

# La cistatina C aporta más información que otros parámetros de función renal en la estratificación del riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo

José M. García Acuña, Eva González-Babarro, Lilian Grigorian Shamaqian, Carlos Peña-Gil, Rafael Vidal Pérez, Ana M. López-Lago, Mario Gutiérrez Feijóo y José R. González-Juanatey

Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria. Departamento de Medicina. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

**Introducción y objetivos.** La cistatina C es una proteína con una concentración plasmática estable y eliminación exclusivamente renal. El objetivo del presente estudio es evaluar el valor pronóstico de la cistatina C en pacientes con síndrome coronario agudo.

**Métodos.** Estudiamos prospectivamente a 203 pacientes ingresados por síndrome coronario agudo. Se realizó una determinación analítica a las 24 h del ingreso que incluía creatinina, cistatina C, hemograma, colesterol total y fraccionado y marcadores de necrosis miocárdica. Se estimó la tasa de filtrado glomerular mediante la ecuación MDRD. Se compararon dos grupos según las concentraciones séricas de cistatina C ( $> 0,95$  y  $< 0,95$  mg/l). Se llevó a cabo un seguimiento medio de 151 días.

**Resultados.** Noventa (44,3%) pacientes tenían cistatina C  $\leq 0,95$  mg/l y 113 (55,7%),  $> 0,95$  mg/l. Aquellos con cistatina C  $> 0,95$  mg/l presentaron peor evolución hospitalaria con más insuficiencia cardíaca (el 51,3 frente al 13,3%;  $p = 0,001$ ), mayor mortalidad hospitalaria (el 17,6 frente al 3,3%;  $p = 0,001$ ) y durante el seguimiento (el 22 frente al 5,6%;  $p = 0,001$ ). En un modelo multivariable ajustado por edad, fracción de eyección, troponina I y proteína C reactiva ultrasensible, la cistatina C demostró ser el predictor independiente más potente de complicaciones cardiovasculares (RR = 1,91; intervalo de confianza del 95%, 1,03-3,53). Los pacientes con cistatina C  $> 0,95$  y tasa de filtración  $> 60$  ml/1,73 m<sup>2</sup> presentaron mayor mortalidad hospitalaria (el 10,2 frente al 3,9%;  $p = 0,001$ ).

**Conclusiones.** La determinación de cistatina C en el síndrome coronario agudo de alto riesgo podría ser un buen elemento clínico en la estratificación de su riesgo durante la hospitalización, en particular en pacientes con filtrado glomerular normal.

**Palabras clave:** Cistatina C. Síndrome coronario agudo. Insuficiencia cardíaca. Proteína C reactiva.

Correspondencia: Dr. J.M. García Acuña.  
Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria.  
Travesía da Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña.  
España.  
Correo electrónico: jose.maria.garcia.acuna@sergas.es

Recibido el 14 de abril de 2008.

Aceptado para su publicación el 10 de febrero de 2009.

## Cystatin C Provides More Information Than Other Renal Function Parameters for Stratifying Risk in Patients With Acute Coronary Syndrome

**Introduction and objectives.** The protein cystatin C has a stable plasma concentration and is eliminated exclusively by the kidneys. The aim of this study was to determine the prognostic value of cystatin C in patients with acute coronary syndrome (ACS).

**Methods.** The prospective study included 203 hospitalized ACS patients. Clinical evaluation during the first 24 hours of hospitalization included a hemogram and measurement of creatinine, cystatin C, total and fractionated cholesterol and markers of myocardial necrosis. The glomerular filtration rate (GFR) was estimated using the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) equation. A comparison was made between two groups of patients divided according to a serum cystatin-C level above or below 0.95 mg/L. The mean follow-up period was 151 days.

**Results.** In total, 90 patients (44.3%) had a cystatin-C level  $\leq 0.95$  mg/L and 113 (55.7%) had a level  $> 0.95$  mg/L. Those with a cystatin-C level  $> 0.95$  mg/L had poorer in-hospital outcomes, including more frequent heart failure (51.3% vs. 13.3%;  $P = .001$ ) and higher in-hospital mortality (17.6% vs. 3.3%;  $P = .001$ ), as well as higher mortality throughout follow-up (22.0% vs. 5.6%;  $P = .001$ ). Multivariate analysis adjusted for age, ejection fraction and troponin-I and high-sensitivity C-reactive protein concentrations showed that cystatin C was the most powerful independent predictor of a cardiovascular event (relative risk=1.91; 95% confidence interval, 1.03-3.53). Patients with a GFR  $> 60$  mL/1.73 m<sup>2</sup> and a cystatin-C level  $> 0.95$  mg/L had higher in-hospital mortality (10.2% vs. 3.9%;  $P = .001$ ).

**Conclusions.** Measurement of cystatin C in high-risk ACS patients may be clinically useful for risk stratification during hospitalization, particularly in those with a normal GFR.

**Key words:** Cystatin C. Acute coronary syndrome. Heart failure. C-reactive protein.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.  
SCA: síndrome coronario agudo.  
TpI: troponina I.

## INTRODUCCIÓN

La investigación clínica y básica llevada a cabo en los últimos años establece una relación directa y bidireccional entre la enfermedad renal crónica y la enfermedad cardiovascular<sup>1,2</sup>.

En la práctica clínica diaria, las concentraciones séricas de creatinina y las estimaciones del filtrado glomerular mediante las ecuaciones de Cockcroft-Gault<sup>3</sup> y Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)<sup>4</sup> son los métodos habitualmente empleados para la estimación de la función renal. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de creatinina se ven influidas por múltiples factores, como edad, sexo, masa muscular, actividad física, dieta y fármacos, entre otros<sup>5</sup>.

La cistatina C es una proteína inhibidora de la cisteinproteasa, producida por todas las células nucleadas con una tasa de síntesis muy estable. Su bajo peso molecular y su alto punto isoeléctrico permiten que se elimine casi exclusivamente por filtración glomerular. Su concentración no se influye por la edad, el sexo o la ingesta de proteínas y presenta una mayor sensibilidad a pequeños cambios en el filtrado glomerular. Son todas estas características lo que ha identificado a su concentración plasmática como uno de los mejores marcadores del filtrado glomerular<sup>6-9</sup>. Recientemente han surgido diversas publicaciones en las que se observa una asociación entre valores elevados de cistatina C y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria. En la actualidad se desconoce si dicha relación se debe a que la cistatina C es mejor marcador de función renal que la creatinina sérica o a que existen factores independientes del filtrado glomerular que afectan a las concentraciones de dicha proteína y están además relacionados con riesgo cardiovascular<sup>10</sup>.

Presentamos un estudio cuyo objetivo es evaluar el valor pronóstico de la concentración plasmática de cistatina C en pacientes hospitalizados con síndrome coronario agudo (SCA) de alto riesgo, y estudiar su relación con los otros marcadores de función renal y de inflamación.

## MÉTODOS

Presentamos un estudio prospectivo y observacional realizado entre mayo de 2006 y julio de 2007.

Se incluyó a un total de 203 pacientes mayores de 18 años que ingresaron de forma consecutiva en la unidad de cuidados coronarios de nuestro centro con el diagnóstico de SCA de alto riesgo.

Los criterios diagnósticos de SCA de alto riesgo incluían al menos dos de los siguientes: dolor de características isquémicas, alteraciones electrocardiográficas compatibles con isquemia y/o elevación de marcadores de necrosis miocárdica. El tratamiento y la realización de pruebas complementarias se basaron en el juicio clínico del cardiólogo que atendía al paciente durante su hospitalización. En la mayoría de los pacientes se realizó una estrategia invasiva con coronariografía urgente (infarto de miocardio con elevación segmento ST o con bloqueo de rama izquierda) o coronariografía programada precoz durante las primeras 24-72 h del ingreso.

## Características clínicas

En cada paciente se recogieron de la historia clínica los datos demográficos, la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipemia y tabaquismo), así como los antecedentes de enfermedad vascular conocidos (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica y/o tratamiento de revascularización miocárdica previa). El tipo de SCA, la clase Killip en el momento de su ingreso, las cifras de presión arterial sistólica y diastólica, la presión de pulso (estimada como la diferencia entre la presión arterial sistólica y la diastólica) y la frecuencia cardíaca fueron las demás variables clínicas estudiadas.

En todos los pacientes se realizó una ecocardiografía en la que se estimó la fracción de eyección ventricular izquierda mediante el método de Simpson en una aproximación de cuatro cámaras, se estimó la media de tres determinaciones en pacientes en ritmo sinusal y de cinco en fibrilación auricular.

En el 95% de los pacientes se realizó una coronariografía y se evaluó la severidad de las lesiones coronarias mediante un *score* basado en el número de arterias coronarias epicárdicas afectadas.

## Datos analíticos

Se registraron los valores de la hemoglobina, hematocrito, leucocitos, glucemia y creatinina basal en la primera analítica realizada en nuestro centro en el momento del ingreso. Se determinaron las concentraciones de colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), glucemia, proteína C reactiva de alta sensibilidad y cistatina C en las primeras 24 h junto con el valor máximo de troponina I (TpI).

La cuantificación de cistatina C se ha realizado mediante inmunoanálisis homogéneo automatizado en un nefelómetro BN ProSpec de Dade-Behring. En dicho análisis se emplea como reactivo partículas de poliestireno revestidas con anticuerpos frente a la proteína, que se aglutinan al mezclarse con muestras que contienen cistatina C y dispersan la luz con una intensidad proporcional a la concentración del analito. Con el método nefelométrico utilizado, el intervalo de referencia para la concentración de cistatina C en suero de adultos es de 0,51-0,95 mg/l. La concentración de proteína C ultrasensible se ha determinado también mediante inmunoanálisis. Se obtuvo una estimación de la tasa de filtrado glomerular mediante la ecuación MDRD.

### Episodios analizados

Las complicaciones cardiovasculares que se analizaron fueron la mortalidad hospitalaria, la mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento, el desarrollo de un nuevo infarto de miocardio definido como dolor torácico o equivalente anginoso con cambios en el ECG o elevación de marcadores de necrosis que sucediera después de las primeras 24 h del ingreso (se excluyó a los pacientes con elevaciones de marcadores después del intervencionismo coronario) y la aparición de insuficiencia cardíaca tanto al ingreso hospitalario como durante el seguimiento.

### Seguimiento clínico

Se realizó un seguimiento medio de  $186 \pm 110$  (mediana, 156) días, durante el cual se registraron todos los eventos clínicos que sufrieron los pacientes. Se llevó a cabo por vía telefónica, en las consultas externas y por revisión de la historia clínica del hospital.

### Análisis estadístico

Toda la información fue recogida de forma prospectiva en una base de datos Microsoft Office Access 2003 SP2. El análisis estadístico se ha realizado con el programa estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 12.0. Las variables categóricas o dicotómicas se expresan como valor absoluto y porcentajes y se compararon con el test de  $\chi^2$  de Pearson. Las variables continuas con distribución normal se describen como media  $\pm$  desviación estándar, empleando el test de la t de Student para la comparación entre grupos. Las que no presentaban una distribución gaussiana se han comparado con el test de la U de Mann-Whitney.

Mediante el coeficiente de correlación de Spearman se ha evaluado la correlación entre concentraciones de cistatina C y de proteína C reactiva ultrasensible y tasa de filtrado glomerular. Se realizó un análisis de regresión logística para valorar el papel independiente de factores clínicos y de laboratorio con respecto a la cistatina C para predecir el desarrollo de complicaciones cardiovasculares durante la hospitalización, incluyendo las variables significativas en el análisis univariable. Se presentan las *odds ratio* (OR) ajustadas y su intervalo de confianza (IC) del 95%.

Se construyeron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier durante el seguimiento, y se compararon mediante el *log-rank test*.

Se han categorizado algunas variables cuantitativas como el filtrado glomerular en tres intervalos ( $> 90$ ,  $90-60$ ,  $< 60$  ml/min), el número de arterias afectadas en la coronariografía y la fracción de eyección ( $> 55$  y  $< 55\%$ ) para hacer un análisis descriptivo de la población estudiada. Se categorizó la cistatina C en dos grupos ( $>0,95$  y  $< 0,95$  mg/l) para hacer un análisis univariable.

Se han considerado estadísticamente significativos los valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Entre mayo de 2006 y julio de 2007 se incluyó a 203 pacientes ingresados con el diagnóstico de SCA de alto riesgo. La media de edad fue  $66,6 \pm 13,16$  años. El 62,1% de los pacientes ( $n = 126$ ) presentó un SCA sin elevación del segmento ST y el 37,9% ( $n = 77$ ), con elevación del segmento ST. Las características basales de la población se describen en la tabla 1.

La mediana de la cistatina C fue 1,01 (0,83-1,35) mg/l; la de la creatinina plasmática en la primera analítica realizada, 1 (0,9-1,3) mg/l; la de tasa de filtrado glomerular, 72,4 (49,12-93,73) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y la proteína C reactiva ultrasensible, 1,37 (0,46-5,02) mg/l. El 32,5% de los pacientes presentaban una tasa de filtrado glomerular  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el momento de ingreso y había 113 (55,7%) pacientes con cifras séricas de cistatina C  $> 0,95$  mg/l.

Los pacientes con cifras de cistatina C más altas presentaban peor perfil clínico y eran pacientes mayores, con alta prevalencia de hipertensión arterial, peor clase Killip en el momento del ingreso, mayor severidad de enfermedad coronaria en la coronariografía y cifras de creatinina plasmática y proteína C reactiva más elevadas (tabla 2).

No encontramos diferencias significativas entre los dos grupos de cistatina en cuanto a la realización de intervencionismo coronario; el resultado angiográfico final tuvo una tasa de éxito similar en ambos grupos, sin complicaciones significativas (el

**TABLA 1. Características basales de la población estudiada**

Edad (años)	66,6 ± 13,16
Varones	157 (77,3)
Hipertensión arterial	120 (59,1)
Diabetes mellitus	71 (35)
Hiperlipemia	108 (53,2)
Cardiopatía isquémica previa	65 (32)
Tabaquismo	106 (52,2)
SCASEST	126 (62,1)
IAMCEST	77 (37,9)
PAS al ingreso (mmHg)	134 ± 27
Frecuencia cardiaca (lat/min)	80 ± 25
Killip	
I	153 (75,3)
II	25 (12,3)
III	21 (10,3)
IV	4 (2)
Fracción de eyección	
> 55%	114 (56,2)
55-30%	81 (39,9)
< 30%	8 (3,9)
Coronariografía	191 (94,1)
Sin lesiones	8 (3,9)
Enfermedad de 1 vaso	66 (32,5)
Enfermedad de 2 vasos	43 (21,2)
Enfermedad de 3 vasos y/o tronco	74 (36,5)
TFG < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	66 (32,5)
TFG 60-90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	78 (38,4)
TFG > 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	59 (29,1)
Cirugía de revascularización miocárdica	23 (11,3)
Revascularización percutánea (ICP)	127 (62,6)
Tratamiento médico	50 (26,1)
Aspirina	181 (89,2)
Clopidogrel	146 (71,9)
Bloqueadores beta	133 (65,5)
IECA/ARA-II	125 (61,5)
Estatinas	172 (84,7)

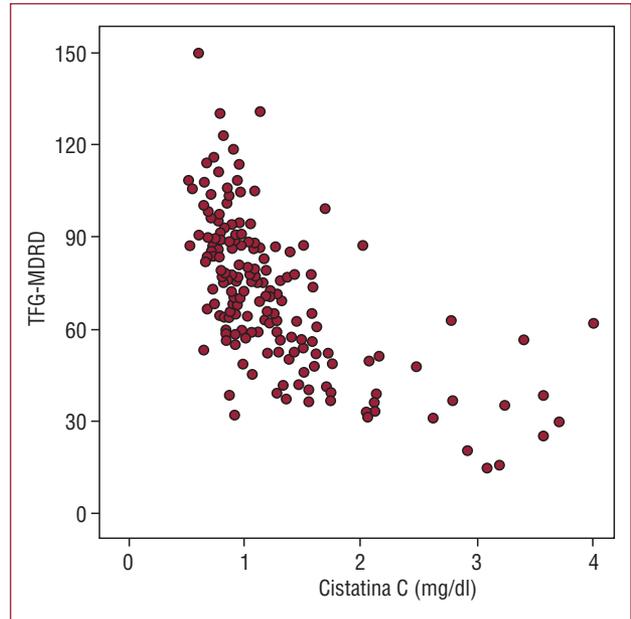
ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; PAS: presión arterial sistólica; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

3,27% en el grupo de cistatina C ≤ 0,95 y el 4,09% en el otro grupo). En el tratamiento farmacológico sólo observamos un empleo sensiblemente mayor de bloqueadores beta y aspirina en el grupo con cistatina C ≤ 0,95 (tabla 2).

Los valores séricos de cistatina C presentaban mayor correlación con la tasa de filtrado glomerular estimada ( $r = -0,655$ ;  $p = 0,001$ ) (fig. 1) que con la microalbuminuria ( $r = 0,302$ ;  $p = 0,01$ ) y una menor correlación con la proteína C reactiva ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,01$ ).

En el grupo de pacientes con valores de cistatina C > 0,95, el 6,5% presentaba un tasa de filtrado glomerular normal y el 46%, un tasa de filtrado



**Fig. 1.** Correlación entre la cistatina C y tasa de filtrado glomerular estimada mediante la fórmula MDRD (TFG-MDRD).

glomerular entre 60-90. Además, un 10% de los pacientes que presentaban disfunción renal con un filtrado < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tenían valores de cistatina C < 0,95. En nuestra muestra, el punto de corte seleccionado por nuestro laboratorio como límite superior de la normalidad de la cistatina C (0,95 mg/l) predice complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento con sensibilidad del 89% y especificidad del 80,26% (fig. 2). Se construyeron las curvas ROC para determinar la capacidad diagnóstica de la creatinina y la tasa de filtrado glomerular estimada mediante MDRD y la cistatina C e identificar al subgrupo de pacientes que iban a presentar complicaciones cardiovasculares. La cistatina C demostró que era la que presentaba ligeramente mayor área bajo la curva que la tasa de filtrado glomerular; la creatinina sérica fue el parámetro con menor área (fig. 2, tabla 3).

La estancia hospitalaria fue una mediana de 9 (6-19) días. Desde el ingreso hasta el final del seguimiento del estudio 56 (27,58%) pacientes de la muestra total desarrollaron insuficiencia cardiaca, la mayoría en el grupo que tenía valores de cistatina C elevados (45 [38,5%] pacientes). La mortalidad durante la fase hospitalaria fue significativamente mayor en el grupo con valores de cistatina C elevados (el 17,6 frente al 3,3%;  $p = 0,001$ ), diferencias que se mantuvieron durante el seguimiento (fig. 3, tabla 4).

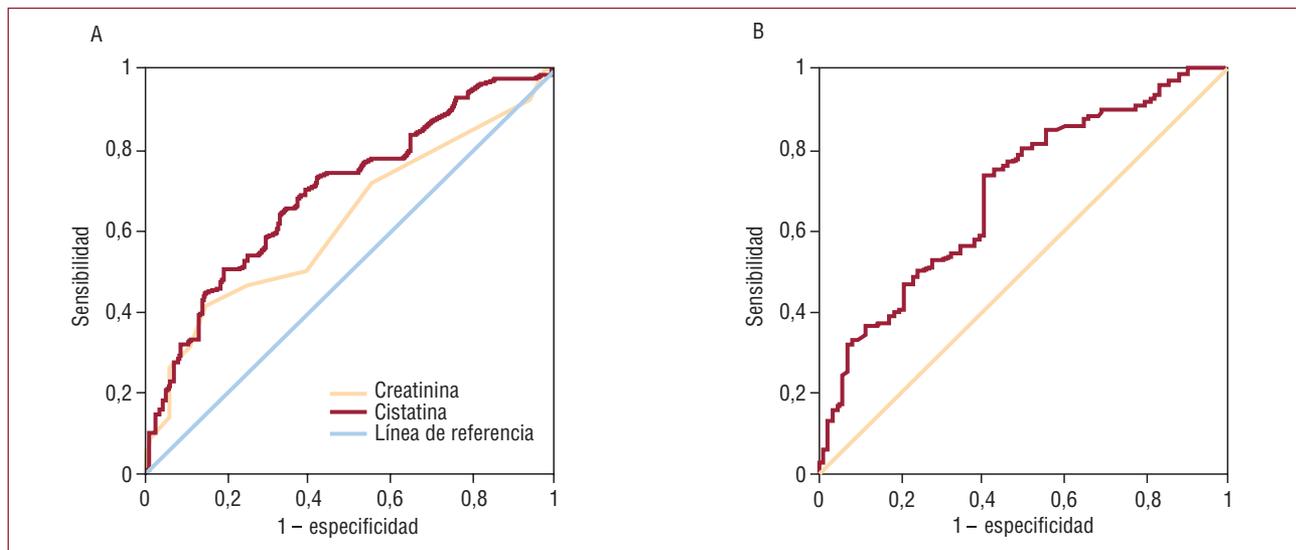
En el análisis univariable no se observó una asociación entre las complicaciones cardiovasculares y el tipo del SCA, hiperlipemia y concentración

**TABLA 2. Características basales de los pacientes según concentraciones de cistatina C**

	Cistatina ≤ 0,95 mg/l	Cistatina > 0,95 mg/l	p
Pacientes	90 (44,3)	113 (55,7)	
Edad (años)	59,21 ± 12,26	72,49 ± 10,69	0,002
Varones	75 (83,3)	82 (72,5)	0,069
Diabetes	29 (32,2)	43 (38,05)	0,385
HTA	38 (42,22)	79 (69,9)	0,001
Hiperlipemia	45 (50)	59 (52,2)	0,745
Antecedentes de cardiopatía isquémica	25 (27,7)	39 (34,5)	0,305
Tabaquismo	53 (28,8)	53 (46,9)	0,089
Creatinina (mg/dl)	0,9 (0,8-1,1)	1,2 (1-1,4)	0,01
Killip III-IV	7 (7,7)	18 (15,9)	0,001
FEVI (%)	56	51	0,01
Enfermedad de 3 vasos y/o tronco	27 (30)	47 (41,6)	0,009
Troponina I (ng/ml)	13,51 (3,6-72,5)	15,49 (3,4-39,3)	0,52
PCR-US (mg/l)	1,07 (0,3-2,2)	2,45 (0,5-9,3)	0,001
TFG < 60 ml/min	9 (10)	54 (47,8)	0,001
TFG 60-90 ml/min	45 (50)	52 (46)	0,1
TFG > 90	36 (40)	7 (6,2)	0,001
CRM	10 (11,1)	13 (11,5)	0,6
ICP	60 (66,7)	67 (59,3)	0,5
Aspirina	85 (94,4)	96 (85)	0,07
Clopidogrel	68 (75,6)	78 (69)	0,2
Bloqueadores beta	67 (74,4)	66 (58,4)	0,03
IECA/ARA-II	62 (68,8)	80 (70,7)	0,2
Estatinas	79 (87,8)	93 (82,3)	0,5

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CRM: cirugía de revascularización miocárdica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; PCR-US: proteína C reactiva ultrasensible; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Los datos expresan n (%) o mediana (intervalo).



**Fig. 2.** A: curva ROC de cistatina C, creatinina en relación con la aparición de complicaciones cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, infarto y muerte de origen cardiovascular). B: curva ROC de la tasa de filtrado glomerular estimada con MDRD en relación con la aparición de complicaciones cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, infarto y muerte de origen cardiovascular).

máxima de Tpl, y se encontró asociación con el resto de los factores de riesgo cardiovascular, número de vasos afectados, fracción de eyección, marcadores de función renal, cistatina C y proteína C reactiva ultrasensible.

Cuando se analizaron los resultados de los pacientes con tasa de filtrado glomerular > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, encontramos que los pacientes con cistatina C > 0,95 mg/l presentaban un tasa de complicaciones cardiovasculares significativamente

**TABLA 3. Estimación del área bajo la curva de los parámetros de función renal en la predicción de eventos cardiovasculares mayores**

	ABC	p	IC del 95%
Cistatina C	0,695	0,038	0,626-0,758
Creatinina	0,620	0,040	0,549-0,688
TFG-MDRD	0,685	0,037	0,615-0,748

ABC: área bajo curva; IC: intervalo de confianza; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; TFG-MDRD: tasa de filtrado glomerular estimada mediante método MDRD.

superior que los pacientes con tasa de filtrado glomerular > 60 y cistatina C < 0,95 (tabla 5). Los primeros, a pesar de tener una tasa de filtrado glomerular ligeramente reducida o normal, presentaban significativamente mayor porcentaje de eventos cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, infarto y muerte de origen cardiovascular) que aquellos con tasa de filtrado glomerular > 60 y cistatina C < 0,95 mg/l.

La estimación de la supervivencia libre de eventos (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y

muerte) tras un seguimiento medio de 186 días fue significativamente superior en el grupo de pacientes con cifras de cistatina  $\leq 0,95$  mg/l: el 75% frente al 44% ( $p = 0,02$ ) (fig. 4).

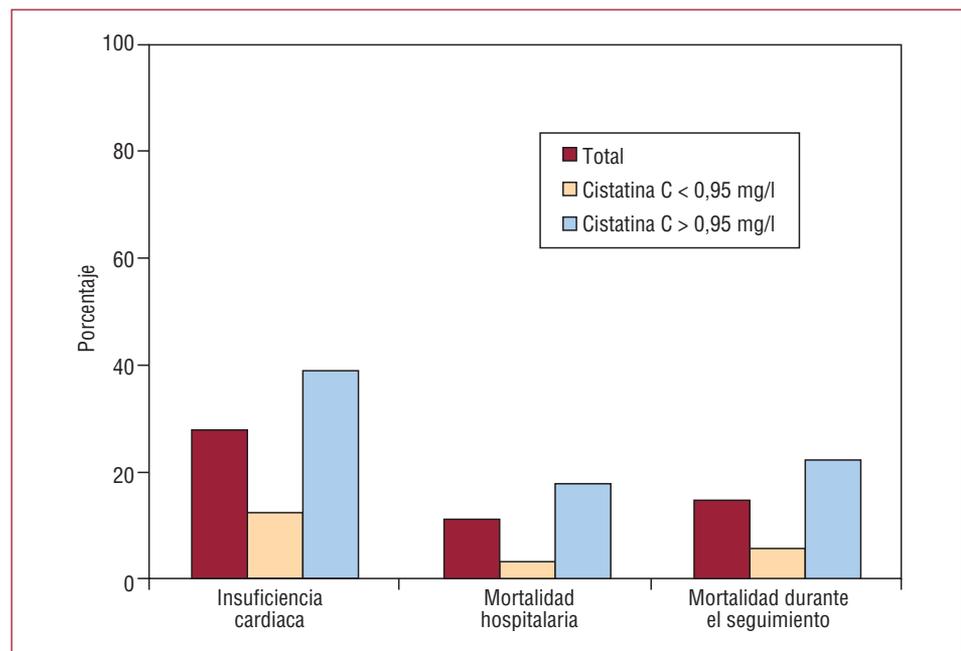
En el análisis multivariable (tabla 6) se encontraron como factores predictores independientes de complicaciones cardiovasculares durante la hospitalización la edad, la fracción de eyección y la cistatina C.

## DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio indican que los valores de cistatina C elevados predicen la aparición de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y/o muerte de origen cardiovascular durante la hospitalización de pacientes con SCA de alto riesgo, con independencia de otros factores de riesgo clásicos. Además, sus valores plasmáticos podrían presentar mayor capacidad que otros métodos de valoración de la función renal para estratificar a los pacientes de alto riesgo de complicaciones cardiovasculares durante la hospitalización. En nuestro trabajo hemos encontrado que los valores de cistatina C

**TABLA 4. Descripción de los eventos cardiovasculares según las concentraciones séricas de cistatina C**

	Cistatina $\leq 0,95$ mg/l, n (%)	Cistatina > 0,95 mg/l, n (%)	p
Pacientes	90 (44,3)	113 (55,7)	
Insuficiencia cardíaca	11 (12,8)	45 (38,5)	0,001
Infarto agudo de miocardio	7 (8)	9 (8)	0,6
Mortalidad hospitalaria	3 (3,3)	20 (17,6)	0,001
Mortalidad en el seguimiento	5 (5,6)	25 (22)	0,001

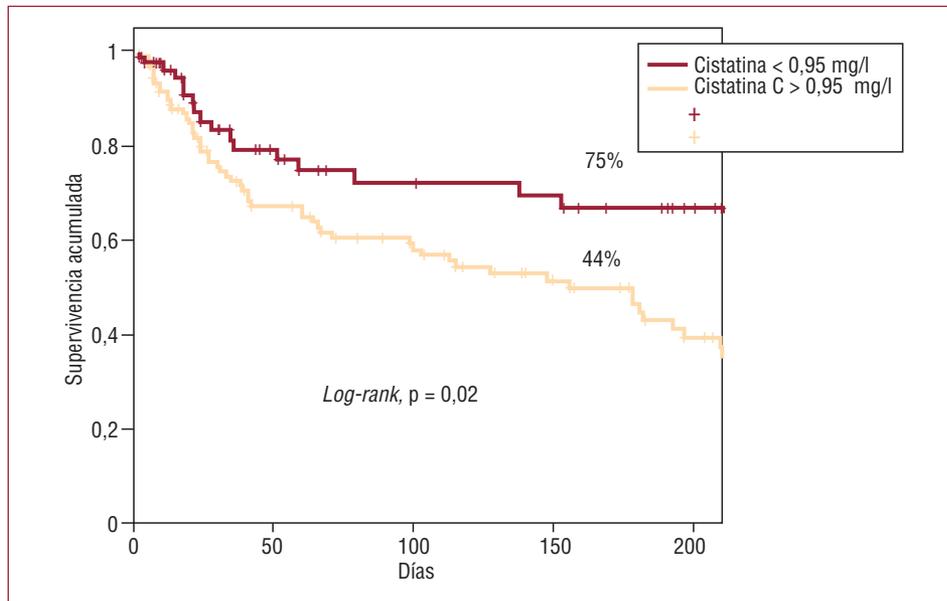


**Fig. 3.** Asociación entre cistatina C < 0,95 mg/l y > 0,95 mg/l y el desarrollo de eventos cardiovasculares durante el ingreso hospitalario.

**TABLA 5. Análisis comparativo de los eventos cardiovasculares según la determinación de la tasa de filtrado glomerular y la cistatina C**

	TFG ≥ 60 ml/min/m <sup>2</sup> y cistatina C ≤ 0,95 mg/l	TFG < 60 ml/min/m <sup>2</sup> y cistatina C ≤ 0,95 mg/l	TFG ≥ 60 ml/min/m <sup>2</sup> y cistatina C > 0,95 mg/l	TFG < 60 ml/min/m <sup>2</sup> y cistatina C > 0,95 mg/l	p
Pacientes	76 (37)	10 (5)	63 (31)	54 (27)	
Insuficiencia cardiaca	6 (7,5)	5 (50)	23 (39)	22 (40,7)	0,01
Mortalidad hospitalaria	3 (3,9)	0	6 (10,2)	14 (25,9)	0,01
Mortalidad seguimiento	3 (3,9)	0	10 (16,9)	17 (31,5)	0,001

TFG: tasa de filtrado glomerular.  
Los datos expresan n (%).



**Fig. 4.** Curvas de Kaplan-Meier de estimación de la probabilidad de supervivencia libre de eventos cardiovasculares mayores en función del valor de la cistatina C.

elevados se asocian a un peor pronóstico cardiovascular incluso en el grupo de pacientes con filtrado glomerular normal. En nuestro conocimiento, es la primera vez que se describe esta asociación, que

**TABLA 6. Análisis multivariable en relación con el desarrollo de eventos cardiovasculares mayores (insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, muerte de causa cardiovascular) empleando la cistatina C y la tasa de filtrado glomerular según método MDRD**

	OR (IC del 95%)	p
Con cistatina C		
Edad	1,05 (1,01-1,08)	0,002
Fracción de eyección	0,92 (0,90-0,96)	0,001
Cistatina C	1,91 (1,03-3,53)	0,03
PCR-US	1,04 (0,97-1,11)	0,18
Con TFG-MDRD		
Edad	1,04 (1,01-1,08)	0,005
Fracción de eyección	0,93 (0,90-0,96)	0,001
MDRD	0,98 (0,96-0,99)	0,04
PCR-US	1,05 (0,98-1,12)	0,15

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; PCR-US: proteína C reactiva ultrasensible; TFG-MDRD: tasa de filtrado glomerular estimada mediante ecuación MDRD.

pensamos que podría tener implicaciones en la estratificación del riesgo de este grupo de pacientes.

En los últimos años se han publicado diversos artículos que demuestran una estrecha asociación entre la disfunción renal y las complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento de pacientes con cardiopatía isquémica aguda y crónica y otras formas de presentación clínica de la enfermedad cardiovascular, en particular insuficiencia cardiaca<sup>1,10-12</sup>. La reducción de la tasa de filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min incrementa de manera significativa el riesgo de muerte, infarto de miocardio e ictus tanto en individuos sin enfermedad cardiovascular previa como en aquellos con enfermedades cardiovasculares<sup>13</sup>. En concreto, en pacientes con SCA se ha descrito tanto en el grupo con elevación del segmento ST como en el grupo sin ella<sup>10,13-15</sup>. En el estudio VALIANT<sup>16</sup> (pacientes con disfunción ventricular e insuficiencia cardiaca después de un infarto de miocardio con elevación del segmento ST), el deterioro de la función renal (valorada mediante la tasa de filtrado glomerular) se asociaba con un incremento de la mortalidad y de las complicaciones cardiovasculares durante el

seguimiento. Resultados similares se describieron para los grupos de pacientes incluidos en los estudios SAVE (disfunción ventricular postinfarto), HOPE (pacientes con alto riesgo cardiovascular, la mayoría con cardiopatía isquémica crónica) y PEACE (pacientes con cardiopatía isquémica crónica). En dichos estudios la relación entre la disfunción renal y el pronóstico se observó tanto para cifras de filtrado glomerular reducidas como para la excreción urinaria de albúmina<sup>16-19</sup>.

Como ya hemos mencionado, se ha descrito una relación bidireccional directa entre disfunción renal y enfermedad cardiovascular. La insuficiencia renal crónica favorece la aparición de hipertensión arterial y dislipemia; promueve la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona que, junto con el incremento de mediadores de la inflamación, parece contribuir a mayor producción de radicales libres que intervienen en el proceso aterosclerótico y el daño cardiovascular. Por otro lado, las alteraciones del metabolismo mineral (aumento de los promotores y disminución de los inhibidores de la calcificación) favorecen los depósitos vasculares de calcio en el árbol coronario<sup>20,21</sup>. Finalmente, se ha descrito una menor utilización de intervenciones terapéuticas de reconocido beneficio clínico y pronóstico en los pacientes con disfunción renal; en concreto, en pacientes con SCA un tratamiento menos agresivo con mayor retraso en el intervencionismo coronario y menor prescripción de IIb/IIIa, bloqueadores del eje renina-angiotensina-aldosterona, bloqueadores beta, estatinas y antiagregantes plaquetarios, que podrían contribuir al peor pronóstico descrito en este grupo de pacientes<sup>22</sup>.

De forma habitual, en la práctica clínica diaria la valoración de la función renal se realiza a través de las determinaciones séricas de creatinina y de la estimación del filtrado glomerular mediante las fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD. Ambas estimaciones presentan numerosas limitaciones, muchas de ellas derivadas de los factores que afectan a la producción de creatinina, como la edad, el sexo femenino, las características raciales, la dieta y el curso de enfermedades crónicas.

Recientemente se han evaluado ambas ecuaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca comparadas con un marcador pronóstico como el NT-proBNP. Este marcador presenta una información pronóstica superior a la estimación de la función renal mediante la fórmula de MDRD<sup>23</sup>.

Las características moleculares y metabólicas de la cistatina C explican que su concentración plasmática pueda emplearse como un buen marcador biológico para la estimación de la función renal que permite detectar pequeñas alteraciones de la función renal con una mayor sensibilidad que los parámetros habituales<sup>24</sup>. Este hecho podría justificar

que, en el grupo de pacientes con concentraciones séricas de cistatina C por encima del límite superior de la normalidad, el 15% presentase una tasa de filtrado glomerular normal; su determinación puede ser útil para identificar un estado preclínico de la enfermedad renal<sup>6</sup>.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio coinciden en cierta medida con los publicados, en los que se indica que la cistatina C es predictor independiente de complicaciones cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria<sup>25-27</sup>. Nuestros datos pueden extender esta relación a los pacientes con tasa de filtrado glomerular normal. Jernberg et al<sup>26</sup> han llevado a cabo un estudio en el que se analiza la relación entre los valores plasmáticos de cistatina C y el pronóstico de un grupo de pacientes hospitalizados por SCA sin elevación del segmento ST, y observan una asociación significativa entre cifras de cistatina C y mortalidad. También se ha descrito que concentraciones elevadas de cistatina C se asocian a un riesgo aumentado de mortalidad, complicaciones cardiovasculares o incidencia de insuficiencia cardíaca en pacientes ambulatorios con enfermedad coronaria crónica<sup>24</sup>; en personas mayores sin enfermedad renal manifiesta, la cistatina C es un marcador de riesgo de muerte, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica<sup>6</sup>. En nuestro trabajo hemos visto que los pacientes con valores elevados de cistatina C presenta un peor perfil de riesgo; sin embargo, nos llama la atención un cifra relativamente baja de proteína C reactiva, que explicamos por la propia cinética de la proteína, que tiene un determinado espectro caracterizado porque su valor depende del momento de la extracción (el máximo incremento se alcanza a las 49 h del inicio de los síntomas, junto con valores más retrasados en el infarto agudo de miocardio con elevación del ST, que en nuestro trabajo se realizó en las primeras 24 h de su ingreso)<sup>28</sup>. Aunque las complicaciones cardiovasculares de los pacientes de nuestra muestra difieren de las publicadas en registros recientes<sup>29</sup>, ello puede deberse a la inclusión de pacientes con muy alto riesgo y mayor tasa de complicaciones. En el recientemente publicado registro MASCARA, sólo el 50% de los pacientes habían sido ingresados inicialmente en una UCC/UCI, mientras que nuestros pacientes procedían todos de una UCI cardiológica, lo que sin duda supone un sesgo de selección. A pesar de ello, el grupo de pacientes con cistatina C elevada identificaba a un grupo de pacientes con un significativo perfil de mayor riesgo y complicaciones cardiovasculares. Los resultados de nuestro estudio contribuyen a una mayor precisión en estas relaciones, ya que por primera vez se describe que los valores elevados de cistatina C en las primeras horas de ingreso por un SCA de alto riesgo son un predictor independiente

de la aparición de complicaciones cardiovasculares durante la hospitalización; además describimos que su asociación con el riesgo de complicaciones cardiovasculares es mejor que la de otros parámetros habituales de estimación de la función renal y se mantiene incluso en el grupo de pacientes con filtrado glomerular normal. En la actualidad no se conoce de forma precisa si esta capacidad de predecir un mayor riesgo de complicaciones se debe a que la cistatina C es un mejor marcador de función renal que otras medidas habituales (creatinina sérica y tasa de filtrado glomerular) o a que existen factores independientes del filtrado glomerular que afectan a la concentración de dicha proteína y que podrían estar relacionados de forma directa con el riesgo cardiovascular. En este sentido, se ha descrito una correlación positiva entre valores plasmáticos de proteína C reactiva y fibrinógeno con la presencia de concentraciones elevadas de cistatina C y la presencia de enfermedad cardiovascular<sup>30</sup>. En el estudio PRIME (Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction) se analiza la asociación entre cistatina C y desarrollo de IAM/muerte cardíaca y angina de pecho en pacientes libres de enfermedad coronaria. Tras ajuste por los factores de riesgo cardiovascular habituales, los valores plasmáticos de cistatina C se asocian de forma significativa con el desarrollo de la primera complicación de origen isquémico coronario. Para los autores del estudio, el descenso de la tasa de filtración glomerular no justificaría los mayores valores de cistatina C que presentan los casos respecto a los controles, por lo que proponen que la inflamación podría estar en el origen de la relación entre cistatina C y riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>31,32</sup>. En línea con estos datos, los resultados de nuestro estudio indican que existe una correlación positiva entre cistatina C y proteína C reactiva ultrasensible ( $r = 0,29$ ); ésta también es un predictor independiente de complicaciones cardiovasculares y aporta una nueva prueba que justifica la presencia de relaciones directas entre enfermedad renal, inflamación y enfermedad cardiovascular.

Entre las principales limitaciones del estudio presentado, debemos indicar que nuestros resultados se refieren únicamente a pacientes con SCA de alto riesgo hospitalizados en una unidad coronaria y en su mayoría tratados de forma agresiva con coronariografía precoz, aunque debe destacarse esta característica, ya que es escasa la información disponible en este grupo de población, en la que se ha llevado a cabo la determinación de cistatina C al ingreso. En la práctica totalidad de los estudios publicados no se indica el momento de su determinación, y al menos en los pacientes con SCA las concentraciones plasmáticas podrían estar influidas por la evolución del paciente y las intervenciones diagnósticas

y terapéuticas realizadas. La limitación de un corto seguimiento impide extender nuestras observaciones a medio-largo plazo, aunque nos ofrece una posibilidad para mejorar la estratificación del riesgo de los pacientes hospitalizados por SCA de alto riesgo, que sin duda, además de utilidad diagnóstica, podría orientar la terapéutica.

## CONCLUSIONES

La determinación de cistatina C en el momento de la hospitalización de pacientes con SCA de alto riesgo podría ser un buen elemento clínico en la estratificación del riesgo cardiovascular de los pacientes durante la hospitalización; su determinación complementaría la información aportada por otros métodos de valoración de la función renal y, además de sus implicaciones diagnósticas, podría ser de utilidad para identificar a un grupo de pacientes con mayor riesgo, en los que probablemente debería prestarse una especial atención al cumplimiento de las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Además la cistatina C podría aportar una importante información en la estratificación de los pacientes con SCA de alto riesgo y función renal conservada. Probablemente se necesitan otros estudios con un seguimiento más largo para poder definir de forma más precisa el papel de la cistatina C en el SCA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carda R, De Agustín JA, Manzano MC, García-Rubira JC, Fernández-Ortiz A, Vilacosta I, et al. Valor pronóstico intrahospitalario del filtrado glomerular en pacientes con síndrome coronario agudo y creatinina normal. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:714-9.
2. Shlipak MG, Simon JA, Grady D, Lin F, Wenger NK, Furger CD. Renal insufficiency and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:705-11.
3. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
4. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70.
5. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function —measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354:2473-83.
6. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LM, 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.
7. Singh D, Whooley MA, Ix JH, Ali S, Shlipak MG. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1087-92.
8. Christensson AG, Grubb AO, Nilsson JA, Norrgren K, Sterner G, Sundkvist G. Serum cystatin C advantageous compared with serum creatinine in the detection of mild but no severe diabetic nephropathy. *J Intern Med*. 2004;256:510-8.

9. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Eng J Med*. 2005;352:2049-60.
10. Fácila L, Núñez J, Bodí V, Sanchos J, Bertomeu-González V, Consuegra L, et al. Valor pronóstico de la creatinina sérica en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:209-16.
11. Gibson M, Pinto D, Murphy S, Morrow DA, Hobbach H-P, Wiviott SD, et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1535-43.
12. Grigorian L, Varela A, Pedreira M, Gómez I, Virgós A, González-Juanatey JR. La insuficiencia renal es un predictor independiente de la mortalidad en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca y se asocia con un peor perfil de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:99-108.
13. Mueller C, Neumann F-J, Perruchoud A, Buettner HJ. Renal function and long term mortality after unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction treated very early and predominantly with percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2004;90:902-7.
14. Wison S, Foo K, Cunningham J, Cooper J, Deane A, Knight C, et al. Renal function and risk stratification in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2003;91:1051-4.
15. Wiener DE, Tighiouart H, Amin MG. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1307-15.
16. Verma A, Anavekar NS, Meris A, Thune JJ, Arnold JM, Ghali JK, et al. The relationship between renal function and cardiac structure, function, and prognosis after myocardial infarction: the VALIANT Echo Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1238-45.
17. Jose P, Skali H, Anavekar N, Tomson C, Krumholz HM, Rouleau JL, et al. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2886-91.
18. Gerstein HC, Bosch J, Pogue J, Taylor DW, Zinman B, Yusuf S. Rationale and design of a large study to evaluate the renal and cardiovascular effects of an ACE inhibitor and vitamin E in high-risk patients with diabetes. The MICRO-HOPE Study. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal outcomes. *Heart Outcomes Prevention Evaluation*. *Diabetes Care*. 1996;9:1225-8.
19. Solomon SD, Rice MM, Jablonski K, Jose P, Domanski M, Sabatine M, et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation*. 2006;114:26-31.
20. Tokmakova MP, Skali H, Kenchaiah S, Braunwald E, Rouleau JL, Packer M, et al. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction. *Circulation*. 2004;110:3667-73.
21. Schiffrin W, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116:85-97.
22. Brugs JJ, Boersma E, Chonchol M, Deckers JW, Bertrand M, Remme WJ, et al. The cardioprotective effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril in patients with stable coronary artery disease are not modified by mild to moderate renal insufficiency: insights from the EUROPA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2148-55.
23. Gardner RS, Chong KS, O'Meara E, Jardine A, Ford I, McDonagh TA. Renal dysfunction, as measure by modification of diet in renal disease equations, and outcome with advance heart failure. *Eur Heart J*. 2007;28:3027-33.
24. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of Cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul study. *Circulation*. 2007;115:173-9.
25. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem*. 2005;51:321-7.
26. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST- elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2004;110:2342-8.
27. Chew JCS, Saleem M, Florkowski C, George PM. Cystatin C. A paradigm of evidence based laboratory medicine. *Clin Biochem Rev*. 2008;29:47-62.
28. Sánchez PL, Rodríguez MV, Villacorta E, Albarrán C, Cruz I, Moreiras JM, et al. Cinética de la proteína C reactiva en las distintas manifestaciones clínicas del síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:441-7.
29. Ferreira-González I, Permayr-Miralda C, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:803-16.
30. Loew M, Hoffmann MM, Koenig W, Brenner H, Rothenbacher D. Genotype and plasma concentration of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1470-4.
31. Luc G, Bard JM, Lesueur C, Arveiler D, Evans A, Amouyel P, et al. Plasma cystatin-C and development or coronary heart disease: the PRIME study. *Atherosclerosis*. 2006;185:375-80.
32. Levin A. Cystatin C, serum creatinine and estimates of kidney function: searching for better measures of kidney function and cardiovascular risk. *Ann Intern Med*. 2005;142:586-8.