

# El filtrado glomerular reducido según las fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD no siempre predice la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes hipertensos atendidos en atención primaria

F.J. Tovillas-Morán<sup>1,2</sup>, M. Vilaplana-Coscolluela<sup>2,3</sup>, A. Dalfó-Pibernat<sup>4</sup>, E. Zabaleta-del-Olmo<sup>2</sup>, J.M. Galcerán<sup>5</sup>, A. Coca<sup>6</sup>, A. Dalfó-Baqué<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Equipo de Atención Primaria (EAP) Martí i Julià. Cornellà. Barcelona. <sup>2</sup> Instituto de Investigación en Atención Primaria (IDIAP) Jordi Gol. Barcelona. <sup>3</sup> EAP Gòtic. Barcelona. <sup>4</sup> EAP Vallcarca. Barcelona. <sup>5</sup> Fundación ALTHAIA. Manresa. Barcelona. <sup>6</sup> Unidad de Hipertensión. Instituto de Medicina y Dermatología. Hospital Clínico. Universidad de Barcelona. Barcelona

Nefrología 2010;30(6):653-60

doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Jun.10297

## RESUMEN

**Antecedentes:** El deterioro de la función renal se ha asociado con un incremento de la morbimortalidad cardiovascular. El objetivo del estudio fue analizar la asociación del filtrado glomerular (FG) basal, según las fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD, con la incidencia de eventos cardiovasculares (ECV) en una cohorte de personas hipertensas seguida durante 12 años. **Métodos:** Estudio prospectivo de una muestra aleatoria de 223 hipertensos libres de ECV atendidos en un centro de atención primaria urbano. Se estimó el FG mediante ambas fórmulas. Se consideró ECV la aparición de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, vasculopatía periférica o muerte por ECV. Se analizaron los datos mediante el método actuarial y modelos de regresión de Cox. **Resultados:** La mediana de tiempo de seguimiento fue de 10,7 años (rango intercuartílico, 6,5-12,1). El seguimiento fue completo en 191 participantes (85,7%). La supervivencia acumulada fue del 64,7% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 57,9-71,6%). La tasa media de incidencia de ECV durante todo el período de seguimiento fue de 3,6 (IC del 95%, 2,7-4,4%) por 100 personas hipertensas/año. El modelo multivariable final mostró que las variables con mayor poder predictivo de ECV en la población de estudio fueron la diabetes y la estimación del FG  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mediante fórmula MDRD. **Conclusiones:** Se observó una relación entre la aparición de ECV y los valores de FG estimados por la fórmula MDRD al inicio del seguimiento superiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, inversa a la es-

perada. La estimación del FG mediante fórmula de Cockcroft-Gault no se asoció con el riesgo cardiovascular.

**Palabras clave:** Hipertensión. Enfermedad cardiovascular. Atención Primaria de salud. Análisis de supervivencia. Filtrado glomerular. Insuficiencia Renal.

*Decreased glomerular filtration rate using the Cockcroft-Gault and MDRD formulas does not always predict cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive primary care patients*

## ABSTRACT

**Background:** Renal function decrease is associated with cardiovascular morbidity and mortality. The aim was to analyze the association of cardiovascular morbidity and mortality with baseline glomerular filtration rate (GFR), according Cockcroft-Gault and MDRD formulas, with incidence of major adverse cardiovascular events (MACEs) in a cohort of hypertensive individuals followed for 12 years. **Methods:** We performed a prospective study of a random sample of 223 hypertensive patients free of MACEs followed in an urban Primary Care Center. GFR was estimated using both formulas. MACEs were considered the onset of ischemic heart disease, heart failure, stroke, peripheral vascular disease or cardiovascular death. Data were analyzed using the life-table method and Cox regression modeling. **Results:** Follow-up median was 10.7 (interquartile range, 6.5-12.1) years. Follow-up was complete in 191 participants (85.7%). The cumulative survival was 64.7% (95% Confidence Interval (CI) 57.9%-71.6%). The incidence of MACEs during the follow-up period was 3.6 (95% CI, 2.7-

**Correspondencia:** Francisco Javier Tovillas-Morán  
Equipo de Atención Primaria (EAP) Martí i Julià.  
Avenida Baix Llobregat, 17. 08940 Cornellà. Barcelona.  
javiertovillas@yahoo.es  
ezabaleta@idiapjgol.org

4.4) per 100 subject-years. The final multivariable model showed that the most predictive variables of MACEs in the study population were the presence of diabetes and the estimation of  $GFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  by MDRD equation. **Conclusions:** There was a relationship between the occurrence of MACEs and MDRD formula estimated GFR above  $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  at study entry, inversely to what expected. C-G formula estimated GFR by was not associated with cardiovascular risk.

**Key words:** Hypertension. Cardiovascular disease. Primary Health Care. Survival Analysis. Glomerular Filtration Rate. Renal Insufficiency.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) supone un importante problema de salud, ya que constituye un reconocido factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>. Una de las afectaciones orgánicas derivadas de la HTA es la enfermedad renal crónica (ERC), definida inicialmente por la presencia de daño renal y, en estadios posteriores, como una disminución del filtrado glomerular (FG).

Diversas publicaciones han demostrado que la ERC es responsable de un incremento de la morbimortalidad cardiovascular, mayor cuanto más importante es el grado de deterioro de la función renal<sup>2-4</sup>. Por este motivo, distintas Sociedades y organismos<sup>5-8</sup> incluyen el FG reducido como una de las repercusiones orgánicas que hay que buscar en el paciente hipertenso y que es de utilidad en las tablas de decisión terapéutica. Las recomendaciones actuales<sup>9,10</sup> van dirigidas, por un lado, a minimizar la progresión del deterioro renal y, por otro, a tratar las complicaciones inherentes a la insuficiencia renal, reduciendo así el riesgo cardiovascular asociado con la ERC.

La ERC es una entidad que puede diagnosticarse en atención primaria (AP) en sus fases tempranas mediante la estimación del FG por distintas fórmulas (ERC oculta), ya que la creatinina plasmática no se ve alterada habitualmente hasta fases más avanzadas. De éstas, las más utilizadas y validadas son las de Cockcroft-Gault<sup>11</sup> y MDRD<sup>12</sup>, que tienen diferentes ventajas y limitaciones y se recomiendan en la bibliografía según el estadio de alteración de la función renal<sup>13-15</sup>; además, se ha descubierto su asociación con la aparición de eventos cardiovasculares (ECV).

Los estudios realizados en España que analizan la evolución de la morbimortalidad cardiovascular a largo plazo de una cohorte de pacientes hipertensos seguidos en AP, según la función renal, son escasos. Dado que la HTA se detecta y controla fundamentalmente en la AP, cabe pensar que la población hipertensa general está mejor representada por la población visitada en dicho nivel asistencial.

En 1993 se realizó un estudio prospectivo que estableció la prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda determinada en una población hipertensa general, libre de enfermedad cardiovascular y atendida en un centro de AP<sup>16</sup>. A partir de ese año se procedió al seguimiento de la cohorte de pacientes<sup>17</sup>.

El objetivo del presente estudio fue analizar la asociación de la morbimortalidad cardiovascular con el estado inicial de la función renal, según las fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD, en una cohorte de personas hipertensas seguida durante 12 años.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio prospectivo «Gòtic» de una cohorte de hipertensos atendida en un centro de salud de Barcelona (España) ha sido la fuente de datos del presente estudio. El seguimiento se inició en 1993 y tuvo una duración de 12 años. Los criterios de selección de la población y las variables analizadas han sido publicados con anterioridad<sup>17</sup>. Para este estudio se excluyeron, además, los pacientes que presentaban peso corporal extremo (índice de masa corporal [IMC] inferior a  $19 \text{ kg/m}^2$  o superior a  $35 \text{ kg/m}^2$ ), alteraciones importantes en la masa muscular, insuficiencia renal aguda, embarazo, hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis y aquellos que seguían tratamiento con fármacos que bloquearan la secreción de creatinina. Finalmente, un total de 223 personas hipertensas formaron la cohorte del estudio.

Se calculó el FG según las fórmulas de Cockcroft-Gault ( $FG = [140 - \text{edad}] * \text{peso (kg)} / [\text{creatinina plasmática} * 72] * 0,85$ , si mujer)<sup>11</sup> y MDRD ( $FG = 186 * \text{creatinina plasmática}^{-1,154} * \text{edad}^{-0,203} * 1,212$ , si raza negra \*  $0,742$ , si mujer)<sup>12</sup> y se clasificó según los estadios de la ERC<sup>9</sup>.

Se consideró ECV la aparición de los siguientes episodios durante el período de seguimiento: insuficiencia cardíaca; cardiopatía isquémica (angina, infarto agudo de miocardio); accidente cerebrovascular (permanente o transitorio); vasculopatía periférica (clínica de claudicación intermitente o constatación por eco-Doppler); muerte por causa cardiovascular y muerte súbita. La muerte súbita se definió como la ocurrida en el intervalo de una hora desde el inicio de los síntomas, o acaecida, sin testigos, en personas sin diagnóstico previo de cardiopatía coronaria ni otras enfermedades presumiblemente mortales. El registro de la aparición de los ECV se realizó durante las visitas de seguimiento de la HTA. Todos los ECV recogidos se corroboraron con los médicos responsables de los pacientes y con los sistemas de información y registros tanto hospitalarios como de AP.

Se desarrollaron estrategias para minimizar las pérdidas durante el seguimiento y recuperar la información relacionada con la mortalidad<sup>17</sup>.

Los ECV y las causas de mortalidad fueron evaluadas por una comisión externa de médicos que desconocía la situación del paciente en relación con su función renal.

El estudio contó con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del IDIAP Jordi Gol del Instituto Catalán de la Salud.

El tiempo de supervivencia se midió desde la fecha de inclusión del sujeto en el estudio hasta la aparición de un ECV, si así sucedía. La variable censuradora fue la aparición o no de ECV desde la inclusión de los sujetos en el estudio (1993) hasta la fecha de término del seguimiento (2005). Sólo se tuvo en cuenta el evento inicial en el caso de que se dieran varios episodios de un mismo evento en un mismo paciente. Las tasas de supervivencia e incidencia se estimaron mediante el método actuarial. Para el análisis bivariado se utilizaron la prueba de la *t* de Student o su correspondiente no paramétrica en el caso de las variables continuas y la prueba de la *ji* cuadrado en el de las categóricas. Para evaluar la concordancia entre las estimaciones de FG realizadas con ambas fórmulas se utilizó el índice kappa<sup>18</sup>. El valor pronóstico del FG calculado con cada una de las dos fórmulas y de los factores de ajuste se evaluó mediante modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Se evaluó un modelo para cada una de las fórmulas utilizadas.

Las covariables de ajuste de los modelos iniciales fueron: edad (años), sexo (hombre/mujer), tiempo de diagnóstico de HTA (meses), presión arterial sistólica y diastólica media de las dos últimas visitas, presencia al inicio del estudio de obesidad (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), diabetes mellitus (DM), dislipemia y consumo de tabaco. La selección de las variables incluidas en el modelo final se efectuó combinando criterios estadísticos y sustantivos<sup>19,20</sup>. Se evaluaron los efectos de confusión y de interacción entre las variables del modelo. Asimismo, se comprobó el supuesto de proporcionalidad de riesgos para las diferentes covariables y para el grupo de las incluidas en el modelo final, así como la presencia de multicolinealidad. Los datos cuantitativos se describen mediante la estimación de la media y la desviación estándar en el caso de seguir una distribución normal; en caso contrario, se emplea la mediana acompañada del intervalo intercuartílico (IQR). Las estimaciones relacionadas directamente con el objetivo del estudio se acompañan de sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. El grado de significación estadística aceptado fue una *p* ≤ 0,05. El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows.

## RESULTADOS

De las 265 personas que formaban la cohorte al inicio del estudio sólo se pudo estimar el FG en 223 (84,2%). La relación

y los motivos de exclusión fueron: 25 (9,4%) por presentar un IMC >35 kg/m<sup>2</sup> y 17 (6,4%) por otros motivos, como el consumo de fármacos que bloquearan la secreción de creatinina, la presencia de hepatopatía grave y la falta de disponibilidad de cifras de creatinina.

Las características de los participantes al inicio del seguimiento, los valores analíticos medios, la frecuencia de los distintos factores de riesgo cardiovascular (FRC), la distribución de la estimación del FG de acuerdo con las fórmulas del Cockcroft-Gault y MDRD y la proporción con tratamiento farmacológico antihipertensivo se exponen en la tabla 1.

La mediana de tiempo de seguimiento fue de 10,7 (IQR 6,5-12,1) años. El seguimiento fue completo en 191 participantes (85,7%) e incompleto en un total de 32 (14,3%). Estos últimos diferían, en comparación con los primeros, en la edad media (68,5 frente a 64,2 años) y el tiempo medio de diagnóstico de hipertensión (149 frente a 82 meses), y la distribución del resto de variables de estudio fue similar en ambos grupos.

La supervivencia acumulada, proporción de participantes que permanecieron libres de eventos cardiovasculares al final del estudio, fue del 64,7% (IC del 95%, 57,9-71,6%). La tasa media de incidencia de ECV durante todo el período de seguimiento fue de 3,6 (IC del 95%, 2,7-4,4%) por 100 personas hipertensas/año.

La distribución de la estimación de FG al inicio del estudio con ambas fórmulas se expone en la tabla 2. La concordancia entre ambas estimaciones fue moderada (kappa = 0,501; IC del 95%, 0,399-0,604). La mayoría de los pacientes se clasificaban en los estadios 2 y 3 mediante ambas fórmulas. Dentro del estadio 3, el estadio 3a era más frecuente: un 86,8% en el caso del cálculo realizado con la fórmula de Cockcroft-Gault y un 76,1% en el de la fórmula MDRD.

Los resultados obtenidos en el análisis bivariado, en el que se comparaban los participantes según hubieran sufrido o no algún ECV durante el seguimiento, se exponen en la tabla 3. Sólo la presencia de DM se relacionaba con una mayor probabilidad de presentar, como mínimo, un ECV durante el seguimiento. Por el contrario, el sexo femenino y el FG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> según la fórmula MDRD se asociaban con un menor riesgo de presentar un ECV. Sin embargo, no se encontró asociación entre la aparición de ECV y el FG estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.

En el modelo multivariable final (tabla 4) únicamente el FG ≥60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mediante fórmula MDRD y la presencia de DM al inicio del estudio se relacionaron con un mayor riesgo cardiovascular.

**Tabla 1.** Características de la cohorte de estudio al inicio del seguimiento (n = 223)

Variables <sup>a</sup>	Total (n = 223)	IC <sup>b</sup> del 95%
Edad, años	64,8 (10,1)	63,5-66,1
Sexo, % mujeres	63,7	57,1-70,2
Tiempo desde diagnóstico hipertensión; meses	91,5 (96,7)	78,6-104,4
PA media sistólica en las últimas dos visitas; mmHg	159,2 (18,0)	156,9-161,6
PA media diastólica en las últimas dos visitas; mmHg	89,6 (10,2)	88,3-91,0
Índice de masa corporal; kg/m <sup>2</sup>	28,3 (3,4)	27,9-28,8
Obesidad; %	33,2	26,8-39,6
Diabetes mellitus; %	14,8	9,9-19,7
Dislipemia; %	42,6	35,9-49,3
Colesterol total; mg/dl	229,7 (44,6)	223,8-235,6
Colesterol HDL; mg/dl	47,6 (12,4)	45,9-49,3
Colesterol LDL; mg/dl	158,1 (41,2)	152,0-164,2
Fumadores; %	14,3	9,5-19,2
Factores de riesgo cardiovascular añadidos; %		
- Ninguno	30,0	23,8-36,3
- Uno	40,0	33,3-46,6
- Dos o más	30,0	23,8-36,3
Hipertrofia ventricular izquierda (VI); %	64,1	57,6-70,6
Variables <sup>a</sup>	Total (n = 223)	IC <sup>b</sup> del 95%
Creatinina; mg/dl	1,1 (0,2)	1,09-1,15
Filtrado glomerular según MDRD; ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	60,1 (11,1)	58,6-61,6
Filtrado glomerular según MDRD <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ; %	51,6	44,8-58,4
Filtrado glomerular según fórmula de Cockcroft-Gault; ml/min	61,1 (15,6)	59,0-63,1
Filtrado glomerular según fórmula de Cockcroft-Gault <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ; %	49,8	42,9-56,6
Tratamiento farmacológico antihipertensivo; %	74,4	68,5-80,4

<sup>a</sup> Las variables cuantitativas se describen con la media y la desviación estándar (DE).  
<sup>b</sup> Intervalo de confianza (IC).

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, el FG moderadamente reducido no comporta un mayor riesgo cardiovascular. Incluso los pacientes con FG según fórmula MDRD  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> presentan una mayor incidencia de eventos, en sentido contrario al descrito en la literatura<sup>2,21</sup>. Estos resultados no se confirman con la medida del FG según fórmula de Cockcroft-Gault.

La fórmula MDRD es útil para estimar FG inferiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y tiene tendencia a infraestimar valores superiores<sup>14,15,22</sup>. Su autor ha descrito recientemente<sup>12</sup> la nueva ecuación CKD-EPI que tiene mayor precisión que la MDRD para FG  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La fórmula de Cockcroft-Gault, que también es adecuada para estos valores de FG, infraestima menos la función renal en valores por encima de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Otros trabajos han obtenido resultados contradictorios en cuanto al comportamiento de la fórmula MDRD según los estadios de insuficiencia renal.

En un estudio realizado en nuestro medio con una cohorte retrospectiva de población general entre 35 y 75 años de edad y en estadio 3 de función renal (FG entre 30 y 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), Buitrago et al<sup>14</sup> describían que la fórmula de Cockcroft-Gault detectaba más ERC oculta en hombres, con mayor riesgo cardiovascular y más edad. MDRD, en cambio, lo hacía más en el caso de mujeres, con más obesidad, cifras más elevadas de presión arterial diastólica y triglicéridos. La ecuación MDRD podría obviar, pues, casos de gran importancia desde el punto de vista de prevención cardiovascular. La concordancia hallada por estos autores entre las estimaciones realizadas con ambas fórmulas era moderada, resultado similar al observado en el presente estudio.

**Tabla 2.** Distribución de la población de estudio según los valores de filtrado glomerular (FG) al inicio del estudio estimados con las fórmulas de MDRD y Cockcroft-Gault

FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) según MDRD	FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) según Cockcroft-Gault					Total
	FG >90	FG 60-89	FG 30-59	FG 15-29	FG <15	
FG >90	1	1	0	0	0	2
FG 60-89	8	74	24	0	0	106
FG 30-59	1	27	85	1	0	114
FG 15-29	0	0	0	1	0	1
FG <15	0	0	0	0	0	0
Total	10	102	109	2	0	223

dio. Por otra parte, al igual que en nuestro estudio, tampoco evidenciaron relación entre la ERC oculta detectada por una u otra fórmula y la morbimortalidad car-

diovascular<sup>23</sup>. Lo mismo ha ocurrido en otros estudios de mayor tamaño muestral, como el NHANES-I<sup>24</sup>, en población general norteamericana.

**Tabla 3.** Características al inicio del estudio de los pacientes que completaron el seguimiento (n = 191) según la aparición o no de eventos cardiovasculares (ECV) durante el mismo

Variables <sup>a</sup>	Total (n = 191)	ECV		p
		No (n = 125)	Sí (n = 66)	
Edad, años	64,2 (10,3)	63,2 (11,0)	66,0 (8,8)	0,125
Sexo, % mujeres	63,4	68,8	53,0	0,031
Tiempo desde diagnóstico hipertensión; meses	82,0 (85,8)	85,1 (92,9)	76,7 (68,3)	0,968
PA media sistólica en las últimas dos visitas; mmHg	158,7 (18,1)	159,7 (19,1)	156,8 (15,9)	0,287
PA media diastólica en las últimas dos visitas; mmHg	89,7 (9,9)	90,7 (9,2)	87,7 (10,8)	0,099
Índice de masa corporal; kg/m <sup>2</sup>	28,2 (3,3)	28,4 (3,2)	27,9 (3,6)	0,327
Obesidad; %	31,9	30,4	34,8	0,531
Diabetes mellitus; %	13,6	8,8	22,7	0,008
Dislipemia; %	42,4	45,6	36,4	0,219
Colesterol total; mg/dl	229,5 (45,7)	227,6 (45,5)	233,1 (46,3)	0,427
Colesterol HDL; mg/dl	48,2 (12,8)	49,3 (13,4)	45,9 (9,7)	0,070
Colesterol LDL; mg/dl	158,3 (42,7)	158,1 (44,7)	158,9 (38,8)	0,911
Fumadores; %	14,1	12,8	16,7	0,466
Factores de riesgo cardiovascular añadidos; %	69,1	68,0	71,2	0,648
- Ninguno	30,9	32,0	28,8	0,785
- Uno	40,3	40,8	39,4	
- Dos o más	28,8	27,2	31,8	
Hipertrofia ventricular izquierda (VI); %	62,3	60,8	65,2	0,555
Creatinina; mg/dl	1,1 (0,2)	1,1 (0,2)	1,1 (0,2)	0,264
Filtrado glomerular según MDRD; ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	60,5 (10,6)	59,1 (11,0)	63,3 (9,3)	0,009
Filtrado glomerular según MDRD <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ; %	49,7	57,6	34,8	0,003
Filtrado glomerular según fórmula de Cockcroft-Gault; ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	61,6 (15,0)	61,6 (16,2)	61,6 (12,4)	0,992
Filtrado glomerular según fórmula de Cockcroft-Gault <60 ml/min/m <sup>2</sup> ; %	48,7	52,0	42,4	0,208
Tratamiento farmacológico antihipertensivo; %	72,8	72,0	74,2	0,741

<sup>a</sup> Las variables cuantitativas se describen con la media y la desviación estándar (DE).

**Tabla 4.** Modelo final de regresión de Cox para determinar el poder predictivo de eventos cardiovasculares de las variables de estudio a los 12 años de seguimiento de la cohorte de personas hipertensas (n = 223)

VARIABLES	COMPARACIÓN	COEFICIENTE BETA	ERROR ESTÁNDAR	HAZARD RATIO (IC DEL 95%)	P
Edad >65 años	Frente a <65 años	0,492	0,260	1,6 (0,98-2,72)	0,058
FG según MDRD					
>60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Frente a FG <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	0,832	0,281	2,3 (1,33-4,00)	0,003
Mujer	Frente a hombre	-0,450	0,264	0,6 (0,38-1,07)	0,637
Diabetes	Sí frente a no	0,637	0,301	1,9 (1,05-3,41)	0,035

Esto cuestiona la importancia del FG como herramienta predictiva de riesgo cardiovascular por sí sola, o al menos la utilidad del estadio3 considerado como un bloque<sup>25</sup>. Ciertamente, distintos estudios observaron que el riesgo aumentaba significativamente con FG inferiores a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (estadio 3b), siendo el riesgo de los pacientes con FG superior (estadio 3a) comparable a los de función renal normal<sup>2,26</sup>. En nuestro estudio la mayoría de pacientes en estadio3 corresponden al estadio3a, tanto por fórmula de Cockcroft-Gault como por MDRD.

La controversia entre fórmulas persiste incluso en los estadios más avanzados de insuficiencia renal (4 y 5), para los que algunos autores proponen la superioridad de la fórmula de Cockcroft-Gault frente a la MDRD<sup>27</sup>.

Asimismo, la edad avanzada atenúa la relación del FG estimado con la morbimortalidad según han mostrado algunos estudios<sup>28</sup>. Otros autores<sup>29</sup> no han registrado ningún incremento de la mortalidad en ancianos con FG entre 45 y 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Otros factores, como el sexo, también podrían influir en el valor pronóstico del FG: se ha descrito una menor correlación en mujeres<sup>25,30</sup> que, precisamente, son mayoría en nuestra muestra.

En relación con otros estudios<sup>2-4</sup> que sí han encontrado relación entre FG reducido y morbimortalidad cardiovascular, un primer bloque correspondía a población general. La edad media en nuestro estudio es superior a la de los pacientes de Go et al. y de Hallan et al., lo que puede contribuir a un distinto riesgo cardiovascular y a variar la importancia pronóstica de la función renal. El trabajo de Keith et al., con una edad media de la muestra similar a la nuestra, observó que las diferencias pronósticas entre los estadios 2 y 3 eran inferiores al 5%, con significación estadística en grandes muestras, pero no en aquellas menos numerosas como la nuestra. Asimismo, en el trabajo de Go et al. se describió que las mayores diferencias pronósticas se establecían con FG <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (estadios 3b a 5), sobre todo entre 60 y 80 años, y con FG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en mayores de 80 años, siendo francamente menores entre estadios con mejor función renal.

En estudios en población hipertensa, Ruilope et al.<sup>31</sup> sí evidenciaron un valor predictivo del FG, pero en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Nuestro estudio presenta, por otra parte, ciertas limitaciones. Una de ellas radicaba en una mayor probabilidad de pérdidas por la larga duración del seguimiento (mayor que la de otros trabajos), lo que puede aumentar la posibilidad de un sesgo de selección que repercutiera en la validez interna. Sin embargo, una serie de estrategias<sup>17</sup> permitieron que el porcentaje de pérdidas fuera finalmente del 14,3%.

Otro inconveniente sería la falta de seguimiento de algunos parámetros, como la evolución del FG en el tiempo. Esto podría ser de gran importancia, ya que recientemente se ha descrito que la velocidad de declive de la función renal en personas de ≥65 años es más importante en relación al riesgo cardiovascular que la creatinina basal<sup>32</sup>.

Tampoco se registraron sistemáticamente al inicio del estudio la albuminuria o la proteinuria. En 1993 su determinación no figuraba en los protocolos de evaluación del paciente hipertenso. Diversos estudios han hecho hincapié en la importancia de este parámetro con valor pronóstico superior al FG estimado por MDRD. Hemmelgam et al.<sup>26</sup> observaron un mayor riesgo cardiovascular y la progresión de deterioro renal en pacientes con estadios 1-2 y proteinuria en comparación con pacientes en estadio 3a sin ella. Asimismo, el estudio PREVENT<sup>33</sup> demostró que individuos con FG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sin proteinuria no presentan mayor riesgo cardiovascular que los de FG superior. Combinar FG reducido y proteinuria podría mejorar la predicción de riesgo<sup>25,26,34</sup>.

Otros marcadores, como la cistatina C, han demostrado recientemente ser predictores de riesgo cardiovascular y de afectación renal en pacientes ancianos con FG ≥60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, en mayor medida que el FG según MDRD<sup>25,35</sup>, como ocurre con la citada fórmula CKD-EPI<sup>15</sup>. Sin embargo, se tiene poco acceso a ambos métodos en AP.

Finalmente, no se evaluó la esperable influencia del tratamiento antihipertensivo u otros, como el hipolipemiante o el antiagregante, durante el seguimiento.

En conclusión, el presente estudio no evidencia un mayor riesgo cardiovascular en población hipertensa con FG moderadamente reducido.

Las fórmulas estimativas de FG, por sí solas, recomendadas actualmente por las guías de práctica clínica, podrían ser de

menor utilidad para la predicción de ECV en hipertensión arterial, al no reflejar el riesgo real de algunas poblaciones importantes. Podría ser recomendable considerar la redefinición de los valores de función renal de riesgo (estadios 3 o 3b) y evaluar el posible beneficio de incorporar el sexo y el valor de la albuminuria para mejorar el valor predictivo del FG estimado. Los pacientes hipertensos con estadios 2-3a son los más prevalentes en AP y, por tanto, en los que es más necesario definir las mejores estrategias de prevención cardiovascular.

## Agradecimientos

Este estudio ha sido posible, en primer lugar, gracias a la colaboración de todo el EAP «Gòtic» de Barcelona que ha contribuido al seguimiento óptimo de los pacientes. Además, ha contado con el apoyo del IDIAP Jordi Gol, así como la ayuda (FIS Exp. PI040356) del Instituto de la Salud Carlos III del Ministerio de Ciencia e Innovación. Los autores del estudio declaran la no existencia de conflictos de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kaplan NM. *Clinical Hypertension* (9.ª ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63.
- Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006;333:1047.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The 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.
- Brosius FC, III, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnefes MM, Moe SM, Moore MA, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation* 2006;114:1083-7.
- Mancia G, De BG, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
- Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González PE, Álvarez GF, et al. Documento de consenso SEN-SEMFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008;28:273-82.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- 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. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
- Gracia S, Montanes R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, 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;26:658-65.
- Buitrago F, Calvo JI, Gómez-Jiménez C, Canon L, Robles NR, Angulo E. Comparación y concordancia de las ecuaciones de estimación de filtrado glomerular de Cockcroft-Gault y MDRD en el diagnóstico de enfermedad renal crónica oculta. *Nefrología* 2008;28:301-10.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, III, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
- Dalfo A, Bayo J, Gil M, Campillo M, Botey A, Vila MA, et al. Hipertrofia ventricular izquierda en una población hipertensa general de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1995;105:361-6.
- Tovillas-Morán FJ, Zabaleta-del-Olmo E, Fo-Baque A, Vilaplana-Coscolluela M, Galceran JM, Coca A. Cardiovascular morbidity and mortality and left ventricular geometric patterns in hypertensive patients treated in primary care. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:246-54.
- Abraira V. El índice Kappa. *SEMERGEN* 2000;27:247-9.
- Kleinbaum DG, Klein M. *Survival Analysis. A Self-Learning Text* (2.ª ed.). New York: Springer Science Business Media, 2005.
- Katz MH. *A multivariable Analysis. A Practical Guide for Clinicians* (2.ª ed.). New York: Cambridge University Press, 2006.
- Redon J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Navarro J, Bonet A, et al. Kidney function and cardiovascular disease in the hypertensive population: the ERIC-HTA study. *J Hypertens* 2006;24:663-9.
- Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2749-57.
- Calvo Hueros JI, Gómez JC, Canon BL, Martín Hidalgo-Barquero MV, Robles Pérez de Monteoliva NR, Buitrago RF. Episodios cardiovasculares en pacientes con insuficiencia renal oculta detectada mediante fórmulas de filtrado glomerular. *Aten Primaria* 2008;40:623-30.
- Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int* 2002;61:1486-94.

25. Lou Arnal L, Campos B, Gracia O, López I, Turón A. Fórmulas de cálculo de la función renal: fortalezas y debilidades. *Nefrología* 2009;29(Sup. Ext. 5):94-100.
26. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303:423-9.
27. Teruel JL, Sabater J, Galeano C, Rivera M, Merino JL, Fernández LM, et al. La ecuación de Cockcroft-Gault es preferible a la ecuación MDRD para medir el filtrado glomerular en la insuficiencia renal crónica avanzada. *Nefrología* 2007;27:313-9.
28. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, Landefeld CS, Sen S, Mehta K, et al. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:846-53.
29. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003;63:1121-9.
30. Derose S, Crooks P, Rutkowski M, Levin N. Age, GFR and the risk of ESRD or death. En: *Renal Week Abstracts Archive*. Washington: American Society Nephrology;2007:46A.
31. Ruilope LM, Zanchetti A, Julius S, McInnes GT, Segura J, Stolt P, et al. Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk hypertension population of the VALUE trial. *J Hypertens* 2007;25:1473-9.
32. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, Siscovick D, Fried L, Newman A, et al. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2625-30.
33. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL, De ZD, De Jong PE, Gansevoort RT. Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1-3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3851-8.
34. Cirillo M, Lanti MP, Menotti A, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, et al. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2008;168:617-24.
35. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006;145:237-46.