

Artículo original

Tasa de filtrado glomerular estimada, eventos cardiovasculares y mortalidad por grupos de edad en individuos de 60 o más años del sur de Europa



Betlem Salvador-González^{a,b,c,d,*}, Neus Gil-Terrón^{b,c,e}, M. Jesús Cerain-Herrero^{b,c,f}, Isaac Subirana^{d,g}, Roser Güell-Miró^{b,c,h}, Luisa M. Rodríguez-Latre^{b,c,i}, Oriol Cunillera-Puértolas^{b,j}, Roberto Elosua^{d,k}, Maria Grau^{d,k,l}, Joan Vila^{d,g}, Luisa Pascual-Benito^{b,c,m}, Jordi Mestre-Ferrer^{b,c,n}, Rafel Ramos^{c,o,p}, José Miguel Baena-Díez^q, Maria Soler-Vila^{b,c,r}, Eva Alonso-Bes^{b,c,r}, Laura Ruipérez-Guijarro^{b,c,m}, Virtudes Álvarez-Funes^{b,c,h}, Esther Freixes-Villaró^{b,c,e}, Mercedes Rodríguez-Pascual^{b,c,m} y Alberto Martínez-Castelao^s

^a Àrea Bàsica de Salut Florida Sud, Servei d'Atenció Primària Delta Llobregat, Direcció d'Atenció Primària Costa Ponent, Institut Català de la Salut, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Grup de Recerca Malaltia Cardiovascular en Atenció Primària (MACAP) Renal Costa de Ponent, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^c Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol, Barcelona, España

^d Grup de Recerca en Genètica i Epidemiologia Cardiovascular, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España

^e Centre d'Atenció Primària El Pla-Servei d'Atenció Primària Baix Llobregat Centre, Direcció d'Atenció Primària Costa Ponent, Institut Català de la Salut, Cornellà de Llobregat, Barcelona, España

^f Àrea Bàsica de Salut Can Vidalet-Servei d'Atenció Primària Baix Llobregat Centre, Direcció d'Atenció Primària Costa Ponent, Institut Català de la Salut, Cornellà de Llobregat, Barcelona, España

^g Centro de Investigación Biomédica en Red Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

^h Laboratori Clínic L'Hospitalet, Direcció d'Atenció Primària Costa Ponent, Institut Català de la Salut, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

ⁱ Servei d'Atenció Primària Baix Llobregat, Direcció d'Atenció Primària Costa Ponent, Institut Català de la Salut, Cornellà de Llobregat, Barcelona, España

^j Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Sud, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol, Cornellà de Llobregat, Barcelona, España

^k Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^l Departament de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^m Àrea Bàsica de Salut Viladecans, Servei d'Atenció Primària Delta Llobregat, Direcció d'Atenció Primària Costa Ponent, Institut Català de la Salut, Viladecans, Barcelona, España

ⁿ Centre d'Atenció Primària Les Sínies, Servei d'Atenció Primària Baix Llobregat Centre, Direcció d'Atenció Primària Costa Ponent, Institut Català de la Salut, Molins de Rei, Barcelona, España

^o Grup d'Investigació en Salut Cardiovascular de Girona (ISV-Girona), Direcció d'Atenció Primària Girona, Institut Català de la Salut, Girona, España

^p Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdIBGi), Departament de Ciències Mèdiques, Facultat de Medicina, Universitat de Girona, Girona, España

^q Centre d'Atenció Primària La Marina, Servei d'Atenció Primària Litoral Esquerre, Direcció d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

^r Àrea Bàsica de Salut Gavà, Servei d'Atenció Primària Delta Llobregat, Direcció d'Atenció Primària Costa Ponent, Institut Català de la Salut, Gavà, Barcelona, España

^s Consultor Emérito, Servei de Nefrologia, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 23 de marzo de 2017

Aceptado el 17 de agosto de 2017

On-line el 11 de febrero de 2018

Palabras clave:

Enfermedad cardiovascular

Mortalidad total

Tasa de filtrado glomerular estimada

Factor de riesgo

Individuos mayores

RESUMEN

Introducción y objetivos: Los individuos con tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) disminuida tienen mayor riesgo de muerte por todas las causas (MT) y cardiovascular; se debate si los sujetos mayores con TFGe entre 45 y 59 ml/min/1,73 m² también tienen un riesgo aumentado. Se evaluó la asociación entre la TFGe y la MT y los eventos cardiovasculares (ECV) en individuos de edad 60-74 y ≥ 75 años en un área de baja incidencia de enfermedad coronaria.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de cohortes utilizando registros electrónicos de atención primaria y hospital. Se incluyó a 130.233 individuos de 60 o más años con una determinación de creatinina entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2011 y una TFGe según la fórmula de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*. Las asociaciones independientes entre la TFGe y la MT y el ingreso por ECV se evaluaron mediante modelos de regresión de Cox y Fine-Gray respectivamente.

Resultados: Media de edad, 70 años; el 56,1% eran mujeres. El 13,5% tenía una TFGe < 60 (el 69,7%, TFGe 45-59). Durante una mediana de seguimiento de 38,2 meses, 6.474 participantes fallecieron y 3.746 presentaron ECV. Tanto para la MT como para los ECV, las HR ajustadas de los participantes de 75 o más años fueron significativas con TFGe < 60. Con TFGe 45-59, para MT fueron HR = 1,61; IC95%, 1,37-1,89 y HR = 1,19; IC95%, 1,10-1,28 en los grupos de edad de 60-74 y ≥ 75 años respectivamente, y para ECV, HR = 1,28; IC95%, 1,08-1,51 y HR = 1,12; IC95%, 0,99-1,26.

Conclusiones: En un área de baja incidencia de enfermedad coronaria, el riesgo de muerte y ECV fue de mayor a menor TFGe. A edades ≥ 75 años, la categoría de TFGe 45-59, en el límite significativo de ECV, incluyó a muchos individuos sin riesgo adicional significativo.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia: Àrea Bàsica de Salut Florida Sud, Institut Català de la Salut, Parc Ocellets s/n, 08905 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. Correo electrónico: bsalvador@ambitcp.catsalut.net (B. Salvador-González).

Estimated Glomerular Filtration Rate, Cardiovascular Events and Mortality Across Age Groups Among Individuals Older Than 60 Years in Southern Europe

ABSTRACT

Keywords:

Cardiovascular disease
All-cause mortality
Estimated glomerular filtration rate
Risk factors
Elderly

Introduction and objectives: Individuals with a decreased estimated glomerular filtration rate (eGFR) are at increased risk of all-cause (ACM) and cardiovascular mortality; there is ongoing debate about whether older individuals with eGFR 45 to 59 mL/min/1.73 m² are also at increased risk. We evaluated the association between eGFR and ACM and cardiovascular events (CVE) in people aged 60 to 74 and ≥ 75 years in a population with a low coronary disease incidence.

Methods: We conducted a retrospective cohort study by using primary care and hospital electronic records. We included 130 233 individuals aged ≥ 60 years with creatinine measurement between January 1, 2010 and December 31, 2011; eGFR was estimated by using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine equation. The independent association between eGFR and the risk of ACM and hospital admission due to CVE were determined with Cox and Fine-Gray regressions, respectively.

Results: The median was age 70 years, and 56.1% were women; 13.5% had eGFR < 60 (69.7% eGFR 45–59). During a median follow-up of 38.2 months, 6474 participants died and 3746 had a CVE. For ACM and CVE, the HR in older individuals became significant at eGFR < 60. Fully adjusted HR for ACM in the eGFR 45 to 59 category were 1.61; 95%CI, 1.37–1.89 and 1.19; 95%CI, 1.10–1.28 in 60- to 74-year-olds and ≥ 75-year-olds, respectively; for CVE HR were 1.28; 95%CI, 1.08–1.51 and 1.12; 95%CI, 0.99–1.26.

Conclusions: In a region with low coronary disease incidence, the risk of death and CVE increased with decreasing eGFR. In ≥ 75-year-olds, the eGFR 45 to 59 category, which had borderline risk for CVE, included many individuals without significant additional risk.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

CKD: Chronic Kidney Disease
EC: enfermedad coronaria
ECV: evento cardiovascular
MT: mortalidad total (por cualquier causa)
TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada

INTRODUCCIÓN

Se ha observado que una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) < 60 ml/min/1,73 m² se asocia con un aumento del riesgo de mortalidad total (MT) y de causa cardiovascular en la población general y poblaciones con alto riesgo^{1,2}. Las personas con una TFGe reducida tienen mayor probabilidad de fallecer por causas cardiovasculares que por insuficiencia renal^{1,3}. La prevalencia de la TFGe < 60 ml/min/1,73 m² aumenta progresivamente con la edad, y alcanza un 50% en las personas de más de 80 años^{4,5}. Dado el envejecimiento de la población en todo el mundo, se prevé que en los próximos años la disminución de la función renal tenga cada vez más repercusión en la enfermedad cardiovascular.

Algunos estudios han descrito que la asociación entre la TFGe y la mortalidad se atenúa con la edad^{1,6}. Además, aumenta la controversia sobre la importancia clínica de una disminución moderada de la función renal (TFGe 45–59 ml/min/1,73 m²) para los mayores de 65 años^{7,8}. En algunos estudios se ha observado que la mortalidad aumenta significativamente a partir de una TFGe < 60^{6,9}, mientras que en otros solamente se ha observado a una TFGe < 45^{4,10–12}. Los resultados obtenidos por lo que respecta a los eventos cardiovasculares (ECV) son aún más variables^{12,13}. Esta situación ha llevado a algunos autores a proponer un umbral dependiente de la edad, es decir, una TFGe < 45 para los mayores de 65 años⁸, lo cual tiene interés por la elevada prevalencia de las reducciones de la TFGe más leves en las personas mayores.

Algunas de las discrepancias existentes en los resultados pueden deberse a diferencias en los métodos utilizados para la determinación de la creatinina, las ecuaciones de estimación de la TFGe o las características de las poblaciones estudiadas. Además, los estudios

realizados en zonas con baja incidencia de enfermedad coronaria (EC) no incluyeron a mayores de 74 años^{14,15} o no aportaron información detallada respecto a los diversos grupos de edad^{16,17}.

Este estudio tiene por objetivo evaluar la asociación entre la TFGe y la MT de manera específica según la edad, así como la incidencia de la enfermedad cardiovascular en las personas de más de 60 años de una población del sur de Europa con baja incidencia de EC¹⁸.

MÉTODOS

Diseño y población en estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a todas las personas nacidas hasta el año 1950 que estaban registradas en uno de los 40 centros de atención primaria del Servicio de Atención Primaria Costa de Ponent del noreste de España (que atiende a una población de 873.549 personas), a quienes se realizó una determinación de la creatinina entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2011 en un laboratorio centralizado. Se excluyó a los pacientes con enfermedad renal en estadio 5 (TFGe < 15, trasplante renal o diálisis), a los que recibían asistencia domiciliaria y a los pacientes con seguimiento < 30 días.

Orígenes de los datos

Los datos clínicos basales se obtuvieron de las historias clínicas electrónicas de atención primaria; para la determinación de la enfermedad cardiovascular en la situación basal, se tuvo en cuenta también los ingresos hospitalarios previos por enfermedad cardiovascular o por intervenciones de revascularización desde el año 2005. Se definió la fecha índice como la de la primera determinación de creatinina realizada durante el periodo de inclusión; la situación basal se definió según las características registradas entre 1 año antes y 1 mes después de la fecha índice.

Evaluación de la función renal

Se determinó la concentración sérica de creatinina en un mismo laboratorio mediante el método cinético compensado de Jaffe estandarizado, contrastable con un método de referencia de espectrometría de masas con dilución isotópica. La TFGe se estimó

mediante la ecuación de creatinina de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)¹⁹, sin corrección por la raza, sobre la que no se dispuso de información.

Se clasificó la TFGe en 5 categorías clínicas según la guía de práctica clínica de 2012 de KDIGO: 15 a 29, 30 a 44, 45 a 59, 60 a 89, y 90 a 119²⁰.

Covariables

Se obtuvieron datos sobre los siguientes parámetros: edad, sexo, tabaquismo (nunca han fumado, fumadores activos y exfumadores), hipercolesterolemia (colesterol en suero > 6,4 mmol/l o tratamiento con estatinas), factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitus) y diagnósticos previos de enfermedad cardiovascular (EC, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica e insuficiencia cardiaca).

Objetivos

Los datos relativos a la fecha de muerte se obtuvieron de los registros hospitalarios o administrativos sin especificar la causa; todos los objetivos relativos a los ECV se evaluaron a partir de los registros de hospitalización, que incluyen datos de todos los hospitales de Cataluña, la región nororiental de España. El objetivo principal fue la MT y el secundario, todos los ECV, lo que incluye EC –infarto agudo de miocardio, (códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión [CIE-9] 410, 412), angina inestable (411) o angina (413)–, ictus –ictus no hemorrágico (CIE-9 433.01, 433.11, 433.21, 433.31, 433.81, 433.91, 434.01, 434.11, 434.91) o accidente isquémico transitorio (435)–. Se analizaron por separado los ECV «duros» (infarto agudo de miocardio e ictus no hemorrágico), EC e ictus.

El seguimiento de los participantes tuvo lugar desde 1 mes después de la fecha índice hasta su muerte, traslado a otro sistema sanitario o el final del estudio (31 de diciembre de 2013).

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación clínica local (IDIAP [Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària] Jordi Gol P11/43). No se solicitó a los participantes el consentimiento informado, puesto que el comité de ética de investigación no lo consideró necesario.

Análisis estadístico

Todas las variables se analizaron por grupos de edad (60-74 y ≥ 75 años). Se utilizaron estos grupos de edad, ya que coinciden con la mayoría de los sistemas actualmente utilizados para estimar el riesgo de enfermedad cardiovascular¹⁸. Las variables continuas se describen mediante la media \pm desviación estándar o la mediana [intervalo intercuartílico] (en caso de distribución no normal), y las variables discretas se presentan mediante número absoluto y frecuencia relativa. Las pruebas de la t de Student y de Kruskal-Wallis fueron las utilizadas para evaluar las diferencias entre los grupos en cuanto a las variables continuas de distribución normal y no normal respectivamente. Se utilizó la prueba de la χ^2 para las variables discretas, y se evaluó también la posible tendencia lineal entre las categorías de TFGe. La incidencia de eventos se calculó mediante curvas de Kaplan-Meier a los 3 años.

Dentro de cada grupo, se usaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para estimar la *hazard ratio* (HR) de la asociación entre la TFGe como variable continua y el riesgo de MT. La linealidad del efecto de la TFGe se comprobó mediante *splines* lineales con 4 grados de libertad en los modelos de Cox. Dado el bajo número de individuos con TFGe ≥ 120 (n = 14) y la menor precisión de las estimaciones a partir de ese valor, se excluyó a estos individuos de los ulteriores análisis. También se usaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para evaluar la asociación entre las categorías de TFGe definidas según los valores

de corte clínicos de KDIGO 2012 y la MT. Para el análisis del total de ECV, se emplearon técnicas de supervivencia con competencia de riesgos (regresión de riesgos subdistribucional proporcional de Fine-Gray) con objeto de tener en cuenta el posible efecto de la mortalidad incidente en las estimaciones.

El supuesto de proporcionalidad del riesgo a lo largo del tiempo se evaluó gráficamente (residuos de Schoenfeld) respecto a la variable de exposición (TFGe).

Los modelos de riesgos proporcionales de Cox para la TFGe expresada como variable continua o por categorías se ajustaron por las variables edad, sexo, tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedad cardiovascular previa (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o insuficiencia cardiaca). Se ajustaron también los modelos para los tratamientos de los que se disponía de datos (estatinas y fármacos para el sistema renina-angiotensina).

Aunque la ecuación de CKD-EPI se elaboró con una muestra de una amplia gama de edades (18-97 años), en realidad hubo pocos individuos de edad ≥ 80 años. En consecuencia, se realizó un análisis de sensibilidad utilizando la *Berlin Initiative Study-1 Equation*²¹, que se desarrolló específicamente en una muestra extrahospitalaria de individuos de edad ≥ 70 años.

Los modelos finales se validaron mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow y el área bajo la curva de características operativas del receptor. En ambos métodos, se tuvieron en cuenta los eventos en competencia y los censurados para el análisis.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa R versión 3.2.3 (R: a language and environment for statistical computing R Foundation for Statistical Computing; Viena, Austria), con pruebas bilaterales y un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

De los 138.040 individuos aptos para el estudio (el 73,1% de la población total de edad ≥ 60 años de esta zona), se excluyó a 6.797 porque recibían asistencia domiciliaria, a 509 porque tenían una enfermedad renal en estadio 5 y a 501 con seguimiento < 30 días; así pues, formaron la población de estudio final 130.233 personas ([figura 1 del material suplementario](#)). No hubo diferencias clínicamente significativas entre los incluidos y los excluidos por lo que respecta a la edad ($p = 0,374$) o el sexo (respectivamente, el 56,1 y el 55,1% de mujeres; $p < 0,001$).

La mediana de edad de la muestra total fue 70 [64-76] años, y el 56,1% de los participantes eran mujeres. La mediana de la TFGe fue 82,42 [69,25-90,87]; el 13,5% de los participantes tenían TFGe < 60 y el 69,7% de ellos la tenían entre 45 y 59. Al estratificar la muestra por edad ([tabla 1](#)), la prevalencia de la TFGe < 60 fue del 6,18% entre los 60 y los 74 años y del 29,0% a los 75 o más ($p < 0,001$). En el grupo de menos edad había menor proporción de mujeres, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedad cardiovascular previa y mayor porcentaje de fumadores activos ($p < 0,001$). Dentro de cada grupo, las comorbilidades aumentaban cuando la TFGe estaba en una categoría inferior a la de 60-89 ml/min/1,73 m².

Con objeto de evaluar las posibles asociaciones de la TFGe en los modelos de Cox, se definió como valor de referencia una TFGe = 80 (utilizada también en el metanálisis del *CKD-Prognostic Consortium* [CKD-PC])⁶ en ambos grupos, ya que este valor de TFGe era la mediana de la población, y la de 60-90 como la categoría clínica, ya que era la que incluía a un mayor número de individuos y era clínicamente relevante.

La mediana de seguimiento fue de 38,2 [37,2-42,7] meses. Hubo un total de 6.474 muertes, 1.573 eventos de EC y 2.236 eventos cerebrovasculares. Todos los parámetros de valoración fueron significativamente más frecuentes en el grupo de edad avanzada ($p < 0,001$), y en cada categoría de TFGe sucesivamente inferior

Tabla 1

Características basales de la población del estudio, estratificadas por edad y categoría de tasa de filtrado glomerular estimada

	Todos	90-119 ml	60-89 ml	45-59 ml	30-44 ml	15-29 ml	p general	p para la tendencia
60 a 74 años								
Pacientes	88.356	34.546	48.354	4.257	986	213		
Edad (años)	66,0 [63,0-70,0]	64,0 [62,0-67,0]	68,0 [64,0-71,0]	70,0 [66,0-72,0]	70,0 [67,0-73,0]	70,0 [66,0-73,0]	< 0,001	< 0,001
Sexo (mujeres)	47.549 (53,8)	19.927 (57,7)	24.863 (51,4)	2173 (51,0)	489 (49,6)	97 (45,5)	< 0,001	< 0,001
Tabaquismo								
No han fumado nunca	54.452 (61,6)	21.525 (62,3)	29.713 (61,4)	2.572 (60,4)	532 (54,0)	110 (51,6)	< 0,001	< 0,001
Fumadores activos	10.458 (11,8)	4.714 (13,6)	5.189 (10,7)	422 (9,91)	107 (10,9)	26 (12,2)		
Exfumadores	23.446 (26,5)	8.307 (24,0)	13.452 (27,8)	1.263 (29,7)	347 (35,2)	77 (36,2)		
Hipercolesterolemia	44.990 (50,9)	16.710 (48,4)	24.994 (51,7)	2.529 (59,4)	613 (62,2)	144 (67,6)	< 0,001	< 0,001
Diabetes mellitus	19.998 (22,6)	7.950 (23,0)	10.226 (21,1)	1.296 (30,4)	431 (43,7)	95 (44,6)	< 0,001	< 0,001
Hipertensión	49.781 (56,3)	17.167 (49,7)	28.226 (58,4)	3.346 (78,6)	857 (86,9)	185 (86,9)	< 0,001	< 0,001
Enfermedad coronaria	6.200 (7,02)	1.825 (5,28)	3.629 (7,51)	527 (12,4)	173 (17,5)	46 (21,6)	< 0,001	< 0,001
Enfermedad cerebrovascular	4.231 (4,79)	1.286 (3,72)	2.428 (5,02)	361 (8,48)	120 (12,2)	36 (16,9)	< 0,001	< 0,001
EAP	1.686 (1,91)	510 (1,48)	906 (1,87)	171 (4,02)	76 (7,71)	23 (10,8)	< 0,001	< 0,001
Insuficiencia cardiaca	1.891 (2,14)	453 (1,31)	1.011 (2,09)	259 (6,08)	132 (13,4)	36 (16,9)	< 0,001	< 0,001
ECV previa [*]	12.012 (13,6)	3.628 (10,5)	6.854 (14,2)	1.080 (25,4)	361 (36,6)	89 (41,8)	< 0,001	< 0,001
Estatinas	39.392 (44,6)	14.307 (41,4)	22.025 (45,5)	2.341 (55,0)	581 (58,9)	138 (64,8)	< 0,001	< 0,001
FSRA	40.619 (46,0)	13.468 (39,0)	23.203 (48,0)	3.009 (70,7)	787 (79,8)	152 (71,4)	< 0,001	< 0,001
≥ 75 años								
Pacientes	41.877	1.768	27.971	8.005	3.449	684		
Edad (años)	79,0 [77,0-83,0]	77,0 [75,0-79,0]	79,0 [77,0-82,0]	81,0 [78,0-85,0]	82,0 [79,0-86,0]	83,0 [79,0-87,0]	< 0,001	< 0,001
Sexo (mujeres)	25.482 (60,8)	1.004 (56,8)	16.706 (59,7)	5.056 (63,2)	2.273 (65,9)	443 (64,8)	< 0,001	< 0,001
Tabaquismo								
No han fumado nunca	30.251 (72,2)	1.202 (68,0)	20.086 (71,8)	5.836 (72,9)	2.616 (75,8)	511 (74,7)	< 0,001	< 0,001
Fumadores activos	1.866 (4,46)	126 (7,13)	1.278 (4,57)	325 (4,06)	113 (3,28)	24 (3,51)		
Exfumadores	9.760 (23,3)	440 (24,9)	6.607 (23,6)	1.844 (23,0)	720 (20,9)	149 (21,8)		
Hipercolesterolemia	20.705 (49,4)	798 (45,1)	13.621 (48,7)	4.115 (51,4)	1.823 (52,9)	348 (50,9)	< 0,001	< 0,001
Diabetes mellitus	11.889 (28,4)	586 (33,1)	7.587 (27,1)	2.309 (28,8)	1.161 (33,7)	246 (36,0)	< 0,001	< 0,001
Hipertensión	30.563 (73,0)	1.078 (61,0)	19.310 (69,0)	6.562 (82,0)	3.018 (87,5)	595 (87,0)	< 0,001	< 0,001
Enfermedad coronaria	5.074 (12,1)	146 (8,26)	3.037 (10,9)	1.150 (14,4)	603 (17,5)	138 (20,2)	< 0,001	< 0,001
Enfermedad cerebrovascular	4.567 (10,9)	171 (9,67)	2.781 (9,94)	1.034 (12,9)	486 (14,1)	95 (13,9)	< 0,001	< 0,001
EAP	2.904 (6,93)	49 (2,77)	807 (2,89)	327 (4,08)	185 (5,36)	49 (7,16)	< 0,001	< 0,001
Insuficiencia cardiaca	3.275 (7,82)	90 (5,09)	1.648 (5,89)	822 (10,3)	551 (16,0)	164 (24,0)	< 0,001	< 0,001
ECV previa [*]	11.691 (27,9)	389 (22,0)	6.900 (24,7)	2.657 (33,2)	1.419 (41,1)	326 (47,7)	< 0,001	< 0,001
Estatinas	19.029 (45,4)	747 (42,3)	12.460 (44,5)	3.789 (47,3)	1.698 (49,2)	335 (49,0)	< 0,001	< 0,001
FSRA	25.247 (60,3)	824 (46,6)	15.632 (55,9)	5.649 (70,6)	2.644 (76,7)	498 (72,8)	< 0,001	< 0,001

ECV: enfermedad cardiovascular; EAP: enfermedad arterial periférica; FSRA: fármacos del sistema renina-angiotensina.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

^{*} Incluidos los trastornos cerebrovasculares, la EAP y la insuficiencia cardiaca.

(tabla 2), excepto los eventos de ictus, ligeramente más frecuentes en los individuos con TFGe de 15-29.

Ambos modelos, el de la MT y el de cualquier ECV, mostraron una proporcionalidad de los riesgos a lo largo del tiempo respecto a la variable de exposición (TFGe; datos no presentados).

La asociación entre la TFGe y el riesgo de MT seguía un patrón en forma de U en los 2 grupos de edad, pero más atenuada en el de más edad (figura 1). En cambio, los valores de HR de cualquier ECV mostraron una distribución lineal, con un aumento progresivo del riesgo desde los valores de TFGe superiores a los inferiores; este patrón fue similar en ambos grupos de edad, y también para los demás objetivos cardiovasculares (figura 2 del material suplementario). Para todos los parámetros de valoración, la HR de los individuos de edad ≥ 75 años pasaba a ser significativa por debajo de un valor de TFGe = 60 (figura 1), TFGe entre 55 y 60 para la MT y TFGe ~50 para cualquier ECV.

Por lo que respecta a las categorías clínicas de TFGe, el riesgo de MT y el de cualquier ECV aumentaban gradualmente en las categorías de TFGe inferiores a la de 60-89 en ambos grupos de edad

(figura 2). El aumento del riesgo de MT fue muy superior y con mayor gradiente entre los individuos de 60-74 años que en los de 75 o más, mientras que para cualquier ECV fue más similar en los dos grupos y se situó en el límite de la significación en la categoría de TFGe de 45-59 en el de edad ≥ 75 años. Un posterior ajuste respecto al tratamiento con estatinas y con fármacos del sistema renina-angiotensina no modificó los valores de HR (datos no presentados). Se observó también que los individuos con TFGe de 90-119 tenían mayor riesgo de mortalidad en el grupo de más edad y un riesgo significativamente inferior de cualquier ECV solo en el de menos edad. Los resultados obtenidos en los modelos de la EC, el ictus y los ECV «duros» fueron similares a los observados para cualquier ECV (figura 3 del material suplementario). Un análisis de sensibilidad mediante la *Berlin Initiative Study-1 Equation* para calcular la TFGe no mostró diferencia alguna (figura 4 del material suplementario).

Los modelos finales mostraron buenas calibración y capacidad discriminatoria (figura 5 del material suplementario y tabla del material suplementario).

Tabla 2

Parámetros de valoración en la población en estudio, estratificada por edad y tasa de filtrado glomerular estimada según las estimaciones de Kaplan-Meier a los 3 años. Prueba de orden logarítmico (p general), prueba de Wald para la tendencia lineal (p para la tendencia)

	Todos	90-119 ml	60-89 ml	45-59 ml	30-44 ml	15-29 ml	p general	p para la tendencia
60-74 años								
Pacientes	88.356	34.546	48.354	4.257	986	213		
Mortalidad total (%)	2,08	1,79	1,93	3,91	8,20	18,6	< 0,001	< 0,001
Cualquier ECV (%)	2,09	1,51	2,26	3,78	5,60	7,94	< 0,001	< 0,001
ECV «duro» (%)	1,46	1,06	1,56	2,76	4,05	4,78	< 0,001	< 0,001
EC (%)	0,96	0,74	1,02	1,38	2,83	4,80	< 0,001	< 0,001
Ictus (%)	1,16	0,79	1,27	2,44	2,88	3,17	< 0,001	< 0,001
≥ 75 años								
Pacientes	41.877	1.768	27.971	8.005	3.449	684		
Mortalidad total (%)	9,88	10,5	7,89	11,7	17,8	28,5	< 0,001	< 0,001
Cualquier ECV (%)	4,34	3,31	3,90	4,80	6,77	8,35	< 0,001	< 0,001
ECV «duro» (%)	3,24	2,22	2,90	3,75	4,90	5,93	< 0,001	< 0,001
EC (%)	1,69	1,30	1,48	1,77	2,86	5,41	< 0,001	< 0,001
Ictus (%)	2,74	2,13	2,49	3,17	4,00	3,34	< 0,001	< 0,001

EC: enfermedad coronaria; ECV: evento cardiovascular.

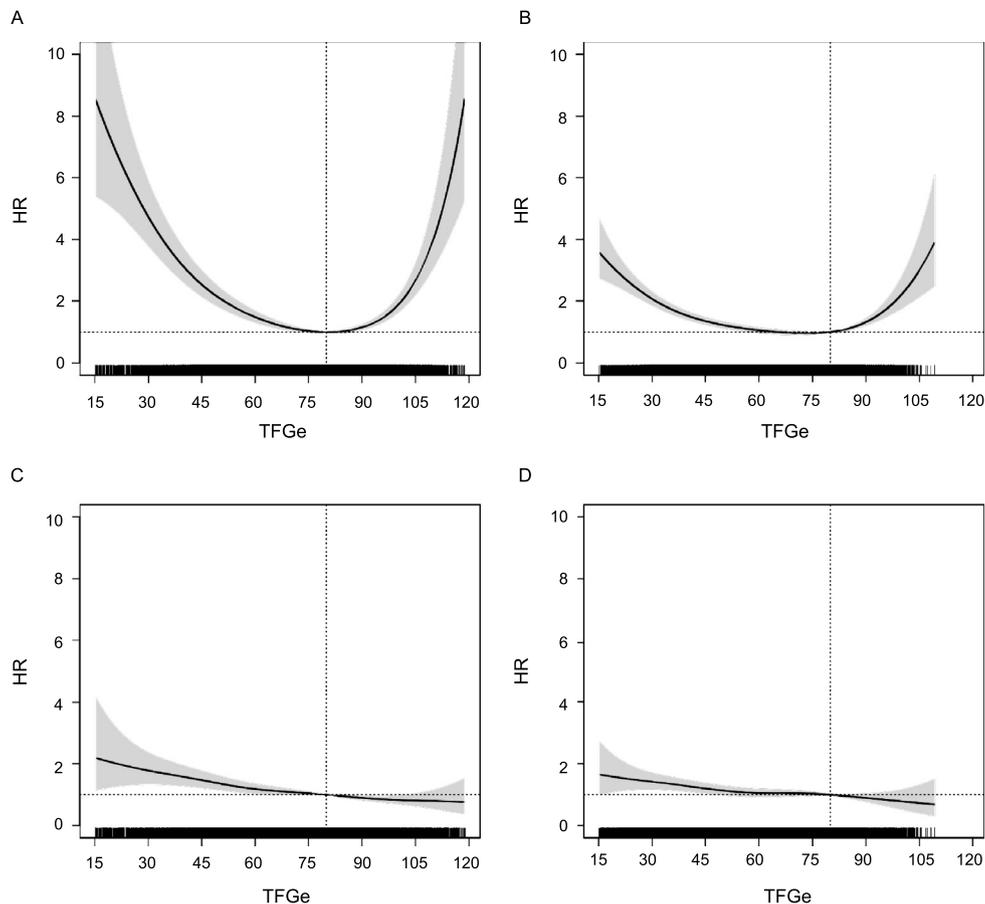


Figura 1. Asociación entre la TFGe (variable continua) y el riesgo de MT en las personas de edad < 75 y ≥ 75 años (A y B) y el riesgo de cualquier ECV (C y D) evaluada con un modelo de riesgos proporcionales de Cox que considera la muerte un evento en competencia para los ECV (p < 0,001 para cada modelo en general). Estimación puntual de la HR (IC95%) a TFGe de 60, 55 y 50 (frente a TFGe = 80). A: MT de personas de edad < 75, HR = 1,486 (IC95%, 1,315-1,680), HR = 1,757 (IC95%, 1,530-2,018) y HR = 2,100 (IC95%, 1,806-2,442) respectivamente. B: MT de personas de edad ≥ 75, HR = 1,056 (IC95%, 0,978-1,139), HR = 1,129 (IC95%, 1,043-1,223) y HR = 1,226 (IC95%, 1,130-1,329). C: cualquier ECV en personas de edad < 75, HR = 1,185 (IC95%, 1,039-1,350), HR = 1,263 (IC95%, 1,088-1,465) y HR = 1,365 (IC95%, 1,158-1,608). D: cualquier ECV en personas de edad ≥ 75, HR = 1,053 (IC95%, 0,935-1,187), HR = 1,082 (IC95%, 0,955-1,226) y HR = 1,133 (IC95%, 0,996-1,288). ECV: evento cardiovascular; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MT: mortalidad total (por cualquier causa); TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

DISCUSIÓN

En una población de individuos de edad ≥ 60 años en un país con un riesgo cardiovascular bajo, el riesgo de MT y el de cualquier

ECV aumentaron de manera gradual con la reducción de la TFGe, tanto en las personas de entre 60 y 74 años como en las de 75 o más, con independencia de los demás factores de riesgo y de la

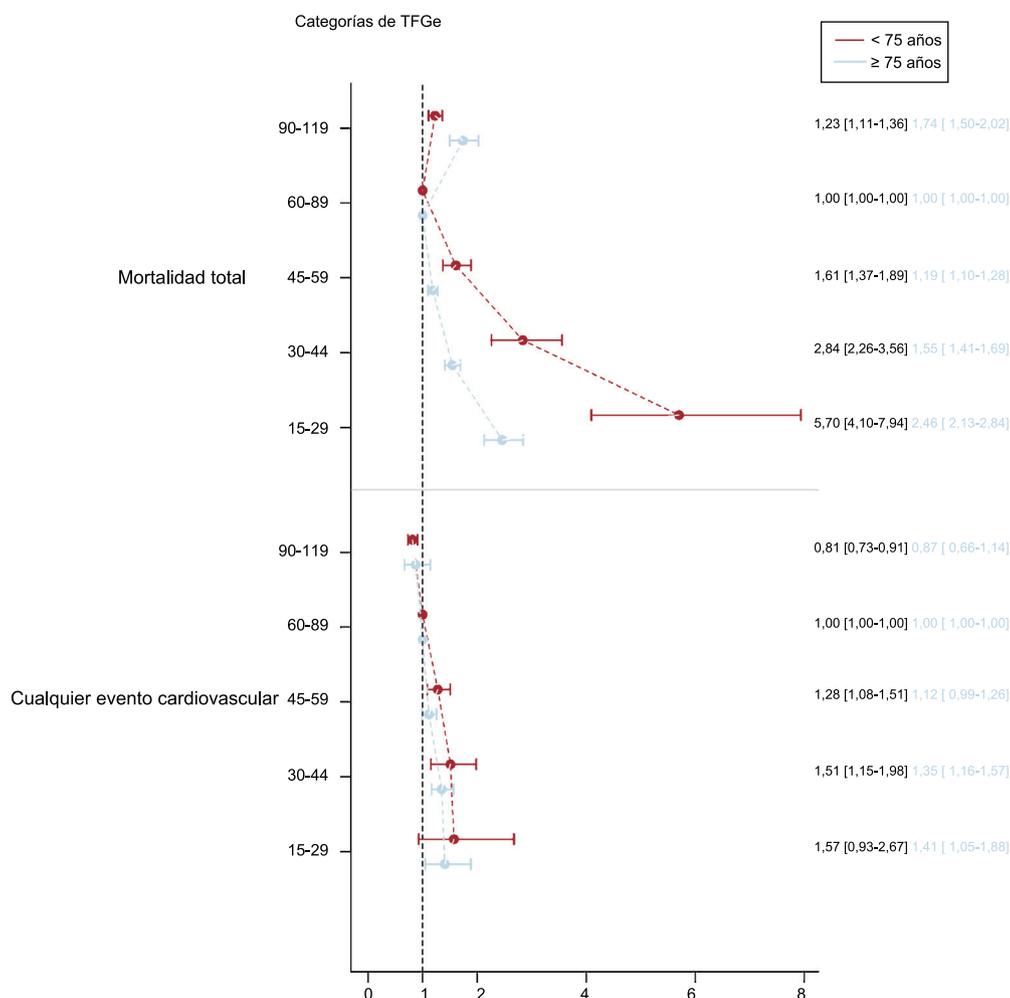


Figura 2. Asociación entre las categorías de TFGe y los riesgos de mortalidad por cualquier causa y de cualquier evento adverso, evaluada mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox ajustados, considerando la muerte un evento en competencia para los eventos cardiovasculares ($p < 0,001$ general para cada modelo). TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

enfermedad cardiovascular. Sin embargo, los valores de HR en el grupo de más edad fueron significativos a valores de TFGe inferiores (por debajo de TFGe = 60), y estaban en el límite de la significación para el parámetro de valoración de cualquier ECV en la categoría de TFGe de 45-59. El aumento del riesgo de mortalidad asociado con la TFGe fue mayor en los individuos de entre 60 y 74 años que en el grupo de 75 o más, mientras que el riesgo de ECV fue similar. Además, la asociación entre la TFGe y la mortalidad seguía un patrón en forma de U, con un aumento de la mortalidad en la categoría de 90-119, y fue superior en los individuos de edad ≥ 75 años.

En esta población de estudio, las categorías de edad definieron 2 grupos bien diferenciados, de manera que el número de individuos con TFGe < 60 en el de edad ≥ 75 fue 5 veces superior al existente en el de 60-74 años. Todos los factores de riesgo cardiovascular y los parámetros de valoración fueron también más frecuentes en el grupo de más edad, con un riesgo de MT aproximadamente 5 veces superior y un riesgo de ECV 2 veces mayor.

Tal como se preveía, la incidencia de los parámetros de valoración cardiovasculares fue inferior a la descrita en ancianos de países no mediterráneos²², pero fue mayor que en individuos de menos edad de la zona²³. La incidencia de eventos cerebrovasculares fue mayor que la de eventos coronarios, tal como se ha descrito también en estudios sobre ancianos²².

En consonancia con lo indicado por estudios previos^{1,6,14,22,24}, se observó en ambos grupos de edad una relación en forma de U entre la TFGe expresada como variable continua y la MT. Es de destacar

que el mayor riesgo de MT observado en la categoría de TFGe de 90-119 fue mayor en los pacientes ancianos. Este aumento del riesgo podría reflejar un efecto de confusión derivado de la emaciación muscular secundaria a otras enfermedades que conducen a la muerte; esta es una limitación conocida de las fórmulas de estimación basadas en la creatinina¹⁹. En cambio, se observó que el riesgo de nuevos ECV aumentaba de mayor a menor valor de TFGe. Esto es coherente con lo indicado por algunos estudios previos^{13,23,25}, si bien otros autores han descrito una relación en forma de U menos marcada para la mortalidad cardiovascular^{6,12} y para la enfermedad cardiovascular¹⁵. Así pues, la incidencia de ECV, que parece estar menos afectada por las limitaciones de las fórmulas de estimación basadas en la creatinina, podría ser un índice más fiable del efecto pronóstico de la TFGe respecto al riesgo cardiovascular.

Existen evidencias contradictorias respecto a la importancia clínica de una disminución moderada de la TFGe en las personas de edad avanzada. Son pocos los estudios que hayan utilizado la ecuación actualmente recomendada para evaluar el riesgo asociado con la TFGe y comparen los resultados en diversas categorías de edad. Hasta donde se sabe, el presente estudio es el primero en hacerlo en una población de edad avanzada residente en una región con una incidencia baja de EC.

Por lo que respecta a la MT, el metanálisis del CKD-PC⁶ describió una HR ajustada significativa a TFGe < 60 en los grupos de edad de 65-74 y ≥ 75 años, y en el estudio REGARDS⁹ se realizó una observación similar en los grupos de 60-69, 70-79 y ≥ 80 años. En cambio, en los octogenarios, el *Cardiovascular Health Study*¹²

observó solamente valores de HR significativos a TFGe ≤ 43 . En el sur de Europa, se ha observado que la mortalidad aumenta en las personas de más de 65 años con TFGe < 45 ¹⁶ y en las de 60-74 con TFGe < 90 ¹⁵. En individuos de 35-74 años sin enfermedad cardiovascular, se observó que la TFGe estaba en el límite de la significación como predictor de MT¹⁴ e implicaba un riesgo significativamente superior a valores de TFGe de 45-59.

Respecto a la mortalidad cardiovascular, los valores de HR en los grupos de 65-74 y ≥ 75 años fueron significativos a TFGe < 60 en el metanálisis del CKD-PC⁶, mientras que en el estudio *Cardiovascular Health Study*, con ecuaciones basadas en la creatinina, no se observó una asociación similar en los octogenarios¹². Por lo que respecta al riesgo de ECV incidentes, el estudio PREVENT observó una asociación con la TFGe en los menores de 60 años, pero no en las de edad ≥ 60 ¹³. En el sur de Europa, se ha descrito un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular a TFGe < 60 en las personas de más de 65 años¹⁶ y de la incidencia de enfermedad cardiovascular (con una significación estadística marginal) a TFGe < 90 en las de 60-74¹⁵ y a TFGe < 60 en las de 35-74²³.

En el presente estudio, los valores de HR de MT y de cualquier ECV aumentaron de manera constante al reducirse la TFGe por debajo de la categoría de 60-89, tanto en el grupo de edad de 60-74 como en el ≥ 75 años. Como en estudios previos, los valores de HR y el gradiente de riesgo fueron inferiores en el grupo de más edad^{6,9}, y en el análisis de la TFGe como variable continua, la HR pasó a ser significativa a TFGe < 60 ⁶.

La mayoría de las guías internacionales actuales consideran que todos los individuos con TFGe < 60 tienen un riesgo de ECV elevado, equivalente al riesgo de EC establecida, y por lo tanto recomiendan un tratamiento enérgico^{18,20,26}. En el presente estudio, un 20% de los participantes de edad ≥ 75 años tenían TFGe de 45-59 y un 74% de ellos la tenían ≥ 50 . Así pues, considerar que todos los individuos mayores de la categoría de TFGe de 45-59 tienen mayor riesgo implicaría exponer a muchas personas «sin un riesgo adicional significativo» a un tratamiento y unos objetivos de tratamiento de los factores de riesgo cardiovasculares más agresivos. Además, el 11% de aumento del riesgo relativo de eventos de EC en los individuos de 60-74 años podría no ser suficiente para considerar que la categoría de TFGe de 45-59 es un equivalente de riesgo de EC en los países con baja incidencia de EC.

Puntos fuertes y limitaciones

Un importante punto fuerte del estudio es el tan alto número de individuos incluidos y que procedieran de una muestra de base poblacional representativa, que refleja la situación real de los pacientes de atención primaria. Casi todos los individuos de edad > 60 años (93%) fueron atendidos por el Sistema de Atención Primaria de Cataluña, y en un gran porcentaje se realizaron determinaciones de creatinina, probablemente porque esto forma parte de los controles de salud preventivos básicos y del seguimiento ordinario de otros trastornos crónicos de alta prevalencia en esta población. Además, los métodos de análisis de creatinina se calibraron con un método de referencia mediante espectrofotometría de masas de dilución isotópica, tal como se recomienda, y se llevaron a cabo en un laboratorio centralizado, lo cual reduce aún más la variabilidad.

Los resultados de este estudio deben interpretarse también teniendo en cuenta diversas limitaciones. En primer lugar, los valores de TFGe y las categorías se asignaron en función de una sola determinación, lo cual es habitual en los estudios de pronóstico epidemiológicos. Debido al sesgo de dilución de la regresión, esto puede subestimar la asociación real entre la TFGe y los parámetros de valoración de interés. Sin embargo, se ha observado que los valores de TFGe bajos procedentes de las bases de datos analíticas ambulatorias son relativamente estables en los individuos de edad avanzada²⁷. En segundo lugar, no se tuvo en cuenta el efecto de algunos factores que

pueden modificar la función renal, como neoplasias, fármacos nefrotóxicos, infecciones o eventos clínicos intercurrentes. Creemos que estos efectos se minimizan con el gran número de pacientes incluidos. En tercer lugar, se estimó la TFGe a partir de las determinaciones de creatinina sérica utilizando la fórmula CKD-EPI y asumiendo las limitaciones de las fórmulas de estimación basadas en la creatinina, que tienen mayor repercusión a valores de TFGe más altos¹⁹. No se introdujo una corrección respecto a la raza, aunque el origen étnico caucásico es predominante en esta población, y especial en este grupo de edad. Además, aunque el uso diagnóstico y pronóstico de la fórmula de CKD-EPI en ancianos es objeto de controversia y se han desarrollado nuevas fórmulas, la de CKD-EPI es la actualmente recomendada²⁰ y se utiliza ampliamente en atención primaria. Además, un análisis de sensibilidad calculando la TFGe con la *Berlin Initiative Study-1 Equation* obtuvo unos resultados similares. En cuarto lugar, no se pudo evaluar el efecto de la albúmina urinaria, ya que no se disponía de esos datos; aunque para la evaluación de la enfermedad renal crónica se recomienda tanto la TFGe como la albúmina, estos parámetros tienen consecuencias pronósticas independientes¹, y los resultados presentados aquí aportan una información adicional de interés acerca del efecto de la TFGe en el riesgo cardiovascular y los valores de corte en los individuos de edad avanzada. En quinto lugar, los datos se obtuvieron de registros de historia clínica electrónica y no puede descartarse que hubiera alguna detección errónea. Se ha observado que los datos de enfermedad cardiovascular en atención primaria son de mayor calidad que los de otras enfermedades y que son apropiados para los estudios epidemiológicos en esta población^{28,29}. No se incluyeron los ECV mortales que se produjeron fuera de los hospitales. Concretamente, es posible que haya habido una detección insuficiente de los eventos de ictus en pacientes con enfermedad renal avanzada que no ingresaron en el hospital, y es probable que tales eventos fueran más graves y que hubiera una mayor comorbilidad que condujera a la muerte. El patrón de los eventos de ictus en los individuos con TFGe de 45-80 fue similar al de otros ECV; no creemos que esto invalide nuestros resultados, puesto que nos centramos en la enfermedad renal crónica leve. En sexto lugar, en los modelos se utilizó un ajuste respecto a los factores de riesgo cardiovascular y las enfermedades cardiovasculares, así como respecto al tratamiento con estatinas y los fármacos del sistema renina-angiotensina, pero no respecto a otras comorbilidades, fármacos o factores socioeconómicos que afectan a la incidencia de ECV. Por último, no se tuvo acceso a los datos relativos a la causa de la muerte. La MT incluye varias etiologías que no están relacionadas con la función renal, sino con otras afecciones relacionadas con la edad, la diabetes mellitus o la insuficiencia cardíaca, como las infecciones o las caídas. Aunque se introdujo un ajuste respecto a estas comorbilidades, no se puede descartar la presencia de otros factores de confusión, como la fragilidad³⁰.

CONCLUSIONES

En conclusión, en personas de edad ≥ 60 años residentes en un país con baja incidencia de EC, se observa un aumento del riesgo de MT y de cualquier ECV con la reducción de la TFGe, tanto en el grupo de edad de 60-74 como en el ≥ 75 años. Sin embargo, los valores de HR alcanzaron significación estadística a TFGe < 60 en el grupo de más edad y estuvieron en el límite de la significación en la categoría de TFGe de 45-59 por lo que respecta al parámetro de valoración de cualquier ECV. Los resultados indican que no debe considerarse que los individuos de edad ≥ 75 años de la categoría más frecuente, es decir, la de una disminución leve o moderada de la TFGe de 45-59, tengan un aumento del riesgo total, ya que este grupo incluye a muchos individuos sin un riesgo adicional. Además, el aumento del riesgo en la categoría de TFGe de 45-59 en los individuos de 60-74 años puede no bastar para considerarlo un equivalente de riesgo coronario en las regiones con baja incidencia de EC.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Dr. Gavin Lucas y colaboradores de *ThePaperMill* por su revisión crítica e idiomática de la versión final del manuscrito.

FINANCIACIÓN

Este proyecto se financió con una subvención de investigación del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Economía y Competitividad (España), concedida al amparo de la convocatoria de 2011 de la Acción Estratégica en Salud del Programa Estatal de Investigación Orientada a los Retos de la Sociedad. Este programa forma parte del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2008–2011, financiado conjuntamente con el FEDER (Fondo Europeo de Desarrollo Regional) de la Unión Europea (PI11/02220). El Ministerio de Economía y Competitividad, a través del Instituto de Salud Carlos III (Red RedIAPP RD12/0007) y el FEDER financia a la Generalitat de Catalunya a través de la Agencia de Gestión de Ayudas Universitarias y de Investigación (2014 SGR 1225) (2014 SGR 902). M. Grau contó con financiación de una subvención Miguel Servet (Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, España) (PI12/03287).

CONFLICTO DE INTERESES

L. Pascual-Benito ha recibido pagos por conferencias de Alter. A. Martínez-Castelao ha recibido pagos por consultoría/pertenencia a consejos asesores remunerados de Boehringer-Ingelheim, y pagos por conferencias de Boehringer-Ingelheim.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Las personas con TFGe < 60 ml/min/1,73 m² tienen mayor riesgo cardiovascular. La prevalencia de la reducción de la TFGe aumenta progresivamente con la edad, y alcanza un valor del 50% en las personas de más de 80 años. Hay controversia sobre la trascendencia clínica de las más frecuentes reducciones leves (TFGe 45–59 ml/min/1,73 m²) en las personas ancianas. Además, los estudios realizados en zonas con baja incidencia de EC no incluyeron a personas de más de 74 años o no aportaron información detallada de los diversos grupos de edad.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En una población de edad ≥ 60 años residentes en un país con riesgo cardiovascular bajo, los riesgos de MT y de cualquier ECV aumentaron de manera gradual con la reducción de la TFGe, tanto en los de 60–74 años como en los de edad ≥ 75, con independencia de los demás factores de riesgo cardiovascular y de la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, los valores de HR en el grupo de más edad pasaron a ser significativos a valores de TFGe < 60. El aumento del riesgo de mortalidad asociado con la TFGe fue mayor en el grupo de 60–74 años que en el ≥ 75, pero el riesgo de ECV fue similar.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.08.022>

BIBLIOGRAFÍA

- Matsushita K, Van der Velde M, Astor B, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:2073–2081.
- Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79:1341–1352.
- Gansevoort RT, Matsushita K, Van der Velde M, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;80:93–104.
- Roderick PJ, Atkins RJ, Smeeth L, et al. CKD and Mortality Risk in Older People: A Community-Based Population Study in the United Kingdom. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:950–960.
- Shastri S, Tighiouart H, Katz R, et al. Chronic kidney disease in octogenarians. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1410–1417.
- Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al. Age and association of kidney measures with mortality and End-stage Renal Disease. *JAMA*. 2012;308:2349–2360.
- Levey AS, Inker LA, Coresh J. Chronic Kidney Disease in Older People. *JAMA*. 2015;314:557–558.
- Glasscock RJ, Delanaye P, El-Nahas M. An Age-Calibrated Classification of Chronic Kidney Disease. *JAMA*. 2015;314:559–560.
- Muntner P, Barrett Bowling C, Gao L, et al. Age-specific association of reduced estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2200–2207.
- O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, et al. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:846–853.
- Raymond NT, Zehnder D, Smith SCH, Stinson JA, Lehnert H, Higgins RM. Elevated relative mortality risk with mild-to-moderate chronic kidney disease decreases with age. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:3214–3220.
- Shastri S, Katz R, Rifkin DE, et al. Kidney function and mortality in octogenarians: Cardiovascular Health Study All Stars. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:1201–1207.
- Van der Velde M, Bakker SJ, De Jong PE, Gansevoort RT. Influence of age and measure of eGFR on the association between renal function and cardiovascular events. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:2053–2059.
- Puddu PE, Bilancio G, Terradura Vagnarelli O, et al. Serum uric acid and eGFR-CKDEPI differently predict long-term cardiovascular events and all causes of deaths in a residential cohort. *Int J Cardiol*. 2014;171:361–367.
- Donfrancesco C, Pallechi S, Palmieri L, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate, All-Cause Mortality and Cardiovascular Diseases Incidence in a Low Risk Population: The MATISS Study. *PLoS One*. 2013;8:1–11.
- Stengel B, Metzger M, Froissart M, et al. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly—the Three-City prospective cohort study. *Nephrol Dial Transpl*. 2011;26:3286–3295.
- Pizzarelli F, Lauretani F, Bandinelli S, et al. Predictivity of survival according to different equations for estimating renal function in community-dwelling elderly subjects. *Nephrol Dial Transpl*. 2009;24:1197–1205.
- Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315–2381.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604–612.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:4.
- Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, et al. Two Novel Equations to Estimate Kidney Function in Persons Aged 70 Years or Older. *Ann Intern Med*. 2012;157:471–481.
- Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the Risk of Death and Cardiovascular Events among Elderly Persons. *N Engl J Med*. 2005;352:2049–2060.
- García-Gil M, Parramon D, Comas-Cufí M, et al. Role of renal function in cardiovascular risk assessment: A retrospective cohort study in a population with low incidence of coronary heart disease. *Prev Med (Baltim)*. 2016;89:200–206.
- Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the KKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012;307:1941–1951.
- Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int*. 2003;63:1121–1129.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical Guideline CG181: Lipid modification—Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. 2014. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>. Consultado 17 Ago 2017.
- Garg A, Mamdani M, Juurlink D, Van Walraven C. Identifying Individuals with a Reduced GFR Using Ambulatory Laboratory Database Surveillance. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1433–1439.
- Violán C, Foguet-Boreu Q, Hermosilla-Pérez E, et al. Comparison of the information provided by electronic health records data and a population health survey to estimate prevalence of selected health conditions and multimorbidity. *BMC Public Health*. 2013;13:251.
- Ramos R, Ballo E, Marrugat J, et al. Validity for Use in Research on Vascular Diseases of the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA Study. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:29–37.
- Formiga F, Vidán MT, Ariza-Solé A, et al. Reflections on the Importance of Frailty in the Assessment of Cardiovascular Risk in the Elderly. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1008–1010.