



## Artículo especial

# Niveles séricos elevados de gamma-glutamil transferasa y fosfatasa alcalina son predictores independientes de mortalidad en la enfermedad renal crónica estadio 4-5

Fernando Caravaca-Fontán<sup>a,\*</sup>, Lilia Azevedo<sup>b</sup>, Miguel Ángel Bayo<sup>b</sup>, Boris Gonzales-Candia<sup>b</sup>, Enrique Luna<sup>b</sup> y Francisco Caravaca<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 14 de marzo de 2016

Aceptado el 9 de noviembre de 2016

#### Palabras clave:

Enfermedad renal crónica  
Fosfatasa alcalina  
Gamma glutamil-transferasa  
Mortalidad

### R E S U M E N

**Introducción:** Los niveles séricos elevados de gamma-glutamil transferasa (GGT) se asocian con una mayor mortalidad en la población general, pero es desconocido si esta asociación también ocurre en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).

Los objetivos de este estudio fueron investigar las características clínicas de los pacientes con ERC y elevación de los niveles séricos de GGT, así como el valor de predicción de esta enzima sobre la mortalidad.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de observación en una cohorte de pacientes con ERC estadios 4-5 prediálisis. Se recogieron los parámetros demográficos, clínicos y bioquímicos de interés pronóstico y se utilizaron para caracterizar a los pacientes con elevación de GGT (>36 UI/l). Mediante regresión de Cox se analizó la asociación de los valores basales de GGT y fosfatasa alcalina (FA) sobre la mortalidad por cualquier causa.

**Resultados:** Se incluyó a 909 pacientes (edad media  $65 \pm 15$  años). Se observaron niveles elevados de GGT o FA en 209 (23%) y 172 (19%) pacientes, respectivamente, y elevación simultánea en 68 (7%) pacientes. Niveles elevados de GGT se asociaron con mayor comorbilidad y un perfil bioquímico con concentraciones más elevadas de ácido úrico, triglicéridos, transaminasa glutámico-pirúvica, ferritina, y proteína C reactiva.

Durante el seguimiento fallecieron 365 pacientes (40%). Niveles elevados de GGT (*hazard ratio* [HR] = 1,39; IC 95%: 1,09-1,78;  $p=0,009$ ), o de FA (HR = 1,31; IC 95%: 1,02-1,68;  $p=0,038$ ) se asociaron de forma independiente con la mortalidad.

**Conclusiones:** Niveles séricos elevados de GGT o de FA son predictores independientes de mortalidad en pacientes con ERC.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fcavacaf@gmail.com](mailto:fcavacaf@gmail.com) (F. Caravaca-Fontán).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.11.010>

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## High levels of both serum gamma-glutamyl transferase and alkaline phosphatase are independent predictors of mortality in patients with stage 4-5 chronic kidney disease

### ABSTRACT

#### Keywords:

Alkaline phosphatase  
Chronic kidney disease  
Gamma-glutamyl transferase  
Mortality

**Introduction:** High serum gamma-glutamyl transferase (GGT) levels are associated with increased mortality in the general population. However, this association has scarcely been investigated in patients with chronic kidney disease (CKD).

This study aims to investigate the clinical characteristics of CKD patients with abnormally elevated serum GGT, and its value for predicting mortality.

**Material and methods:** Retrospective observational study in a population cohort of adults with stage 4-5 CKD not yet on dialysis. Demographic, clinical, and biochemical parameters of prognostic interest were recorded and used to characterise CKD patients with high levels of GGT (>36 IU/l). Cox proportional hazard regression models were used to analyse the influence of baseline serum GGT and alkaline phosphatase (ALP) levels on mortality for whatever reason.

**Results:** The study group consisted of 909 patients (mean age  $65 \pm 15$  years). Abnormally elevated GGT or ALP levels at baseline were observed in 209 (23%) and 172 (19%) patients, respectively, and concomitant elevations of GGT and ALP in 68 (7%). High GGT levels were associated with higher comorbidity burden, and a biochemical profile characterised by higher serum concentration of uric acid, triglycerides, alanine aminotransferase, ferritin, and C-reactive.

During the study period, 365 patients (40%) died (median survival time = 74 months). In adjusted Cox regression models, high levels of GGT (hazard ratio [HR] = 1.39; CI 95%: 1.09–1.78, P=.009) and ALP (HR = 1.31; CI95%: 1.02–1.68, P=.038) were independently associated with mortality.

**Conclusion:** High serum levels of GGT are independent predictors of mortality in CKD patients.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) se asocia con una elevada mortalidad, especialmente la relacionada con enfermedad cardiovascular. Sin embargo, en estos pacientes resulta paradójica la escasa asociación entre mortalidad y factores clásicos de riesgo cardiovascular. Tan solo algunos marcadores relacionados con la inflamación o la nutrición (por ejemplo la proteína C reactiva y la albúmina sérica) han demostrado ser predictores consistentes de mortalidad en la ERC<sup>1</sup>.

En los últimos años algunos estudios de observación han demostrado una asociación entre concentraciones séricas elevadas de fosfatasa alcalina total (FA) y mortalidad en pacientes con ERC<sup>2-5</sup>, aunque se desconoce hasta el momento el significado biológico y clínico de este hallazgo.

La gamma-glutamyl transferasa (GGT) es una enzima presente en el suero y en la superficie externa de las células de diferentes órganos como el hígado, páncreas, intestino, pulmones y riñones<sup>6</sup>. La GGT sérica no solo representa un marcador tradicional de consumo de alcohol o de enfermedades hepatobiliares, sino que, además, en diferentes estudios se ha demostrado una asociación entre niveles séricos elevados de GGT y enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensión arterial o síndrome metabólico<sup>7</sup>.

Los niveles de GGT son predictores de mortalidad en la población general y, de hecho, esta enzima ha sido incluida recientemente en un índice de mortalidad basado solo en parámetros bioquímicos<sup>8</sup>. Además, los niveles séricos de GGT podrían ayudar a interpretar elevaciones de la FA de origen poco claro.

Existen muy pocos estudios que hayan analizado el significado clínico y pronóstico de la GGT sérica en la ERC<sup>9,10</sup>. Así, el objetivo de este estudio fue investigar las características clínicas de los pacientes con ERC y elevación anormal de los niveles de GGT sérica, su interacción con la FA, así como determinar el valor de este parámetro como predictor de mortalidad.

## Material y métodos

Se ha realizado un estudio retrospectivo y de observación, en una cohorte de pacientes adultos seguidos en la consulta de enfermedad renal crónica avanzada del Servicio de Nefrología del Hospital Infanta Cristina de Badajoz, desde enero de 2002 hasta octubre de 2013. Se incluyó a todos los pacientes con edad >18 años y filtrado glomerular estimado (eGFR) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en situación prediálisis. No se incluyó a ningún paciente con ERC por disfunción de un trasplante renal.

Los datos demográficos y los parámetros clínicos como la edad, sexo, índice de masa corporal, comorbilidades y medición fueron recogidos en el momento de la inclusión.

La comorbilidad fue evaluada mediante el índice de Davies<sup>11</sup> y los pacientes fueron categorizados según la agregación de las distintas comorbilidades: sin comorbilidad, leve-moderada (uno o 2 procesos comórbidos), o severa (3 o más procesos comórbidos). Las principales comorbilidades recogidas fueron: diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o vasculopatía periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad oncológica y procesos inflamatorios crónicos.

En este estudio, el término hepatopatía no solo incluyó a pacientes con diagnóstico de hepatopatías crónicas, cirrosis o trasplante hepático, sino también a pacientes con enolismo activo, o infección activa por virus hepatotropos (B o C). La esteatohepatitis no alcohólica (esteatosis hepática) fue un hallazgo ecográfico frecuente en estos pacientes, aunque esta enfermedad no fue incluida en la lista de hepatopatías.

Los pacientes fueron seguidos de forma regular desde el momento de la inclusión en el estudio hasta su fallecimiento, trasplante renal, pérdida de seguimiento o fin del periodo de recogida de datos evolutivos (31 de diciembre de 2014).

Dado el diseño retrospectivo del estudio, no fue preciso el consentimiento informado individual de cada paciente.

### Mediciones bioquímicas

Desde enero de 2002, la GGT sérica y la FA total fueron añadidas al perfil bioquímico rutinario de los pacientes seguidos en nuestra consulta de enfermedad renal crónica avanzada.

Los niveles de GGT se determinaron mediante un analizador automatizado (Advia Chemistry, Siemens Healthcare Diagnostics, New York, EE.UU.), usando el método cinético colorimétrico con gamma-glutamil-3-carboxil 4-nitroanilina y glicilglicina. El coeficiente de variación fue inferior al 4,5%, y el rango de normalidad fue 0-36 U/l.

Los niveles de FA sérica también fueron medidos con un autoanalizador (Advia Chemistry), usando el método ALPI, que emplea fosfatasa alcalina que cataliza la transfosforilación de p-nitrofenilfosfato a p-nitrofenol en presencia de 2-amino-2-metil-1-propanol. El coeficiente de variación fue inferior al 4%, y el rango de referencia fue 45-120 U/l.

Para caracterizar a los pacientes con elevación anormal de GGT o FA sérica, los parámetros hematológicos y bioquímicos basales (mostrados en la [tabla 1](#)) también fueron incluidos en el estudio. Los parámetros bioquímicos fueron determinados por métodos de laboratorio convencionales (Advia Chemistry, New York, EE.UU.). Los niveles de PTH (molécula 7-84) fueron determinados mediante inmunoanálisis quimioluminiscente automatizado (DiaSorin, Italia), las concentraciones séricas de albúmina mediante el método de bromocresol verde, y la proteína C reactiva de alta sensibilidad mediante análisis enzimoinmunométrico por quimioluminiscencia en fase sólida (autoanalizador Immulite, Diagnostic Product Corporation, New York, EE.UU.).

La fórmula de MDRD-4 fue empleada para estimar el filtrado glomerular (eGFR)<sup>12</sup>.

La ferritina sérica fue el único parámetro con valores perdidos. La media de los valores disponibles se incluyó en el análisis descriptivo, pero los valores perdidos no fueron imputados, y esta variable no fue incluida como covariable en el análisis de supervivencia.

### Variable resultado

La variable resultado fue la muerte por cualquier causa. Todas las causas de fallecimiento fueron clasificadas en 5 grupos: muerte súbita, cardiovascular, infecciosa, malignidad y otras causas.

### Análisis estadístico

Para la comparación descriptiva de las variables continuas y dependiendo de sus características se emplearon los test paramétricos o no paramétricos, y para las variables categóricas se utilizó la prueba chi-cuadrado. Para el análisis de correlación bivariada se utilizó el test de Pearson.

Para analizar las diferencias en la supervivencia entre pacientes de acuerdo con los cuartiles de GGT o FA se emplearon las curvas de Kaplan-Meier, y se compararon con el test del rango logarítmico de Mantel-Haenszel.

Para analizar la influencia de los valores basales de GGT y FA sobre la mortalidad se emplearon modelos multivariantes de riesgo proporcional de Cox.

Dado que las cifras basales de GGT y FA presentaban una distribución con sesgo positivo, los valores se transformaron en logaritmo para su inclusión como variable continua.

Para tener en cuenta los diferentes periodos de reclutamiento, los modelos multivariantes también fueron ajustados de acuerdo con una variable categórica correspondiente a los periodos de reclutamiento (2002-2005, 2006-2009, 2010-2014).

La GGT y FA se analizaron como variables continuas (transformación logarítmica) y como variables categóricas: cuartil superior y valores anormalmente elevados (GGT > 36 UI/l y FA > 120 UI/l).

Se incluyeron los siguientes modelos de regresión: 1) Univariable. 2) Ajustado a edad, sexo, índice de comorbilidad, diabetes, hepatopatía, tabaquismo activo, índice de masa corporal, eGFR basal y periodo de reclutamiento. 3) Ajustado a las mismas variables que en el modelo 2 más el calcio sérico total, fósforo, PTH, albúmina, proteína C reactiva, triglicéridos, ácido úrico, y niveles de transaminasa glutámico-pirúvica (GPT). 4) Mejor modelo ajustado mediante el proceso de eliminación progresiva condicional hacia atrás.

La hipótesis de proporcionalidad de riesgos fue evaluada mediante curvas log menos log y los residuos de Schöenfeld para cada variable. Los pacientes fueron censurados en el momento del fallecimiento, la pérdida del seguimiento, el trasplante renal, o final del seguimiento (31 de diciembre de 2014), lo que ocurriera antes.

Los datos descriptivos se presentan como media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico para variables continuas, y valores absolutos y porcentajes para variables categóricas. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado como estadísticamente significativo. El análisis estadístico y los gráficos se realizaron con el programa SPSS versión 21.0 (IBM Corp. Armonk, NY, EE. UU.), y STATA 11.1 (StataCorp, Texas, EE. UU.).

**Tabla 1 – Características clínicas y bioquímicas del conjunto de pacientes y de los subgrupos según los valores anormalmente elevados de GGT o fosfatasa alcalina (FA)**

	Total	GGT y FA normales	Elevación de GGT	Elevación de FA	Elevación simultánea de GGT y FA	P <sup>*</sup>
N pacientes	909	596	141	104	68	
Edad, años	65 (15)	66 (15)	63 (13)	66 (17)	66 (14)	0,234
Sexo, hombre/mujer	485/424	316/280	81/60	46/58	42/26	0,094
Índice de comorbilidad %:						
Ausente	31	37	21	29	9	
Leve-moderado	52	48	63	59	54	<0,001
Severo	17	15	16	12	37	
Fumadores activos, %	15	14	21	10	25	0,011
Diabetes mellitus, %	39	35	46	41	50	0,013
Hepatopatía, %	3	2	6	2	10	<0,001
Cardiopatía isquémica, %	16	14	10	16	38	<0,001
Isquemia en el SNC o periférica, %	21	19	18	23	34	0,031
Insuficiencia cardiaca, %	18	16	21	14	37	<0,001
IMC, kg/m <sup>2</sup>	29,4 (6)	29,2 (5,8)	29,4 (6)	30,6 (6,7)	29,4 (5,9)	0,176
eGFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	14,7 (5,1)	14,8 (5,1)	14,6 (4,6)	14,1 (4,4)	15,6 (6,2)	0,234
Hemoglobina, g/dl	11,4 (1,7)	11,4 (1,7)	11,1 (1,7)	11,4 (1,5)	11,6 (1,8)	0,205
Ácido úrico sérico, mg/dl	7,6 (1,9)	7,5 (1,9)	7,9 (2,1)	7,5 (1,7)	8,4 (2,4) <sup>a</sup>	<0,001
Colesterol total, mg/dl	186 (49)	187 (48)	191 (56)	179 (42)	182 (50)	0,226
Triglicéridos, mg/dl	147 (96)	140 (76)	167 (133) <sup>b</sup>	140 (70)	171 (163)	0,003
Albumina sérica, g/dl	3,9 (0,5)	3,9 (0,5)	3,8 (0,5)	3,9 (0,5)	3,8 (0,5)	0,151
Calcio sérico total, mg/dl	9,1 (0,8)	9,2 (0,9)	9,2 (0,7)	9 (0,9)	8,9 (0,8)	0,049
Fósforo sérico, mg/dl	4,7 (1,1)	4,7 (1)	4,7 (0,9)	4,6 (1,2)	4,6 (1,2)	0,851
Bicarbonato sérico, mEq/l	21,4 (3,9)	21,6 (3,8)	21,2 (3,7)	20,5 (4,4)	22,1 (4,5)	0,026
PTH, pg/ml	267 (220)	241 (187)	234 (184)	448 (337) <sup>c</sup>	281 (195)	<0,001
GPT, UI/l	18 (16)	16 (8)	25 (23) <sup>d</sup>	15 (6)	30 (39) <sup>d</sup>	<0,001
GGT, UI/l	36 (63)	18 (8)	69 (39) <sup>d</sup>	19 (8)	142 (181) <sup>d</sup>	<0,001
FA, UI/l	99 (52)	79 (20)	89 (21)	163 (67) <sup>e</sup>	187 (88) <sup>e</sup>	<0,001
Ferritina sérica, ng/ml <sup>§</sup>	173 (247)	148 (179)	284 (361) <sup>d</sup>	112 (118)	271 (465) <sup>d</sup>	<0,001
Proteína C reactiva, mg/l	9,9 (17,3)	8,5 (15,6)	14,6 (22,2) <sup>f</sup>	6,9 (9,4)	17,8 (24,2) <sup>f</sup>	<0,001
Proteinuria, mg/g creatinina	2462(2787)	2227(2632)	2726(3035)	3023(3314)	3109(2473)	0,004
Inhibidores renina-angiotensina, %	79	80	78	78	72	0,502
Betabloqueantes, %	26	25	30	22	35	0,140
Diuréticos, %	60	59	62	60	65	0,829
Estatinas, %	53	54	53	55	47	0,762
Alopurinol, %	22	22	25	26	13	0,200
Análogos de la vitamina D, %	10	10	7	15	9	0,201
Antiplaquetarios, %	34	33	28	41	38	0,124

Los datos se presentan como media (desviación estándar), salvo que se especifique lo contrario.

\* ANOVA o  $\chi^2$  entre grupos.

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  GGT-FA elevados vs. GGT-FA normal o FA elevada, prueba de Scheffé.

<sup>b</sup>  $p < 0,05$  GGT elevado vs. GGT-FA normal, prueba de Scheffé.

<sup>c</sup>  $p < 0,0001$  FA elevada vs. cada uno de los otros subgrupos, prueba de Scheffé.

<sup>d</sup>  $p < 0,0001$  GGT elevado o GGT-FA elevados vs. GGT-FA normal o FA elevada, prueba de Scheffé.

<sup>e</sup>  $p < 0,0001$  FA elevada o GGT-FA elevados vs. GGT-FA normal o GGT elevado, prueba de Scheffé.

<sup>f</sup>  $p < 0,001$  GGT elevado o GGT-FA elevados vs. GGT-FA normal o FA elevada, prueba de Scheffé.

<sup>§</sup> Datos disponibles en 845 pacientes.

## Resultados

### Características de los pacientes

El grupo de estudio incluyó a 909 pacientes con ERC en estadios 4 o 5 prediálisis (eGFR medio  $14,7 \pm 5,1$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La edad media ( $\pm$ DE) fue  $65 \pm 15$  años, y el 53% de los pacientes eran varones. Todos eran caucásicos. Las características clínicas y bioquímicas basales se muestran en la **tabla 1**.

Para analizar las características clínicas y bioquímicas de los pacientes de acuerdo con la presencia de niveles

anormalmente elevados de GGT o FA, se dividieron en 4 subgrupos (**tabla 1**): con niveles normales de GGT y FA (66% de los pacientes), con elevación de GGT pero FA normal (16%), con niveles normales de GGT pero elevación de FA (11%), y con elevación simultánea de GGT y FA (7%).

Así, los pacientes con elevación anormal de GGT o FA basal fueron 209 (23%) y 172 (19%), respectivamente. El valor del cuartil superior para la GGT y FA fue 34 UI/l y 112 UI/l, respectivamente.

No hubo diferencias significativas en la edad media y la distribución de sexos entre los subgrupos. El grado de comorbilidad y el porcentaje de fumadores activos fue notablemente

superior en los pacientes con elevación de GGT, especialmente en el grupo con elevación simultánea de GGT y FA (tabla 1).

Las hepatopatías fueron comorbilidades infrecuentes en el conjunto de pacientes. Sin embargo, aproximadamente un 8% de los pacientes con niveles elevados de GGT habían sido diagnosticados de enfermedades hepáticas.

La prevalencia de enfermedades cardiovasculares en los pacientes con elevación aislada de GGT o FA fue similar a la de los pacientes con valores normales de GGT y FA, aunque esta prevalencia aumentó de manera significativa en pacientes con elevación simultánea de GGT y FA.

Se observaron diferencias significativas en los parámetros bioquímicos entre subgrupos (tabla 1). Los pacientes con elevación de GGT tenían concentraciones séricas más altas de ácido úrico, triglicéridos, GPT, ferritina y proteína C reactiva que los pacientes con niveles normales de GGT y FA, o elevación aislada de FA. El subgrupo de pacientes con elevación aislada de FA presentaba los niveles más elevados de PTH. Los valores medios basales de albúmina fueron similares entre subgrupos.

Estos patrones bioquímicos asociados con GGT o FA fueron confirmados mediante análisis de correlación bivariada (tabla 2).

### Mortalidad y otros eventos de interés

Durante el periodo de estudio fallecieron 365 pacientes (40%), con una mediana de supervivencia del conjunto de pacientes de 74 meses (tabla 3). Como cabría esperar, las causas de mortalidad más frecuentes fueron las cardiovasculares e infecciosas, pero sin observarse diferencias significativas entre subgrupos (tabla 3).

Durante el periodo de seguimiento, un 58% de los pacientes tuvo que iniciar diálisis, y un 15% recibió un trasplante renal (no hubo ningún trasplante anticipado). Tampoco se observaron diferencias entre subgrupos en el porcentaje de pacientes que iniciaron diálisis, que se trasplantaron, o de los que se perdió el seguimiento (tabla 3).

### Gamma-glutamil transferasa y fosfatasa alcalina como determinantes de supervivencia

La figura 1 y figura 2 muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según los cuartiles de la distribución de frecuencias de los valores de GGT y FA, respectivamente. Los pacientes con niveles elevados de GGT o FA (cuartiles superiores) mostraron una peor supervivencia.

Mediante modelos de regresión de Cox, la GGT como variable continua o categórica (cuartil superior o valor sérico >36 UI/l) se asoció significativamente con un aumento de mortalidad en los modelos analizados (tabla 4). La FA también se asoció de forma significativa e independiente con un aumento de mortalidad en todos los modelos analizados, excepto cuando la FA se incluyó en el mejor modelo como variable categórica definida como el valor del cuartil superior. En este modelo, el grado de asociación de la FA con mortalidad no alcanzó la significación estadística ( $p = 0,05$ ) (tabla 4).

La razón de riesgos instantáneos (HR) de mortalidad en los pacientes con niveles elevados de GGT (>36 UI/l) (HR = 1,39) fue similar a la observada en pacientes con elevación de FA (>120 UI/l) (HR = 1,31) en el modelo ajustado (tabla 4). La figura 3 muestra las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que

Tabla 2 - Coeficientes de correlación entre parámetros bioquímicos

	GGT log. <sup>a</sup>	FA log. <sup>b</sup>	Hemoglobina	Úrico	Triglicéridos	GPT	Fósforo	Calcio	Ferritina	Albumina	PTH	Proteína C Reactiva	eGFR
GGT log. <sup>a</sup>	0,337**												
FA log. <sup>b</sup>	-0,001	0,029											
Hemoglobina	0,162**	0,051	0,068*										
Úrico	0,164**	0,011	0,063	0,083*									
Triglicéridos	0,387**	0,107**	0,002	0,093**	0,043								
GPT	-0,013	0,024	-0,092	0,075	0,020	0,026							
Fósforo	0,019	-0,105**	0,161**	0,034	0,127**	0,014	-0,178**						
Calcio	0,244**	0,050	-0,149**	0,054	0,059	0,195**	-0,037	-0,043					
Ferritina	-0,072	-0,074	0,208**	-0,004	0,029	0,009	-0,097**	0,317**	-0,112**				
Albumina	-0,055	0,296**	-0,060	0,066	-0,025	-0,042	0,244**	-0,168**	-0,100**	0,072*			
PTH	0,197**	0,088**	-0,190**	0,076	0,005	0,021	-0,048	-0,055	0,238**	-0,233**	-0,077*		
Proteína C reactiva	0,080	-0,028	0,163	0,008	-0,015	0,003	-0,555**	0,136**	0,044	0,012	-0,268**	0,054	
eGFR	0,098	0,131	-0,055	-0,081	0,161**	0,077	0,207**	-0,250**	0,005	-0,534**	0,065	0,005	-0,158**

\*  $p < 0,05$ .

\*\*  $p < 0,01$ .

<sup>a</sup> Gamma glutamiltransferasa transformada en logaritmo.

<sup>b</sup> Fosfatasa alcalina transformada en logaritmo.



**Tabla 3 – Mortalidad y otras variables resultado de interés en el grupo total y en subgrupos según GGT y fosfatasa alcalina (FA)**

	Total	GGT y FA normales	Elevación de GGT	Elevación de FA	Elevación simultánea de GGT y FA
Mediana de tiempo de supervivencia [RIQ], meses	74 [61–87]	86 [70–101]	61 [48–75]	82 [42–123]	38 [29–48]
Muertes, N (%)	365 (40)	219 (37)	61 (43)	46 (44)	39 (57)
Causa de la muerte, N (%):					
Súbita	58 (16)	34 (16)	13 (21)	5 (11)	6 (15)
Cardiovascular	137 (38)	82 (37)	17 (28)	23 (50)	15 (39)
Infecciosa	53 (14)	32 (15)	9 (15)	10 (22)	2 (5)
Malignidad	38 (10)	24 (11)	7 (11)	1 (2)	6 (15)
Otras	79 (22)	47 (21)	15 (25)	7 (15)	10 (26)
Díalisis, N (%)	526 (58)	346 (58)	80 (57)	67 (64)	33 (48)
Trasplante renal, N (%)	133 (15)	92 (15)	20 (14)	16 (15)	5 (7)
Pérdida de seguimiento, N (%)	71 (8)	49 (8)	14 (10)	6 (6)	2 (3)

ilustran esta asociación, y el efecto aditivo sobre una peor supervivencia de una elevación simultánea de GGT y FA.

Para evaluar el posible efecto de confusión de la comorbilidad hepática en la asociación entre GGT y FA con la mortalidad, se realizó un modelo de regresión de Cox excluyendo a 27 pacientes con diagnóstico previo de hepatopatía. En este modelo ajustado, la elevación de GGT (>36 UI/l) mantuvo una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad (HR = 1,316; IC 95%: 1,016–1,705; p = 0,03), mientras que la elevación de la FA (>120 UI/l) mostró una asociación en el límite de la significación estadística (HR = 1,296; IC 95%: 0,999–1,680; p = 0,05).

## Discusión

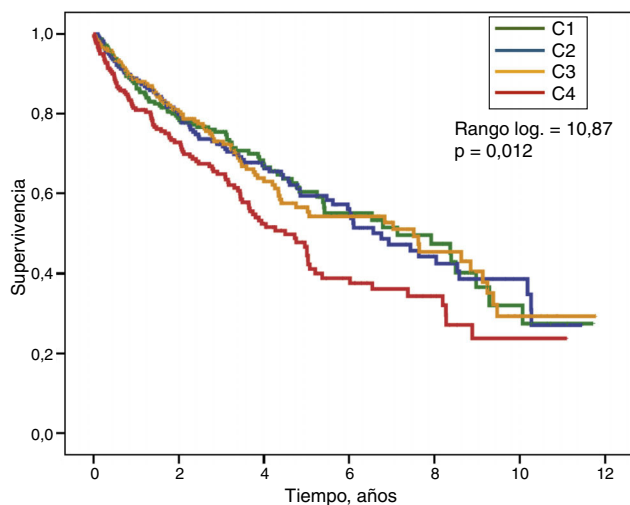
Los resultados de este estudio muestran que la elevación de la GGT o FA séricas se asocia de forma independiente con

una mayor mortalidad en pacientes con ERC. Además, este estudio revela por primera vez que la elevación simultánea de ambos parámetros tiene un efecto aditivo en la predicción de mortalidad, incluso en pacientes sin hepatopatías.

En este estudio, los pacientes con ERC y elevación de las cifras de GGT tenían mayor comorbilidad, especialmente diabetes e insuficiencia cardiaca, y un perfil bioquímico similar al observado en el síndrome metabólico, aunque no se observaron diferencias en el índice de masa corporal en este subgrupo de pacientes.

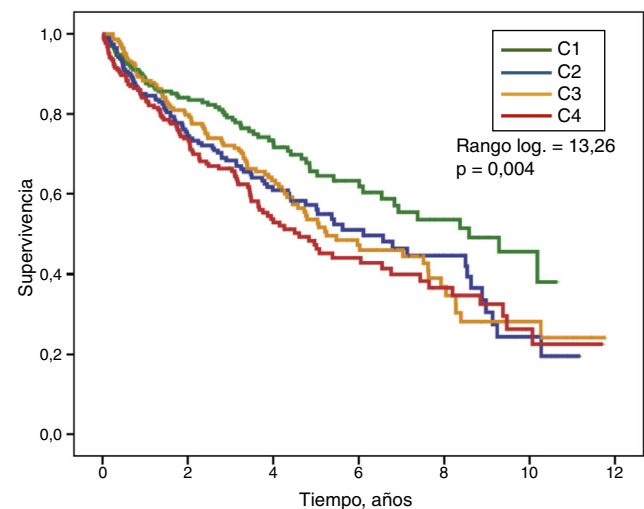
Dado el carácter ubicuo de la FA en el organismo, la elevación de los niveles séricos de esta enzima puede ser expresión de diferentes procesos patológicos. En este sentido, la determinación de isoenzimas específicas de la FA puede ser de utilidad para discriminar su origen en los casos en los que elevaciones aisladas no pueden ser atribuidas a alto remodelado óseo.

El exceso de mortalidad descrito en pacientes con ERC y cifras elevadas de FA ha sido atribuido de manera



Pacientes en riesgo

C1	247	147	75	34	22	7
C2	222	143	89	48	25	11
C3	217	141	77	42	21	6
C4	223	124	64	31	16	5



Pacientes en riesgo

C1	231	150	85	44	26	7
C2	229	133	74	37	20	7
C3	224	138	81	38	17	8
C4	225	134	65	36	21	7

**Figura 1 – Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según cuartiles de distribución de frecuencias de los niveles de GGT sérica.(C= cuartiles).**

**Figura 2 – Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según cuartiles de distribución de frecuencias de los niveles de fosfatasa alcalina sérica.(C= cuartiles).**

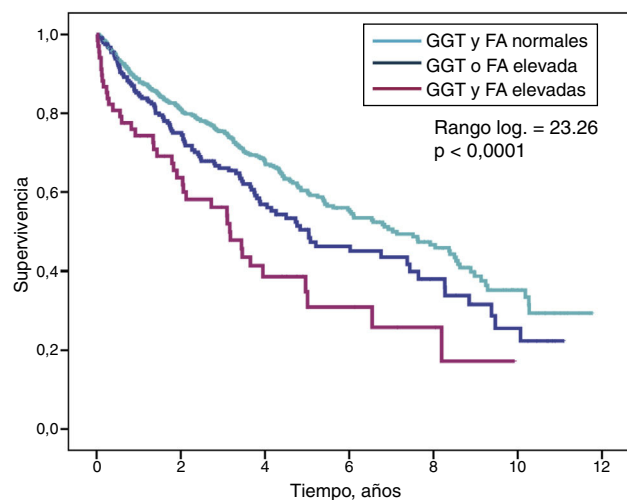
Tabla 4 – Modelos de regresión de Cox de asociación con la mortalidad

Variable	Univariable HR (IC 95%)	Modelo multivariante 1 <sup>a</sup> HR (IC 95%)	Modelo multivariante 2 <sup>b</sup> HR (IC 95%)	Modelo multivariante 3 <sup>c</sup> HR (IC 95%)
GGT transformada logaritmo	1,310 (1,154–1,489) P < 0,0001	1,260 (1,095–1,449) P < 0,0001	1,174 (1,005–1,371) P = 0,042	1,166 (1,010–1,347) P = 0,036
GGT cuartil superior	1,459 (1,163–1,829) P = 0,001	1,415 (1,119–1,788) P = 0,004	1,329 (1,036–1,705) P = 0,025	1,315 (1,064–1,714) P = 0,013
GGT > 36 UI/L	1,513 (1,202–1,905) P < 0,0001	1,509 (1,185–1,923) P = 0,001	1,393 (1,078–1,800) P = 0,011	1,390 (1,089–1,779) P = 0,009
FA transformada logaritmo	1,635 (1,278–2,093) P < 0,0001	1,479 (1,149–1,904) P = 0,002	1,395 (1,061–1,833) P = 0,017	1,327 (1,008–1,746) P = 0,044
FA cuartil superior	1,332 (1,062–1,670) P = 0,013	1,288 (1,023–1,621) P = 0,031	1,277 (1,001–1,630) P = 0,049	1,261 (0,998–1,594) P = 0,052
FA > 120 UI/L	1,527 (1,197–1,947) P = 0,001	1,419 (1,109–1,815) P = 0,005	1,362 (1,048–1,770) P = 0,021	1,305 (1,015–1,678) P = 0,038

<sup>a</sup> Ajustado a edad, sexo, índice comorbilidad, diabetes, tabaco, hepatopatía, IMC, eGFR, y periodos del estudio.

<sup>b</sup> Ajustado a todas las covariables del modelo 1 más calcio, fósforo, PTH, úrico, triglicéridos, GPT, albúmina y proteína C reactiva.

<sup>c</sup> Mejor modelo que incluye todas las variables del modelo 1 y 2 más GGT o FA, con proceso automático de selección de variables.



Pacientes en riesgo

Normal	596	380	220	110	62	21
Elevación GGT o FA	245	140	71	38	18	8
Elevación GGT y FA	68	35	14	7	4	

**Figura 3 – Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en pacientes estudiados según niveles de GGT y FA alcalina normales, GGT o FA anormalmente elevada (una u otra), y GGT y FA anormalmente elevada de forma simultánea.**

controvertida a los potenciales efectos adversos cardiovasculares de un descontrol severo del metabolismo óseo-mineral<sup>2,3,13,14</sup>. Se han planteado diferentes mecanismos patogénicos para explicar esta asociación, incluyendo un aumento de la calcificación vascular a través de la hidrólisis del pirofosfato en la pared arterial<sup>15</sup>, la inflamación sistémica<sup>16,17</sup>, o el déficit de vitamina D<sup>18</sup>. Sin embargo, la ausencia de asociación significativa entre los niveles séricos de la isoenzima de la FA derivada del hueso (FA óseo-específica) y la mortalidad en pacientes con ERC<sup>19</sup> plantea serias dudas sobre la hipótesis de un vínculo patogénico con el metabolismo óseo-mineral.

En el presente estudio, un 11% de los pacientes presentaron niveles elevados de FA con cifras normales de GGT, y la principal característica de este subgrupo fue las cifras medias más elevadas de PTH, lo que indica que el hueso podría ser el origen de esta elevación de FA. Sin embargo, la elevación simultánea de FA y GGT caracterizó a un subgrupo de pacientes con mayor grado de comorbilidad, principalmente enfermedades cardiovasculares, y un perfil bioquímico más parecido al de los pacientes con elevación aislada de GGT que al de los pacientes con elevación aislada de FA. De este modo, se podrían diferenciar 2 perfiles de riesgo en pacientes con ERC y elevación de FA de acuerdo con la presencia o ausencia de cifras elevadas de GGT. Mientras que la elevación aislada de FA se asoció a riesgo de mortalidad moderado, la elevación simultánea de ambas enzimas se asoció a un riesgo de mortalidad más elevado.

La GGT es la enzima responsable de la hidrólisis del glutatión reducido extracelular (GSH), uno de los principales antioxidantes intracelulares de los mamíferos, que permite que los aminoácidos precursores sean usados posteriormente para nueva síntesis de GSH intracelular<sup>6</sup>. Así, el incremento de la GGT sería una expresión de la depleción intracelular de GSH y, por tanto, la GGT se podría considerar como un marcador de estrés oxidativo<sup>6</sup>.

La GGT sérica ha demostrado ser un biomarcador cardiometabólico en la población general. Diferentes estudios han encontrado una asociación significativa e independiente entre los niveles de GGT y la mortalidad tanto cardiovascular como por cualquier causa<sup>20-22</sup>. Cifras elevadas de GGT han demostrado estar asociadas a un peor pronóstico en la enfermedad coronaria y en la insuficiencia cardíaca<sup>23,24</sup>. Además, se ha observado una posible implicación patogénica de la GGT en la formación de la placa de ateroma, su erosión y posterior rotura<sup>25</sup>, lo que ayudaría a explicar desde un punto de vista biológico su relación con la morbimortalidad cardiovascular.

El valor predictivo de la GGT en pacientes con ERC apenas ha sido estudiado. Postorino et al.<sup>9</sup> observaron una asociación fuerte e independiente entre niveles elevados de GGT y mortalidad total y cardiovascular en 584 pacientes con ERC en diálisis. Sin embargo, en este estudio no se determinaron las concentraciones séricas de FA.

En otro estudio, los niveles elevados de GGT se asociaron a una marcada disfunción endotelial en pacientes con ERC, lo que señala un vínculo entre la elevación de esta enzima y el riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>10</sup>.

Además del posible efecto prooxidativo sistémico, otras hipótesis podrían ayudar a explicar la asociación entre cifras elevadas de GGT y mortalidad en pacientes con ERC. Así, la elevación de la GGT podría simplemente indicar abuso de alcohol o enfermedades hepáticas, comorbilidades que justificarían el exceso de mortalidad. Sin embargo, en este estudio la GGT mantuvo una asociación significativa con la mortalidad tras la exclusión de pacientes con alcoholismo crónico, hepatopatías crónicas o infecciones por virus hepatotropos, descartando así el papel exclusivo de la enfermedad hepática en esta asociación.

No obstante, la esteatosis hepática y la hepatopatía congestiva son 2 alteraciones hepáticas subclínicas que pueden provocar elevaciones de GGT<sup>26,27</sup>. La esteatosis hepática es un hallazgo relativamente frecuente en pacientes con ERC, más relacionado con factores de riesgo cardiovascular que con el desarrollo de complicaciones hepáticas<sup>27</sup>. Las características clínicas y bioquímicas asociadas a la esteatosis hepática son similares a las observadas en el subgrupo de pacientes de nuestro estudio con elevación de GGT. Sin embargo, en este trabajo el diagnóstico de esteatosis hepática no fue adecuadamente estudiado en la mayoría de los pacientes y, por tanto, no se puede asegurar que la elevación de GGT fuera debida principalmente a esta dolencia.

La hepatopatía congestiva hace referencia a un espectro de alteraciones hepáticas atribuidas a la congestión pasiva secundaria a insuficiencia cardíaca derecha o a cualquier causa que aumente la presión venosa central, incluyendo la sobrecarga de volumen, hipertensión pulmonar severa o valvulopatías<sup>28</sup>. La elevación de GGT o FA séricas son alteraciones bioquímicas características en pacientes con ERC con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, especialmente si se asocian a congestión pulmonar<sup>29</sup>, que al mismo tiempo es un reconocido factor de riesgo de mortalidad en estos pacientes<sup>30</sup>.

Por otra parte, la elevación de GGT también podría reflejar una inducción enzimática microsomal<sup>31</sup>. Además de la ingesta de alcohol, un gran número de fármacos pueden producir inducción de enzimas hepáticas. En el presente estudio, ninguno de los fármacos más frecuentemente prescritos en pacientes con ERC se asociaron significativamente con cifras elevadas de GGT o FA, aunque no se puede descartar la influencia potencial de medicamentos de dispensación sin receta (como los analgésicos) en la elevación de los niveles de GGT en nuestros pacientes.

Este estudio tiene una serie de limitaciones. Dado el diseño retrospectivo del estudio, no se pudieron establecer relaciones causales. El estudio se realizó en un solo centro, y la cohorte estudiada, aunque representativa de la población local, era étnicamente homogénea (caucásicos). La GGT y FA no se analizaron como variables tiempo-dependientes, y por esta razón, es probable que el significado pronóstico de elevaciones transitorias de la GGT sea diferente al de incrementos mantenidos en el tiempo. Sin embargo, en este estudio la detección de una elevación de la GGT en análisis transversal en un determinado estadio de la ERC se asoció a un fenotipo clínico de gran

interés debido a su relación con la comorbilidad cardiovascular y mortalidad. Finalmente, la FA óseo-específica u otros parámetros relacionados más específicamente con el remodelado óseo no fueron medidos.

En conclusión, un nivel anormalmente elevado de GGT es un hallazgo frecuente en pacientes con ERC, que se observa más comúnmente en pacientes con mayor comorbilidad, sobre todo enfermedades cardiovasculares, y se asocia de forma independiente con la mortalidad. La elevación simultánea de GGT y FA séricas incrementa el riesgo de mortalidad. Por tanto, la medición conjunta de GGT sérica con FA podría ofrecer información predictiva adicional en pacientes con ERC.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68:766-72.
- Beddhu S, Ma X, Baird B, Cheung AK, Greene T. Serum alkaline phosphatase and mortality in African Americans with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1805-10.
- Kovesdy CP, Ureche V, Lu JL, Kalantar-Zadeh K. Outcome predictability of serum alkaline phosphatase in men with pre-dialysis CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:3003-11.
- Taliercio JJ, Schold JD, Simon JF, Arrigain S, Tang A, Saab G, et al. Prognostic importance of serum alkaline phosphatase in CKD stages 3-4 in a clinical population. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:703-10.
- Blayney MJ, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Bommer J, Piera L, Saito A, et al. High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death. *Kidney Int.* 2008;74:655-63.
- Bulusu S, Sharma M. What does serum  $\gamma$ -glutamyltransferase tell us as a cardiometabolic risk marker? *Ann Clin Biochem.* 2016;53 Pt 3:312-32, doi: 10.1177/0004563215597010. Epub 2015 Jul 2.
- Targher G. Elevated serum gamma-glutamyltransferase activity is associated with increased risk of mortality, incident type 2 diabetes, cardiovascular events, chronic kidney disease and cancer - a narrative review. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48:147-57.
- Van Hemelrijck M, Harari D, Garmo H, Hammar N, Walldius G. Biomarker-based score to predict mortality in persons aged 50 years and older: A new approach in the Swedish AMORIS study. *Int J Mol Epidemiol Genet.* 2012;3:66-76.
- Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C. Gammaglutamyltransferase in ESRD as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality: Another facet of oxidative stress burden. *Kidney Int Suppl.* 2008;111:64-6.
- Yilmaz MI, Turgut F, Kanbay M, Saglam M, Sonmez A, Yaman H, et al. Serum gamma-glutamyl transferase levels are inversely related to endothelial function in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2013;45:1071-8.
- Davies SJ, Russell L, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Comorbidity, urea kinetics, and appetite in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: Their interrelationship and prediction of survival. *Am J Kidney Dis.* 1995;26:353-61.



12. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Chronic kidney disease epidemiology collaboration: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145:247–54.
13. Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrotra R, Rambod M, Jing J, McAllister CJ, et al. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:2193–203.
14. Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, Krediet RT, Dekker FW, Wanner C, et al. NECOSAD Study Group: Bone alkaline phosphatase and mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1752–9.
15. Lomashvili KA, Garg P, Narisawa S, Millan JL, O'Neill WC. Upregulation of alkaline phosphatase and pyrophosphate hydrolysis: Potential mechanism for uremic vascular calcification. *Kidney Int.* 2008;73:1024–30.
16. Cheung BM, Ong KL, Cheung RV, Wong LY, Wat NM, Tam S, et al. Association between plasma alkaline phosphatase and C-reactive protein in Hong Kong Chinese. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46:523–7.
17. Webber M, Krishnan A, Thomas NG, Cheung BM. Association between serum alkaline phosphatase and C-reactive protein in the United States National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48:167–73.
18. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, et al. Daily oral 25-hydroxycholecalciferol supplementation for vitamin D deficiency in haemodialysis patients: Effects on mineral metabolism and bone markers. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:3670–6.
19. Filipowicz R, Greene T, Wei G, Cheung AK, Raphael KL, Baird BC, et al. Associations of serum skeletal alkaline phosphatase with elevated C-reactive protein and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:26–32.
20. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Gamma-glutamyltransferase: Determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol.* 1995;142:699–708.
21. Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H, et al. Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Program Study Group: Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: An epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation.* 2005;112:2130–7.
22. Mason JE, Starke RD, van Kirk JE. Gamma-glutamyltransferase. A novel cardiovascular risk biomarker. *Prev Cardiol.* 2010;13:36–41.
23. Lazzeri C, Valente S, Tarquini R, Chiostrì M, Picariello C, Gensini GF. The prognostic role of gamma-glutamyltransferase activity in non-diabetic ST-elevation myocardial infarction. *Intern Emerg Med.* 2011;6:213–9.
24. Poelzl G, Eberl C, Achrainger H, Doerler J, Pachinger O, Frick M, et al. Prevalence and prognostic significance of elevated gamma-glutamyltransferase in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2009;2:294–302.
25. Jiang S, Jiang D, Tao Y. Role of gamma-glutamyltransferase in cardiovascular diseases. *Exp Clin Cardiol.* 2013;18:53–6.
26. Samsky MD, Patel CB, DeWald TA, Smith AD, Felker GM, Rogers JG, et al. Cardiohepatic interactions in heart failure: An overview and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2397–405.
27. Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:638–52.
28. Kavoliuniene A, Vaitiekiene A, Cesnaite G. Congestive hepatopathy and hypoxic hepatitis in heart failure: A cardiologist's point of view. *Int J Cardiol.* 2013;166:554–8.
29. Ortega O, Rodriguez I, Hinojosa J, Laso N, Callejas R, Gallar P, et al. Serum alkaline phosphatase levels and left ventricular diastolic dysfunction in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephron Extra.* 2011;1:283–91.
30. Zoccali C, Torino C, Tripepi R, Tripepi G, D'Arrigo G, Postorino M, et al. Lung US in CKD Working Group: Pulmonary congestion predicts cardiac events and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:639–46.
31. Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-induced liver injury. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139:876–87.