



TREBALL DE RECERCA

**ASSOCIACIÓ ENTRE LA MALALTIA RENAL CRÒNICA I
LA MALALTIA CARDIOVASCULAR A LA POBLACIÓ
GENERAL MEDITERRÀNIA**

Departament de medicina/Universitat Autònoma de Barcelona

Doctorand: Dídac Parramon i Font

Director: Dr. Rafel Ramos Blanes.

Co-director: Dr. Miguel Ángel Muñoz Pérez

30 de juny del 2012 (convocatòria de juny)



Treball de recerca

Programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2011-2012) Universitat Autònoma de Barcelona.

Títol: Associació entre la malaltia renal crònica i la malaltia cardiovascular a la població general mediterrània

Doctorand:

Dídac Parramon i Font

Director:

Dr. Rafel Ramos Blanes

Co-director:

Dr. Miguel Ángel Muñoz Pérez

Rafel Ramos Blanes, Doctor en Medicina per la Universitat Autònoma de Barcelona. Professor associat de la Universitat de Girona. Coordinador de la Unitat de Recerca d'Atenció Primària de Girona.

FA CONSTAR,

que el treball titulat “ASSOCIACIÓ ENTRE LA MALALTIA RENAL CRÒNICA I LA MALALTIA CARDIOVASCULAR A LA POBLACIÓ GENERAL MEDITERRÀNIA” ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat **Dídac Parramon i Font**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2011-2012), a la convocatòria de juny.

.

Barcelona, 30 de Juny de 2012.

Signat: Rafel Ramos Blanes

Miguel Ángel Muñoz Pérez, professor del programa de Doctorat en Salut Pública i Metodologia de la Recerca Biomèdica i del Departament de Pediatria, Obstetrícia, Ginecologia, Medicina Preventiva i Salut Pública de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

FA CONSTAR,

que el treball titulat “ASSOCIACIÓ ENTRE LA MALALTIA RENAL CRÒNICA I LA MALALTIA CARDIOVASCULAR A LA POBLACIÓ GENERAL MEDITERRÀNIA” ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat **Dídac Parramon i Font**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d’investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2011-2012), a la convocatòria de juny.

Barcelona, 30 de Juny de 2012.

Signat: Miguel Àngel Muñoz

ÍNDEX

1.	RESUM	9
2.	INTRODUCCIÓ	11
2.1.	Les malalties cardiovasculars. Magnitud del problema.....	11
2.2.	La malaltia renal crònica	14
2.2.1.	Definició de malaltia renal crònica	14
2.2.2.	Factors de risc de MRC.....	14
2.2.3.	Classificació de la MRC	16
2.2.4.	Diagnòstic.....	18
2.3.	Epidemiologia de la malaltia renal crònica.....	21
2.4.	Relació entre la MRC i la malaltia cardiovascular	22
2.5.	Prevenició primària de malaltia cardiovascular en pacients amb MRC. Controvèrsies de les recomanacions actuals.....	24
3	HIPÒTESI	27
4	OBJECTIUS	29
5	MATERIAL I MÈTODES.....	31
5.2.	Població de referència	32
5.3.	Variables	33
5.4.	Anàlisi estadística.....	37
5.5	Poder estadístic.....	39
5.6	Aspectes ètics	39
6	RESULTATS	42
7	DISCUSSIÓ	57
8	CONCLUSIONS.....	64
9	BIBLIOGRAFIA	66

1. RESUM

Introducció: En els darrers anys, la malaltia renal crònica (MRC) en fases inicials s'ha definit com un marcador de risc cardiovascular susceptible d'intervenció terapèutica preventiva. Aquesta relació ha estat poc estudiada al nostre entorn.

Objectius: Determinar si la disminució del filtrat glomerular (FG) i l'albuminúria >20mg/L s'associen a un increment de risc de morbiditat i mortalitat cardiovascular al nostre entorn.

Participants y mètodes: Disseny: Estudi observacional prospectiu d'una cohort poblacional de Girona de 31.612 individus de 35-74 anys. Variables principals: creatinina, albuminúria i FG. Variables de seguiment: Esdeveniments cardiovasculars (ECV), mortalitat cardiovascular i per totes les causes. L'associació entre el FG i l'albuminúria i els esdeveniments d'interès es va contrastar amb models de supervivència de Cox.

Resultats: L'albuminúria >20mg/L s'associa significativament amb l'aparició d'esdeveniments coronaris ($HR:1,33$. $IC95\%:(1,09-1,61)$), amb l'aparició de tots els ECV ($HR:1,42$. $IC95\%:(1,24-1,63)$) i amb la mortalitat per totes les causes ($HR:1,77$. $IC95\%:(1,41-1,24)$). S'observa associació amb la mortalitat per totes les causes a partir d'un $FG < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($HR:4,81$. $IC95\%:(2,63-8,77)$). Només s'observa associació amb els ECV a partir d'un $FG < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($HR:7,33$. $IC95\%:(1,81-29,63)$).

Conclusions: La presència de malaltia renal crònica en estadi 3 sense dany renal no incrementa el risc d'incidència de malaltia cardiovascular en població general de baix risc cardiovascular. En canvi la presència de albuminúria >20 mg/L i els estadis 4-5 de la MRC s'associen a un increment de risc de morbiditat cardiovascular i mortalitat per totes les causes. Aquestes troballes no donen suport a la recomanació de considerar directament pacients d'alt risc als individus amb MRC estadi 3.

2. INTRODUCCIÓ

2.1. Les malalties cardiovasculars. Magnitud del problema

Les malalties cardiovasculars representen la principal causa de mort a tot el món. Cada any moren més persones per malaltia cardiovascular que per qualsevol altra causa i afecten igual a ambdós sexes. Es calcula que al 2008 van morir per aquesta causa 17,3 milions de persones cosa que representa un 30% de totes les morts registrades al món. 7.3 milions d'aquestes morts es van deure a la cardiopatia coronària i 6.2 milions a la malaltia vascular cerebral. Es preveu que al 2030 les malalties cardiovasculars segueixin sent la principal causa de mort ¹.

La mortalitat per cardiopatia isquèmica, responsable d'una tercera part de les defuncions per causa cardiovascular, ha presentat un descens al conjunt d'Europa durant l'últim terç del segle XX. Aquest fet s'atribueix tant a un millor maneig mèdic d'aquesta patologia com a una menor exposició als factors de risc cardiovascular. Això significa que la prevenció en aquest camp és fonamental ².

A Espanya, com a la majoria de països del sud oest d'Europa, les taxes de mortalitat per malalties cardiovasculars han estat tradicionalment més baixes comparades amb les de països anglosaxons i del nord i centre d'Europa ^{2,3}.

L'explicació d'aquest fet no es coneix bé, però tradicionalment s'ha considerat que la dieta i altres hàbits de vida com l'activitat física o la interacció de factors mediambientals i genètics d'aquestes poblacions, hi poden contribuir ⁴. Tot i

això, les malalties cardiovasculars segueixen constituint la primera causa de mort al conjunt de la població espanyola. Al 2007 van causar 124.126 morts, cosa que suposa el 32.21% de totes les defuncions (28.33% en homes i 36.43% en dones) amb una taxa bruta de mortalitat de 276 per 100.000 habitants (257 en homes i 295 en dones) ⁵. Un estudi recent les situa com la segona causa de mortalitat prematura representada per anys potencials de vida perduts ⁶. D'aquestes, la cardiopatia isquèmica ocasiona el major nombre de morts (29.9% en total, un 37.28% en homes i un 23.79% en dones) on l'infart agut de miocardi (IAM) és la patologia més freqüent amb un 48.01% (59.1% en homes i 59.39% en dones) ⁵.

La prevenció primària és una de les estratègies més eficaces per reduir la càrrega d'aquesta malaltia i consisteix en actuar sobre la població sense malaltia establerta, però que està exposada a un risc elevat de patir-ne ja que presenta factors de risc cardiovascular. Reduir aquests factors de risc comporta reduir el risc de patir una malaltia cardiovascular ⁷. Actualment s'utilitzen les funcions de risc per identificar aquestes persones amb risc més elevat. Són funcions matemàtiques que calculen el risc que té una persona de patir un episodi cardiovascular en el futur tenint en compte els factors de risc cardiovascular que presenta. Però és cert que aquestes funcions tenen algunes limitacions pel que fa al seu rendiment especialment a l'hora d'identificar els pacients classificats com a risc intermig (5-15% de risc als 10 anys). A l'estudi VERIFICA ⁸ el 50% dels casos de cardiopatia isquèmica als 5 anys es va produir en els participants que presentaven un risc als 10 anys entre el 5 i el 15%.

La millora de la capacitat predictiva de les funcions de risc es pot aconseguir per exemple, intentant incorporar-hi nous factors de risc. Fins ara hi ha hagut diversos intents d'utilitzar nous factors de risc (emergents) que no han augmentat la seva capacitat predictiva, a causa de la correlació d'aquests factors amb els factors de risc clàssics ⁹. Així doncs, aprofundir en l'estudi dels nous factors de risc cardiovascular és una prioritat en la prevenció de les malalties cardiovasculars.

En aquest sentit, donat que durant els últims anys han aparegut diversos estudis que demostren l'associació entre la malaltia renal crònica (MRC) i la malaltia cardiovascular i suggereixen la MRC com a un factor de risc cardiovascular més, aquest treball tracta d'estudiar fins a quin punt la MRC està associada a la malaltia cardiovascular en una població amb baixa incidència de malaltia cardiovascular com la nostra per poder avaluar el seu paper com a factor de risc en la prevenció de les malalties cardiovasculars.

2.2. La malaltia renal crònica

2.2.1. Definició de malaltia renal crònica

Segons al *National Kidney Foundation* ¹⁰ la MRC es defineix com una disminució de la funció renal, expressada per un filtrat glomerular (FG) disminuït o per la presència de dany renal, durant un període mínim de tres mesos. Es considera que el FG està disminuït quan es presenta a un nivell per sota de 60mL/min/1,73m². Es considera que existeix dany renal quan, independentment del valor del FG, tenim alteracions histològiques a la biòpsia renal o albuminúria o proteïnúria o alteracions en el sediment urinari o alteracions a les proves d'imatge, essent la proteïnúria el marcador de dany renal més important ¹¹.

2.2.2 Factors de risc de MRC

S'han definit els factors de risc de patir MRC en quatre nivells ¹².

- Factors de susceptibilitat que són els que defineixen les persones que tenen una susceptibilitat especial a patir MRC: Edat avançada, història familiar de MRC, massa renal disminuïda, baix pes al néixer, raça afroamericana, nivell socioeconòmic baix, nivell educacional baix.
- Factors iniciadors que són els que defineixen les persones amb risc augmentat de patir MRC: Diabetis, hipertensió arterial, malalties autoimmunitàries, infeccions urinàries, infeccions sistèmiques, litiasi renal, obstrucció del tracte urinari baix, fàrmacs nefrotòxics.

- Factors de progressió que defineixen les persones amb alt risc d'empitjorament de la seva MRC ja establerta: nivells alts de proteïnúria, HTA mal controlada, diabetis mal controlada i tabaquisme.
- Factors d'estadi final que són els que suposen un augment de morbiditat i mortalitat en pacients amb insuficiència renal: dosi de diàlisis disminuïda, accés vascular temporal, anèmia, albúmina sèrica disminuïda, demora de la derivació al nefròleg.

D'una manera més pràctica, el document de consens de les societats de nefrologia i medicina familiar i comunitària espanyoles sobre la MRC ¹³ defineix els factors de risc de patir MRC que cal tenir en compte de cara a practicar un despistatge actiu d'aquesta. En destaca sobretot els cinc primers: **edat superior o igual a 60 anys, hipertensió arterial, diabetis mellitus, malaltia cardiovascular, antecedents familiars d'insuficiència renal crònica o malaltia renal (inclosa la poliquistosi renal)**, obesitat, malalties autoimmunitàries, antecedents d'insuficiència renal aguda, insuficiència cardíaca, neoplàsies, tractament prolongat amb algun d'aquests fàrmacs: carbonat de liti, mesalazina i altres fàrmacs 5-aminosalicílics, inhibidors de la calcineurina (ciclosporina, tacròlimus), AINEs, infeccions urinàries de repetició, litiasis urinàries, malalties obstructives del tracte urinari, baix pes al néixer, nivell socioeconòmic baix i raça afroamericana.

2.2.3 Classificació de la MRC

Aquestes guies proposen una classificació de la MRC en 5 estadis evolutius ¹²:

Pla d'actuació en els diferents estadis de la MRC		
Estadi	Descripció	Pla d'actuació
0	Situacions de risc de MRC	Despistatge periòdic de MRC i maneig adequat de cada situació de risc per prevenir la MRC
1	Dany renal amb $FG \geq a$ $90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$	Diagnòstic i tractament adequat a cada causa; tractament de les condicions comòrbides; tractament per frenar la progressió de la MRC. Prevenió cardiovascular
2	Dany renal amb $FG 60\text{-}89\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$	Igual que l'anterior i estimació de la progressió de la MRC
3	$FG 30\text{-}59 \text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$	Igual que l'anterior i avaluació i tractament de les complicacions de la MRC. Prevenió cardiovascular

4	FG 15-29 ml/min/1,73m ²	Igual que l'anterior i preparació, si procedeix, del tractament renal substitutiu
5	FG <15 ml/min/1,73m ²	Tractament renal substitutiu si procedeix i prevenció cardiovascular

A l'estadi 1, la MRC s'estableix per la presència d'algun signe de dany renal com per exemple la presència de microalbuminúria o proteïnúria amb un filtrat glomerular normal.

A l'estadi 2, a més del dany renal trobem una reducció lleugera del FG (FG entre 60 i 89 ml/min/1,73m²). És freqüent trobar un FG lleugerament baix en gent gran ¹⁴. Davant d'un FG lleugerament baix és important descartar signes de dany renal amb la realització d'un quocient albúmina/creatinina o alteracions al sediment urinari, a part de valorar situacions de risc de patir MRC, principalment hipertensió arterial i diabetis.

Els pacients amb MRC estadis 1 i 2 es beneficiarien del diagnòstic precoç i d'iniciar mesures preventives de progressió de la MRC i de la patologia cardiovascular ^{10,15}.

L'estadi 3 de la MRC constitueix una disminució moderada del FG (FG entre 30 i 59 ml/min/1,73m²) amb presència o absència de dany renal. Suposa un risc clarament augmentat de progressió de la MRC i de complicacions cardiovasculars. L'actuació en aquest cas es centra en la prevenció tant de la progressió de la MRC com de les complicacions cardiovasculars.

A l'estadi 4 la disminució del FG ja és greu (FG entre 15 i 29 ml/min/1,73m²). El risc de progressió de la MRC i d'aparició de complicacions cardiovasculars és molt alt. En aquest punt cal la valoració conjunta amb un especialista en nefrologia ja que a part de les mesures terapèutiques caldrà valorar la preparació pel tractament renal substitutiu ^{16,17}.

L'estadi 5 correspon al que ja s'anomena fracàs renal. La disminució del FG és severa (FG <15ml/min/1,73m²) i s'ha de valorar la necessitat d'indicació de tractament renal substitutiu ¹⁸.

2.2.4 Diagnòstic

Actualment es considera que la millor manera de mesurar la funció renal a la pràctica clínica diària és mitjançant les fórmules de càlcul del FG: Cockcroft-Gault (CG)¹⁹, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)²⁰ i més recentment Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)²¹ ja que són unes eines útils i alhora pràctiques i fàcilment utilitzables ¹².

Existeixen altres mètodes com l'aclariment d'inulina, aclariment de radioisòtops o l'aclariment de contrastes radiològics que mesuren el FG amb més precisió, però són processos complexos i per tant inviables per utilitzar-los a la pràctica clínica.

Entre els mètodes de mesura del FG, tradicionalment s'havia utilitzat la concentració de creatinina sèrica perquè és fàcilment mesurable, però presenta problemes ja que el seu valor està subjecte entre altres coses a les variacions de la massa muscular i a les variacions de l'eliminació extrarrenal ^{22,23,24}. L'aclariment de creatinina en orina de 24h és un bon mètode que també s'ha estat fent servir de forma tradicional i que resol el problema de la variabilitat en

funció de la massa muscular de la creatinina plasmàtica. De tota manera segueix presentant problemes que són la complicació de la recollida d'orina de 24 hores²⁵ i la variació de la secreció tubular, que poden infra o sobreestimar el FG²⁶. Recentment s'ha descrit la cistatina C com a un nou paràmetre analític que sembla ser més específic per avaluar la funció renal, més sensible per detectar el dany renal inicial i que es correlaciona d'una manera més directa amb la morbi-mortalitat cardiovascular²⁷. De tota manera, la seva idoneïtat encara està en estudi pel que no hi ha una recomanació generalitzada de la seva utilització a les guies de pràctica clínica actuals.

Així doncs, es considera que la millor manera de conèixer el FG és mitjançant l'estimació d'aquest amb les equacions de predicció. Existeixen diferents equacions destinades a aquest propòsit, però sembla que actualment la més recomanada seria la MDRD-4 ja que sembla ser més acurada i precisa que les seves predecessores¹⁵. De tota manera, tampoc és un mètode ideal ja que presenta algun inconvenient com per exemple que no ha estat validada en pacients amb nefropatia diabètica, en pacients amb comorbiditats importants, en població general ni en pacients majors de 70 anys. Un altre inconvenient és que infraestima lleugerament el FG sobretot en els seus valors més alts. Tot i això és el mètode més recomanat per conèixer el FG.^{28,29} Les úniques situacions en que seria millor utilitzar l'aclariment de creatinina en orina de 24 hores enlloc de la fórmula MDRD-4 serien: pes corporal extrem, alteracions importants de la massa muscular (amputacions, pèrdua de massa muscular per paràlisi, malalties musculars, etc), persones que fan dietes especials (vegetarians estrictes, suplementes de creatina o creatinina), malnutrició,

insuficiència renal aguda, embaràs, hepatopatia greu, edemes generalitzats o ascites ¹².

Recentment, el grup Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration ha desenvolupat una nova fórmula anomenada CKD-EPI que sembla ser més acurada que la resta d'equacions millorant la infraestimació del FG als valors més alts de la MDRD i la sobreestimació dels valors més baixos de la CG ²¹.

La proteïnúria es defineix com a l'excreció urinària augmentada d'albuminúria o qualsevol altre proteïna. L'albuminúria és l'increment de l'excreció urinària d'albúmina en concret. I el terme microalbuminúria fa referència a l'excreció d'albúmina que excedeix del valor normal però que està per sota del límits que detecten els tests per proteïnes totals.

Per mesurar la quantitat d'albúmina en orina principalment podem utilitzar els següents mètodes: presència de proteïna o albúmina en una única mostra d'orina mitjançant una tira reactiva, quantitat d'albúmina en funció del temps en una mostra única d'orina expressada en micrograms d'albúmina/minut, quocient entre els mg d'albúmina i els grams de creatinina (anomenat quocient albúmina/creatinina) en una única mostra d'orina primomatinal expressat en mg d'albúmina/gr de creatinina, quantitat d'albúmina en una mostra d'orina de 24 hores expressada en mg d'albúmina en orina de 24 hores i quantitat d'albúmina en una mostra aïllada d'orina expressada en mg/litre.

De tots ells es recomana utilitzar preferentment el quocient albúmina creatinina ja que és el que combina millor la fiabilitat amb la facilitat de l'obtenció de la mostra d'orina ^{30,11,12}

Pel diagnòstic d'albuminúria es necessiten com a mínim 2 mostres positives de 3 mostres mesurades en un període mínim de 3 mesos ³¹.

2.3. Epidemiologia de la malaltia renal crònica

Una revisió sistemàtica sobre la prevalença de la MRC d'estudis poblacionals duts a terme diferents països d'arreu del món conclou que la prevalença de la MRC varia moltíssim entre les diferents poblacions, però clarament empitjora amb l'edat. En general les dones presenten una prevalença més elevada que els homes especialment als grups de mitjana edat. Els afroamericans presenten una prevalença més baixa que els caucàsics i els asiàtics presenten una prevalença relativament alta. Aquest estudi també conclou que la prevalença observada depèn moltíssim de les equacions d'estimació, la prevalença és molt més alta si s'utilitza la fórmula de CG que si s'utilitza la MDRD ³².

A Espanya la prevalença de MRC se situa al 6.8% de la població major de 20 anys i és similar la prevalença observada a altres estudis europeus i als Estats Units d'Amèrica ^{33,32}. Existeix una prevalença relativament alta de MRC en pacients asimptomàtics aparentment sans, especialment entre els obesos i hipertensos. La presència de factors de risc per patir MRC és similar a la literatura existent dels que destaquen l'edat, hipertensió arterial, diabetis, obesitat, dislipèmia i tabaquisme ³³.

2.4. Relació entre la MRC i la malaltia cardiovascular

Durant les últimes dècades es comença a donar importància a l'associació entre la MRC i la malaltia cardiovascular, ja que s'observa que la prevalença de malaltia cardiovascular és major en pacients amb MRC en tractament amb diàlisi que a la població general i comporta una mortalitat de 10 a 30 vegades superior. S'observa que els malalts de MRC tenen més probabilitat de morir per malaltia cardiovascular que desenvolupar insuficiència renal ³⁴.

L'explicació d'aquesta relació encara no és ben coneguda i alguns autors apunten a diferents hipòtesis on hi podrien estar implicats l'augment de prevalença dels altres factors de risc cardiovascular, l'augment de factors inflamatoris, els nivells anormals d'apolipoproteïnes, la hiperhomocisteïnèmia, les alteracions de la coagulació, l'anèmia, la hipertròfia ventricular esquerra, l'augment de la calcificació arterial, la disfunció endotelial i l'augment de la rigidesa arterial ^{35,36,37}.

Durant els últims anys han sortit nombrosos estudis que analitzen aquesta associació des del punt de vista del FG mesurat amb les fórmules d'estimació d'aquest (bàsicament CG i MDRD) ja que són més precises per detectar MRC. Conclouen que la MRC s'associa a un increment de risc de mortalitat per totes les causes ³⁷, de malaltia cardiovascular i coronària ^{37,38,39,40}, mortalitat cardiovascular ³⁹ i de progressió de la MRC ³⁷ des dels estadis inicials de la malaltia i de forma independent dels altres factors de risc cardiovascular i de l'arteriosclerosi.

La majoria d'aquests estudis troben associació amb FG iguals o menors a 60 ml/min/1,73 m² que correspon a la definició de MRC tot i que algun treball fins i tot troba relació a FG per sobre d'aquest punt de tall ^{41,42}.

Treballs més recents avaluen també la proteïnúria com a marcador de malaltia renal crònica i es conclou que els pacients que presenten un FG baix amb proteïnúria presenten augmentat el risc de mortalitat per totes les causes i per mortalitat cardiovascular ^{42,43,44}. També s'observa que la excreció urinària d'albumina (UAE) i el FG baix prediuen la malaltia cardiovascular de forma independent, suggerint independència dels mecanismes pels que cada un pot augmentar el risc de malaltia cardiovascular ⁴⁵.

Un metanàlisi recent conclou que un FG per sota de 60 ml/min/1,73m² i un quocient albumina creatinina major de 10 mg/g són predictors independents per mortalitat per totes les causes i de mortalitat cardiovascular en població general⁴⁶.

No disposem de treballs que avaluïn aquesta associació en el nostre medi en població general. L'estudi de F.J Tovillas-Morán et al ⁴⁷ analitza una cohort de pacients hipertensos de Barcelona i conclou que no existeix evidència d'un major risc cardiovascular en presència de FG baix en aquesta població. Això podria suggerir que aquesta relació no està tant clara en el nostre medi comparada amb la literatura existent.

2.5. Prevenció primària de malaltia cardiovascular en pacients amb MRC.

Controvèrsies de les recomanacions actuals.

Davant d'aquestes evidències les guies de pràctica clínica del nostre país ^{12,13} consideren la MRC com una situació d'alt risc cardiovascular d'acord amb les recomanacions de les guies KDOQI ⁴⁸. Tant el FG com la presència d'albuminúria patològica s'han proposat com a factors de risc cardiovascular i fins i tot com a lesió d'òrgan diana en el context d'hipertensió arterial equiparable a la hipertròfia de ventricle esquerra o a l'existència de plaques d'ateroma ^{49,50}. En conseqüència, el maneig del risc cardiovascular en pacients amb MRC és més agressiu que en persones que no pateixen aquesta afecció i s'aconsella intensificar el control dels factors de risc cardiovascular amb uns objectius semblants als de la prevenció secundària de la malaltia cardiovascular:

- ✓ Control de pressió arterial < 130/80 mmHg (125/75 mmHg si el quocient albúmina/creatinina es > 500 mg/g).
- ✓ Reducció de la proteïnúria (amb el objectiu d'aconseguir un quocient albúmina/creatinina < 300 mg/g) amb inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA) o antagonistes dels receptors d'angiotensina II (ARAI).
- ✓ Control de dislipèmia:
 - (LDL) < 100 mg/dL
 - (HDL) > 40 mg/dL.
- ✓ Control de diabetis: HbA1c < 7%.

De tota manera no totes les guies clíniques coincideixen amb aquestes recomanacions. Per exemple guies com la NICE ⁵¹ sobre MRC, tot i que s'accepta que la MRC augmenta el risc cardiovascular, considera que aquest estat no és suficient per recomanar unes mesures preventives com les que s'utilitzen en prevenció secundària i aconsellen abordar el risc cardiovascular d'aquests pacients mitjançant les funcions de risc cardiovascular de la mateixa manera que en la població general.

Aquesta discrepància entre les diferents guies posa de manifest que tot i que sembla clar que la MRC està associada a la malaltia cardiovascular queden encara incògnites sobre aquest tema: fins a quin punt la MRC augmenta el risc cardiovascular al nostre entorn? I per tant fins a quin punt hem d'extremar la prevenció cardiovascular en pacients amb MRC?

3 HIPÒTESI

- La disminució del FG s'associa a l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars, a l'augment de la mortalitat cardiovascular i a l'augment de la mortalitat per totes les causes a la població general del nostre entorn, d'acord amb la literatura existent.
- La presència d'albuminúria s'associa a l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars, a l'augment de la mortalitat cardiovascular i a l'augment de la mortalitat per totes les causes a la població general del nostre entorn, d'acord amb la literatura existent.

4 OBJECTIUS

- Determinar si la disminució del FG s'associa a l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars, a l'augment de la mortalitat cardiovascular i a l'augment de la mortalitat per totes les causes a la població general del nostre entorn.
- Determinar si la presència d'albuminúria s'associa a l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars, a l'augment de la mortalitat cardiovascular i a l'augment de la mortalitat per totes les causes a la població general del nostre entorn, d'acord amb la literatura existent.

5 MATERIAL I MÈTODES

5.1 Disseny de l'estudi

Estudi observacional prospectiu d'una cohort poblacional de la província de Girona (Estudi EMMA)⁵². Emma és una cohort de població general constituïda per tots els usuaris de 35 a 74 anys assignats als 23 centre de salut de l'ICS a Girona al període 1998-2002 (197.620 usuaris de 35-74 anys assignats a l'any 2000). Emma és una base de dades que forma part del projecte SIDIAP (Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària). SIDIAP té per objectiu disposar d'una base de dades fiable i vàlida amb informació seleccionada de les històries clíniques de tots els centres d'atenció primària de l'Institut Català de la Salut (ICS), que serveixi per recolzar la recerca biomèdica⁵³.

Els centres de salut estan constituïts per unitats bàsiques d'atenció (UBA), cada una formada per un professional de medicina i un d'infermeria que comparteixen un contingent comú de pacients. Es van incloure a l'estudi els usuaris que estaven assignats a la UBA i tenien un registre de dades clíniques de qualitat adequada. Aquesta qualitat es va avaluar mitjançant el compliment de cinc indicadors: a) cobertura poblacional (definida com la proporció d'usuaris assignats que s'han visitat en 1 any) > 70%; b) proporció d'usuaris visitats sense cap diagnòstic registrat a la història clínica < 5%; c) mitjana de diagnòstics registrats per usuari assignat > 4 (percentil 50 de la distribució de les mitjanes de diagnòstics de cada professional); d) prevalença de fumadors > 20% (percentil 50 de la distribució de prevalença de tots els professionals) i e)

prevalença d'insuficiència cardíaca > 1.7% (percentil 50 de la distribució de prevalença de tots els professionals). Dels participants assignats a aquests professionals, es va incloure com a participants a l'estudi aquells amb informació completa de les variables d'estudi.

5.2. Població de referència

a. Criteris d'inclusió

Població de 35 a 74 anys d'ambdós sexes atesos per metges de família amb almenys 3 anys de seguiment a la història clínica electrònica (e-CAP)

b. Criteris d'exclusió

Antecedents personals de: IAM CIM-10: I21 i subtipus, I22 i subtipus, I23 i subtipus, I25.2. CMDDB: 410. Angina CIM-10: I20 i subtipus. CMDDB: 413, 411.1. Accident vascular cerebral (AVC) CIM-10: I60 i subtipus, I61 i subtipus, I62 i subtipus, I63 i subtipus i I64. CMDDB: 430, 431, 432, 433, 434, 438. Accident isquèmic transitori (AIT) CIM-10: G45 i subtipus, G46 i subtipus. CMDDB: 435 i subtipus. Arteriopatia perifèrica (AP) CIM-10: I73, I73.8, I73.9. CMDDB: 4439, 44422, 44389, 44020, 44021, 44022, 44023, 44024.

La mida de la mostra un cop aplicats els criteris d'inclusió i exclusió va ser de 31.612 participants.

5.3. Variables

Es van registrar les variables sexe, edat, pressió arterial sistòlica i diastòlica, glucosa, colesterol total, triglicèrids, colesterol HDL, colesterol LDL, pes i talla. Els participants havien de tenir registrades les variables d'estudi en algun moment del període 1998-2002, però per cada participant les determinacions havien d'estar registrades amb un màxim de 6 mesos de diferència entre la primera i la última mesura com a criteri de contemporaneïtat. En el cas que hi hagués més d'un valor en aquest període, es va obtenir la mitjana dels valors. Es va considerar la última de les dates de registre dels factors de risc com la data d'inclusió de cada participant.

Es van recollir els diagnòstics de la història clínica electrònica, que segueixen les recomanacions dels protocols de les guies de pràctica clínica de l'ICS, amb data anterior a la d'inclusió de cada participant. Les variables es van definir segons els següents criteris:

Variabls sociodemogràfiques

- ✓ Edat
- ✓ Sexe

Variabls dels factors de risc cardiovascular:

- ✓ Diabetis mellitus: Si constava a la història clínica (codis CIE10: E11, E12, E14 i subcategories) o presentava una glucèmia en dejú \geq 126mg/dl o tenia prescrit un tractament hipoglucemiant.

- ✓ Hipertensió arterial: Si constava a la història clínica (codis CIE10: I10, I15 i subcategories) o presentava una Tensió arterial sistòlica (TAS) \geq 140 mmHg o una Tensió arterial diastòlica (TAD) \geq 90mmHg o tenia prescrit un tractament antihipertensiu.
- ✓ Hipercolesterolèmia: Si constava a la història clínica (codis CIE10: E78 i subcategories, excepte E78.3 i E78.6) o presentava un colesterol total en dejú $>$ 250 mg/dl o tenia prescrit un tractament hipolipemiant.
- ✓ Consum de tabac: Si constava a la història clínica (codis CIE 10: F17 per fumadors o codi Z72.0 per exfumadors). Als participants amb diagnòstic de fumador donat de baixa més d'un any abans també se'ls va considerar exfumadors.
- ✓ Obesitat: Si constava a la història clínica (codis CIE10: E66 i subcategories, excepte E66.1 i E66.2) o presentava un índex de massa corporal (IMC) \geq 30.

Variables de mesura dels factors de risc cardiovascular:

- ✓ Mesura de TAS en mmHg
- ✓ Mesura de TAD en mmHg
- ✓ Mesura d'IMC (pes/talla²)
- ✓ Mesura de colesterol total, colesterol hdl i colesterol ldl en mg/dL
- ✓ Mesura de triglicèrids en mg/dL

Les variables Tensió arterial (TAS i TAD), Colesterol total i HDL es van recodificar segons els criteris de l'equació REGICOR ⁵⁴:

- Colesterol total (mg/dL): <160
160-199
200-239
240-279
≥ 280
- Colesterol HDL (mg/dL): <35
35-44
45-49
50-59
>59
- Tensió arterial (mmHg): Òptima: (TAS <120)/(TAD<80)
Normal: (TAS 120-129)/(TAD 80-84)
Normal alta: (TAS 130-139)/(TAD 85-89)
Estadi I: (TAS 140-159)/(TAD 90-99)
Estadi II: (TAS ≥ 160)/(TAD ≥ 100)

Variables de funció renal:

- ✓ Creatinina mesurada en mil·ligrams/decilitre
- ✓ Albuminúria mesurada en mil·ligrams/litre. Aquesta variable es va transformar logarítmicament a causa de la seva distribució no normal.
- ✓ Presència d'albuminúria: >20 mil·ligrams/litre.
- ✓ FG calculat mitjançant MDRD ⁵⁵ i CKD-EPI ²¹. Es classifica segons la definició de MRC de les guies de la National Kidney Foundation (KDOQI)⁵⁶

FG (ml/min/1,73 m²)

FG >90

FG 60-89

FG 30-59

FG 15-29

FG <15

Seguiment i esdeveniments d'interès

Les fonts d'informació pel seguiment van ser: informes d'alta hospitalària i urgències, revisió d'històries clíniques d'atenció primària, Registre de Mortalitat de Catalunya i el registre poblacional d'infart de miocardi (veure codis descrits a inclusió). Els casos que provenien únicament dels registres d'urgències (majoritàriament angines, AIT o casos d'AP) es van revisar per comprovar el diagnòstic.

El període de seguiment ha estat des de l'1/01/1998 al 31/12/2007.

Criteris de sortida de la cohort:

- Seguiment fins a 31/12/2007
- Data d'aparició d'algun esdeveniment cardiovascular
- Pèrdua per qualsevol motiu

Variables de resultat:

- ✓ IAM fatal
- ✓ IAM no fatal
- ✓ Angor

- ✓ AVC fatal
- ✓ AVC no fatal
- ✓ AIT
- ✓ AP fatal
- ✓ AP no fatal
- ✓ Mortalitat cardiovascular
- ✓ Mortalitat per totes les causes

Es va definir quatre variables combinades dependents d'interès.

1. Esdeveniments coronaris: IAM (fatal i no fatal) i angina.
2. Esdeveniments cardiovasculars: IAM fatal, IAM no fatal, Angor, AVC fatal, AVC no fatal, AIT, AP fatal, AP no fatal.
3. Mortalitat per totes les causes
4. Mortalitat cardiovascular: IAM fatal, AVC fatal, AP fatal.

5.4. Anàlisi estadística

La mitjana i les desviació típica van ser els estadístics utilitzats per descriure les variables quantitatives contínues normals. Les variables quantitatives contínues no normals i les variables qualitatives van ser descrites amb la mediana i els percentils 25 i 75 i amb percentatges, respectivament.

Els contrastos d'hipòtesis entre les variables quantitatives contínues normals i variables categòriques es van realitzar mitjançant la T-Student per a mostres independents. Els mateixos contrastos per a les variables no normals van ser

realitzats amb la U de Mann-Whitney. Per l'anàlisi d'associació entre variables qualitatives es va utilitzar el contrast de χ^2 .

Es va realitzar una imputació multivariant de valors perduts per a les variables relatives a la funció renal: filtrat glomerular i albuminúria ⁵⁷.

L'associació entre el filtrat glomerular i l'albuminúria i els esdeveniments d'interès, es va contrastar amb models de supervivència de Cox multivariants ajustats per edat, sexe, hàbit tabàquic, diabetis, nivells de pressió arterial, colesterol total i colesterol HDL. Les anàlisis s'han realitzat amb els programaris SPSS v13 i els paquets MICE, HMISC i Survival de R ^{58,59}.

5.5 Poder estadístic

Prenent com a categoria de referència del filtrat glomerular el rang 60-89 ml/min/1,73 m² i assumint una proporció d'esdeveniments cardiovasculars acumulada durant tot el període en aquest grup de 2,8 i una taxa de pèrdues de seguiment del 0%, tant la mostra de 22952 individus en la categoria de 60-89 ml/min/1,73 m² i la mostra de 4056 en el rang 30-59 ml/min/1,73 m² (segons el càlcul del filtrat amb la fórmula MDRD) com la mostra de 19110 individus en la categoria de 69-89 ml/min/1,73 m² i la mostra de 5005 individus en la categoria 30-59 ml/min/1,73 m² (segons el càlcul amb la fórmula CKD-EPI) proporciona una potència del 81% per detectar un hazard ratio mínim de 1,3.

5.6 Aspectes ètics

El projecte ha estat avaluat pel Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica de l'Institut d'Investigació i Recerca en Atenció Primària Jordi Gol. Per les característiques del projecte, que obté les dades a partir de registres, no es considera necessari sol·licitar el consentiment als pacients. En tot moment es van respectar les normes de confidencialitat segons l'article 5 de la Llei Orgànica 15/1999, de regulació del tractament automatitzat de les dades de caràcter personal. El Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Recerca en Atenció primària (SIDIAP) treballa amb bases de dades els registres estan codificats de manera que els investigadors i tècnics no tenen accés a la informació relativa als identificadors de les persones. En el cas de necessitar informació complementària d'altres bases de dades, SIDIAP demana a un agent extern, que no té accés a la informació relativa a la història clínica

però sí a una plataforma intermèdia amb identificadors i codis, la generació aquests identificadors relacionats amb els codis de la població d'interès de l'estudi en els casos en què és necessària la integració amb altres fonts d'informació. La confidencialitat de les dades s'ha mantingut en tot moment mitjançant un sistema de codificació del les variables identificatives de la població d'estudi al que l'equip investigador no hi ha tingut accés. Els resultats només s'han utilitzat amb finalitat científica.

6 RESULTATS

L'estudi inclou una mostra de 31.612 pacients entre 35 i 74 anys, després d'haver aplicat els criteris d'inclusió i exclusió. La mediana del temps de seguiment va ser de 3,57 anys per IAM fatal, 4,6 anys per IAM no fatal, 5,1 anys per angor, 4,3 anys per AVC fatal, 5,2 anys per AVC no fatal, 5,9 anys per AIT, 1,8 anys per AP fatal, 4,4 anys per AP no fatal i 7,5 anys per mortalitat per totes les causes. El període de seguiment ha estat des de l'1/01/1998 al 31/12/2007 (10 anys).

A la taula 1 es mostren les característiques dels participants de l'estudi per sexe.

Taula 1.- Característiques clíniques i demogràfiques basals dels participants

Variables	HOMES	DONES	TOTAL	p
Edat ^b	57 (47-65)	56 (46-66)	56 (47-66)	0,136
Hàbit Tabàquic				
No fumador	6746 (46,1%)	13486 (79,4%)	20232 (64%)	<0,0001
Fumador	3917 (26,8%)	2132 (12,6%)	6049 (19,1%)	
Ex-fumador	3973 (27,1%)	1358 (8%)	5331 (16,9%)	
Dislipèmia	5699 (38,9%)	6898 (40,6%)	12597 (39,8%)	0,002
Hipertensió	8462 (57,8%)	8618 (50,8%)	17080 (54%)	<0,0001
Diabetis	2916 (19,9%)	2393 (14,1%)	5309 (16,8%)	<0,0001
Obesitat	3567 (24,4%)	5170 (30,5%)	8737 (27,6%)	<0,0001
Tensió arterial sistòlica ^a	137,5 (18,5)	133 (20,7)	135,1 (19,8)	<0,0001
Tensió arterial diastòlica ^a	80,3 (8,4)	78,5 (8,8)	79,3 (8,7)	<0,0001
Colesterol total (mg/dL) ^a	221,8 (40,6)	227 (42,2)	224,6 (41,6)	0,26
Colesterol HDL (mg/dL) ^a	48,7 (12,2)	57,3 (13,7)	53,3 (13,7)	<0,0001
Colesterol LDL (mg/dL) ^a	149,3 (38,4)	149,4 (40,2)	149,3 (39,3)	0,8
Triglicèrids (mg/dL) ^b	103 (77,5-142)	90 (67-122)	96 (71-131,5)	<0,0001
MRC MDRD ^c	28,5	5,2	16	
MRC CKD-EPI ^d	7,8	18,1	13,3	

^a Mitjana i desviació típica

^b Mediana i percentil 25 i percentil 75

^c Percentatge de participants amb FG calculat amb MDRD < 60 ml/min/1,73m²

^d Percentatge de participants amb FG calculat amb CKD-EPI < 60 ml/min/1,73m²

L'edat mitjana del total de la mostra va ser de 56 (47-66) anys. S'observa una major percentatge d'hàbit tabàquic, hipertensió i diabetis en els homes. Les dones en canvi tenen major percentatge de diagnòstics d'hipercolesterolèmia i obesitat, però presenten millor xifres mitjanes de tensió arterial, colesterol HDL i triglicèrids respecte els homes.

La prevalença de MRC definida com a FG menor de 60 ml/min/1,73m² va ser del 16% amb MDRD i del 13,3% amb CKD-EPI.

A la taula 2 es presenten les mitjanes de FG calculats amb les fórmules MDRD i CKD-EPI i les mitjanes de creatinina i albuminúria. Seguidament es presenta la distribució dels participants en els diferents estadis de MRC proposats per les guies KDOQI ¹⁵ en funció del FG calculat amb les dues fórmules.

Taula 2.- Paràmetres de funció renal segons el sexe i el total de la mostra

Variablen	HOMES	DONES	TOTAL	p
FG ml/min/1,73 m ² (MDRD) ^a	78,3 (14,5)	71,8 (12,6)	74,8 (14,4)	<0,0001
FG ml/min/1,73 m ² (CKD-EPI) ^a	67,9 (14,1)	86,2 (17,3)	77,7 (18,2)	<0,0001
Creatinina (mg/dL) ^a	1,1 (0,2)	0,9 (0,2)	1 (0,2)	<0,0001
Albuminúria (log) ^a	1,8 (2,4)	1,4 (1,7)	1,6 (2,3)	<0,0001
Albuminúria (>20mg/L)%	18,6	11,7	14,9	<0,0001
Estadis MRC (CKD-EPI)^b				
<15	0,02	0,02	0,02	<0,0001
15-29	0,2	0,2	0,2	
30-59	7,6	17,9	13,1	
60-89	74,5	73,6	74,1	
≥90	17,7	8,3	12,6	
Estadis MRC (MDRD)^c				
<15	0,05	0,03	0,04	<0,0001
15-29	0,3	0,1	0,2	
30-59	28,2	5,1	15,8	
60-89	65,7	55,7	60,4	
≥90	5,8	39	23,6	

^a Mitjana i desviació típica

^b Percentatge de participants classificats segons el seu FG calculat amb la fórmula CKD-EPI a cada un dels estadis de la MRC expressats en ml/min/1,73m²

^c Percentatge de participants classificats segons el seu FG calculat amb la fórmula MDRD a cada un dels estadis de la MRC expressats en ml/min/1,73m²

Les mitjanes de FG calculats tant amb MDRD com amb CKD-EPI, els valors de creatinina i els valors d'albuminúria se situen en els valors normals. En general la mitjana del FG calculat amb la fórmula MDRD és inferior a la calculada amb la CKD-EPI. Per sexes s'observa que la mitjana del FG és superior en les dones al utilitzar CKD-EPI i inferior en les dones al utilitzar MDRD. El percentatge de presència d'albuminúria >20 mg/L de la mostra va ser del 14,9% sent més alt en homes que en dones.

A la taula 3 es presenten els valors absoluts i els percentatges de la mostra classificats a cada estadi evolutiu de la MRC calculats tant amb la fórmula CKD-EPI com amb la MDRD per veure quants individus es reclassifiquen d'un estadi a l'altre en funció de la fórmula utilitzada.

Taula 3.- Classificació dels participants per estadis de MRC en relació amb la fórmula utilitzada

Estadis CKD-EPI ^a	Estadis MDRD ^b					TOTAL
	<15	15-29	30-59	60-89	≥90	
<15 (total)	9	0	0	0	0	9
<15 (%)	75,0%	0,0%	0,0%	0,00%	0,00%	
15-29 (total)	3	37	9	1	0	50
15-29 (%)	25,0%	60,0%	0,0%	0,00%	0,00%	
30-59 (total)	0	20	1914	2216	17	4167
30-59 (%)	0%	32,2%	38,2%	11,5%	0,2%	
60-89 (total)	0	4	3061	15140	5242	23447
60-89 (%)	0%	6,4%	61,1%	79,1%	70,0%	
≥90 (total)	0	1	22	1762	2219	4004
≥90 (%)	0%	1,6%	0,4%	9,2%	29,6%	
Total	12	62	5006	19119	7478	

^a Percentatge i número total de participants classificats a cada un dels estadis de la MRC expressats en ml/min/1,73m² segons el seu FG calculat amb la fórmula CKD-EPI

^b Percentatge i número total de participants classificats a cada un dels estadis de la MRC expressats en ml/min/1,73m² segons el seu FG calculat amb la fórmula MDRD

La fórmula CKD-EPI classifica més individus a estadis més alts de la MRC que la MDRD. Per exemple a la fila de l'estadi 2 (FG: 60-89 ml/min/1,73m²) de la CKD-EPI, aquesta classifica 23447 individus dels que la MDRD en classifica 3065 a estadis inferiors (3 i 4).

A la taula 4 es mostren les densitats d'incidència dels esdeveniments cardiovasculars mesurats en total i per sexes.

Taula 4.- Esdeveniments d'interès (taxes*100.000 habitants/any)

Variables	HOMES	DONES	TOTAL	p
IAM fatal	180,3	82,5	128,2	<0,0001
IAM no fatal	489,7	152,7	314,2	<0,0001
Angor	324,4	160,8	236,4	<0,0001
AVC fatal	63,5	23,3	40,8	0,015
AVC no fatal	262,9	121,5	186,9	<0,0001
AIT	52	29,2	39,5	0,11
AP fatal	37,3	0	17,3	0,001
AP no fatal	334,5	82,1	196,7	<0,0001
Mortalitat per totes les causes	667,3	326,5	482,4	<0,0001
Total participants	14636 (100%)	16976 (100%)	31612 (100%)	

L'esdeveniment d'interès més freqüent va ser l'IAM no fatal amb una taxa de 314,2 esdeveniments per cada 100.000 habitants/any i va ser més freqüent en homes que en dones seguit de l'angor amb una taxa de 236.4 esdeveniments per cada 100.000 habitants/any, també va ser més freqüent en homes que en dones. Tenint en compte tots els esdeveniments d'interès, tots van ser més freqüents en homes que en dones presentant diferències estadísticament significatives l'IAM fatal, l'IAM no fatal, l'angor, l'AVC no fatal i l'AP no fatal. La mortalitat per totes les causes va ser de 482,4 morts per habitant/any.

A la taula 5 es mostra l'anàlisi bivariat entre les variables de mitjana de FG i el percentatge d'individus classificats a cada estadi de la MRC segons aquest calculat amb les diferents fórmules i d'albuminúria expressada en mitjana i percentatge d'albuminúria positiva segons la definició de les guies KDOQI ¹⁵, en relació amb els esdeveniments coronaris i tots els esdeveniments cardiovasculars.

Taula 5.- Paràmetres de funció renal segons els esdeveniments d'interès

Variables	Esdeveniments coronaris ^d		p	Tots els esdeveniments cardiovasculars ^e		p
	No	Sí		No	Sí	
FG MDRD (ml/min/1,73 m ²) ^a	74,9 (14,5)	73,3 (15,5)	0,0021	74,9 (14,5)	73,8 (15,8)	0,009
FG CKD- EPI (ml/min/1,73 m ²) ^a	77,9 (18,1)	69,5 (18,1)	<0,0001	79 (18,1)	69,9 (17,5)	<0,0001
Albuminuria (log) ^a	1,5 (2,3)	1,9 (1,8)	<0,0001	1,5 (2,3)	1,9 (1,8)	<0,0001
Albuminuria %	14,8	22	<0,0001	14,7	22,4	<0,0001
Estadis (MDRD) ^b						
<15	0,02	0,28	<0,0001	0,02	0,01	0,0007
15-29	0,2	0,4		0,1	0,4	
30-59	13,1	15,7		13,1	15,4	
60-89	74,1	71,8		74,1	71,8	
≥90	12,7	11,8		12,7	12,2	
Estadis (CKD-EPI) ^c						
<15	0,03	0,03	<0,0001	0,03	0,01	<0,0001
15-29	0,2	0,1		0,2	0,6	
30-59	15,5	27,8		15,3	27,6	
60-89	60,4	59,9		60,4	60,3	
≥90	23,9	11,3		24,1	11,2	

^a Mitjana i desviació típica

^b Percentatge de participants classificats segons el seu FG calculat amb la fórmula MDRD a cada un dels estadis de la MRC expressats en ml/min/1,73m² i els esdeveniments d'interès

^c Percentatge de participants classificats segons el seu FG calculat amb la fórmula CKD-EPI a cada un dels estadis de la MRC expressats en ml/min/1,73m² i els esdeveniments d'interès

^d IAM fatal i no fatal i angor

^e IAM fatal i no fatal, angor, AVC fatal i no fatal, AIT, AP fatal i no fatal

Existeix una relació significativa entre valors baixos de FG i els esdeveniments coronaris i amb tots els esdeveniments cardiovasculars que es manté amb la distribució dels diferents estadis evolutius de la MRC. També existeix una relació significativa entre els valors més alts d'albuminúria i la presència d'esdeveniments coronaris i tots els esdeveniments cardiovasculars.

A la taula 6 es mostra l'anàlisi bivariat entre les variables de mitjana de FG i el percentatge d'individus classificats en cada estadi de la MRC segons aquest calculat amb les diferents fórmules i d'albuminúria expressada en mitjana i percentatge d'albuminúria positiva segons la definició de les guies KDOQI ¹⁵, en relació amb les variables de mortalitat cardiovascular i mortalitat per totes les causes.

Taula 6.- Paràmetres de funció renal segons els esdeveniments d'interès

Variables	Mortalitat cardiovascular		p	Mortalitat per totes les causes		p
	No	Sí		No	Sí	
FG MDRD (ml/min/1,73 m ²) ^a	74,9 (14,5)	72,0 (18,1)	0,03	74,9 (14,2)	74,2 (19,0)	0,113
FG CKD- EPI (ml/min/1,73 m ²) ^a	77,8 (18,1)	67,5 (22,0)	<0,0001	78,0 (17,9)	70,5 (21,8)	<0,0001
Albuminúria (log) ^a	1,6 (2,3)	1,9 (1,8)	0,03	1,5 (2,3)	1,8 (2,2)	0,0014
Albuminúria (>20mg/L)%	14,9	23,4	0.0005	14,7	20,7	<0,0001
Estadis (MDRD %) ^b						
<15	0,02	0	<0,0004	0,02	0,03	<0,0001
15-29	0,2	0,1		0,1	1,1	
30-59	13,1	20,4		12,9	18,8	
60-89	74,1	67,3		74,4	64,5	
≥90	12,6	11,3		12,5	15,3	
Estadis (CKD-EPI %) ^c						
<15	0,03	0,08	<0,0001	0,02	0,38	<0,0001
15-29	0,2	1,3		0,1	1,6	
30-59	15,7	33,8		15,3	28,0	
60-89	60,4	53,2		60,6	55,1	
≥90	23,7	11,5		23,9	14,9	

^a Mitjana i desviació típica

^b Percentatge de participants classificats segons el seu FG calculat amb la fórmula MDRD a cada un dels estadis de la MRC expressats en ml/min/1,73m² i els esdeveniments d'interès

^c Percentatge de participants classificats segons el seu FG calculat amb la fórmula CKD-EPI a cada un dels estadis de la MRC expressats en ml/min/1,73m² i els esdeveniments d'interès

Existeix una relació significativa entre valors baixos de FG calculat amb la fórmula CKD-EPI i les variables de mortalitat cardiovascular i mortalitat per totes les causes que es manté amb la distribució dels diferents estadis evolutius de la MRC, però aquesta relació no és significativa al calcular el FG amb la fórmula MDRD. També existeix una relació significativa entre els valors més alts de proteïnúria i la mortalitat cardiovascular i la mortalitat per totes les causes.

A la taula 7 es presenten els models de regressió de Cox que mostren la relació entre les variables de FG i albuminúria amb els esdeveniments coronaris, tots els esdeveniments cardiovasculars i la mortalitat per totes les causes. No s'ha inclòs la mortalitat cardiovascular ja que la incidència d'esdeveniments cardiovasculars fatals va ser molt baixa i els models de Cox no van proporcionar estimacions estables de l'efecte del filtrat glomerular.

Taula 7.- Models de regressió de Cox sobre l'associació de l'albuminúria i el FG amb els esdeveniments d'interès

Variables	Esdeveniments coronaris ^a	p	Tots els esdeveniments cardiovasculars ^b	p	Mortalitat per totes les causes	p
Model 1						
Albuminúria (>20mg/L)	1,33 (1,09-1,61)	0,003	1,43 (1,24-1,64)	4,12*10 ⁻⁷	1,77 (1,40-2,24)	0,0002
Estadis MRC (MDRD-ml/min/1,73 m ²)						
<15	10,11 (2,50-40,95)	0,001	5,41 (1,34-21,80)	0,01	5,04 (1,60-15,80)	0,005
15-29	1,79 (0,57-5,60)	0,31	1,63 (0,67-3,94)	0,27	4,63 (2,55-8,40)	<0,00001
30-59	1,06 (0,86-1,31)	0,55	0,97 (0,82-4,26)	0,72	1,34 (1,14-1,58)	0,0004
60-89 ^c	1		1		1	
>=90	0,96 (0,75-1,23)	0,78	1,05 (0,88-1,26)	0,51	1,60 (1,27-2,01)	0,0001
Model 2						
Albuminúria	1,33 (1,09-1,61)	0,004	1,42 (1,24-1,63)	6,08*10 ⁻⁷	1,77 (1,41-2,24)	0,0001
Estadis MRC (CKD- EPI-ml/min/1,73 m ²)						
<15	7,33 (1,81-29,63)	0,005	3,97 (0,98-15,96)	0,05	5,95 (2,23-15,15)	0,0004
15-29	1,75 (0,59-5,18)	0,3	1,87 (0,82-4,26)	0,13	4,81 (2,63-8,77)	0,0001
30-59	1,01 (0,84-1,22)	0,86	0,95 (0,83-1,09)	0,51	1,61 (0,98-1,37)	0,07
60-89 ^c	1		1		1	
>=90	1,04 (0,78-1,39)	0,73	1,11 (0,90-1,36)	0,31	1,37 (0,98-1,91)	0,06

Models ajustats per edat (contínua), sexe, hàbit tabàquic, diabetis, nivells de pressió arterial colesterol i HDL.

^a IAM fatal i no fatal i angor

^b IAM fatal i no fatal, angor, AVC fatal i no fatal, AIT, AP fatal i no fatal

^c Categories de referència de les variables relatives a la funció renal: absència d'albuminúria i FG entre 60-89 ml/min/1,73m².

L'albuminúria s'associa significativament amb l'aparició d'esdeveniments coronaris (*Hazard Ratio*: 1,33 IC95%: (1,09-1,61)), amb l'aparició de tots els esdeveniments cardiovasculars (*Hazard Ratio*: 1,43. IC95%: (1,24-1,64)) i amb la mortalitat global (*Hazard Ratio*: 1,77. IC95%: (1,40-2,24)) en el model 1 on el filtrat glomerular es va calcular segons la fórmula MDRD. En el model 2 (càlcul del filtrat glomerular segons la fórmula CKD-EPI), l'albuminúria s'associa significativament amb l'aparició d'esdeveniments coronaris (*Hazard Ratio*: 1,33. IC95%: (1,09-1,61)), amb l'aparició de tots els esdeveniments cardiovasculars (*Hazard Ratio*: 1,42. IC95%: (1,24-1,63)) i amb la mortalitat per totes les causes (*Hazard Ratio*: 1,77. IC95%: (1,41-1,24)).

En el model 1 s'observa associació significativa amb la mortalitat per totes les causes a partir d'un FG de 60 ml/min/1,73m² (*Hazard Ratio*: 1,34. IC95%: (1,14-1,58)). Només s'observa associació significativa entre el FG amb tots els esdeveniments d'interès quan els valors del FG se situen a l'estadi 5 de la malaltia renal crònica (<15 ml/min/1,73m²) (Esdeveniments coronaris: *Hazard Ratio*: 10,11. IC95%: (2,5-40,95). Tots els esdeveniments cardiovasculars. *Hazard Ratio*: 7,33. IC95%: (1,81-29,63)).

En el model 2 s'observa associació significativa amb la mortalitat per totes les causes a partir d'un FG de 30 ml/min/1,73m² (*Hazard Ratio*: 4,81. IC95%: (2,63-8,77)). Només s'observa associació significativa entre el FG amb tots els esdeveniments d'interès quan els valors del FG se situen a l'estadi 5 de la MRC (<15 ml/min/1,73m²) (Esdeveniments coronaris: *Hazard Ratio*: 7,33. IC95%: (1,81-29,63). Tots els esdeveniments cardiovasculars. *Hazard Ratio*: 3,97. IC95%: (0,98-15,96)).

No es van observar interaccions significatives entre l'albuminúria i el FG.

7 DISCUSSIÓ

En els darrers anys, la malaltia renal crònica en fases inicials s'ha definit com un marcador precoç de risc cardiovascular i s'ha postulat com un indicador de la necessitat de intervenció terapèutica preventiva ^{13,48,31}. Els resultats del present estudi mostren que la presència de MRC en estadi 3 sense dany renal no incrementa el risc de incidència de malaltia cardiovascular en població general de baix risc cardiovascular. En canvi la presència de dany renal identificat com albuminúria > 20 mg/L i els estadis 4 i 5 de malaltia renal s'associen a un increment de risc de morbiditat cardiovascular i mortalitat per totes les causes. Aquestes troballes no donen suport a la recomanació de considerar directament pacients d'alt risc als individus amb un FG entre 30-59 ml/min/1,73m² sense proteïnúria.

La mostra de l'estudi presenta una distribució dels factors de risc cardiovasculars semblant al que està descrit a la literatura tot i que en general amb valors una mica més alts, això pot ser degut a que el nostre estudi està fet amb població general atesa a l'atenció primària ⁶⁰. Tot i la diversitat en la metodologia i la variabilitat geogràfica en els estudis de factors de risc cardiovascular ^{61,62}, les prevalences observades en EMMA coincideixen amb les prevalences d'hipertensió arterial ^{61,63,64}, d'obesitat ^{61,65,66}, d'hipercolesterolèmia ^{67,65} i de consum de tabac ^{61,68} publicats al nostre país.

Les mitjanes de FG calculats tant amb MDRD com amb CKD-EPI, dels valors de creatinina i dels valors d'albuminúria se situen en els valors normals cosa

que és d'esperar ja que es tracta de població general atesa a l'atenció primària sense malaltia cardiovascular.

La prevalença de MRC definida com a FG menor de 60 ml/min/1,73m² va ser del 16% amb MDRD i del 13,3% amb CKD-EPI. Això contrasta amb els resultats de l'estudi EPIRCE sobre la prevalença de la malaltia renal crònica a l'estat Espanyol ³³ on la prevalença global de FG menor a 60ml/min/1,73m² va ser del 6,8%. Aquest estudi però, que es va fer amb població general espanyola de més de 20 anys, mostra una gran variabilitat de prevalença de MRC segons l'edat, de manera que a la franja d'edat de 40-64 anys la prevalença va ser del 3,3% i a la franja de més de 64 anys va ser del 21,4%.

Quan calculem el FG amb la nova fórmula CKD-EPI s'observen diferències respecte els resultats amb la fórmula MDRD. D'acord amb la literatura existent ^{69,70}, la fórmula CKD-EPI en el nostre estudi aconsegueix classificar millor els individus en els valors més alts del FG, una part dels individus classificats a l'estadi 3 de la MRC amb la MDRD són classificats a l'estadi 2 amb la CKD-EPI especialment dones.

Durant el temps de seguiment, les taxes d'esdeveniments cardiovasculars han estat baixes d'acord amb el que s'espera d'una població del sud d'Europa i Mediterrània i comparat amb altres països ⁷¹. L'esdeveniment d'interès més freqüent és l'IAM no fatal que és més freqüent en homes que en dones seguit de l'angor que també és més freqüent en homes que en dones. En general tots els esdeveniments d'interès són més freqüents en homes que en dones

presentant diferències estadísticament significatives l'IAM fatal, l'IAM no fatal, l'angor, l'AVC no fatal i l'AP. Aquestes dades són comparables amb els estudis realitzats al nostre entorn ^{72,73}.

L'albuminúria s'associa significativament tant als esdeveniments coronaris, com al total dels esdeveniments cardiovasculars com amb la mortalitat per totes les causes. En relació amb altres estudis l'associació amb l'aparició d'esdeveniments coronaris (*Hazard Ratio*: 1,33 IC95%: (1,09-1,61) és una mica inferior al descrit per Di Angelantonio et al ⁷⁴ on amb presència de proteïnúria i amb FG 60-89 ml/min/1,73m² obté un *Hazard Ratio*: 1,94 IC95%: 1,49-2,54) i amb FG major de 90 ml/min/1,73m² obté un *Hazard Ratio*: 1,77 IC95%: 1,66-2,69). Aquesta diferència podria ser explicada perquè en aquest estudi es va mesurar la proteïnúria amb tira reactiva. Pel que fa a l'associació amb tots els esdeveniments cardiovasculars (*Hazard Ratio*: 1,43. IC95%: (1,24-1,64)) els resultats són semblants tot i que una mica superiors als de l'estudi de Foster et al ⁴², on obté associació no significativa en el grup que presenta microalbuminúria sense disminució de FG amb un (*Hazard Ratio*: 1,2 IC95%: (0,8-1,8)) en aquest cas, a diferència del nostre estudi, es va utilitzar el quocient albúmina creatinina per mesurar la presència d'albuminúria. Pel que fa a la mortalitat global el nivell de risc és comparable amb els estudis previs ⁴⁶. Aquests resultats suggereixen d'acord amb la literatura que la presència d'albuminúria patològica és un element important per la prevenció cardiovascular, però caldria homogeneïtzar el seu sistema de mesura.

Existeix un increment de risc de mortalitat per totes les causes amb FG baixos que va incrementant a mesura que el FG va disminuint. Aquest increment de risc és significatiu a partir de 60 ml/min/1,73 m² quan calculem el FG amb la fórmula MDRD i a partir de 30 ml/min/1,73 m² quan el calculem amb la fórmula CKD-EPI i són comparables amb l'estudi de Di Angelantonio et al ⁷⁴. També s'observa un increment de risc amb valors de FG majors de 90 ml/min/1,73 m². Aquesta distribució en forma d'U del risc de mortalitat global en funció del filtrat glomerular ja ha estat descrita anteriorment i s'havia atribuït a la dificultat que té la fórmula MDRD per estimar el FG quan els seus valors estan per sobre de 60 ml/min/1,73 m² ^{46,75}. El nostre estudi mostra que aquest increment de risc amb valors de FG >90 ml/min/1,73 m² és menor i no significatiu al utilitzar la fórmula CKD-EPI i això es pot explicar pel millor poder d'estimació del FG que s'atribueix a aquesta fórmula quan els valors estan per sobre de 60 ml/min/1,73 m² ^{21,69}.

Pel que fa als esdeveniments cardiovasculars, tant si el FG és calculat amb les fórmules MDRD com amb la CKD-EPI, existeix un increment de risc estadísticament significatiu de patir esdeveniments coronaris o qualsevol esdeveniment cardiovascular a partir de FG<30 ml/min/1,73 m². Si analitzem per subgrups, quan el FG està entre 15 i 29 ml/min/1,73 m² existeix un increment de risc constant per esdeveniments coronaris i esdeveniments cardiovasculars en general tant si es calcula utilitzant la fórmula MDRD com la CKD-EPI, però sense significació estadística, cosa que podria suggerir una manca de potència de l'estudi per estimar el risc en aquest estadi de la MRC.

Quan el FG és inferior a 15 ml/min/1,73 m² la associació presenta significació estadística.

Així doncs, mentre prèviament s'havia descrit un augment de risc de patir esdeveniments cardiovasculars amb FG per sota de 60 ml/min/1,73m² ^{37,38,39,40,74,41,76}, els resultats del nostre estudi mostren un augment de risc de patir esdeveniments cardiovasculars només amb FG menors de 30 ml/min/1,73m² o estadi 4 de la MRC. Això es podria explicar perquè alguns d'aquests estudis fets anteriorment inclouen individus amb malaltia cardiovascular a la seva mostra i també perquè a la majoria s'ha fet en poblacions amb prevalences de malaltia cardiovascular altes.

Un estudi fet amb població mediterrània d'Itàlia ⁷⁷ s'analitza la població sense malaltia cardiovascular prèvia trobant un increment de risc per esdeveniments cardiovasculars amb presència de MRC definida per la presència conjunta de FG < de 60 ml/min/1,73m² i albuminúria sense analitzar el risc en els diferents estadis de MRC. Pel que aquest augment de risc podria ser degut a expenses tant de la proteïnúria com dels valors més baixos de FG sense poder discriminar què passa amb els valors de FG alts sense albuminúria. En canvi, un estudi fet amb població hipertensa a la regió de Barcelona ⁴⁷ no troba associació entre FG i risc augmentat de patir esdeveniments cardiovasculars.

El fet que el risc de mortalitat per totes les causes del FG es correspongui amb la literatura existent ⁷⁴ dona validesa als resultats obtinguts amb el risc d'esdeveniments cardiovasculars tant coronaris com en general.

Així doncs, el nostre estudi mostra per primera vegada quina és l'associació entre MRC i malaltia cardiovascular en població general d'una zona amb baixa incidència de malaltia cardiovascular. Destaca que aquesta associació, a diferència del que s'ha descrit anteriorment, en aquesta població de l'àrea Mediterrània, no és tant evident i sembla existir amb presència d'albuminúria $>20\text{mg/L}$ i pels valors de $\text{FG} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (estadi 4 de la MRC).

Aquestes troballes tenen una gran rellevància ja que les guies actuals tant internacionals com nacionals ^{13,12,48}, basant-se amb els estudis previs que mostren una forta associació entre la MRC i la malaltia cardiovascular, consideren que els pacients amb MRC, fins i tot en els estadis més inicials, s'han de considerar com a pacients d'alt risc cardiovascular i conseqüentment cal manejar aquesta situació amb mesures preventives agressives semblants a les que s'utilitzen en prevenció cardiovascular secundària. Així doncs, els nostres resultats posen en dubte la idoneïtat d'aquestes recomanacions en una població com la nostra, especialment en els estadis inicials de la MRC definida per un $\text{FG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. En canvi la presència d'albuminúria patològica sembla estar associada a malaltia cardiovascular a la nostra població d'acord amb els estudis fets en altres poblacions cosa que suggereix que caldria que fos una variable més consistent per la valoració del risc cardiovascular.

8 CONCLUSIONS

- La presència d'albuminúria superior a 20mg/L s'associa a un increment de risc de patir esdeveniments coronaris, esdeveniments cardiovasculars en general i de mortalitat per totes les causes a la població general Mediterrània.
- Existeix un increment de risc de mortalitat per totes les causes amb FG baixos que va incrementant a mesura que el FG va disminuint. Aquest increment de risc és significatiu a partir de 60 ml/min/1,73 m² quan calculem el FG amb la fórmula MDRD i a partir de 30 ml/min/1,73 m² quan el calculem amb la fórmula CKD-EPI. Només existeix un increment de risc de patir esdeveniments cardiovasculars quan el FG és inferior a 30 ml/min/1,73 m² en població general Mediterrània, sent significatiu a partir de FG<15 ml/min/1,73 m² .

9 BIBLIOGRAFIA

1. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. *World Health Organization*. Geneva; 2011.
2. Estrategia en cardiopatía isquémica del Sistema Nacional de Salud 2006. http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cancer-cardiopatia/CARDIOPATIA/opsc_est20.pdf. Accedit gener 5, 2012.
3. Regidor E., Gutiérrez-Fisac J.L., Alfaro M. Patrón de mortalidad en España, 2008. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2011. http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/Patrones_de_Mortalidad_en_Espana_2008.pdf. Accedit gener 3, 2012.
4. Masiá R, Pena A, Marrugat J, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(11):707–715.
5. Estrategia en cardiopatía isquémica del Sistema Nacional de Salud 2006. http://www.mspsi.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/cardiopatia_isquemica/Estrategia_Cardiopatia_Isquemica.pdf. Accedit gener 5, 2012.
6. Gènova-Maleras R, Catalá-López F, de Larrea-Baz NF, Álvarez-Martín E, Morant-Ginestar C. The burden of premature mortality in Spain using standard expected years of life lost: a population-based study. *BMC Public Health*. 2011;11:787.

7. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.* 2007;28(19):2375–2414.
8. Marrugat J, Subirana I, Comín E, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61(1):40–47.
9. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch. Intern. Med.* 2006;166(13):1368–1373.
10. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1–266.
11. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney Dis.* 1999;33(5):1004–1010.
12. Marín R. [Kidney and cardiovascular disease]. *Nefrologia.* 2004;24 Suppl(6):17–20.
13. Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, et al. [SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease]. *Nefrologia.* 2008;28(3):273–282.

14. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Kidney Dis.* 2003;41(1):1–12.
15. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann. Intern. Med.* 2003;139(2):137–147.
16. de Francisco ALM, Fernández Fresnedo G. [Latecoming to dialysis as a consequence of unidentified renal insufficiency]. *Nefrologia.* 2002;22(2):95–97.
17. Levinsky NG. Specialist evaluation in chronic kidney disease: too little, too late. *Ann. Intern. Med.* 2002;137(6):542–543.
18. Obrador GT, Arora P, Kausz AT, et al. Level of renal function at the initiation of dialysis in the U.S. end-stage renal disease population. *Kidney Int.* 1999;56(6):2227–2235.
19. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31–41.
20. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. 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(6):461–470.
21. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 2009;150(9):604–612.

22. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin. Chem.* 1992;38(10):1933–1953.
23. Mitch WE, Collier VU, Walser M. Creatinine metabolism in chronic renal failure. *Clin. Sci.* 1980;58(4):327–335.
24. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int.* 1990;38(1):167–184.
25. Walser M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1998;32(1):23–31.
26. Walser M, Drew HH, LaFrance ND. Creatinine measurements often yielded false estimates of progression in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1988;34(3):412–418.
27. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(20):2049–2060.
28. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003;14(10):2573–2580.
29. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. 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(4):247–254.
30. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27 Suppl 1:S79–83.

31. Marín R, Goicoechea MA, Gorostidi M, et al. [Guidelines of the Spanish Society of Nephrology: the kidney and cardiovascular disease. Short version]. *Nefrologia*. 2006;26(1):31–44.
32. Zhang Q-L, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:117.
33. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia*. 2010;30(1):78–86.
34. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108(17):2154–2169.
35. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am. J. Kidney Dis*. 2000;35(4 Suppl 1):S117–131.
36. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am. J. Kidney Dis*. 1998;32(5):853–906.
37. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med*. 2004;351(13):1296–1305.

38. Brugts JJ, Knetsch AM, Mattace-Raso FUS, Hofman A, Witteman JCM. Renal function and risk of myocardial infarction in an elderly population: the Rotterdam Study. *Arch. Intern. Med.* 2005;165(22):2659–2665.
39. Meisinger C, Döring A, Löwel H. Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. *Eur. Heart J.* 2006;27(10):1245–1250.
40. Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, Gudnason V. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review. *PLoS Med.* 2007;4(9):e270.
41. Soveri I, Arnlöv J, Berglund L, et al. Kidney function and discrimination of cardiovascular risk in middle-aged men. *J. Intern. Med.* 2009;266(4):406–413.
42. Foster MC, Hwang S-J, Larson MG, et al. Cross-classification of microalbuminuria and reduced glomerular filtration rate: associations between cardiovascular disease risk factors and clinical outcomes. *Arch. Intern. Med.* 2007;167(13):1386–1392.
43. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA.* 2010;303(5):423–429.
44. Astor BC, Hallan SI, Miller ER, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am. J. Epidemiol.* 2008;167(10):1226–1234.

45. Färbon P, Wahlstrand B, Almgren P, et al. Interaction between renal function and microalbuminuria for cardiovascular risk in hypertension: the nordic diltiazem study. *Hypertension*. 2008;52(1):115–122.
46. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073–2081.
47. Tovillas-Morán FJ, Vilaplana-Cosculluela M, Dalfó-Pibernat A, et al. [Decreased glomerular filtration rate using the Cockcroft-Gault and MDRD formulas does not always predict cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive primary care patients]. *Nefrologia*. 2010;30(6):653–660.
48. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am. J. Kidney Dis*. 2003;41(4 Suppl 3):I–IV, S1–91.
49. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, 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(19):2560–2572.
50. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens*. 2003;21(6):1011–1053.
51. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in

adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, September 2008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51773/>.

52. Ramos R, Balló E, Marrugat J, et al. Validity for use in research on vascular diseases of the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA study. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(1):29–37.

53. Garcia-Gil M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, et al. Construction and validation of a scoring system for selection of high quality data in a Spanish population primary care database. *Inform Prim Care.* 2012.

54. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57(8):634–638.

55. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. 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(6):461–470.

56. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann. Intern. Med.* 2003;139(2):137–147.

57. Janssen KJM, Donders ART, Harrell FE Jr, et al. Missing covariate data in medical research: to impute is better than to ignore. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(7):721–727.

58. Stef van Buuren KG-O. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software*. 2011;45(3):1–67.
59. Terry Therneau, original Splus->R port by Thomas Lumley. survival: Survival analysis, including penalised likelihood. R package version 2.36-10. 2011. <http://CRAN.R-project.org/package=survival>.
60. Ramos R, Balló E, Marrugat J, et al. Validity for use in research on vascular diseases of the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA study. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(1):29–37.
61. Gabriel R, Alonso M, Segura A, et al. Prevalence, geographic distribution and geographic variability of major cardiovascular risk factors in Spain. Pooled analysis of data from population-based epidemiological studies: the ERICE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(10):1030–1040.
62. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. [Cardiovascular risk factors in Spanish population: metaanalysis of cross-sectional studies]. *Med Clin (Barc)*. 2005;124(16):606–612.
63. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289(18):2363–2369.
64. Segura Fragoso A, Rius Mery G. [Cardiovascular risk factors in a rural population of Castilla-La Mancha]. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52(8):577–588.

65. Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, et al. [Prevalence of dyslipidemia in outpatients of the Spanish health service: the HISPALIPID Study]. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(9):331–334.
66. Rigo Carratalá F, Frontera Juan G, Llobera Cànaves J, et al. [Prevalence of cardiovascular risk factors in the Balearic Islands (CORSAIB Study)]. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(12):1411–1419.
67. Baena Díez JM, del Val García JL, Tomàs Pelegrina J, et al. [Cardiovascular disease epidemiology and risk factors in primary care]. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(4):367–373.
68. Enquesta de Salut de Catalunya 2002, Barcelona, Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.
http://www20.gencat.cat/docs/salut/Home/EI%20Departament/Indicadors%20de%20salut/Enquestes/04_enquesta_salut_2002/introduccio/introesca2002.pdf.
69. Montañés Bermúdez R, Bover Sanjuán J, Oliver Samper A, Ballarín Castán JA, Gràcia García S. [Assessment of the new CKD-EPI equation to estimate the glomerular filtration rate]. *Nefrologia*. 2010;30(2):185–194.
70. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am. J. Kidney Dis*. 2010;55(4):648–659.
71. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project.

Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 1994;90(1):583–612.

72. Baena-Díez JM, Vidal-Solsona M, Byram AO, et al. The epidemiology of cardiovascular disease in primary care. the Zona Franca Cohort study in Barcelona, Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(11):1261–1269.

73. López-Pousa S, Vilalta J, Llinás J. [Incidence of cerebrovascular disease in Spain: a study in a rural area of Girona]. *Rev Neurol*. 1995;23(123):1074–1080.

74. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, et al. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ*. 2010;341:c4986.

75. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1341–1352.

76. Rifkin DE, Katz R, Chonchol M, et al. Albuminuria, impaired kidney function and cardiovascular outcomes or mortality in the elderly. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010;25(5):1560–1567.

77. Cirillo M, Lanti MP, Menotti 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(6):617–624.