection of early-stage vascular and renal damage, in at-risk patients without chronic kidney disease

ABSTRACT

Background: The aim of this study was to assess serum cystatin C and urinary albumin in the early detection of impairment in cardiovascular and renal function. **Material and methods:** Cystatin C was quantified in sera from healthy people, moreover, cystatin C was quantified in a group of patients diagnosed with chronic kidney disease for predicting a measured glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73 m². Finally serum cystatin C and microalbuminuria were measured in patients with increasing of risk of impairment in cardiovascular and renal function (hypertension, diabetes and hyperlipidemia). **Results:** When the serum cystatin C was quantified in a group of risk, we observe as when being increased the cystatin C, the values of the glomerular filtration rate decreased ($p < 0.05$), the cystatin values C were increased when increasing the age of the patients ($p < 0.05$) and cystatin C values higher than 0.95 mg/l were not observed in patient smaller than 50 years old. In the group of risk, serum cystatin C was high regarding to the values obtained in healthy people in 27.6%, microalbuminuria in the 20.3% and both parameters were high in the 14.4% of patients with a glomerular filtration rate >90 ml/min/1.73 m², while in patients with a glomerular filtration rate 60-90 ml/min/1.73 m², cystatin C was high in the 51.7% and the microalbuminuria only in the 6.4%. **Conclusions:** Determinations of serum cystatin C associated to the quantification of urinary albumin in patients with cardiovascular risk can optimize the early detection of vascular and renal damage. Cystatin C can show vascular and renal damage in patients without urinary albumin.

Keywords: Cystatin C. Microalbuminuria. Glomerular filtration rate. Chronic kidney disease. Hypertension. Diabetes. Hyperlipidemia.

INTRODUCCIÓN

Es evidente la relación entre enfermedad vascular sistémica y enfermedad renal crónica (ERC) desde que se ha demostrado

que ambas disfunciones muestran idénticos factores de riesgo y mecanismos de progresión¹. La hipertensión, la diabetes y la hiperlipemia asociadas con el envejecimiento de la población han incrementado la prevalencia de ERC². De este modo, la presencia de disfunción renal en personas mayores se ha asociado con un incremento del riesgo cardiovascular y de muerte. La mayoría de las personas con disminución del filtrado glomerular (FG) tienen más posibilidades de fallecer a causa de una enfermedad cardiovascular que de desarrollar un fallo renal^{3,4}.

Así, el daño renal en estadios precoces pondría de manifiesto un daño vascular. El daño renal en estadios precoces podría ponerse de manifiesto a través de una disminución del FG.

El FG puede estimarse a partir de los niveles de creatinina sérica mediante el uso de ecuaciones como la MDRD⁵, que es la ecuación por la que la mayoría de las Sociedades científicas han optado para medir la función renal^{6,7}.

De acuerdo con los criterios establecidos por las guías de la K/DOKI de 2002 (National Kidney Foundation), la ERC se define por el daño renal (bien directamente a través de biopsia o bien indirectamente por la presencia de microalbuminuria, proteinuria, anomalías en el sedimento urinario o hallazgos anormales en estudios de imagen) o por un FG <60 ml/min/1,73 m² durante tres o más meses⁸.

El incremento en la excreción de albúmina en orina es un riesgo establecido de mortalidad, de alteraciones cardiovasculares y de resultados adversos, tanto en la población general como en pacientes con hipertensión y diabetes.

El incremento de la albúmina en la orina es, además, un marcador difuso de daño vascular, inflamación sistémica, activación del sistema renina-angiotensina y de alteraciones glomerulares o de función tubular anormal^{9,10}.

La cistatina C ha sido identificada como un nuevo y prometedor marcador para la pronta detección del daño renal precoz, más sensible que la creatinina^{11,12}. Ésta es producida por todas las células nucleadas a un nivel constante^{13,14}, filtrada libremente por el glomérulo y casi completamente reabsorbida y degradada, pero no secretada, por las células tubulares proximales. Sin embargo, su producción no se ve afectada por la edad, por el sexo o por la masa muscular¹⁵⁻¹⁷. La cistatina C está correlacionada de forma muy importante con medidas seriadas del FG por infusión intravenosa de un marcador exógeno (iotalamato)^{18,19}. La terapia con altas dosis de corticoides, la disfunción tiroidea²⁰, las neoplasias²¹ y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)²² pueden alterar los valores de cistatina C.

El objetivo de este estudio fue valorar el daño precoz vascular y renal en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión esencial, diabetes e hiperlipemia, pero con un FG >60 ml/min/1,73 m², niveles de urea y creatinina nor-

males para su sexo y edad y sin anomalías en el sedimento urinario, mediante la cuantificación de la cistatina C sérica y de albúmina urinaria.

MATERIAL Y MÉTODO

Pacientes

Para este estudio descriptivo transversal, se seleccionaron los sueros de 456 pacientes de edades comprendidas entre 19 y 89 años, procedentes del Hospital Universitario Infanta Cristina de Badajoz y de su área, en función de su historia clínica, con el fin de establecer tres grupos:

Grupo control (C). Seleccionamos los sueros de 61 personas sanas con un FG en estadio 1, sin microalbuminuria o patología conocida.

Grupo de enfermedad renal crónica (ERC), formado por los sueros de 71 pacientes diagnosticados de ERC, de acuerdo con los criterios establecidos por las guías de la K/DOKI 2002 (National Kidney Foundation) y procedentes todos ellos del servicio de nefrología de nuestro hospital.

Grupo de riesgo (GR), formado por los sueros de 324 pacientes con riesgo de ERC, pero con niveles de urea y creatinina sérica dentro de los rangos normales para su sexo y edad y con un FG >60 ml/min/1,73 m². Dentro de este grupo encontramos 23 pacientes con hipertensión esencial (7,09%), 60 con hipertensión esencial e hiperlipemia (18,51%), 47 con diabetes (14,50%), 111 con diabetes e hiperlipemia (34,25%), 48 con hiperlipemia (14,81%) y 35 pacientes con hipertensión esencial, diabetes e hiperlipemia (10,80%).

Los criterios de exclusión de pacientes incluyeron patologías que pueden provocar resultados falsamente elevados de cistatina C como el hipotiroidismo, el VIH y las neoplasias.

Selección de variables

La diabetes, la hipertensión, la hiperlipemia y el FG >60 ml/min/1,73 m² se seleccionaron como variables para definir nuestro grupo de riesgo.

La diabetes se definió por una historia clínica de diabetes, empleo de agentes hipoglucemiantes o insulina, o unos niveles de glucosa en ayunas $\geq 6,99$ mmol/l. La hipertensión fue definida por un rango de presión arterial sistólica $\geq 140/190$ mmHg y/o tratamiento antihipertensivo. La hiperlipemia fue definida por un colesterol $\geq 6,5$ mmol/l, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) <1,55 mmol/l, triglicéridos >3,89 mmol/l, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) >2,59 mmol/l o el uso de medicación hipolipemiente.

Los valores del FG fueron divididos en cinco estadios (1: >90; 2: 60-89; 3: 30-59; 4: 15-29, y 5: FG <15 ml/min/1,73 m²).

La cistatina C se consideró elevada siguiendo las recomendaciones de la técnica, con un intervalo de referencia dado de 0,53-0,95 mg/l para personas sin historia de enfermedad renal¹⁸.

La normoalbuminuria fue definida como un cociente albúmina/creatinina (A/C) <2,5 mg/mmol en hombres y un cociente A/C <3,5 mg/mmol en mujeres. La microalbuminuria como un cociente A/C >2,5 mg/mmol en hombres y >3,5 mg/mmol en mujeres⁸.

Métodos

Las muestras de sangre fueron extraídas entre las 08.00 y las 09.00 horas de la mañana después de 12 horas de ayuno. El suero fue separado por centrifugación, y la analítica de rutina fue realizada esa misma mañana. La cistatina C sérica y la albúmina urinaria (primera orina de la mañana) fueron mantenidas a 4 °C y analizadas a las 24 horas.

Las concentraciones de cistatina C fueron cuantificadas por un ensayo inmunofluorimétrico en un autoanalizador BN ProSpec de Siemens Health Care Diagnostic (Deerfield, EE.UU.). La albúmina fue determinada por un ensayo inmunoturbidimétrico realizado en un autoanalizador ADVIA 2400 Chemistry System de Siemens Health Care Diagnostic (Deerfield, EE.UU.).

La creatinina sérica utilizada para el cálculo del FG y la creatinina urinaria para el cálculo del cociente microalbúmina/creatinina fueron medidas usando el método de Jaffé, en un autoanalizador ADVIA 2400 Chemistry System de Siemens Health Care Diagnostic (Deerfield, EE.UU.).

Se empleó la ecuación MDRD4 para estimar el FG⁷.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Infanta Cristina de Badajoz.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado usando la hoja de cálculo Excel (Office software) y el programa estadístico SPSS para Windows.

El análisis descriptivo fue realizado usando como medidas centrales y de dispersión la media y la desviación estándar (DE) después de comprobar la normalidad de los grupos mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Los intervalos de referencia fueron calculados usando la media \pm 2 DE.

Las correlaciones entre variables fueron evaluadas mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

La comparación de medias entre variables con dos categorías fue realizada en función de la naturaleza de las variables mediante el test de la χ^2 y el test de la t de Student y en el caso de variables con más de dos categorías por el análisis de la varianza ANOVA.

Utilizamos una curva de eficacia diagnóstica ROC (*receiver-operating characteristic*) para establecer un punto de corte y determinar la capacidad de la cistatina C de predecir un FG <60 ml/min/1,73 m² (patrón oro o *gold standard*).

RESULTADOS

Se estudiaron los pacientes del grupo C, del grupo ERC y del GR en función de la edad, de los valores de cistatina C y del FG (FGe) como se expone en la tabla 1, y se encontró una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre los valores obtenidos de cistatina C y el FG de todos los pacientes de los tres grupos ($R^2 = 0,931$), y entre la cistatina C y la edad en el GR ($R^2 = 0,460$).

Se compararon también los valores de cistatina C entre los tres grupos, y se obtuvieron diferencias estadísticamente signifi-

Tabla 1. Características de la población en estudio

	Grupo C	Grupo ERC	GR
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
Edad (años)	35,42 (12,65)	61,07 (17,17)	64,24 (15,38)
Sexo	Hombres	6	44
	Mujeres	55	26
Filtrado glomerular (FG) (ml/min/1,73 m ²)	105 (15,60)	41,28 (14,16)	88,51 (28,23)
Cistatina C (mg/l)	0,58 (0,069)	3,46 (1,04)	0,77 (0,03)

C: grupo control; ERC: grupo con enfermedad renal crónica; GR: grupo de riesgo; DE: desviación estándar.

cativas ($p < 0,05$) entre el grupo C y el grupo ERC, así como entre el GR y el grupo ERC. Se calculó, además, el punto de corte para diagnosticar ERC ($FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) de todos los pacientes de nuestro estudio, con un valor de cistatina C de $0,95 \text{ mg/l}$ para una sensibilidad de un 92% y una especificidad de un $82,2\%$.

Con respecto a la edad, fue común a los pacientes del GR que los valores de cistatina C aumentaran al incrementarse su edad, relación que ha resultado ser estadísticamente significativa ($R^2 = 0,460$; $p < 0,05$), en contra de lo que ocurría en el grupo C, en el que observamos que estos valores permanecían constantes al aumentar la edad ($R^2 = 0,05$; $p > 0,05$) (figura 1). Cuando calculamos la correlación entre la cistatina C y la edad en este grupo observamos que para los pacientes con valores de cistatina C $< 0,718 \text{ mg/l}$, valores entre $0,718$ y $0,95 \text{ mg/l}$ y valores superiores a $0,95 \text{ mg/l}$, los resultados obtenidos fueron $R^2 = 0,283$ ($p < 0,05$), $R^2 = 0,395$ ($p < 0,05$) y $R^2 = 0,093$ ($p > 0,05$). No se encontraron correlaciones estadísticamente significativas en pacientes con valores de cistatina C $> 0,95 \text{ mg/l}$, ni diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los pacientes comprendidos entre estos tres valores de cistatina C.

Además, observamos en el GR que los valores de cistatina C superiores a $0,95 \text{ mg/l}$ (punto de corte para diagnosticar ERC [$FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$]) sólo se observaban en individuos mayores de 50 años, mientras que los valores de cistatina C $< 0,718 \text{ mg/l}$ (valor alto de cistatina C en el grupo C) y entre $0,718$ y $0,95 \text{ mg/l}$, se detectaron en todo el rango de edad, con una edad de comienzo de 20 años aproximadamente (figura 2).

En relación con el FG en el GR, observamos cómo los valores de cistatina C aumentaban al disminuir el FG (figura 3), correlación que ha sido estadísticamente significativa ($R^2 = 0,502$; $p < 0,05$). Así, los pacientes de este grupo con un $FG > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (152 pacientes) tenían un valor medio de cista-

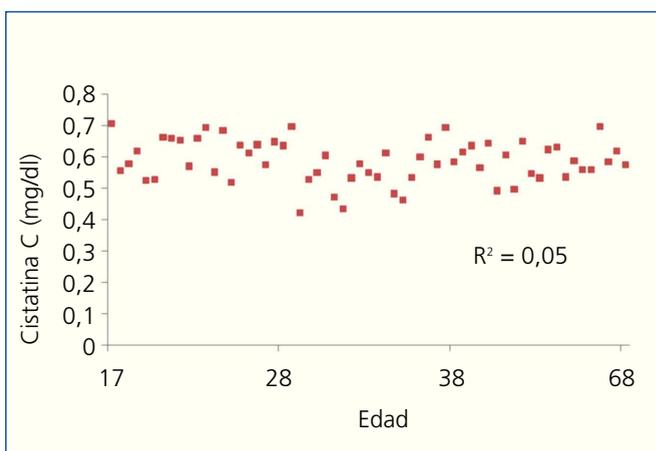


Figura 1. Relación entre cistatina C y edad en el grupo control.

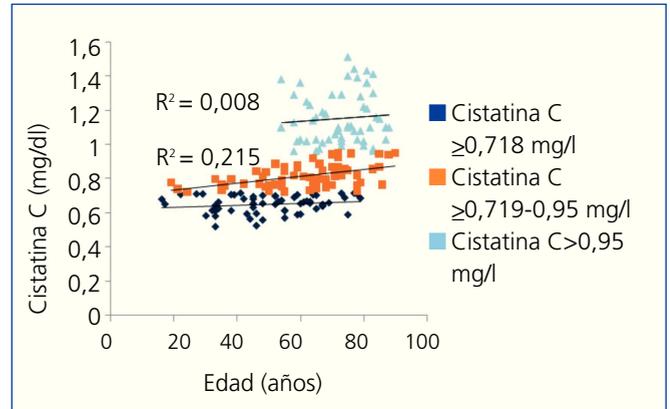


Figura 2. Clasificación de los pacientes del grupo grupo de riesgo en función de los valores de cistatina C y la edad.

tina C de $0,700 \text{ mg/l}$ ($0,664$ - $0,736 \text{ mg/l}$). Los 172 pacientes restantes de este grupo con un FG comprendido entre 60 y $89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tenían un valor medio de cistatina C de $0,824 \text{ mg/l}$ ($0,524$ - $1,124 \text{ mg/l}$), observando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los valores de cistatina C de los pacientes con FG en estadios 1 y 2.

Con respecto a la determinación de albúmina en orina en el GR, encontramos un $40,43\%$ de pacientes con elevación aislada de cistatina C, un $12,96\%$ de pacientes con microalbuminuria de forma aislada y un $19,44\%$ de los pacientes con elevación de cistatina C y microalbuminuria de forma conjunta. No observamos diferencias estadísticamente significativas entre los valores de cistatina C de pacientes con normoalbuminuria (cistatina C = $0,850 \text{ mg/l}$ [$0,386$ - $1,314 \text{ mg/l}$]) y microalbuminuria (cistatina C = $0,888 \text{ mg/l}$ [$0,458$ - $1,318 \text{ mg/l}$]).

Al estudiar de nuevo a este grupo en función del FG (tabla 2) observamos que en los pacientes con FG 1, el porcentaje de casos que presentaban cistatina C elevada con normoalbuminuria ($27,6\%$) es ligeramente superior al porcentaje de pa-

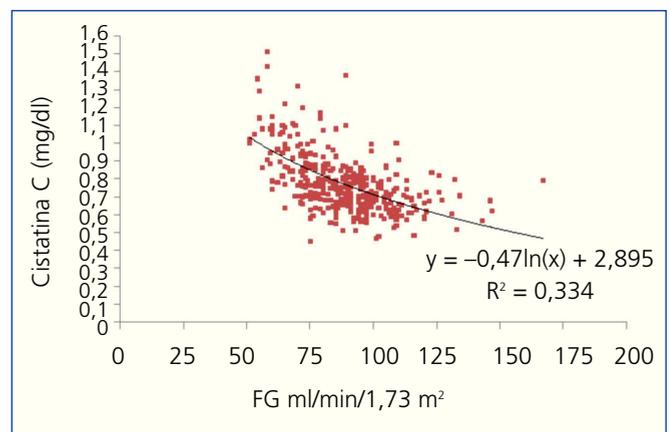


Figura 3. Relación entre cistatina C y filtrado glomerular en el grupo de riesgo.

Tabla 2. Pacientes con microalbuminuria y/o cistatina C elevadas en el grupo de riesgo

	Cistatina C <0,718 mg/l		Cistatina C >0,718 mg/l	
	NMAU	MAU	NMAU	MAU
FG 1 (n = 152)	57 (37,5%) ^a	31 (20,3%) ^a	42 (27,6%) ^a	22 (14,4%) ^a
FG 2 (n = 172)	31 (18%) ^a	11 (6,4%) ^a	89 (51,7%) ^a	41 (23,8%) ^a

Test de la chi cuadrado, ^ap >0,05; FG: filtrado glomerular; NMAU: normoalbuminuria; MAU: microalbuminuria.

cientes en los que existe microalbuminuria aislada, sin elevación de cistatina C (20,3%) o elevación de ambos parámetros (14,4%). Sin embargo, en los pacientes con un FG 2, la elevación de cistatina C sin microalbuminuria (51,7%) es muy superior a los pacientes que presentaban microalbuminuria tanto de forma aislada, esto es, sin elevación de la cistatina C (6,4%), como con elevación de ambos parámetros (23,8%). No se encontró, sin embargo, relación estadísticamente significativa en ninguno de los casos (p >0,05).

DISCUSIÓN

El aumento en la esperanza de vida y la evolución de los tratamientos han incrementado la prevalencia de una serie de patologías como la hipertensión, la diabetes y la hiperlipemia que, a su vez, han aumentado la prevalencia de ERC y de enfermedades cardiovasculares².

Numerosos estudios han puesto de manifiesto la utilidad de la cistatina C como marcador ideal de función renal¹¹ y la relación existente entre los valores de cistatina C y el incremento de riesgo cardiovascular y renal en distintos grupos de población y con distintas patologías asociadas^{23,24}. En nuestro trabajo intentamos establecer la importancia de la determinación de cistatina C junto con parámetros clásicamente estudiados, como la microalbuminuria, en un grupo de pacientes con factores de riesgo cardiovascular claramente establecidos (hipertensión, diabetes e hiperlipemia), pero en estadios muy precoces de afectación renal, que presentaban una función renal en estadio 1 o 2 (FG >60 ml/min/1,73 m²), niveles de urea y creatinina normales para su sexo y edad y sin anomalías en el sedimento urinario.

Diversos autores han descrito el incremento de los valores de cistatina C con el aumento de la edad^{26,27}. Sin embargo, las poblaciones de estos estudios están formadas por un grupo heterogéneo de individuos de diferentes edades, incluyendo tanto a individuos sanos como a individuos con factores de riesgo.

Nosotros hemos diferenciado entre personas sanas y personas con factores de riesgo, observando cómo en el grupo C

los valores de cistatina C no aumentaban al incrementarse la edad, como describen algunos autores¹⁵⁻¹⁷; sin embargo, en el GR hemos observado lo contrario, que la cistatina C sí se incrementaba al aumentar la edad de los pacientes, al igual que lo publicado por otros autores²⁴, que han encontrado una importante asociación entre valores de cistatina C elevados y diversos factores de riesgo (aumento de la edad, de la presión arterial sistólica, de hemoglobina A_{1c}, de triglicéridos, disminución del cHDL y microalbuminuria, entre otros).

Así, dentro de este GR, en los pacientes con unos valores de cistatina C <0,718 mg/l, con un intervalo de edad entre 20 y 78 años y de FG entre 65 y 146 ml/min/1,73 m², se observa una correlación estadísticamente significativa entre los valores de cistatina C y la edad (R² = 0,283; p <0,05), al igual que lo que sucede con los pacientes con unos valores de cistatina C de 0,718-0,95 mg/l, con un intervalo de edad de 19-89 años y un FG de 64-123 ml/min/1,73 m², con una R² = 0,395 (p <0,05). De estos datos podríamos deducir que este aumento de cistatina C en los pacientes comprendidos en estos dos intervalos de edad se debería a los factores que causan una disminución del FG dependiente de la edad; sin embargo, hay que tener en cuenta que estos pacientes presentan factores de riesgo (hipertensión, diabetes e hiperlipemia) que aumentan la prevalencia de ERC. Además, observamos cómo esta tendencia se rompe cuando los valores de cistatina C son >0,95 mg/l, y no se encuentra una correlación estadísticamente significativa (p >0,05) entre la edad y los valores de cistatina C en este grupo, con una R² = 0,093, para un intervalo de edad de 51-86 años y de FG 60-99 ml/min/1,73 m², lo que sugiere que en estos pacientes el aumento de cistatina C, más que dependiente de la edad, es dependiente del tiempo de evolución de su patología y control, ya que es a partir de los 50 años cuando comienza la disminución del FG dependiente de la edad (aproximadamente 12 ml/min por década)²⁷. Si conociéramos con exactitud el tiempo de evolución de los factores de riesgo, esto nos podría indicar que los pacientes de más de 50 años serían los que tendrían un alto riesgo de desarrollar enfermedad vascular y ERC, debido a una peor evolución de su patología mantenida a lo largo de los años; de este modo se justificarían las cifras de cistatina C obtenidas por un mal control de su

patología. Los pacientes con niveles de cistatina C menores de 0,718 mg/l serían los que estarían bien controlados, mientras que los que presentaron una cistatina C entre 0,718 y 0,95 mg/l merecerían una especial atención, ya que serían los candidatos a presentar un riesgo de daño vascular y renal precoz.

La microalbuminuria es un marcador de disfunción renal ampliamente estudiado, ya que su presencia es un riesgo establecido de mortalidad, de alteraciones cardiovasculares y de resultados adversos, tanto en la población general como en pacientes con hipertensión y diabetes.

Algunos autores²⁵ han establecido una relación entre la elevación de cistatina C y la posterior aparición de microalbuminuria. Cuando nosotros cuantificamos la albúmina en orina en el GR, no encontramos correlación alguna entre los valores obtenidos de cistatina C y de albúmina en orina, ni diferencias estadísticamente significativas entre los valores de cistatina C en los pacientes con normoalbuminuria y microalbuminuria.

Sin embargo, la cuantificación de cistatina C en pacientes con FG 1 y 2, de acuerdo con los resultados obtenidos, pondría de manifiesto que los pacientes presentan daño renal y vascular temprano que no tienen microalbuminuria y que podrían beneficiarse de unas correctas medidas preventivas y terapéuticas, junto con aquellos pacientes que sí tienen microalbuminuria. La cuantificación seriada de ambos parámetros nos permitiría detectar a un mayor número de pacientes en estadios tempranos de ERC y nos indicaría cómo evoluciona la patología de estos pacientes, permitiendo adoptar medidas precoces para su control.

Limitaciones del estudio

La principal limitación del estudio se basa en la incapacidad de detectar el daño renal y vascular a través de métodos de referencia, como podría ser el empleo de isótopos radiactivos para medir la función renal o el grosor íntima-media para detectar el daño vascular al tratarse de un estudio descriptivo transversal. Tampoco pudimos conocer con exactitud el tiempo de evolución de los diferentes factores de riesgo en el GR.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Go As, Chertow GM, Fan D, McCulloch ECh, Hsu Ch. Chronic Kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-305.
- Otero A, Gayoso P, García F, De Francisco AL. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Supl* 2005;68(Suppl 99):S16-S19.
- Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular Risk in chronic Kidney disease. *Kidney Int* 2004;66(Suppl 92):S11-S15.
- Foley RN, Wang C, Collins A. Cardiovascular risk factor profiles and Kidney function satge in the US general population: the NHANES III study. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1270-7.
- S. Gracia R, Montañés J, Bover A, Cases R, Deulofeu AL, Martín de Francisco Al, et al. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología* 2006;26(6):658-65.
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Corehs J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic Kidney disease: a position statement from Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-100.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
- Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic Kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
- Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-6.
- Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989;32:219-26.
- Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serun cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of Kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-6.
- Levin A. Cystatin C, serum creatinine, and estimates of Kidney function: searching for better measures of Kidney function and cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 2005;142:586-8.
- Dworking LD. Serun cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:551-3.
- Roos JF, Doust J, Tett SE, Tett SE, Carl MJ, Kirkpatrick CMJ. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children-a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007;40:383-91.
- Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function-A review. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:389-95.
- Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C-A new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998;101:875-81.
- Vinge E, Lindergard B, Nilson-Ehle P, Grubb A. Relation ships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Invest* 1999;59:587-92.
- Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45:97-101.
- Bruce AP, Robert GN, Betsy EP, Kristina LB, Andrzej SK, Bryan DM, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatine C concentration: results of a 4-year follow-up study. *Am Soc Nephrol* 2005;16:1404-12.

20. Tanaka A, Suemaru K, Araki H. A new approach for evaluating renal function and its practical application. *J Pharmacol Sci* 2007; 105:1-5.
21. Kos J, Stabuc B, Cimernan N, Brunner N. Serum Cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem* 1998;44:2556-7.
22. Colle A, Tavera C, Prevot D, Leung-Tack J, Thomas Y, Manuel Y, et al. Cystatin C levels in sera of patients with human immunodeficiency virus infection. A new avidin-biotin ELISA assay for its measurement. *J Immunoassay* 1992;13:47-60.
23. Servais A, Giral P, Bernard M, Bruckert E, Deray G, Bagnis CI. Is serum cystatin C a reliable marker for metabolic syndrome? *Am J Med* 121;5:426-31.
24. Cepeda J, Tranche-Iparraguirre S, Martín-Iranzo R, Fernández-Rodríguez E, Riesgo-García A, García-Casas J, et al. Cystatin C and cardiovascular risk in the general population. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63(4):415-22.
25. Palatini P, Benetti E, Zainer A, Santonastaso M, Mazzer A, Cozzio S, et al. Cystatin C as predictor of microalbuminuria in the early stage of hypertension. *Nephron Clin Pract* 2009;113:309-1.
26. Eric L, Jacobien C, Donna S, Hans L, Dick Z, Gary C, et al. Factors influencing serum Cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65:1416-21.
27. Hazel F, David N, Christopher P. Adult reference ranges for serum Cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 2000;37:49-59.