

Inflamación en la enfermedad renal crónica avanzada: características clínicas asociadas y valor pronóstico

F. Caravaca, E. Sánchez-Casado

INFLAMMATION IN ADVANCED CHRONIC RENAL DISEASES: RELATED CLINICAL CHARACTERISTICS AND PROGNOSTIC VALUE

Summary. Introduction. Inflammation has been identified as an epidemiologically important risk factor for cardiovascular mortality in the general population, and it strongly predicts all-cause and cardiovascular mortality rates among the dialysis patient population. However, the role of inflammation as a determinant of mortality in patients with advanced chronic disease who have not yet initiated dialysis is less clear. Aims. To know the prevalence of an abnormal elevation of CRP, the clinical characteristics related with this elevation of CRP, as well as its prognostic value in chronic renal failure patients in the predialysis setting. Patients and methods. The study group consisted of 187 unselected patients (83 females, mean age 63 ± 16 years), with advanced chronic renal failure. Diabetic nephropathy was the most common etiology of renal failure (24%). Thirty-three percent of patients had cardiovascular disease, and 16% had antecedent of congestive heart failure. Inflammation of uncertain origin (INF) was defined as an increment of high-sensitive CRP > 5 mg/L in patients with no evidence of inflammatory or infectious disease. The best clinical characteristics related with INF were analyzed by logistic regression. The following variables were included: demographics, body mass index (BMI), comorbidity, blood pressure, renal function, treatment with statins, aspirin, ACE-inhibitors, EPO, and the main hematological and biochemical parameters. The best determinants of new cardiovascular events and all-cause mortality in the study group were analyzed by Cox regression. Results. Mean CRP levels was 10.21 ± 17.44 mg/l, and the prevalence of INF was 37%. The best clinical characteristics related with INF were: a previous history of congestive heart failure (odds ratio: 5.20), a previous history of cardiovascular diseases (OR: 3.16), BMI (OR: 1.09), serum albumin (OR: 0.42), and the diagnosis of diabetes mellitus (OR: 0.41). The sensibility and specificity of this model were 48% and 86%, respectively. The mean follow-up time per patient was 653 days. The best determinants of new cardiovascular events were: BMI (OR:1.11), a previous history of inflammatory or infectious disease (OR:5.99), and a previous history of cardiovascular disease (OR:16.22). The best determinants of all-cause mortality were: the age (OR:1.03), BMI (OR:1.07), and a previous history of cardiovascular disease (OR:2.71). A CRP value > 5 mg/L did not enter in any predictive equation over new cardiovascular events, or all-cause mortality. Conclusion. INF is highly prevalent among patients with advanced chronic renal disease. INF relates mainly with cardiovascular comorbidity. However, a single determination of CRP was not able to predict new cardiovascular events, or all-cause mortality. [DYT 2004; 25: 3-16]

Key words. Chronic renal failure. C-reactive protein. Inflammation. Mortality.

Servicio de Nefrología.
Hospital Infanta Cristina.
Badajoz, España.

Correspondencia:
Dr. F. Caravaca. Servicio de
Nefrología. Hospital Infanta
Cristina. Badajoz. E-mail:
fcaravacam@senefro.org
Premio General Lab 2003.

© 2004, SEDYT

Introducción

Las complicaciones vasculares ateroscleróticas son las causas más frecuentes de mortalidad en pacientes con insuficiencia renal terminal [1]. A pesar de que estos pacientes tienen una alta prevalencia de factores tradicionales de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, hipertrofia miocárdica, diabetes, tabaquismo, etc.), la alta mortalidad por enfermedad cardiovascular en esta población parece sobrepasar todas las expectativas potencialmente atribuibles a estos factores de riesgo. Este hecho ha estimulado la investigación sobre otros posibles factores de riesgo 'no tradicionales' que pudieran dar una explicación razonable al desarrollo de aterogénesis acelerada en la insuficiencia renal crónica (IRC). Entre estos factores hay que destacar la hiperhomocisteinemia, el estrés oxidativo, la formación de productos de glicosilación avanzada y la inflamación.

Se ha demostrado que un bajo grado de inflamación, clínicamente expresada como un aumento moderado de reactantes de fase (proteína C reactiva, fibrinógeno, proteína SAA, etc.), así como de las citoquinas que modulan estos reactantes de fase (interleucina-6, TNF, etc.), es un importante determinante del desarrollo de una enfermedad cardiovascular en la población aparentemente sana [2,3]. La prevalencia de estos signos inespecíficos de inflamación es más elevada en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave [4-7], así como en los pacientes en diálisis [8-13]. En algunos estudios se ha observado que estos signos de inflamación predicen todas las

causas de mortalidad en pacientes sometidos a diálisis [9-13]. La inflamación también parece ser el eslabón que explica la relación entre desnutrición y enfermedad cardiovascular, que tantas veces se ha observado y debatido en pacientes con insuficiencia renal [14-15].

En los pacientes con IRC, la inflamación la podría causar tanto la propia uremia como los procesos comórbidos asociados, o bien factores relacionados con los distintos procedimientos de diálisis [16,17]. Hay muy pocos estudios que hayan analizado la prevalencia y el valor pronóstico de una elevación de la proteína C reactiva (PCR) en la enfermedad renal crónica en prediálisis [4-6]. Este estadio avanzado de insuficiencia renal permite descartar que el procedimiento de diálisis sea la causa del proceso inflamatorio, y por tanto ayudaría a conocer mejor el papel que potencialmente podrían desempeñar la uremia o los procesos comórbidos en su prevalencia.

Con el objetivo de conocer la prevalencia de la inflamación, los determinantes clínicos y bioquímicos de ésta, así como el valor pronóstico de una elevación de la PCR sobre la mortalidad y eventos cardiovasculares, se realizó el presente estudio en 187 pacientes no seleccionados con enfermedad renal crónica avanzada que todavía no habían iniciado diálisis.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se estudiaron 187 pacientes (83 mujeres, 104 varones), con una edad media de 63

± 16 años, que se remitieron a la consulta en prediálisis por insuficiencia renal avanzada durante el período comprendido entre abril 1999 y abril 2002. Se incluyeron todos los pacientes que acudieron a una segunda visita en esta consulta durante el período de estudio, sin que existiera ningún criterio de exclusión.

La etiología de la insuficiencia renal fue: no filiada (37 pacientes); glomerulonefritis primarias (34); nefropatía diabética (44); nefropatía intersticial crónica (27); poliquistosis renal (17); nefropatía isquémica (17); otras (amiloidosis, hereditarias, etc.) (11).

La media del índice de masa corporal (IMC) de los pacientes que se estudiaron fue de $27,9 \pm 4,7$ kg/m². Además de los 44 pacientes con nefropatía diabética, otros 17 pacientes con nefropatías distintas a la diabética tenían diabetes mellitus. 61 pacientes (33%) tenían antecedentes de enfermedad aterosclerótica, y 29 (16%) de insuficiencia cardíaca. En el momento del estudio ningún paciente tenía fístula auriculoventricular o catéter intravascular.

Datos clínicos y analíticos

Los siguientes datos clínicos y analíticos se recogieron en todos los pacientes: edad, sexo, diagnóstico de diabetes, historia previa de enfermedad aterosclerótica (coronaria, periférica, o sistema nervioso) de insuficiencia cardíaca o hipertrofia ventricular grave, proceso inflamatorio o infeccioso activo (excluyendo las bacteriurias asintomáticas), tratamiento con IECA o ARA2, estatinas, ácido acetilsalicílico y EPO, tensión arterial sistólica y diastólica, IMC, hematocrito, apro-

ximación al filtrado glomerular (mitad de la suma de aclaramiento de creatinina y urea corregido a una superficie corporal de 1,73 m²), albúmina sérica, transferrina, colesterol total, triglicéridos, calcio, fósforo, bicarbonato, PTH intacta y proteinuria de 24 horas.

La concentración plasmática de proteína C reactiva (PCR) se utilizó como marcador de la presencia de inflamación. Este parámetro se determinó mediante nefelometría de partículas de látex poliestireno recubiertas con anticuerpos monoclonales contra la PCR (N High Sensitivity CRP, Behring, Marburg, Alemania). El límite de detección de PCR mediante esta prueba fue de 0,160 mg/L. El coeficiente de variación intra e interensayo fue de 3,8% y 3,9%. Un nivel igual o superior a 5 mg/L se consideró como anormal, y se tomó como criterio único para definir la presencia de inflamación.

La evolución se siguió durante un período medio por paciente de 653 días (media de 593 días).

Diseño del estudio y análisis estadístico

La asociación de las variables independientes estudiadas con la presencia o no de inflamación (variable discreta), definida como una PCR mayor o menor a 5 mg/L en pacientes sin procesos inflamatorios o infecciosos evidentes, se analizó de forma transversal mediante regresión logística univariable. Todas aquellas variables independientes que alcanzaron una $p < 0,20$ en la correlación univariable y las que pudieran tener una especial relevancia clínica se incluyeron en el estudio multivariante. Mediante una selec-

Tabla. Comparación de las principales características clínicas y bioquímicas en pacientes sin procesos inflamatorios o infecciosos evidentes, según una proteína C reactiva (PCR) superior o inferior a 5 mg/L.

| | PCR < 5 mg/L | PCR > 5 mg/L | <i>p</i> |
|--|--------------|--------------|----------|
| N | 110 | 64 | |
| Edad | 61 ± 16 | 67 ± 15 | 0,006 |
| Sexo (mujer/varón) | 43/67 | 29/35 | NS |
| Diabéticos | 35% | 34% | NS |
| Complicaciones ateroscleróticas | 24% | 48% | 0,0008 |
| Insuficiencia cardíaca | 6% | 28% | < 0,0001 |
| Índice de masa corporal (kg/m ²) | 27,2 ± 4,0 | 29,4 ± 5,5 | 0,002 |
| Presión arterial sistólica (mmHg) | 158 ± 26 | 158 ± 28 | NS |
| Presión arterial diastólica (mmHg) | 86 ± 12 | 87 ± 12 | NS |
| Aproximación filtrado glomerular (mL/min/1,73 m ²) | 11,2 ± 3,1 | 10,5 ± 3,3 | NS |
| Albumina sérica (g/dL) | 3,99 ± 0,53 | 3,77 ± 0,47 | 0,007 |
| Transferrina (mg/dL) | 204 ± 38 | 196 ± 43 | NS |
| Colesterol (mg/dL) | 208 ± 50 | 190 ± 40 | 0,01 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 150 ± 80 | 129 ± 68 | 0,08 |
| Calcio (mg/dL) | 9,3 ± 0,9 | 9,2 ± 0,91 | NS |
| Fósforo (mg/dL) | 5,2 ± 1,3 | 5,2 ± 1,2 | NS |
| Bicarbonato (mM/L) | 22,4 ± 3,2 | 23,1 ± 3,2 | NS |
| PTH intacta (pg/mL) | 283 ± 281 | 240 ± 179 | NS |
| Hematocrito (%) | 33,3 ± 4,6 | 33,9 ± 4,6 | NS |
| Tratados con EPO | 44% | 53% | NS |
| Dosis EPO (U/kg/mes) | 274 ± 118 | 337 ± 179 | 0,045 |
| Tratados con estatinas | 48% | 38% | NS |
| Tratados con ácido acetilsalicílico | 26% | 30% | NS |

ción progresiva condicional se determinó cuáles de estas variables formaban parte del mejor modelo predictivo sobre la presencia de inflamación.

Se analizaron los determinantes de la

concentración de PCR (transformada en su logaritmo natural), mediante regresión lineal múltiple, incluyendo las mismas variables independientes que en el análisis de regresión logística.

Para establecer si la inflamación es de naturaleza episódica en pacientes con insuficiencia renal, se repitieron los niveles de PCR en un subgrupo de 64 pacientes sin procesos inflamatorios o infecciosos evidentes tres meses después de la primera determinación.

Para analizar el valor pronóstico de la PCR se estudió la probabilidad de padecer un episodio de enfermedad cardiovascular aterosclerótica durante el período de seguimiento posterior a la realización de la primera determinación de PCR, dividiendo a los pacientes en dos subgrupos: con o sin inflamación. Asimismo, se estudió la supervivencia durante el período de seguimiento según este mismo criterio. El análisis se realizó mediante el test de riesgo proporcional de Cox.

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar o mediana. Para la comparación de las medias de las variables continuas se utilizó el test *t* para datos no apareados. El test de Mann-Whitney se utilizó para la comparación de medias que no seguían una distribución normal. El test de χ^2 se utilizó para la comparación de porcentajes de variables discretas. Para la comparación de las medias entre más de dos subgrupos se utilizó el test ANOVA, con análisis *post hoc* mediante el test de Newmann-Keuls.

Resultados

Prevalencia y determinantes de la inflamación

La PCR media en el grupo de estudio fue de $10,21 \pm 17,44$ mg/L (intervalos:

0,16-125 mg/L). 75 pacientes (40%) tenían una PCR igual o superior a 5 mg/L. Trece pacientes presentaban procesos inflamatorios o infecciosos evidentes (artritis reumatoide, polimialgia reumática, enfermedad inflamatoria intestinal, piodermosis o tuberculosis). La PCR media en estos pacientes fue de $20,06 \pm 15,69$ mg/L, que fue superior al límite de 5 mg/L en 11 de los 13 pacientes. Estos 13 pacientes se excluyeron del análisis sobre los determinantes de inflamación de origen incierto.

Sesenta y cuatro de los 174 pacientes (37%) sin procesos inflamatorios o infecciosos evidentes tenían una PCR superior a 5 mg/L. En la tabla se muestran las diferencias en las características clínicas y analíticas más notables entre los que presentaban o no inflamación.

Los pacientes con PCR elevadas eran mayores, más obesos, con antecedentes más frecuentes de complicaciones ateroscleróticas o de insuficiencia cardíaca y presentaban una menor concentración de albúmina sérica y colesterol.

Por regresión logística multivariable, la mejor ecuación predictiva sobre las características asociadas con una PCR elevada fueron: el antecedente de insuficiencia cardíaca (*odds ratio* –OR–: 5,20; intervalo de confianza –IC– del 95%: 1,86-14,49), el antecedente de complicaciones ateroscleróticas (OR: 3,16; IC 95%: 1,50-6,67), el IMC (OR: 1,09; IC 95%: 1,006-1,18), la albúmina sérica (OR: 0,42; IC 95%: 0,21-0,84) y el diagnóstico de diabetes mellitus (OR: 0,41; IC 95%: 0,18-0,92). La sensibilidad y la especificidad de este modelo fueron del 48 y 86%, respectivamente.

Es de destacar que aunque el porcentaje de diabéticos fue similar en los pacientes con o sin PCR elevada, cuando esta variable se ajustó en la regresión multivariante a otros factores potenciales de riesgo, el diagnóstico de diabetes se correlacionó negativamente con la presencia del proceso inflamatorio. Como ejemplo de esta relación negativa, cuando se estudiaron aparte los 61 pacientes que presentaban antecedentes de enfermedad vascular aterosclerótica, 30 de ellos eran diabéticos y 31 no lo eran. La prevalencia de una PCR > 5 mg/L en los diabéticos fue del 43%, mientras que en los no diabéticos fue del 71% ($p = 0,029$, χ^2).

Mediante regresión lineal, los mejores determinantes de la cuantificación de PCR (en transformación logarítmica) fueron: el IMC ($p = 0,016$), la albúmina sérica ($p = 0,015$) y los antecedentes de insuficiencia cardíaca ($p = 0,018$) y de enfermedad aterosclerótica isquémica ($p < 0,0001$) (r^2 de la regresión múltiple = 0,47).

Naturaleza episódica de un incremento de la PCR

La determinación de PCR se repitió en 64 pacientes sin procesos inflamatorios o infecciosos evidentes tres meses después del primer resultado. De los 35 pacientes con una determinación inicial de PCR < 5 mg/L, 29 continuaban siendo negativa, y seis pacientes incrementaron la PCR por encima de 5 mg/L (17%). De modo parecido, de los 29 pacientes que en la determinación inicial de PCR resultó superior a 5 mg/L, seis negativizaron el resultado (PCR < 5 mg/L). Por

tanto, 12 de los 64 pacientes (19%) variaron la calificación de estado inflamatorio en tres meses.

Hubo una fuerte correlación lineal entre la primera y segunda determinaciones de PCR, ambas en transformación logarítmica ($r = 0,68$; $p < 0,0001$).

Valor pronóstico de la PCR sobre nuevos eventos cardiovasculares o sobre la mortalidad por cualquier causa

En este análisis no se excluyó a aquellos pacientes con procesos inflamatorios o infecciosos. Durante el período de seguimiento se produjeron 37 nuevos eventos cardiovasculares (23 coronarios, siete ictus y siete vasculares periféricos) en 14 mujeres y 23 hombres, con una edad media de 70 ± 9 años. Aunque la PCR media de los pacientes que desarrollaron procesos cardiovasculares fue más elevada que la del resto de los pacientes, la diferencia no fue significativa ($15,13 \pm 22,23$ frente a $8,99 \pm 15,90$ mg/L, $p = 0,17$, test de Mann-Whitney). La presencia de una PCR mayor o menor a 5 mg/L tampoco se asoció con un riesgo más elevado de desarrollar nuevos eventos cardiovasculares durante el período de seguimiento (*log rank*: 0,89, NS). Mediante la regresión de Cox, los factores que mejor explicaron el desarrollo de nuevos eventos cardiovasculares fueron: el IMC (OR: 1,11; IC 95%: 1,03-1,19; $p = 0,0061$), la presencia de inflamación-infección (OR: 5,99; IC 95%: 1,66-21,58; $p = 0,02$) y el antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (OR: 16,22; IC 95%: 6,69-42,79; $p < 0,0001$).

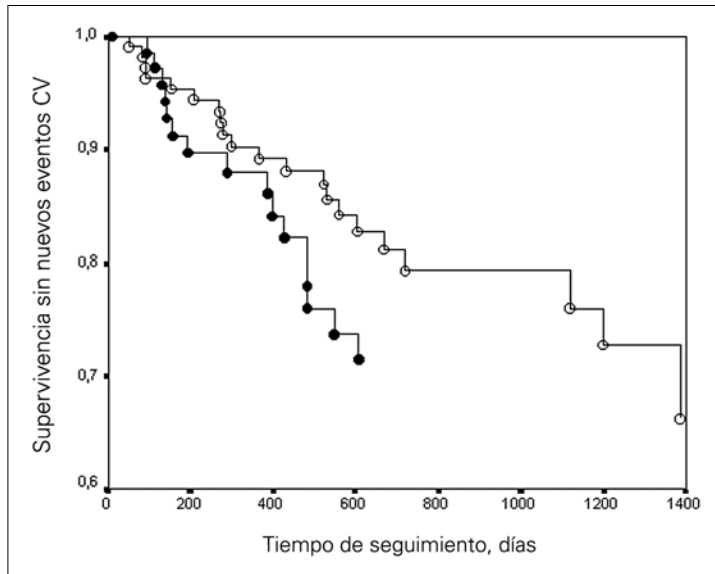


Figura 1. Curvas de supervivencia sin nuevos eventos cardiovasculares (CV) en pacientes con PCR > 5 mg/L (círculos negros) y con PCR < 5 mg/L (círculos blancos). *Log rank*: 0,89; $p = 0,34$.

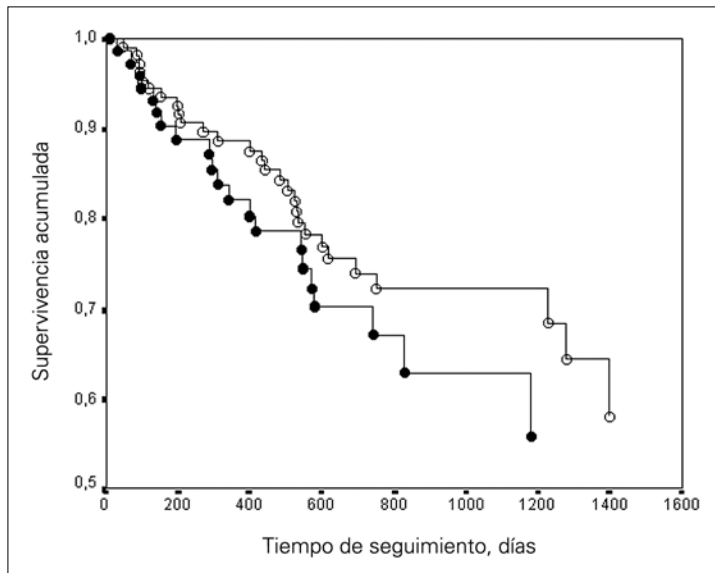


Figura 2. Curvas de supervivencia acumulada en pacientes con PCR > 5 mg/L (círculos negros) y en pacientes con PCR < 5 mg/L (círculos blancos). *Log rank*: 0,99; $p = 0,32$.

Durante el período de seguimiento fallecieron 49 pacientes. Aunque la PCR media fue más elevada en aquellos que fallecieron, la diferencia con el resto de

los pacientes no fue significativa ($12,80 \pm 19,06$ frente a $9,28 \pm 16,80$ mg/L, NS). En la comparación de las curvas de supervivencia entre aquellos pacientes con una PCR mayor o menor a 5 mg/L tampoco se observaron diferencias significativas (Fig. 1; *log rank*: 0,99, NS).

Mediante la regresión de Cox, los factores que mejor explicaron la mortalidad en este grupo de pacientes fueron: la edad (OR: 1,03; IC 95%: 1,008-1,067), el IMC (OR: 1,07; IC 95%: 1,005-1,14) y el antecedente de enfermedad cardiovascular (OR: 2,71; IC 95%: 1,44-5,10).

En el análisis sobre la relación entre el IMC y la mortalidad se observó que ésta no era proporcional. En la figura 2 se muestran las curvas de supervivencia según los terciles de IMC, y se observa que el efecto sobre la mortalidad fue específico para el tercil superior (los más obesos). Sustituyendo el IMC como variable continua por el de obesidad como variable cualitativa, definida como un IMC > 29 kg/m², mejoró el ajuste del modelo en un 13%.

Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que la prevalencia de signos inflamatorios, definidos como una PCR anormalmente elevada en pacientes con insuficiencia renal avanzada en prediálisis, sin procesos inflamatorios o infecciosos evidentes, es alta (37%). La obesidad, los antecedentes de insuficiencia cardíaca o de complicaciones vasculares ateroscleróticas fueron las principales características asociadas positivamente

con la presencia de inflamación, mientras que la albúmina sérica o el diagnóstico de diabetes mellitus se relacionaron negativamente con ésta.

La mayoría de los estudios sobre la relación entre inflamación y uremia se han realizado en pacientes sometidos a diálisis [8-13]; los estudios en pacientes con insuficiencia renal prediálisis han sido muy escasos [4-7]. Stenvinkel et al [4] observaron una prevalencia de inflamación del 32% en 112 pacientes en prediálisis. En comparación con el resto de los pacientes, los que mostraban signos de inflamación eran mayores, tenían una concentración menor de albúmina y una mayor prevalencia de desnutrición y de aterosclerosis carotídea. No hubo diferencias según el sexo o diagnóstico de diabetes. Panichi et al [5] observaron en 103 pacientes con insuficiencia renal avanzada en prediálisis una prevalencia de inflamación definida como PCR superior a 5 mg/L del 42%. La PCR se correlacionó con la función renal residual y con la albúmina sérica. Ortega et al [6] observaron en 66 pacientes en prediálisis una prevalencia de PCR > 6 mg/L del 35%. La enfermedad aterosclerótica fue más frecuente entre los pacientes con PCR elevada, así como albúmina sérica y colesterol total más reducidos. También se ha observado en la población anciana que cualquier grado de gravedad de insuficiencia renal se asocia de forma independiente a un incremento de los marcadores de inflamación [7].

La interleucina-6 (IL-6) es el principal modulador de la síntesis hepática de PCR y de otros reactantes de fase [18]. Existe una fuerte correlación entre los

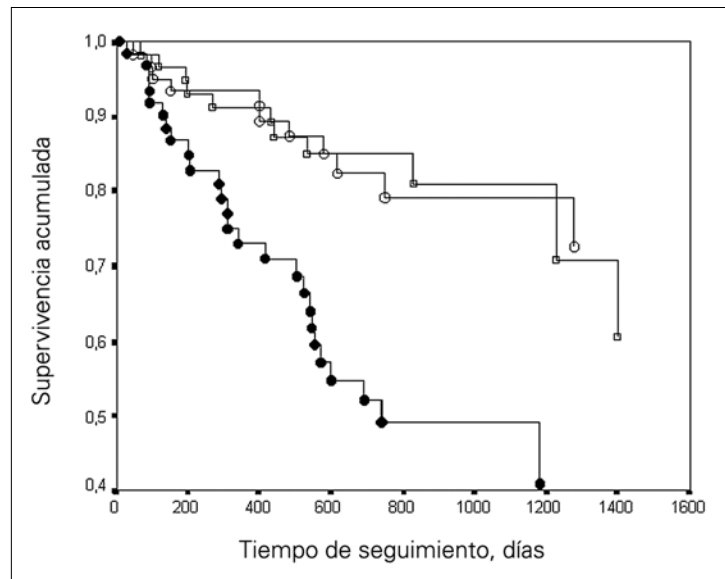


Figura 3. Curvas de supervivencia según terciles de índice de masa corporal. Los círculos negros representan el tercil superior; los blancos, el medio, y los cuadrados en blanco, el inferior. *Log rank*: 15,88; *p* = 0,0004.

niveles de PCR e IL-6 [5,17-20]. Entre los posibles determinantes de un aumento de IL-6 en pacientes con insuficiencia renal se encuentran: la función renal residual, el uso de membranas de diálisis menos biocompatibles, así como los procesos comórbidos, preferentemente la insuficiencia cardíaca, la hipertensión arterial, la obesidad, la resistencia a la insulina y las infecciones crónicas persistentes [15]. La hipertrofia ventricular izquierda también se ha señalado como uno de los principales determinantes de la concentración de PCR en pacientes sometidos a hemodiálisis [22].

En el presente estudio, un aumento de la PCR ultrasensible se asoció también con el antecedente de insuficiencia cardíaca, que en la mayoría de los casos se relacionó con una disfunción diastólica secundaria a hipertrofia miocárdica grave. Al igual que en otros estudios pre-

vios [4-6,23,24], el antecedente de enfermedad aterosclerótica y una reducción de la albúmina sérica se relacionaron con el incremento de PCR.

Un hallazgo sorprendente en el presente estudio fue la relación negativa entre diabetes y la presencia de inflamación. La diabetes mellitus es un factor de riesgo bien conocido de desarrollo de enfermedad vascular aterosclerótica. Se ha observado que niveles elevados de IL-6 y TNF incrementan el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 [25]. La administración de una sobrecarga de glucosa provoca elevación de los niveles de IL-6 *in vivo*, por un mecanismo que parece mediado por estrés oxidativo [26]. Dada la relación entre la enfermedad vascular aterosclerótica con la presencia de inflamación, se esperaba que existiera una relación, al menos colineal, entre la diabetes y la inflamación. Por el contrario, esta relación no se observó, sin que tengamos ninguna explicación clara para este hallazgo.

La relación entre obesidad y signos de inflamación es bien conocida en la población general [18,27,28]. Se ha demostrado que el tejido adiposo humano libera IL-6 [29], y que el adipocito expresa ARNm de la PCR [30]. Además, se ha demostrado que una reducción significativa de peso se acompaña de una reducción del estado de inflamación [31]. Un estudio más reciente sugiere que el incremento de PCR en los obesos sucede sólo en aquellos con resistencia a la insulina, y que la reducción de peso se acompaña de una disminución de la PCR proporcional a la mejora de la resistencia a la insulina [32].

En el presente estudio la obesidad se correlacionó con los niveles de PCR, de forma similar a lo que se observa en la población general. Sin embargo, en este estudio no se determinó algún índice que valorara el estado de resistencia a la insulina. Ya que la resistencia a la insulina es una alteración muy prevalente en la uremia crónica [33], es probable que su inclusión como determinante del estado de inflamación pudiera llegar a mejorar la sensibilidad y especificidad de los modelos predictivos de inflamación.

Aunque la obesidad es un factor de riesgo cardiovascular y de la mortalidad global en la población no urémica [34], numerosos estudios transversales han demostrado que el sobrepeso se relaciona inversamente con la mortalidad en pacientes sometidos a diálisis [12,35,36]. Este efecto no se ha descrito de la misma forma en todas las razas, siendo más favorable en pacientes de raza negra [35], y menos favorable en los de raza asiática [37]. En el presente estudio, la obesidad fue un determinante de la mortalidad en los pacientes en situación de prediálisis. Este hallazgo podría estar influido por el reducido número de pacientes. No obstante, la ausencia de algún estudio previo que haya analizado el efecto de la obesidad sobre la mortalidad en pacientes con IRC en prediálisis anima a investigar la hipótesis de si una mortalidad más precoz de los más obesos, incluso antes de su entrada en diálisis, podría llevar a un proceso de selección de los más sanos, que se incluirían finalmente en los estudios transversales en la población so-

metida a diálisis, que provocaría el fenómeno conocido como 'sesgo de supervivencia'.

La naturaleza episódica de una elevación de la PCR se confirma en el presente estudio. Aproximadamente en un 20% de los pacientes la presencia de inflamación varió en un corto período de tiempo. Este hallazgo no es sorprendente, ya que otros investigadores lo han observado en proporciones incluso superiores a las que aquí se muestran [38,39].

Por último, aunque la PCR se asoció a múltiples factores de riesgo cardiovascular, una determinación de esta proteína no predijo ni los eventos cardiovasculares posteriores ni la mortalidad de cualquier causa. Una posible explicación de esta discrepancia podría deberse al punto de corte de la concentración de PCR con el que se definió el estado inflamatorio. En este estudio se eligió una concentración de 5 mg/L, que es el límite de referencia de la normalidad en nuestro laboratorio. El límite de corte de la concentración de PCR en otros estudios es muy variable, desde 3,4 hasta 15 mg/L; el principal motivo de esta variabilidad es la diferente sensibilidad de los métodos que se utilizan para la determinación de esta proteína. No obstante, aun definiendo la inflamación con límites tan dispares de PCR como 3,4 o 15 mg/L, no se observó una relación entre inflamación y mortalidad en los pacientes que se incluyen en el presente estudio (datos no mostrados).

El poder predictivo de la PCR sobre

la mortalidad se ha descrito sólo en pacientes prevalentes sometidos a diálisis [9-13]. Una elevación de la PCR es un parámetro muy poco específico, que, además de poder expresar la existencia de procesos inflamatorios o infecciosos pasajeros y banales, podría relacionarse con factores tradicionales de riesgo cardiovascular (obesidad, resistencia a la insulina, estrés oxidativo, etc.), o ser reflejo de una enfermedad vascular aterosclerótica ya desarrollada o complicada. Por tanto, a la inherente inespecificidad de la prueba se le añaden las muy diferentes situaciones clínicas que puede expresar este reactante de fase. Asimismo, una alta proporción de los pacientes que se incluyen en el presente estudio estaban tratándose con fármacos (estatinas, aspirina) que potencialmente podrían modificar la relación entre inflamación y mortalidad cardiovascular [2, 40].

En conclusión, aunque un incremento de la concentración de PCR es muy prevalente en los pacientes con IRC avanzada en prediálisis, con los resultados del presente estudio no se puede afirmar que este parámetro sea predictivo de la mortalidad a corto o medio plazo. Estos resultados también sugieren que aunque la insuficiencia renal podría contribuir por sí misma a una elevación de los niveles de reactantes de fase, otras características más ligadas a la comorbilidad y a algunos factores de riesgo cardiovascular son las que mejor determinan la prevalencia de la inflamación de origen incierto en esta población.

Bibliografía

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 1): S112-9.
2. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
3. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
4. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-911.
5. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Giovannini L, et al. C-reactive protein and interleukin-6 levels are related to renal function in predialytic chronic renal failure. *Nephron* 2002; 91: 594-600.
6. Ortega O, Rodríguez I, Gallar P, Carreño A, Ortiz M, Espejo B, et al. Significance of high C-reactive protein levels in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1105-9.
7. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003; 107: 87-93.
8. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 8): 33-8.
9. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-58.
10. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1956-60.
11. Yeun JY, Levine RA, Martadilak V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 469-76.
12. Stenvinkel P, Wanner C, Metzger T, Heimbürger O, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Inflammation and outcome in end-stage renal failure: Does female gender constitute a survival advantage? *Kidney Int* 2002; 62: 1791-8.
13. Bayes B, Pastor MC, Bonal J, Junca J, Hernández JM, Riutort N, et al. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 106-12.
14. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 1999; 55: 1945-51.
15. Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6? *Kidney Int* 2002; 61 (Suppl 80): S103-8.
16. Kaysen G. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1549-57.
17. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Seminars Dial* 2002; 15: 329-37.
18. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: Is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-14.
19. Harris TB, Ferruci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999; 106: 506-12.
20. Bolton CH, Downs LG, Victory JGG, Dwight JF, Tomson CR, Mackness MI, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: Roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1189-97.
21. Memoli B, Postiglione L, Cianciaruso B, Bisesi V, Cimmaruti C, Marzano L, et al. Role of different dialysis membranes in the release of interleukin-6 soluble receptor in uremic patients. *Kidney Int* 2000; 58: 417-24.
22. Park CW, Shin YS, Kim CM, Lee SY, Yu EU, Kim SY, et al. Increased C-reactive protein following hemodialysis predicts cardiac hypertrophy in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1230-9.
23. Papagianni A, Kalovou M, Kirmizis D, Vainas A, Belechri AM, Alexopoulos E, et al. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 113-9.
24. Kaysen GA, Chertow GM, Adhikarla R, Young B, Ronco C, Levin NW. Inflamma-

- tion and dietary protein intake exert competing effects on serum albumin and creatinine in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 333-40.
25. Pradhan AD, Manson JAE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin-6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327-34.
 26. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglucemia in humans. Role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106: 2067-72.
 27. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Alméras N, Bogaty P, Nadeau A, et al. Elevated C-Reactive protein. Another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Atheros Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 961-6.
 28. Hak AE, Stehouwer CDA, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp ICD, et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Atheroscl Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1986-91.
 29. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82: 4196-200.
 30. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671-4.
 31. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Atheros Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 968-70.
 32. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002; 106: 2908-12.
 33. Fliser D, Pacini G, Engelleiter R, Kautzky-Willer A, Prager R, Franek E, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 1998; 53: 1343-7.
 34. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodríguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-105.
 35. Kopple JD, Zhu X, Lew NL, Lowrie EG. Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56: 1136-48.
 36. Leavey SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EW. Body mass index and mortality in 'healthier' as compared with 'sicker' haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2386-94.
 37. Wong JS, Port FK, Hulbert-Shearon TE, Carroll CE, Wolfe RA, Agodoa LY, et al. Survival advantage in Asian American end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 1999; 55: 2515-23.
 38. Macy E, Hayes T, Tracy R. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference interval and epidemiological applications. *Clin Chem* 1997; 43: 52-8.
 39. Kaysen GA, Dubin JA, Müller HG, Rosales LM, Levin NW, HEMO Study Group. The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 346-52.
 40. Lefer DJ. Statins as potent antiinflammatory drugs. *Circulation* 2002; 106: 2041-2.

**INFLAMACIÓN EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS Y VALOR PRONÓSTICO**

Resumen. Introducción. *Un bajo grado de inflamación de origen incierto, clínicamente expresado como un aumento moderado de la proteína C reactiva (PCR), es un determinante del desarrollo de eventos cardiovasculares y de la mortalidad global en pacientes sometidos a diálisis. La prevalencia de estos signos inespecíficos de inflamación es elevada en pacientes en diálisis, aunque existen pocos estudios en población con enfermedad renal crónica avanzada en estadio prediálisis. Los objetivos del presente estudio fueron conocer la prevalencia de un incremento anormal de la PCR de origen incierto, los determinantes clínicos y bioquímicos de éste, así como su valor pronóstico sobre la mortalidad, y nuevos eventos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia renal avanzada en prediálisis. Pacientes y métodos. Se*

estudiaron 187 pacientes (83 mujeres, edad media: 63 ± 16 años) no seleccionados, con insuficiencia renal avanzada en prediálisis. La nefropatía diabética fue la etiología más prevalente (24%). El 33% de los pacientes tenía antecedentes de enfermedad aterosclerótica isquémica y el 16% de insuficiencia cardíaca congestiva. Se definió como estado inflamatorio de origen incierto (INF) un incremento de la PCR ultrasensible > 5 mg/L, en pacientes sin procesos inflamatorios o infecciosos evidentes. Mediante regresión logística se analizaron los mejores determinantes de la INF. Las variables independientes que se estudiaron fueron: demográficas, índice de masa corporal (IMC), comorbilidad, tensión arterial, función renal, tratamiento con estatinas, acetilsalicílico, IECA, EPO y los principales datos hematológicos y bioquímicos. Mediante la regresión de Cox se analizaron los mejores determinantes del desarrollo de nuevos eventos cardiovasculares y de la mortalidad de cualquier causa. Resultados. La PCR media en el grupo de estudio fue de $10,21 \pm 17,44$ mg/L, y la prevalencia de INF, del 37%. Los mejores determinantes de la INF fueron: el antecedente de insuficiencia cardíaca (odds ratio: 5,20), el antecedente de complicaciones ateroscleróticas (OR: 3,16), el IMC (OR: 1,09), la albúmina sérica (OR: 0,42) y el diagnóstico de diabetes mellitus (OR: 0,41). La sensibilidad y la especificidad de este modelo fueron del 48 y 86%, respectivamente. El período medio de seguimiento por paciente fue de 653 días. Los mejores determinantes de nuevos eventos cardiovasculares fueron: el IMC (OR: 1,11), la presencia de inflamación-infección (OR: 5,99) y el antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (OR: 16,22). Los mejores determinantes de la mortalidad fueron: la edad (OR: 1,03), el IMC (OR: 1,07) y el antecedente de enfermedad cardiovascular (OR: 2,71). Un incremento anormal de la PCR no entró a formar parte en las mejores ecuaciones predictivas sobre nuevos eventos cardiovasculares o mortalidad. Conclusión. Un incremento anormal de la PCR es muy prevalente en pacientes con insuficiencia renal avanzada en prediálisis. Esta alteración se asocia fundamentalmente a la comorbilidad cardiovascular preexistente. Sin embargo, el valor pronóstico de una sola determinación de PCR sobre el desarrollo de subsecuentes eventos cardiovasculares o la mortalidad de cualquier causa es escaso. [DyT 2004; 25: 3-16]

Palabras clave. Inflamación. Insuficiencia renal. Mortalidad. Proteína C reactiva.