

Original

Productos de glicación avanzada: nuevo marcador de disfunción renal en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica

Sergio Raposeiras-Roubín^a, Bruno K. Rodiño-Janeiro^b, Lilian Grigorian-Shamagian^{a,c}, María Moure-González^a, Ana Seoane-Blanco^a, Alfonso Varela-Román^a, Ezequiel Álvarez^{b,d,*} y José R. González-Juanatey^{a,b,d}

^aServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, España

^bLaboratorio de Investigación 6, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela, España

^cServicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, España

^dDepartamento de Medicina, Facultad de Medicina y Odontología, Santiago de Compostela, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de abril de 2010

Aceptado el 29 de junio de 2010

On-line el 12 de febrero de 2011

Palabras clave:

Productos finales de glicación avanzada
Insuficiencia cardíaca crónica
Insuficiencia renal
Enfermedad renal oculta

RESUMEN

Fundamento y objetivo: Los productos finales de glicación avanzada (AGE) están involucrados en la fisiopatología y pronóstico de la insuficiencia cardíaca (IC), acumulándose en situaciones como la insuficiencia renal (IR). El objetivo del estudio fue analizar la relación de AGE e IR en pacientes con IC crónica. **Material y método:** Se incluyeron un total de 102 pacientes de forma consecutiva procedentes de la consulta de IC. Se obtuvieron datos clínicos y analíticos, con medición de hemoglobina glicada, péptido natriurético cerebral, cistatina C y AGE fluorescente, estimándose de cada paciente la tasa de filtración glomerular (TFG).

Resultados: El 40,2% de los pacientes presentaron una TFG < 60 ml/min/1,73 m² y el 11,7% enfermedad renal oculta. Los AGE presentaron una clara correlación positiva con la creatinina ($r = 0,685$, $p < 0,001$) y la cistatina C ($r = 0,682$, $p < 0,001$) y negativa con la TFG ($r = -0,720$, $p < 0,001$). La media de AGE fluorescentes en pacientes con IR fue mayor que en aquellos sin IR (media [DE] de 83,4 [3,3] URF frente a 56,8 [2,1] URF, $p < 0,001$). En cuanto a su valor para el diagnóstico de enfermedad renal oculta, los AGE fluorescentes presentaron un área bajo la curva ROC superior a la de otros parámetros de IR, como la cistatina C. El análisis multivariado demostró que los AGE fluorescentes son un marcador independiente de IR (odds ratio [OR] 1,06; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1,024-1,097; $p = 0,001$).

Conclusiones: Los AGE actúan como un marcador de IR en pacientes con IC crónica, tanto diabéticos como no diabéticos, siendo superiores a la cistatina C en la detección de enfermedad renal oculta.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Advanced glycation end-products: new markers of renal dysfunction in patients with chronic heart failure

ABSTRACT

Background and objectives: Advanced glycation end-products (AGE) are implicated in the physiopathology and prognosis of heart failure (HF) and they accumulate in situations such as kidney failure (KF). Our objective was to analyze the relation between AGE and KF in patients with chronic HF.

Materials and methods: 102 consecutive patients of our medical center were included. Clinical and analytical data were obtained, with measurement of glycated haemoglobin, brain natriuretic peptide, cystatin C and fluorescent AGE. Glomerular filtration rate (GFR) was estimated for each patient.

Results: 40.2% of patients presented GFR < 60 mL/min/1.73m² and 11.7% had hidden kidney disease (HKD). AGE correlated positively with creatinine ($r = 0.685$, $p < 0.001$) and cystatin C ($r = 0.682$, $p < 0.001$) and negatively with GFR ($r = -0.720$, $p < 0.001$). Medium value of fluorescent AGE in patients with KF was higher than those without KF (83.4 [3.3] URF vs 56.8 [2.1] URF, $p < 0.001$). With regard to the diagnostic value for HKD, fluorescent AGE presented an area under the ROC curve higher than other

Keywords:

Advanced glycation end-products
Chronic heart failure
Kidney failure
Hidden kidney disease

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ezequiel.alvarez@usc.es (E. Álvarez).

parameters for KD such as cystatin C. In the multivariate analysis, fluorescent AGE were an independent biomarker of KD (OR 1.060; 95% CI 1.024-1.097; $p = 0.001$).

Conclusions: AGE act as a biomarker of KD in patients with chronic HF, both diabetics and non diabetics, being better than cystatin C in the detection of HKD.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es una de las pocas patologías cardiovasculares cuya incidencia aumenta de forma continua en los países occidentales debido al envejecimiento de la población, a una mayor supervivencia y a una mayor eficacia de la prevención primaria y secundaria¹. Asimismo, en nuestro medio es la primera causa de hospitalización en pacientes mayores de 65 años². Aunque cada vez se conoce más acerca de sus bases fisiopatológicas y de su abordaje terapéutico, sigue presentando altas tasas de morbilidad³. Por todo ello, constituye uno de los principales problemas de salud pública en los países occidentales.

La disfunción renal se asocia a la IC en un alto porcentaje⁴. Hasta en un 39% de los pacientes con IC existe algún grado de deterioro de la función renal⁵. Su prevalencia aumenta con la gravedad de la IC, la existencia de *diabetes mellitus* o hipertensión arterial sistémica. Además, se ha descrito como un potente factor de riesgo de mortalidad y complicaciones cardiovasculares en pacientes con IC⁶, estableciéndose una relación directa entre el deterioro de la función renal y el peor pronóstico de pacientes con IC⁷.

Los productos de glicación avanzada (*advanced glycation end-products*, AGE) son proteínas modificadas que aparecen a nivel tisular y plasmático como consecuencia de la reacción de los monosacáridos presentes en la sangre con los aminoácidos básicos de las proteínas⁸. Los AGE se forman en situaciones de hiperglucemia mantenida y/o alto estrés oxidativo⁹, eliminándose en parte por vía renal¹⁰. Así pues, los valores séricos de AGE aumentan con la edad, la diabetes, la insuficiencia renal, la IC o el tabaco, entre otros muchos procesos¹¹, y dichos productos pueden acumularse en la piel, vasos sanguíneos, sistema nervioso, corazón y riñón¹². Los AGE se han implicado en la fisiopatología de la IC¹³, tanto de forma directa como indirecta, estando además demostrado que los valores elevados de los mismos se asocian con un peor pronóstico de la IC^{14,15}. Por otra parte, también se ha descrito la correlación de los AGE con la insuficiencia renal tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos^{16,17}, pero se desconoce si ésta se mantiene en pacientes con IC.

Los objetivos del presente estudio fueron: 1) analizar en pacientes con IC crónica estable la asociación de los AGE con la función renal medida a través de la tasa de filtración glomerular estimada (TFG), y 2) determinar la relación de los valores plasmáticos de los AGE con otros parámetros establecidos de función renal, valorando la capacidad que tienen dichos productos para identificar enfermedad renal oculta, en este grupo de pacientes.

Material y método

Pacientes

Se incluyeron consecutivamente 102 pacientes ambulatorios con IC que fueron seguidos en una consulta especializada del Servicio de Cardiología de un hospital terciario entre el último trimestre de 2008 y el segundo de 2009. Los pacientes prestaron su consentimiento informado de acuerdo con los protocolos del estudio supervisados por la Comisión de Investigación del Hospital Clínico de Santiago de Compostela, aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia y conforme a la Declaración de

Helsinki. El diagnóstico de IC se estableció en base a los criterios propuestos por la Sociedad Europea de Cardiología¹⁸ (combinación de síntomas y signos típicos y evidencia objetiva de una anomalía estructural o funcional del corazón en reposo). Se registró una serie de características demográfico-antropométricas y clínicas. Además, para la inclusión en el presente estudio era necesario un control analítico de sangre en ayunas, con hemograma, bioquímica básica y parámetros especiales como la hemoglobina glicada, el péptido natriurético cerebral (BNP) o la cistatina C. Junto con la analítica también se realizó un electrocardiograma y un ecocardiograma. Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, tumorales o con síndrome coronario agudo en los tres últimos meses.

Definiciones

Se consideró como hipertensos a aquellos pacientes con cifras de presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg y/o diastólica mayor o igual a 90 o aquellos a tratamiento con fármacos antihipertensivos. En la misma línea se consideraron dislipémicos aquellos pacientes con cifras de colesterol total mayor o igual a 200 mg/dL y/o triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dL y/o colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) mayor de 130 mg/dL y/o colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) menor de 40 mg/dL. El diagnóstico de *diabetes mellitus* tipo 2 se realizó en base a los criterios de la *American Diabetes Association* (ADA) del año 2010¹⁹. La clase funcional en la que se encontraban los pacientes se describió utilizando la clasificación de la *New York Heart Association*. Por otra parte, se consideró como depresión de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo cuando ésta era menor del 50%.

La función renal se ha representado a través de la TFG obtenida con la ecuación del estudio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD-4)²⁰ ($186 \times \text{creatinina sérica}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times 1,210$ [si raza negra] $\times 0,742$ [si mujer]). En base a ella se consideraron cuatro grupos en función de los valores de la TFG²¹: > 90 , 60-90, 30-60 y < 30 mL/min/1,73 m². El valor normal de función renal se consideró a partir de TFG ≥ 60 mL/min/1,73 m²²². Se definió disfunción renal cuando el paciente presentaba una creatinina $\geq 1,3$ mg/dL y/o TFG < 60 mL/min/1,73 m². El diagnóstico de enfermedad renal oculta²³ se realizó en aquellos pacientes con valores de creatinina $< 1,3$ mg/dL en varones y $< 1,2$ mg/dL en mujeres que presentaban una TFG < 60 mL/min/1,73 m².

Mediciones

Las mediciones de los parámetros bioquímicos se realizaron con el analizador multicanal Cobas Integra 700 (Roche Diagnostics, Indianápolis, EE.UU.). Para la medición de la urea se utilizó el método enzimático de ureasa/GLDH y para la creatinina la reacción de Jaffe con el kit de Bayer. La medida de cistatina C se realizó mediante nefelómetro, con el kit de Dade Behring N Latex Cystatin C.

Para la medición de los AGE se recogió una muestra de sangre en un tubo con EDTA. Teniendo en cuenta la propiedad fluorescente de una determinada parte de los AGE²⁴, se estimaron los valores de AGE fluorescentes por el método de Munch et al²⁵. Este método no permite la medida de un único AGE de manera específica, pero sirve para detectar una amplia variedad de formas diferentes de

AGE, mayoritariamente procedentes de la formación de puentes entre lisinas, lo que permite valorar de una forma global la actividad de glicación avanzada en la circulación. El plasma se obtuvo por centrifugación de la muestra sanguínea. Alícuotas de este plasma de 80 μ L se colocaron en placas multipocillo oscuras y la fluorescencia (excitación 360/40: emisión 460/40) se midió por duplicado en un lector multi-modo (Synergy 2, Biotek) y se expresó como unidades relativas de fluorescencia (URF). Este método, al tratarse de una medida directa en la muestra, no emplea reactivos y, por lo tanto, disponiendo del lector de fluorescencia, las mediciones tienen un coste nulo.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media y desviación estándar (DE). Las variables no paramétricas se expresan como mediana (rango intercuartílico). Las variables categóricas se describen a través de frecuencia absoluta y relativa. La comparación de variables continuas entre grupos de pacientes con y sin insuficiencia renal y/o enfermedad renal oculta se realizó mediante el test t-Student para variables independientes o el test no paramétrico de Mann-Whitney, según correspondiese. Para variables categóricas se empleó el test de la ji al cuadrado de Pearson. Para comparaciones de variables continuas entre más de dos grupos se empleó un análisis ANOVA. Para estudiar la correlación entre variables cuantitativas se utilizó el test de Pearson. Para calcular la sensibilidad y especificidad de AGE para predecir insuficiencia renal y/o enfermedad renal oculta se utilizaron las curvas *receiver operator characteristic* (ROC).

Para analizar la correlación entre los diferentes parámetros de la función renal se llevaron a cabo regresiones logísticas univariadas, tomando como respuesta los valores de AGE y como variables explicativas los marcadores establecidos de disfunción renal. La determinación de los predictores independientes de la TFG se realizó mediante una regresión logística binominal ajustada por todas aquellas variables significativas en el análisis univariado conjuntamente con otras, consideradas determinantes de la función renal según la evidencia científica previa. La bondad de ajuste del modelo de regresión logística fue evaluada mediante el test de Hosmer and Lemeshow, analizándose la discriminación del modelo mediante curva ROC.

Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$. El tratamiento estadístico de los datos se efectuó con el paquete SPSS versión 15.0 (SPSS, Chicago, EE.UU.).

Resultados

Características basales

En nuestro estudio se incluyeron un total de 102 pacientes, 68 varones (66,7%), con una edad media de 69,7 (1,1) años, siendo el 36% diabéticos. El resto de características demográficas, junto con el porcentaje de factores de riesgo cardiovascular, clase funcional, etiología, ritmo cardíaco, parámetros analíticos, electrocardiográficos y ecocardiográficos, así como el tratamiento, quedan reflejados en la tabla 1. Cabe destacar que el 40,2% de los pacientes presentaban una TFG < 60 mL/min/1,73 m^2 , de los cuales el 26,8% presentaban valores normales de creatinina ($< 1,3$ mg/dL en varones y $< 1,2$ mg/dL en mujeres), siendo el porcentaje de enfermedad renal oculta en el total de la población del estudio del 11,7%. Así mismo, un 55,5% de los pacientes presentaban valores alterados de cistatina C, considerando el punto de corte en 0,95 mg/L²⁶.

Tal y como se puede ver en la tabla 1, los pacientes con TFG < 60 mL/min/1,73 m^2 presentaban mayor edad, eran mayoritariamente mujeres, menor fracción de eyección del ventrículo

izquierdo, mayor prevalencia de anemia, así como mayor porcentaje de tratamiento con diuréticos, digoxina e insulina y menor con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas del receptor de angiotensina II (IECA/ARA II), todo ello estadísticamente significativo con respecto a la población con TFG > 60 mL/min/1,73 m^2 . La prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial e hiperlipidemia fue mayor en el grupo de individuos con TFG disminuida, aunque sin que esas diferencias alcanzaran significación estadística, de forma similar a los valores de NT-pro-BNP, que fueron menores en el grupo con función renal preservada. El resto de características basales, clínicas y terapéuticas en función de la TFG quedan reflejadas en la tabla 1.

Asociación entre AGE fluorescente y parámetros de función renal

Los AGE fluorescentes presentaron una correlación positiva con los valores de creatinina ($r = 0,685$, $p < 0,001$) y de cistatina C ($r = 0,682$, $p < 0,001$) y negativa con la TFG ($r = -0,720$, $p < 0,001$), como se refleja en la figura 1. Además, se observó que la media de AGE fluorescentes en los pacientes con TFG < 60 mL/min/1,73 m^2 fue mayor que en aquellos sin disfunción renal, siendo estadísticamente significativa la diferencia (media de 83,4 [3,3] URF frente a 56,8 [2,1] URF, $p < 0,001$). Asimismo, estratificando a los pacientes en cuatro grupos en función de la TFG, dependiendo de si ésta es > 90 mL/min/1,73 m^2 , entre 60 y 90 mL/min/1,73 m^2 , entre 30 y 60 mL/min/1,73 m^2 , o < 30 mL/min/1,73 m^2 , observamos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en los valores de AGE fluorescente entre los diferentes grupos (fig. 2).

En cuanto a su valor para el diagnóstico de disfunción renal, tal y como se puede observar en la figura 3, los AGE fluorescentes presentaron un área bajo la curva ROC similar a la de la cistatina C. En base al análisis de la curva ROC, el punto de corte de AGE fluorescentes para la determinación de la existencia de TFG < 60 mL/min/1,73 m^2 es de 67,0 URF. Con ese valor se obtuvo una sensibilidad del 82,1% y una especificidad del 82,7%. Comparando con el punto de corte definido para cistatina C (0,95 mg/L), se vio que este valor presentó mayor sensibilidad (92,9%), con una menor especificidad (69,2%), lo contrario que ocurrió con la creatinina (con el punto de corte de 1,3 mg/dL, la sensibilidad fue del 75,0% con una especificidad del 98,1%). Así, valorando uno a uno los distintos marcadores de disfunción renal analizados, en base a las curvas ROC para TFG < 60 mL/min/1,73 m^2 , se determinó que el área bajo la curva (AUC) para los AGE fluorescentes fue de 0,846 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 0,761-0,932), para cistatina C de 0,852 (IC 95% 0,759-0,945) y para creatinina 0,908 (IC 95% 0,838-0,978). La combinación de dichos marcadores presentó un AUC de 0,947 (IC 95% 0,902-0,992).

Aplicando el punto de corte para los AGE anteriormente citado, se observa que aquellos pacientes con valores plasmáticos $> 67,0$ URF, que representan el 40,2% de la población global del estudio, presentaban una mayor edad, mayor prevalencia de enfermedad renal oculta, mayores valores de creatinina, cistatina C y menor TFG (tabla 2).

Considerando los pacientes con cifras de creatinina $< 1,3$ mg/dL en varones y $< 1,2$ mg/dL en mujeres, a la hora de determinar la existencia de enfermedad renal oculta se comprobó que los AGE fluorescentes presentaron en la curva ROC correspondiente un AUC de 0,759 (IC 95% 0,604-0,913) frente a 0,700 (IC 95% 0,542-0,858) de la cistatina C y a 0,869 (IC 95% 0,768-0,970) de la combinación de ambos (fig. 4). Tal y como se ve en la figura 5, la media de AGE fluorescentes es significativamente mayor en el grupo de pacientes con enfermedad renal oculta (media de 71,2 [12,7] URF frente a 56,5 [17,0] URF, $p = 0,006$).

Por otra parte, en el estudio multivariado (tabla 3), teniendo en cuenta las variables que habían resultado significativas con la

Tabla 1Características basales de la muestra poblacional estudiada y diferencias entre las mismas entre individuos con función renal conservada o deprimida^a

Variables	Valores	TFG ≤ 60 mL/min (N=41)	TFG > 60 mL/min (N=61)	p
Edad (años)	69,7 (1,1)	75,4 (1,2)	66,0 (1,2)	< 0,001
Sexo (varones/mujeres)	66,7%/33,3%	51,2%/48,8%	78,7%/21,3%	0,002
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28,4 (0,6)	29,8 (0,8)	27,7 (0,7)	0,066
Otros factores de riesgo cardiovascular				
Hipertensión arterial	58,0%	65,0%	53,3%	0,185
Hiperlipidemia	50,5%	55,0%	47,5%	0,349
Diabetes mellitus	36,0%	43,9%	30,5%	0,170
Etiología				
Isquémica	34,1%	28,1%	37,5%	0,907
Valvular	10,2%	12,5%	8,9%	
Hipertrófica	2,3%	3,1%	1,8%	
Otras	53,4%	56,3%	51,8%	
Clase funcional				
NYHA I	9,2%	3,7%	12,2%	0,455
NYHA II	68,4%	74,1%	65,3%	
NYHA III	22,4%	22,4%	22,2%	
Ritmo cardíaco				
Sinusal	59,2%	44,4%	67,3%	0,062
Fibrilación auricular	28,9%	40,7%	22,4%	
Marcapasos	9,2%	7,4%	10,2%	
Ecocardiografía				
Fracción de eyección < 50%	61,5%	48,6%	69,5%	0,041
Parámetros analíticos				
Hemoglobina (g/dL)	13,0 (0,2)	12,5 (0,3)	13,4 (0,2)	0,007
Glucosa (mg/dL)	108,5 (96,7-133,2)	109,0 (95,2-134,7)	107,5 (98,7-130,2)	0,962
Fructosamina (mg/dL)	265,3 (13,2)	286,5 (20,0)	250,6 (17,8)	0,283
Hemoglobina glicada (%)	5,9 (5,6-7,1)	5,8 (5,5-8,2)	5,9 (5,7-6,7)	0,793
Urea (mg/dL)	64,4 (2,8)	86,7 (4,8)	50,5 (2,2)	< 0,001
Creatinina (mg/dL)	1,0 (0,9-1,3)	1,4 (1,0-1,6)	1,0 (0,8-1,1)	< 0,001
Cistatina C (mg/L)	1,1 (0,1)	1,5 (0,1)	0,9 (0,1)	< 0,001
Sodio (mM)	137,8 (0,3)	137,8 (0,6)	137,8 (0,4)	0,929
Potasio (mM)	4,5 (0,1)	4,6 (0,1)	4,5 (0,1)	0,293
Ácido úrico (mg/dL)	7,3 (0,2)	8,1 (0,3)	6,8 (0,2)	0,004
Colesterol LDL (mg/dL)	110,0 (3,8)	108,6 (7,4)	110,9 (4,3)	0,644
Colesterol HDL (mg/dL)	40,0 (31,0-49,0)	39,0 (30,0-46,0)	42,0 (32,5-51,5)	0,070
Triglicéridos (mg/dL)	104,0 (68,0-136,0)	116,0 (84,5-178,0)	97,0 (65,0-125,5)	0,015
NT-pro-BNP (pg/mL)	1.602,0 (734,0-3.097,0)	1.873,5 (1.197,7-5.178,0)	1.348,5 (433,0-2.860,2)	0,136
AGE fluorescentes (URF)	67,5 (2,3)	83,4 (3,3)	56,8(2,1)	< 0,001
Tratamientos				
Beta bloqueantes	84,8%	76,9%	90,5%	0,076
IECA/ARA II	91,9%	82,1%	98,3%	0,013
Espirinolactona	61,6%	57,9%	63,9%	0,390
Diuréticos	81,8%	97,4%	71,7%	0,005
Estatinas	42,4%	39,5%	44,3%	0,820
Antidiabéticos orales	25,3%	21,1%	27,9%	0,777
Insulina	10,9%	20,5%	4,8%	0,017

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; Colesterol HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; Colesterol LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; NT-pro-BNP: pro-péptido natriurético cerebral N-terminal; NYHA: *New York Heart Association*; TFG: tasa de filtrado glomerular estimada por MDRD-4.

^a Entendiendo como tal valores de TFG mediante la ecuación de MDRD-4 mayores o menores a 60 mL/min/1,73 m². Valores expresados como porcentaje, media (DE) o mediana (intervalo intercuartílico).

insuficiencia renal en el estudio univariado, así como otras de relevancia clínica en relación con la función renal, se demostró que los AGE fluorescentes son un marcador de disfunción renal independiente de la edad, del sexo, de la hemoglobina, de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, de la presencia de hipertensión arterial o *diabetes mellitus*. La capacidad predictiva del modelo fue estimada mediante el cálculo del estadístico C, obteniéndose un valor de 0,881.

Discusión

Los resultados de este estudio indican por primera vez, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, que en pacientes con IC crónica estable los valores plasmáticos de los AGE fluorescentes se

asocian de forma inversa con la función renal, siendo un marcador altamente sensible y específico de la existencia tanto de insuficiencia renal manifiesta como de enfermedad renal oculta. En la población de estudio se observa que los valores de AGE eran mayores en aquellos pacientes con menor TFG, independientemente de la edad, el sexo, *diabetes mellitus*, otros factores de riesgo cardiovascular y diversos marcadores clínicos de IC. Además, se ha demostrado que los AGE fluorescentes presentan una combinación de sensibilidad/especificidad para detectar la alteración de la función renal similar a la creatinina y la cistatina C. Por otra parte, en comparación con la cistatina C, este nuevo marcador parece presentar una mayor capacidad de predicción de la enfermedad renal oculta, no detectable mediante medición de los valores de creatinina.

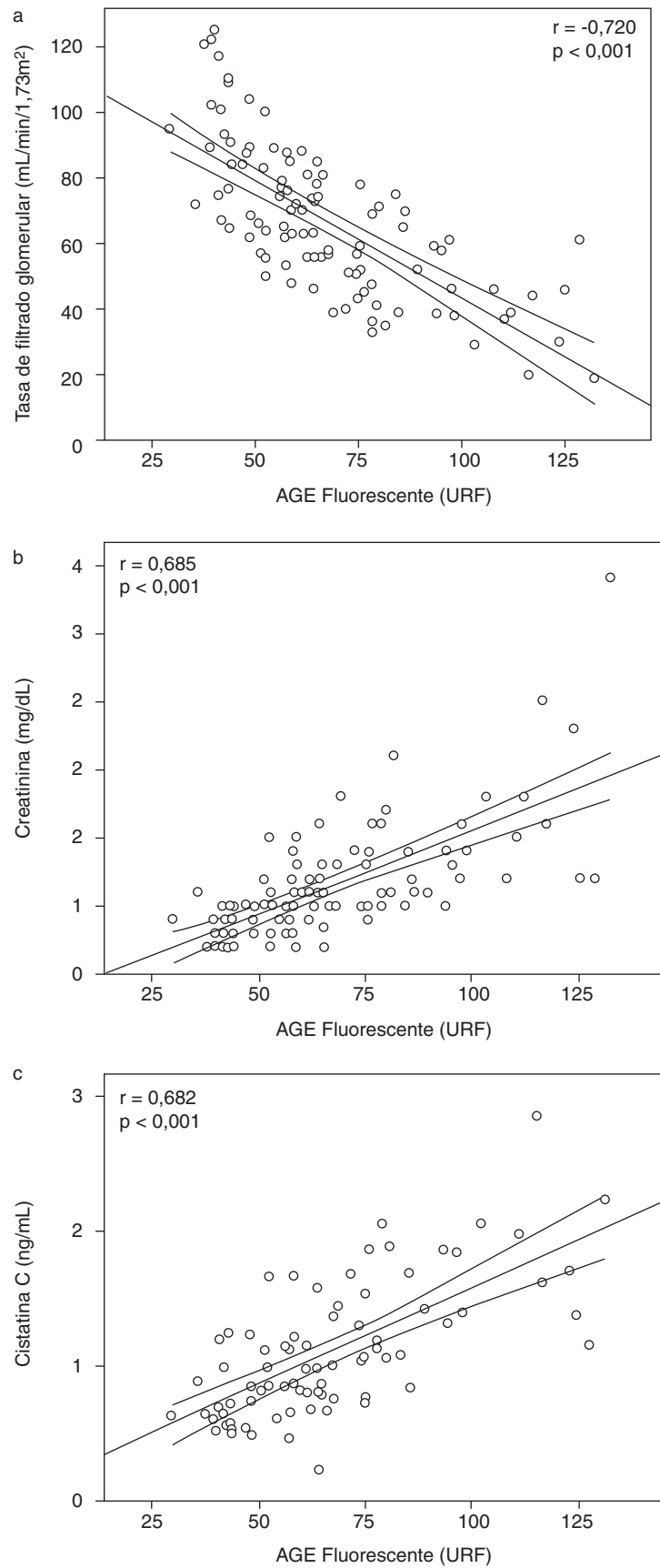


Figura 1. Relación de los productos de glicación avanzada (AGE) fluorescente con diversos marcadores de disfunción renal: a) tasa de filtrado glomerular calculada mediante la fórmula de MDRD-4; b) creatinina, y c) cistatina C plasmáticas.

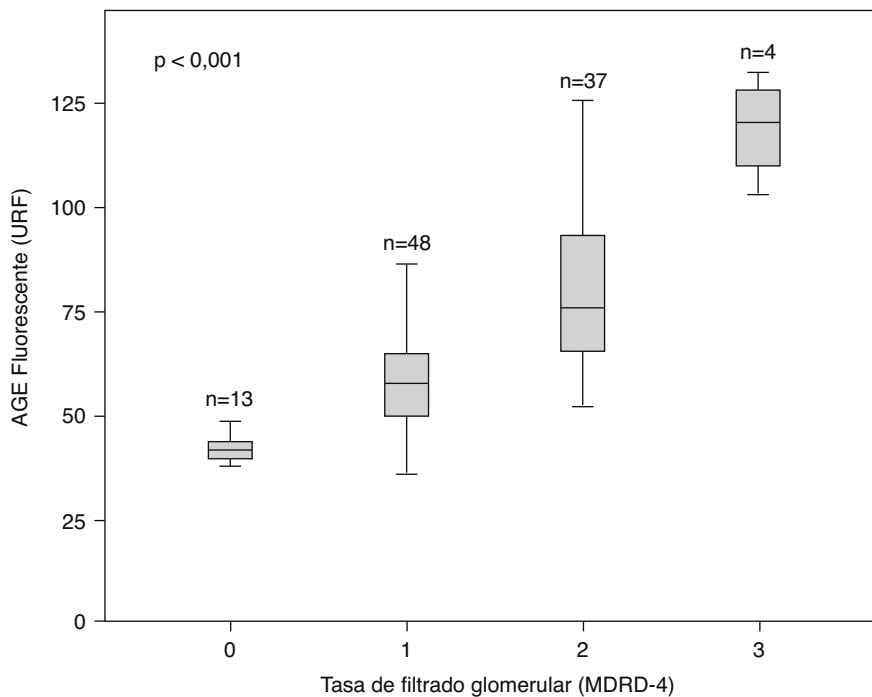


Figura 2. Valores de los productos de glicación avanzada (AGE) fluorescentes en 4 grupos diferenciados en base a su tasa de filtrado glomerular calculada mediante la fórmula de MDRD-4. El grupo 0 hace referencia a TFG > 90 mL/min/1,73 m², el grupo 1 a TFG entre 60 y 90 mL/min/1,73 m², el grupo 2 a TFG entre 30 y 60 mL/min/1,73 m² y el grupo 3 a TFG < 30 mL/min/1,73 m².

Aunque anteriormente ya se había hecho referencia a la posible influencia que podría tener la insuficiencia renal en el deterioro pronóstico en la IC asociado a valores elevados de los AGE en plasma²⁷, nuestro trabajo analiza por primera vez la relación existente entre los AGE con la función renal en pacientes con IC crónica estable.

Cabe destacar la relevancia clínica de los resultados. Por una parte, es de especial importancia disponer de un marcador accesible en la práctica clínica diaria como son los AGE fluorescentes, por su bajo coste y la capacidad para detectar precozmente alteraciones de la función renal en pacientes con IC, con las implicaciones que ello tiene en las decisiones terapéuticas

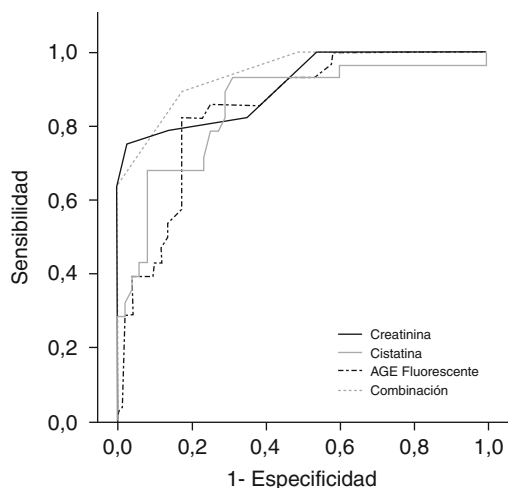


Figura 3. Curvas ROC para valorar la sensibilidad y especificidad de diversos marcadores de disfunción renal (creatinina, cistatina C y productos de glicación avanzada [AGE] fluorescente), de forma aislada y en combinación, a la hora de determinar la existencia de insuficiencia renal (tasa de filtrado glomerular < 60 mL/min/1,73 m²).

(posibilidad/limitación de uso de determinados fármacos y/o realización de pruebas diagnóstico-terapéuticas) y de estratificación del riesgo global. El método de Munch et al²⁵, empleado en este estudio, no es el único disponible para la medida de AGE. Otros métodos ampliamente utilizados se fundamentan en la detección mediante anticuerpos específicos contra modificaciones por glicación avanzada en las proteínas, tales como la medida de carboxi-metil-lisina o pentosidina. La medida de los AGE fluorescentes no es específica de un AGE en concreto, sino que abarca una serie de modificaciones diferentes que tienen la misma propiedad fluorescente. Sin embargo, el hecho de cuantificar en la misma medida varios tipos de AGE simplifica el análisis y permite obtener una visión general del contenido en AGE del plasma. Además, el método de Munch et al, al tratarse de una medida directa, no emplea reactivos y por ello es más sencillo y económico que la medición de los valores de creatinina o cistatina C (ver sección de Material y método). Por otro lado, los AGE medidos en el plasma proceden de proteínas diferentes a los acumulados en tejidos más accesibles como la piel, donde también se pueden medir AGE fluorescentes. Por tanto, nos aportan información sobre AGE que pueden tener relevancia a nivel sistémico, no solo local.

Por otro lado, valores más elevados de AGE se asocian de forma independiente con una peor función renal en pacientes con IC, lo que probablemente podría contribuir al peor pronóstico de la IC descrito en estudios previos en pacientes con valores elevados de los AGE en plasma¹⁵. Los valores de AGE se incrementan en diversos estados fisiológicos y patológicos¹¹. En este trabajo se estudiaron pacientes con IC crónica estable, en los que los valores de AGE se encuentran elevados respecto a la población sana²⁸. La formación de los AGE en este síndrome es multifactorial, pues situaciones de hiperglucemia mantenida, estrés oxidativo o alteraciones de su eliminación pueden traducirse en un incremento de sus valores plasmáticos y tisulares.

En pacientes con TFG disminuida, la elevación de los valores plasmáticos de AGE parece ser secundaria principalmente a una menor excreción renal^{10,29}. Además, en este estudio, la mayor

Tabla 2

Comparación entre características basales, factores de riesgo cardiovascular, etiología de la insuficiencia cardíaca, clase funcional, datos electrocardiográficos y ecocardiográficos, parámetros analíticos y regímenes terapéuticos, entre pacientes con valores de AGE fluorescente mayor y menor que el punto de corte establecido (67 URF).

VARIABLES	AGE fluorescente < 67 URF (N=41)	AGE fluorescente > 67 URF (N=61)	p
Edad (años)	66,3 (1,6)	74,8 (1,2)	< 0,001
Sexo femenino	26,2%	43,9%	0,063
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28,6 (0,7)	28,1 (0,8)	0,628
Otros factores de riesgo cardiovascular			
Hipertensión arterial	52,5%	65,9%	0,185
Hiperlipidemia	46,6%	56,1%	0,349
Diabetes mellitus	30,5%	43,9%	0,170
Etiología			
Isquémica	33,3%	35,3%	0,010
Valvular	3,7%	20,6%	
Hipertrófica	0,0%	5,9%	
Otras	63,0%	38,2%	
Clase funcional			
NYHA I	12,0%	3,8%	0,226
NYHA II	62,0%	80,8%	
NYHA III	26,0%	15,4%	
Ritmo cardíaco			
Sinusal	68,0%	42,3%	0,050
Fibrilación auricular	26,0%	34,6%	
Marcapasos	6,0%	15,4%	
Ecocardiografía			
Fracción de eyección < 50%	70,7%	47,4%	0,022
Parámetros analíticos			
Hemoglobina (g/dL)	13,4 (0,2)	12,4 (0,3)	0,003
Glucosa (mg/dL)	108,0 (100,0-124,0)	110,0 (95,0-138,0)	0,808
Fructosamina (mg/dL)	239,5 (14,9)	293,6 (21,0)	0,039
Hemoglobina glicada (%)	5,9 (5,7-6,8)	5,8 (5,5-8,0)	0,605
Urea (mg/dL)	51,2 (2,5)	84,8 (4,6)	< 0,001
Creatinina (mg/dL)	1,0 (0,8-1,1)	1,3 (1,1-1,6)	< 0,001
Cistatina C (mg/L)	0,8 (0,1)	1,4 (0,1)	< 0,001
Filtrado glomerular (mL/min/1,73m ²)	78,8 (2,4)	48,7 (2,2)	< 0,001
	6,8 (0,2)	7,9 (0,3)	
Ácido úrico (mg/dL)	112,5 (4,1)	106,4 (7,1)	0,433
Colesterol LDL (mg/dL)	42,0 (34,0-53,0)	37,0 (28,0-46,0)	0,021
Colesterol HDL (mg/dL)	100,0 (70,5-126,2)	114,5 (61,7-169,5)	0,357
Triglicéridos (mg/dL)	1.331,0 (361,0-2.633,0)	1.910,0 (1.139,0-5.091,0)	0,024
NT-pro-BNP (pg/mL)	7,4%	43,8%	< 0,001
Enfermedad renal oculta Tratamientos			
Beta bloqueantes	90,0%	76,9%	0,076
IECA/ARA II	95,0%	87,2%	0,367
Espironolactona	63,3%	59,0%	0,663
Diuréticos	75,0%	92,3%	0,078
Estatinas	45,0%	38,5%	0,520
Antidiabéticos orales	23,3%	28,2%	0,123
Insulina	8,2%	15,0%	0,283

Valores expresados como porcentaje, media (DE) o mediana (intervalo intercuartílico).

AGE: productos de glicación avanzada; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; Colesterol HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; Colesterol LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; NT-pro-BNP: pro-péptido natriurético cerebral N-terminal; NYHA: New York Heart Association.

prevalencia de edad avanzada y *diabetes mellitus* en pacientes con disfunción renal podría contribuir a que los valores de AGE sean más elevados en este grupo, a pesar de que en el análisis estadístico multivariado se mantiene significativa la relación AGE-TFG independientemente de dichos factores. A su vez, en pacientes con valores de AGE elevados, la edad media de los pacientes es superior y existe una mayor prevalencia de hipertensión arterial sistémica, lo cual podría explicar el mayor riesgo de insuficiencia renal por mecanismos vasculares¹⁷ secundarios a aterosclerosis o nefroangioesclerosis^{30,31}. Por tanto, los AGE podrían ser considerados como un eslabón más en el círculo vicioso del proceso patogenético del síndrome cardiorenal, actuando no solo como marcador, sino también como factor de riesgo para la disfunción renal en pacientes con IC asociada principalmente a disfunción endotelial secundaria al estrés oxidativo que inducen^{13,29}.

En este estudio comparamos AGE con otros parámetros ya establecidos de disfunción renal en pacientes con IC. Así, se observó una correlación lineal entre los valores plasmáticos de los AGE, la creatinina y la cistatina C. En la población de estudio, la potencia que presentan los AGE a la hora de detectar insuficiencia renal es similar a la de dichos parámetros de forma aislada en el total de la muestra; sin embargo, la combinación de AGE con creatinina y cistatina C supone una mayor, aunque no estadísticamente significativa, área bajo la curva ROC, lo que se traduce en un aumento de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de insuficiencia renal. Por otra parte, en el grupo de pacientes en los que la TFG se encuentra disminuida y la creatinina es normal, se comprobó que los AGE constituyen un buen marcador de la existencia de disfunción renal. Por lo tanto, nuestros resultados sugieren que los AGE son un

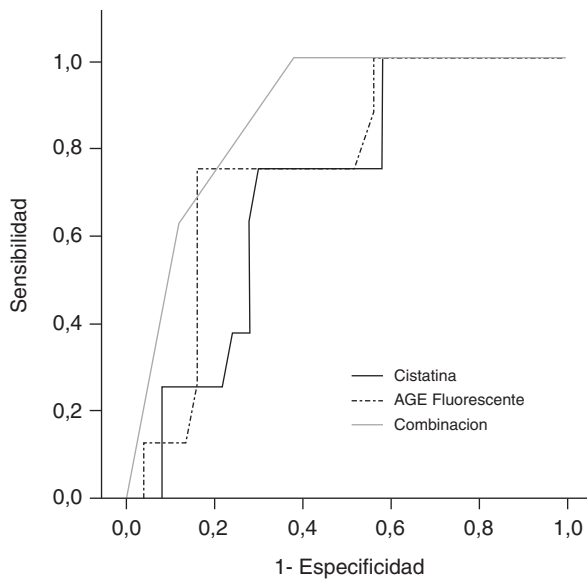


Figura 4. Curvas ROC para valorar la sensibilidad y especificidad de cistatina C y productos de glicación avanzada (AGE) fluorescente para determinar la presencia de enfermedad renal oculta (tasa de filtrado glomerular < 60 mL/min/1,73 m² con creatinina <13 mg/dL en varones y < 1,2 mg/dL en mujeres) de forma aislada y en combinación.

buen marcador de la existencia de enfermedad renal oculta en pacientes con IC.

Por último, otro factor a tener en cuenta a la hora de manejar el síndrome cardiorenal es el uso de antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el manejo terapéutico de estos pacientes. Los resultados de nuestro estudio asociaron valores más altos de AGE y peor función renal en el grupo con una menor tasa de prescripción de IECA/ARA II. Se ha descrito que el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede interferir en la acción de los AGE modulando la expresión de sus receptores y su función^{32,33}, lo cual parece proporcionar otro elemento de juicio para la utilización razonable (siguiendo las recomendaciones de las guías con las precauciones individuales apropiadas) de este grupo

Tabla 3
Resultado del análisis multivariado en cuanto a la relación con la presencia de disfunción renal^a

Variabes	OR (IC 95%)	p
Edad	1,956 (0,975-3,926)	0,059
Sexo masculino	0,275 (0,080-0,940)	0,039
Diabetes mellitus	0,854 (0,239-3,054)	0,808
Hipertensión arterial	1,219 (0,340-4,369)	0,761
Hiperlipidemia	1,906 (0,539-6,739)	0,317
Fracción de eyección < 50%	0,341 (0,106-1,091)	0,070
Hemoglobina	0,824 (0,557-1,220)	0,335
AGE fluorescente	1,060 (1,024-1,097)	0,001

AGE: productos de glicación avanzada; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

^a Tasa de filtrado glomerular < 60 mL/min/1,73 m².

farmacológico en el manejo terapéutico de pacientes con IC e insuficiencia renal asociadas.

En base a nuestros resultados creemos que los AGE fluorescentes juegan un papel importante en la estratificación de los pacientes con IC crónica estable, permitiéndonos identificar en dicha población a pacientes con insuficiencia renal manifiesta o enfermedad renal oculta, en los cuales habría que insistir en el óptimo control de los factores de riesgo cardiovascular.

En este trabajo se miden los AGE fluorescentes, que obviamente no son la totalidad de los AGE presentes en el plasma. Por tanto, nuestros resultados deben interpretarse considerando dicha limitación. Al tratarse de AGE plasmáticos no tienen por qué tener el mismo significado que la acumulación de AGE medida en otros estudios en tejidos como la piel, donde predominan otras proteínas. Cualquier comparación con esos estudios debe tener en cuenta esta diferencia.

Por otra parte, la población del estudio incluyó únicamente a pacientes con IC crónica seguidos en la consulta externa de IC. Es decir, pacientes estables desde el punto de vista clínico, lo que limita la extrapolación de estos resultados a la totalidad de pacientes con IC.

Aunque nuestros resultados sugieren que los AGE podrían actuar además como factor de riesgo, dicha asociación causal no se puede establecer por el diseño transversal del presente estudio.

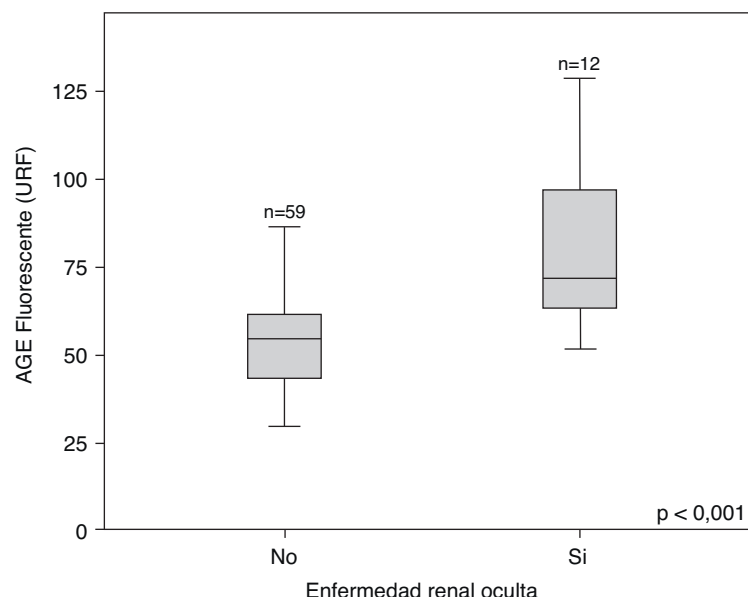


Figura 5. Comparación entre los valores de los productos de glicación avanzada (AGE) fluorescente en individuos con y sin enfermedad renal oculta.

En conclusión, los AGE fluorescentes actúan como un marcador de disfunción renal en pacientes con IC crónica estable, tanto diabéticos como no diabéticos. Además, presentan una gran capacidad de predicción de enfermedad renal oculta en estos pacientes, siendo similares a la cistatina C en la detección de dicha patología, aunque con un menor coste.

Sin duda, son necesarios más estudios que permitan determinar si los AGE juegan un papel causal en la patogenia de la IC y las enfermedades cardiovasculares en general y la trascendencia clínica que puede llegar a tener la modulación terapéutica de estos productos.

Financiación

El programa Isidro Parga Pondal de la Xunta de Galicia subvencionó el contrato de Ezequiel Álvarez.

Los pacientes incluidos en este estudio pertenecen a la Red de Investigación Clínica y Básica en Insuficiencia Cardíaca (REDINSCOR). Redes temáticas de investigación cooperativa del Instituto de Salud Carlos III.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93:1137-46.
2. Otero-Raviña F, Grigorian-Shamagian L, Fransi-Galiana L, Názara-Otero C, Fernández-Villaverde JM, del Alamo-Alonso A, et al. Galician study of heart failure in primary care (GALICAP Study). *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:373-83.
3. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation*. 2000;102:1126-31.
4. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1527-39.
5. Shishebor MH, Oliveira LP, Lauer MS, Sprecher DL, Wolski K, et al. Emerging cardiovascular risk factors that account for a significant portion of attributable mortality risk in chronic kidney disease. *Am J Cardiol*. 2008;101:1741-6.
6. Grigorian Shamagian L, Varela Román A, Pedreira Pérez M, Gómez Otero I, Virgós Lamela A, González-Juanatey JR. Renal failure is an independent predictor of mortality in hospitalized heart failure patients and is associated with a worse cardiovascular risk profile. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:99-108.
7. Hillege H, Van Gilst W, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ. Renal function as a predictor of prognosis in chronic heart failure. *Heart Fail Monit*. 2002;2:78-84.
8. Brownlee M. Negative consequences of glycation. *Metabolism*. 2000;49:9-13.
9. Yao D, Brownlee M. Hyperglycemia-Induced Reactive Oxygen Species Increase Expression of RAGE and RAGE Ligands. *Diabetes*. 2010;59:249-55.
10. Rabbani N, Sebekova K, Sebekova Jr K, Heidland A, Thornalley PJ. Accumulation of free adduct glycation, oxidation, and nitration products follows acute loss of renal function. *Kidney Int*. 2007;72:1113-21.
11. Jandeleit-Dahm K, Cooper ME. The role of AGEs in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2008;14:979-86.
12. Meerwaldt R, Links T, Zeebregts C, Tio R, Hillebrands JL, Smit A. The clinical relevance of assessing advanced glycation endproducts accumulation in diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2008;7:29.
13. Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, Smit AJ, van Veldhuisen DJ. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:1146-55.
14. Koyama Y, Takeishi Y, Arimoto T, Niizeki T, Shishido T, Takahashi H, et al. High serum level of pentosidine, an advanced glycation end product (AGE), is a risk factor of patients with heart failure. *J Card Fail*. 2007;13:199-206.
15. Hartog JW, Voors AA, Schalkwijk CG, Scheijen J, Smilde TD, Damman K, et al. Clinical and prognostic value of advanced glycation end-products in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2007;28:2879-85.
16. Coughlan MT, Mibus AL, Forbes JM. Oxidative stress and advanced glycation in diabetic nephropathy. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1126:190-3.
17. Linden E, Cai W, He JC, Xue C, Li Z, Winston J, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease results from advanced glycation end products (AGE)-mediated inhibition of endothelial nitric oxide synthase through RAGE activation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:691-8.
18. European Society of Cardiology; Heart Failure Association of the ESC (HFA); European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 2008;10:933-89.
19. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S62-9.
20. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145:247-54.
21. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39:S1-266.
22. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rosser J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67:2089-100.
23. Bang H, Vupputuri S, Shoham DA, Klemmer PJ, Falk RJ, Mazumdar M, et al. SCreening for Occult RENal Disease (SCORED): a simple prediction model for chronic kidney disease. *Arch Intern Med*. 2007;167:374-81.
24. Hartog JW, Hummel YM, Voors AA, Schalkwijk CG, Miyata T, Huisman RM, et al. Skin autofluorescence, a measure of tissue advanced glycation end-products (AGEs), is related to diastolic function in dialysis patients. *J Card Fail*. 2008;14:596-602.
25. Munch G, Keis R, Wessels A, Riederer P, Bahner U, Heidland A, et al. Determination of advanced glycation end products in serum by fluorescence spectroscopy and competitive ELISA. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1997;35:669-77.
26. García Acuña JM, González-Babarro E, Grigorian Shamagian L, Peña-Gil C, Vidal Pérez R, López-Lago AM, et al. Cystatin C provides more information than other renal function parameters for stratifying risk in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:510-9.
27. Hartog JW, Willemsen S, Voors AA. What is the influence of renal function on the prognostic value of advanced glycation end-products and sRAGE in heart failure? *J Card Fail*. 2008;14:626.
28. Smit AJ, Hartog JW, Voors AA, van Veldhuisen DJ. Advanced glycation end-products in chronic heart failure. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1126:225-30.
29. Noordzij MJ, Lefrandt JD, Smit AJ. Advanced glycation end products in renal failure: an overview. *J Ren Care*. 2008;34:207-12.
30. Semba RD, Fink JC, Sun K, Windham BG, Ferrucci L. Serum carboxymethyllysine, a dominant advanced glycation end product, is associated with chronic kidney disease: the Baltimore longitudinal study of aging. *J Ren Nutr*. 2010;20:74-81.
31. Berrou J, Tostivint I, Verrecchia F, Berthier C, Boulanger E, Mauviel A, et al. Advanced glycation end products regulate extracellular matrix protein and protease expression by human glomerular mesangial cells. *Int J Mol Med*. 2009;23:513-20.
32. Saha SA, Lasalle BK, Clifton GD, Short RA, Tuttle KR. Modulation of advanced glycation end products by candesartan in patients with diabetic kidney disease—a dose-response relationship study. *Am J Ther*. 2010;17:553-8.
33. Coughlan MT, Thallas-Bonke V, Pete J, Long DM, Gasser A, Tong DC, et al. Combination therapy with the advanced glycation end product cross-link breaker, alagebrium, and angiotensin converting enzyme inhibitors in diabetes: synergy or redundancy? *Endocrinology*. 2007;148:886-95.