



Original

## Utilidad de la cistatina C como marcador pronóstico en la enfermedad tromboembólica venosa



Ismael Calero-Paniagua<sup>a,\*</sup>, Ana María Ruíz-Chicote<sup>b</sup>, José Antonio Nieto-Rodríguez<sup>c</sup>,  
María Dolores Ruiz-Ribó<sup>c</sup> y Ana Belén Cortés Carmona<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital de Tomelloso, Tomelloso, Ciudad Real, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

<sup>d</sup> Servicio de Análisis Clínicos, Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 3 de mayo de 2013

Aceptado el 2 de agosto de 2013

On-line el 9 de noviembre de 2013

#### Palabras clave:

Cistatina C

Pronóstico

Enfermedad tromboembólica venosa

Mortalidad

### RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** La cistatina C (cisC) es un marcador pronóstico en pacientes con hipertensión arterial, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca. El objetivo de este trabajo es determinar el valor pronóstico de los valores de cisC obtenida en el momento del diagnóstico, en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (EDEV).

**Pacientes y método:** Estudio retrospectivo de una cohorte de 226 pacientes consecutivos con EDEV, seguidos durante 6 meses. Se obtuvieron muestras de suero para la determinación de cisC, creatinina, y la fracción *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide* (NT-proBNP, «N-terminal del pro péptido natriurético cerebral») en el momento del diagnóstico.

**Resultados:** El valor de cisC de mayor poder discriminatorio de fallecimiento en 6 meses fue de 1.175 mg/dl (sensibilidad del 76%, especificidad del 65%, valor predictivo positivo del 26%, valor predictivo negativo del 94%). Por encima del punto de corte fallecieron 17/48 pacientes frente a 9/152 que tenían niveles inferiores (*odds ratio* 5,98; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 2,50-14,29;  $p < 0,001$ ). El *hazard ratio* ajustado en un modelo multivariante fue de 3,76 (IC 95% 1,46-9,66). La precisión de este parámetro fue similar al de creatinina (1,24 mg/dl), pero inferior al del NT-proBNP (435 pg/ml). Los pacientes que superaban los valores límite de cisC y de NT-proBNP conjuntamente no tenían mayor riesgo de fallecimiento que los que superaban solo los de NT-proBNP (*odds ratio* 9,43; IC 95% 3,90-22,81;  $p < 0,001$ ). No hubo ningún valor que se asociara de forma significativa con los episodios de hemorragia o recidiva.

**Conclusión:** La concentración de cisC en el momento del diagnóstico de los pacientes con EDEV tiene valor pronóstico, similar al de creatinina sérica e inferior al del NT-proBNP.

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

### Usefulness of cystatin C as a prognostic marker in venous thromboembolism

#### ABSTRACT

**Background and objective:** Cystatin C (cysC) is a prognostic marker in patients with hypertension, coronary heart disease and heart failure. The aim of this study was to determine the prognostic value of cysC levels obtained at the time of diagnosis in patients with venous thromboembolism (VTE).

**Material and method:** Retrospective study of a cohort of 226 consecutive patients with VTE, followed for 6 months. Serum samples were obtained for the determination of cysC, creatinine, and the N-terminal fraction of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP) at the time of diagnosis.

**Results:** The highest discriminating power value of dying at 6 months for cysC was 1,175 mg/dl (sensitivity 76%, specificity 65%, positive predictive value 26%, negative predictive value 94%). Above the cut-off, 17/48 patients died, versus 9/152 that had lower levels (*odds ratio*: 5.98, 95% confidence interval

#### Keywords:

Cystatin C

Prognostic

Venous thromboembolism

Mortality

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ismaelcaleropaniagua@yahoo.es](mailto:ismaelcaleropaniagua@yahoo.es) (I. Calero-Paniagua).

[95% CI]: 2.50-14.29,  $P < .001$ ). The adjusted hazard ratio in a multivariate model was 3.76 (95% CI 1.46-9.66). The accuracy of this parameter was similar to that for creatinine (1.24 mg/dl) but lower than the NT-proBNP (435 pg/ml). Patients who exceeded the limit values of cysC and NT-proBNP together had no greater risk of death than those above NT-proBNP only (odds ratio: 9.43, 95% CI 3.90-22.81,  $P < .001$ ). There was no value, which was significantly associated with bleeding episodes or recurrent thromboembolism.

**Conclusion:** CysC concentration at the time of diagnosis in VTE patients has prognostic value, which is similar to that of serum creatinine and lower than that of NT-proBNP.

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

## Introducción

En los últimos años se ha sugerido que el uso de biomarcadores cardíacos, en concreto la troponina, el *brain natriuretic peptide* (BNP, «péptido natriurético cerebral») y la fracción *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide* (NT-proBNP, «N-terminal del propéptido natriurético cerebral»), son herramientas importantes para la estratificación del riesgo en pacientes con embolia pulmonar (EP)<sup>1</sup>. Más recientemente se ha estudiado el valor del NT-proBNP como marcador pronóstico útil en enfermedad tromboembólica (EDEV), sobre todo por su elevado valor predictivo negativo (VPN, superior al 90%), lo que le confiere mayor utilidad para identificar a los pacientes con EDEV y un pronóstico favorable<sup>2,3</sup>.

La cistatina C (cisC), que pertenece al tipo 2 de la superfamilia de las cistatinas, es un inhibidor endógeno de proteasas que se sintetiza de forma constante por la mayoría de las células nucleadas del organismo<sup>4</sup>. La principal aplicación clínica de la cisC es como marcador endógeno de la tasa de filtración glomerular<sup>5,6</sup>. Además, la cisC ha demostrado ser un mejor predictor de riesgo cardiovascular que la creatinina o que la tasa de filtración glomerular en pacientes ancianos<sup>7</sup>. La cisC también aporta información pronóstica significativa, en términos de morbimortalidad, en pacientes con hipertensión arterial<sup>8</sup>, enfermedad coronaria<sup>9,10</sup> e insuficiencia cardíaca<sup>11-14</sup>. Además, en estos casos, la cisC añade información complementaria a los datos aportados por el NT-proBNP<sup>15,16</sup>.

Algunos autores postulan que la asociación entre los valores en suero de cisC y el riesgo cardiovascular podría representar un mecanismo compensatorio para reducir la actividad de proteasas (catepsinas) proaterogénicas<sup>17</sup>. Otra de las hipótesis es que la cisC es un marcador más sensible de disfunción renal incipiente, reflejo de cambios preclínicos en la estructura cardiovascular. También se especula que la cisC se asocia de modo primario a un fenotipo hipertensivo con hipertrofia ventricular. Por último, una posibilidad ciertamente atractiva es la de que sea un marcador sensible y directo del remodelado ventricular, independientemente de la función renal, y directamente implicada en la patogenia de este<sup>11</sup>.

Recientemente se ha demostrado que los valores elevados de cisC se asocian al riesgo de padecer EDEV incluso en pacientes con función renal normal<sup>18</sup>.

Los mecanismos por los que valores elevados de cisC se relacionan con EDEV no están claros. Se conoce que la cisC se asocia con un cierto grado de inflamación crónica<sup>19</sup>, que podría favorecer la trombosis. También se ha demostrado que la cisC modula la actividad quimiotáctica de los neutrófilos<sup>20</sup> y que, además, podría inhibir ciertas proteasas de estos, que han demostrado promover la formación de trombos en los vasos sanguíneos, modulando así su actividad protrombótica. Según esto último y, como podría ocurrir en la aterosclerosis, sus valores aumentados en la sangre de los pacientes con EDEV pudieran representar un mecanismo para evitar la formación del trombo.

Hasta el momento, no hay ningún trabajo que haya estudiado la utilidad de la cisC como marcador pronóstico en la EDEV.

El objetivo de este trabajo es comprobar la relación entre valores elevados de cisC en el momento del diagnóstico de EDEV y el pronóstico a medio plazo de los pacientes (muerte, recurrencias y hemorragias).

## Pacientes y método

### Población

Se incluyeron 226 pacientes consecutivos, hospitalizados por una EDEV confirmada con pruebas de imagen, con un seguimiento posterior mínimo de 6 meses.

### Variables

Los pacientes fueron entrevistados a su ingreso y los datos demográficos y clínicos fueron obtenidos de forma prospectiva y protocolizada. Se registraron los datos de laboratorio y los estudios de imagen realizados.

La información sobre los episodios (días de estancia hospitalaria, necesidad de oxigenoterapia en el momento del alta hospitalaria, episodios de hemorragia, recurrencia de EDEV y fallecimiento) fue obtenida mediante la revisión de historias clínicas, base de datos administrativas y de entrevistas telefónicas.

### Recogida de muestras

Se extrajeron muestras de suero entre 24 y 72 h posteriores a la confirmación del episodio de EDEV. Fueron centrifugadas a 3.000 rpm. durante 15 min y posteriormente almacenadas a  $-70^{\circ}\text{C}$ . El procesamiento de las muestras para la determinación de cisC, creatinina y NT-proBNP se realizó secuencialmente, en una única sesión en el laboratorio del Hospital Virgen de la Luz.

La determinación de cisC se realizó mediante inmunoanálisis por nefelometría, usando anticuerpos monoclonales de conejo<sup>21</sup>. La determinación de NT-proBNP se llevó a cabo mediante inmunoanálisis por electroquimioluminiscencia. La determinación de creatinina se realizó por reacción cinética Jaffé (método colorimétrico) utilizando la técnica habitual del laboratorio.

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas se muestran en porcentajes y las cuantitativas con la mediana y el intervalo intercuartílico. La asociación entre variables cualitativas se estudió con el test de Fischer. La relación entre las variables clínicas y los valores de cisC se estudiaron mediante análisis univariante y multivariante (riesgos proporcionales de Cox), ajustando los datos a la edad, peso, presencia de broncopatía (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y neoplasia, nivel nutricional (vitamina B<sub>12</sub>) y carga trombótica (dímero D). La asociación entre variables cualitativas dicotómicas y cuantitativas se ha realizado con pruebas no paramétricas (test «U» de Mann-Whitney). El cálculo de los valores de cisC de mayor sensibilidad y especificidad se llevó a cabo mediante el análisis de la curva ROC. Las curvas de supervivencia

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3797711>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3797711>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)