



Original breve

Relación entre cistatina C y calcificación coronaria en pacientes con riesgo cardiovascular intermedio



Amalio Ruiz-Salas^{a,*}, Miriam Cortés-Rodríguez^b, Nieves Alegre-Bayo^c,
José Algarra-García^c, Eduardo de Teresa Galván^a y Manuel F. Jiménez-Navarro^a

^aUGC del Corazón, Instituto de Biomedicina de Málaga (IBIMA), Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^bServicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^cServicio de Radiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de junio de 2013

Aceptado el 31 de octubre de 2013

On-line el 13 de abril de 2014

Palabras clave:

Cistatina C

Aterosclerosis

Arterias coronarias

RESUMEN

Fundamento y objetivo: La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los países industrializados. La cuantificación del calcio arterial coronario (CAC) ha demostrado tener un valor pronóstico independiente e incremental con respecto a los factores de riesgo tradicionales para la predicción de mortalidad y episodios cardiovasculares. El objetivo de nuestro estudio fue determinar la posible relación entre el CAC y la cistatina C (CTC).

Pacientes y método: Se incluyeron 104 pacientes con dolor torácico estable, libres de enfermedad cardiovascular y nefropatía, con riesgo cardiovascular intermedio, en los que se determinaron el CAC (Agatston) y CTC.

Resultados: La CTC se asoció de forma independiente respecto a los factores de riesgo clásicos con el nivel de CAC y con la presencia de enfermedad coronaria.

Conclusiones: Los valores de CTC podrían asociarse con el CAC y con el riesgo de enfermedad coronaria. Es necesaria la aparición de nuevos estudios para conocer la importancia de estos marcadores en la práctica clínica habitual.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Relationship between cystatin C and coronary artery calcification in patients with intermediate cardiovascular risk

ABSTRACT

Background and objective: Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality in industrialized countries. Quantification of coronary artery calcium (CAC) has been shown to have an independent and incremental prognostic value over traditional risk factors for the prediction of mortality and cardiovascular events. The aim of our study was to determine the possible relationship between CAC and cystatin C (CTC).

Patients and method: We included 104 patients with stable chest pain, free of cardiovascular disease and nephropathy, with intermediate cardiovascular risk. Both CAC (Agatston) and CTC were determined.

Results: CTC was independently associated with the CAC level and the presence of coronary disease.

Conclusions: CTC values may be associated with CAC and coronary disease. Further studies are needed to know the importance of these markers in clinical practice.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los países industrializados. Su difícil prevención resulta un reto para los sistemas de salud, porque la mitad de los episodios coronarios iniciales, incluida la muerte súbita,

aparecen en individuos asintomáticos¹. Recientemente han surgido nuevos protocolos para una mejor estratificación del riesgo y una mejor prevención de la enfermedad. Entre estos últimos destaca la cuantificación del calcio arterial coronario (CAC), marcador sensible de arteriosclerosis, que ha demostrado tener un valor pronóstico independiente e incremental con respecto a los factores de riesgo tradicionales, para la predicción de mortalidad y episodios cardiovasculares^{2,3}. Su uso en pacientes

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amalio_ruiz@hotmail.com (A. Ruiz-Salas).

con riesgo intermedio permite su reestratificación en grupos de alto o bajo riesgo cardiovascular, con las implicaciones terapéuticas que ello conlleva.

Actualmente se están realizando múltiples estudios en busca de la posible relación de ciertos marcadores biológicos (proteína C reactiva [PCR]⁴, bilirrubina⁵, *brain natriuretic peptide* [BNP «péptido natriurético cerebral»]⁶, tiotropina⁷, etc.) con el nivel de CAC y la génesis o proliferación de la placa de ateroma.

La cistatina C (CTC) es una proteína no glucosilada de la familia de los inhibidores de cisteinproteasas cuyo valor normal se encuentra entre 0,53 y 0,95 mg/l. Diversas publicaciones han demostrado su valor predictivo de riesgo cardiovascular y, con ello, de daño vascular⁸.

El objetivo de nuestro estudio fue determinar, en pacientes libres de enfermedad aterosclerótica y con riesgo cardiovascular intermedio, la posible relación entre CAC y CTC.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional entre enero de 2011 y febrero de 2012, incluyendo una cohorte de 104 pacientes que presentaban dolor torácico estable de bajo perfil isquémico, definido como dolor torácico que no evidencia enfermedad coronaria aterosclerótica, que eran derivados para angiografía coronaria por tomografía computarizada (TC). Debían estar libres de enfermedad cardiovascular (coronaria, cerebrovascular o periférica) y tener un riesgo cardiovascular intermedio, definido como un *Systematic Coronary Risk Evaluation* entre 1 y 5% a los 10 años, según las tablas adaptadas para España^{9,10}.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: menores de 18 años, nefropatía, coronariografía previa, claustrofobia o incapacidad de mantener una apnea inspiratoria de al menos 15 s.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética, y los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Se extrajo a cada paciente una muestra sanguínea venosa de 3 cc para el análisis de los siguientes marcadores: CTC, PCR, bilirrubina, transferrina, creatinina, colesterol, triglicéridos, ferritina y *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-ProBNP, «fragmento aminoterminal del propéptido natriurético cerebral»).

Se cuantificó el score cálcico con un escáner Philips de 32 cortes mediante el método de Agatston, que consiste en calcular el área de cada lesión coronaria calcificada y multiplicarlo por un coeficiente de 1 a 4, según la atenuación máxima de la TC en esa lesión. Se obtiene un valor numérico en unidades Hounsfield (H), clasificándose el nivel de CAC en bajo (1-100 H), moderado (100-400 H) o alto (> 400 H).

Se observó la presencia de enfermedad coronaria significativa a través de angiografía por TC o invasiva por cateterismo en aquellos en los que no se obtenían imágenes fiables por la presencia de scores altos o por calcificaciones muy localizadas que impedían visualizar la luz vascular. Se definió la enfermedad coronaria significativa como la presencia de estenosis $\geq 70\%$.

Análisis estadístico

Las variables continuas fueron expresadas como media $\pm$ desviación estándar y las variables cualitativas como distribución de frecuencias. La comparación de variables cuantitativas entre grupos, en caso de seguir una distribución normal, se realizó con el test de t de Student para muestras independientes; en caso de no seguir una distribución normal, se empleó el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Las variables discretas se compararon mediante la prueba de la ji al cuadrado o el test exacto de Fisher.

Se construyó un modelo de regresión lineal utilizando como variable dependiente el nivel de CAC, y un análisis de regresión logística utilizando como variable dependiente la enfermedad coronaria.

Tabla 1

Características demográficas, clínicas y analíticas de los 104 pacientes de nuestra muestra, en función del valor de cistatina C

	Todos (n = 104)	Cistatina C $\leq 0,95$ (n = 63)	Cistatina C $> 0,95$ (n = 41)	p
Edad (años)	62,61 $\pm$ 9,3	59,87 $\pm$ 8,92	66,80 $\pm$ 8,61	0,260
Varones	43 (41,3)	28 (44,44)	15 (36,58)	0,420
SCORE (%) ^a	3,01 $\pm$ 0,43	2,98 $\pm$ 0,38	3,09 $\pm$ 0,29	0,861
Tabaquismo	29 (27,9)	16 (25,4)	13 (31,7)	0,433
Hipertensión arterial	63 (60,6)	37 (58,73)	26 (63,41)	0,899
Hiperlipidemia	52 (50)	32 (50,79)	20 (48,78)	0,161
Triglicéridos (mg/dl)	134,58 $\pm$ 70,8	124,41 $\pm$ 58,1	150,2 $\pm$ 85,22	0,069
Colesterol (mg/dl)	198,7 $\pm$ 55,45	200,76 $\pm$ 57,16	195,54 $\pm$ 53,24	0,641
Colesterol HDL (mg/dl)	52,01 $\pm$ 16,33	52,79 $\pm$ 14,65	50,8 $\pm$ 18,74	0,546
Colesterol LDL (mg/dl)	118,26 $\pm$ 36,6	118,51 $\pm$ 32,16	117,87 $\pm$ 42,97	0,937
Creatinina (mg/dl)	0,90 $\pm$ 0,22	0,85 $\pm$ 0,19	0,97 $\pm$ 0,24	0,005
NT-ProBNP (pg/ml)	381,34 $\pm$ 770,82	205,3 $\pm$ 283,6	651,82 $\pm$ 1132,04	0,003
PCR (mg/l)	5,94 $\pm$ 7,72	6,27 $\pm$ 9,54	5,42 $\pm$ 3,47	0,587
GOT (UI/l)	24,91 $\pm$ 14,81	24,56 $\pm$ 12,95	25,46 $\pm$ 17,44	0,762
Bilirrubina (mg/l)	0,56 $\pm$ 0,24	0,59 $\pm$ 0,24	0,51 $\pm$ 0,24	0,122
Ferritina (ng/ml)	108,39 $\pm$ 110,7	114,64 $\pm$ 125,14	98,79 $\pm$ 84,44	0,478
Transferrina (mg/l)	272,47 $\pm$ 44,94	273,06 $\pm$ 47,89	271,56 $\pm$ 40,54	0,869
Enfermedad coronaria	24 (23,1)	6 (9,52)	18 (43,9)	< 0,001
CAC (H)	142,35 $\pm$ 280,39	56,39 $\pm$ 112,44	274,44 $\pm$ 391,56	< 0,001
CAC (H)				
0	38 (36,5)	31 (49,2)	7 (17,07)	< 0,001
1-100	31 (29,8)	21 (33,33)	10 (24,39)	
101-400	26 (25)	9 (14,29)	17 (41,46)	
> 400	9 (8,7)	2 (3,17)	7 (17,07)	

CAC: cuantificación del calcio arterial coronario; Colesterol HDL: colesterol unido a *high density lipoproteins* («lipoproteínas de alta densidad»); Colesterol LDL: colesterol unido a *low density lipoproteins* («lipoproteínas de baja densidad»); GOT: transaminasa glutámico oxalacética; NT-ProBNP: *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* («fragmento aminoterminal del propéptido natriurético cerebral»); PCR: proteína C reactiva; SCORE: *Systematic Coronary Risk Evaluation*.

Valores expresados como media $\pm$ desviación estándar o como n (%).

^a Tabla SCORE adaptada para España. En negrita aquellos resultados estadísticamente significativos.

Tabla 2A

Análisis univariante y multivariante para el nivel de calcio coronario (regresión lineal)

	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	B	IC 95%	p	B	IC 95%	p
Edad	7,71	2,05 a 13,37	0,008			
Sexo	80,7	–29,44 a 190,85	0,15			
Tabaco	48,35	–19,83 a 116,53	0,163			
Hipertensión	44,4	–67,4 a 156,2	0,433			
Hiperlipidemia	–8,93	–118,52 a 100,66	0,872			
Cistatina C	435,01	183,37 a 686,66	0,001	240,59	24,22 a 505,4	0,04
Creatinina	358,28	114,66 a 601,9	0,004			
NT-ProBNP	0,14	0,074 a 0,206	< 0,001	0,116	0,05 a 0,18	0,001

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; NT-ProBNP: *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* («fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral»).Para el análisis multivariante se usaron los factores que tenían un valor de $p < 0,15$ en el univariante. En negrita aquellos resultados estadísticamente significativos.**Tabla 2B**

Análisis univariante y multivariante para la enfermedad coronaria (regresión logística)

	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad	0,09	1,03 a 1,17	0,005	0,05	0,98 a 1,13	0,15
Sexo	–0,46	0,25 a 1,58	0,33			
Tabaco	–0,31	0,25 a 2,2	0,58			
Hipertensión	–0,34	0,27 a 1,86	0,487			
Hiperlipidemia	0,66	0,76 a 4,94	0,166			
Cistatina C	3,67	3,88 a 397,15	0,002	2,35	1,08 a 139,74	0,05
Creatinina	2,42	1,28 a 99,2	0,029			
NT-ProBNP	0,001	1,00 a 1,002	0,015			
CAC	0,008	1,004 a 1,012	< 0,001			

CAC: cuantificación del calcio arterial coronario; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; NT-ProBNP: *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* («fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral»); OR: *odds ratio*.Para el análisis multivariante se usaron los factores que tenían un valor de $p < 0,15$ en el univariante. En negrita aquellos resultados estadísticamente significativos.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS® v.15, y se consideraron significativas aquellas diferencias con un valor de $p < 0,05$.

Resultados

La edad media de los pacientes estudiados era de $62,61 \pm 9,4$ años, siendo 43 varones (41,3%). El riesgo cardiovascular medio fue de $3,01 \pm 0,43\%$ y el nivel de CAC medio fue de $142,35 \pm 280,39$ H. El nivel de CTC medio fue de $0,94 \pm 0,21$ mg/dl. Tras coronariografía por TC (80 pacientes, 76,92%) o invasiva, 24 pacientes (23,08%) fueron diagnosticados de enfermedad coronaria. Las principales características se resumen en la [tabla 1](#).

Inicialmente se dividió la muestra en función del nivel de CTC, formando 2 grupos con corte en $0,95$ mg/dl⁸. Respecto a las características basales, no existían diferencias significativas en cuanto a los factores de riesgo clásicos. Sí se encontraron diferencias significativas con parámetros de función renal, el NT-ProBNP, y un nivel alto de significación con la CAC ($p < 0,001$) y con la enfermedad coronaria ($p < 0,001$) ([tabla 1](#)).

Al analizar la asociación entre los valores de CTC y los de CAC, se obtuvo un coeficiente de correlación de Spearman de 0,513 (0,357–0,649), que resultó estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

El análisis univariante mostró una asociación entre los valores de calcio y la edad, la creatinina, el NT-ProBNP y la CTC. Tras introducir un ajuste respecto a los factores de confusión en el análisis multivariante (los factores que tenían un valor de $p < 0,15$ en el univariante), la CTC y el NT-ProBNP mostraron una asociación independiente con el CAC ([tabla 2A](#)).

Así mismo, la edad, la creatinina, la CTC y el CAC mostraron una asociación significativa con la enfermedad coronaria en el análisis univariante; la CTC obtuvo una asociación independiente con la presencia de enfermedad coronaria ([tabla 2B](#)).

Discusión

Los pacientes con riesgo moderado constituyen un grupo muy numeroso, por lo que las guías de prevención cardiovascular recomiendan el uso de moduladores de riesgo para seleccionar a aquellos pacientes que más se beneficiarían de ser tratados de forma energética. Entre estos moduladores se encuentran técnicas que detectan la aterosclerosis subclínica, como el índice tobillo/brazo, el CAC, y algunos biomarcadores. Respecto a estos últimos, se plantea la necesidad de redefinir subgrupos específicos que podrían favorecerse de su determinación⁹.

Según los resultados de nuestro estudio, en el subgrupo específico de pacientes con riesgo cardiovascular intermedio y función renal normal, la CTC podría estar asociada con los valores de CAC de forma independiente, y además, se asociaría a la presencia de enfermedad coronaria. De ser así, su determinación sería una técnica accesible, rápida, barata y segura, ya que evitaría irradiación innecesaria.

Sin embargo, tiene limitaciones, como el pequeño tamaño muestral y la selección de pacientes desde la consulta de Cardiología, que aunque están inicialmente libres de enfermedad aterosclerótica, son diagnosticados de enfermedad coronaria en un mayor número del esperable en una población asintomática.

Es necesaria la aparición de nuevos estudios para conocer la importancia de estos marcadores en la práctica clínica habitual.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Rita Pérez (IBIMA) su colaboración en el análisis estadístico.

Bibliografía

1. Davies MJ. Anatomic features in victims of sudden coronary death. Coronary artery pathology. *Circulation*. 1992;85(1 Suppl):119–24.
2. Mazón-Ramos P. Cardiovascular risk in the 21st century: Identifying risk in primary prevention controlling risk in secondary prevention. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:3–9.
3. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291:210–5.
4. Koenig W. Integrating biomarkers: The new frontier? *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2010;242:117–23.
5. Tanaka M, Fukui M, Tomiyasu K, Akabame S, Nakano K, Hasegawa G, et al. Low serum bilirubin concentration is associated with coronary artery calcification (CAC). *Atherosclerosis*. 2009;206:287–91.
6. Shaw LJ, Polk DM, Kahute TA, Wong ND, Moon J, Miranda-Peats R, et al. Prognostic accuracy of B-natriuretic peptide measurements and coronary artery calcium in asymptomatic subjects. *Am J Cardiol*. 2009;104:1245–50.
7. Pariente Rodrigo E, Ramos Barrón C, Olmos Martínez JM, Hernández Hernández JL, García Velasco P, Nan Nan D. Relación entre la concentración plasmática de tirotrópina y enfermedad cardiovascular (Cohorte Camargo). *Med Clin (Barc)*. 2013;140:493–9.
8. Doganer YC. Relationship of cystatin C with coronary artery disease and its severity. *Coron Artery Dis*. 2013;24:119–26.
9. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–701.
10. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:476–85.