



TESI DOCTORAL

Avaluació de la funció renal en la millora de la predicció del risc vascular. Anàlisi del rol de les estatines en la prevenció primària d'esdeveniments cardiovasculars en la població amb malaltia renal crònica inicial

Dídac Parramon i Font

2019



TESI DOCTORAL

**Avaluació de la funció renal en la millora de la predicció del risc vascular.
Anàlisi del rol de les estatines en la prevenció primària d'esdeveniments
cardiovasculars en la població amb malaltia renal crònica inicial**

Dídac Parramon i Font

2019

PROGRAMA DE DOCTORAT EN BIOLOGIA MOLECULAR,

BIOMEDICINA I SALUT

Dirigida per: **Dr. Rafel Ramos Blanes i Dra. Maria del Mar Garcia Gil**

Tutor: **Dr. Rafel Ramos Blanes**

Memòria presentada per optar al títol de doctor per la Universitat de Girona



El **Dr. Rafel Ramos Blanes**, professor associat de la Universitat de Girona i coordinador de la Unitat de Recerca D'Atenció Primària de Girona,

DECLARO:

Que el treball titulat **“Avaluació de la funció renal en la millora de la predicció del risc vascular. Anàlisi del rol de les estatines en la prevenció primària d'esdeveniments cardiovasculars en la població amb malaltia renal crònica inicial”**, que presenta en Dídac Parramon i Font per a la obtenció del títol de doctor, s'ha realitzat sota la meva direcció.

I perquè així consti i tingui els efectes oportuns, signo el present document.

Dr. Rafel Ramos Blanes

Girona, 4 de juny del 2019



La **Dra. Maria del Mar Garcia Gil**, coordinadora de SIDIAP (Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària) de l'IDIAP Jordi Gol i Gorina

DECLARO:

Que el treball titulat “**Avaluació de la funció renal en la millora de la predicció del risc vascular. Anàlisi del rol de les estatines en la prevenció primària d'esdeveniments cardiovasculars en la població amb malaltia renal crònica inicial**”, que presenta en Dídac Parramon i Font per a la obtenció del títol de doctor, s'ha realitzat sota la meva direcció.

I perquè així consti i tingui els efectes oportuns, signo el present document.

Dra. Maria del Mar Garcia Gil

Girona, 4 de juny del 2019

A la Maria, en Roger i la Laia

AGRAÏMENTS

A en Rafel i a la Maria, que m'han tutoritzat la tesi amb una dedicació i suport immillorables. També valoro especialment que amb vosaltres he pogut conèixer el món de la recerca d'una manera molt més àmplia, participant en altres projectes, tastant el funcionament d'un centre de recerca, participant en altres activitats que han enriquit moltíssim el meu aprenentatge durant tots aquests anys.

A tot l'equip de la Unitat de Suport a la Recerca de Girona. Ha estat un plaer tenir tant bons companys de viatge i formar part d'un equip tant multidisciplinar. Amb vosaltres els debats tant a la taula de reunions com a la taula d'esmorzar i dinar han estat interessantíssims i enriquidors.

A la Maria, en Roger i la Laia, que m'han donat suport incondicional durant tots aquests anys. Amb vosaltres, organitzar-nos per combinar el nostre temps sempre ha estat fàcil. Fem un molt bon equip. També als meus pares i germans amb qui sempre he crescut amb la llibertat de seguir el meu camí.

A la Dra. Conxa Bou i a tot l'equip del CAP de Santa Clara, aquesta tesi ha estat possible també gràcies a ells. Conciliar la meva beca d'alliberament amb el dia a dia del CAP ha estat possible amb el vostre esforç i mai he sentit cap queixa, al contrari, sempre he tingut mostres de suport i paraules d'ànim. També a la Dra. Sara Rodríguez per apostar per la recerca a l'Atenció Primària des de la Direcció d'Atenció Primària de Girona i per ajudar-me a combinar la meva activitat de recerca i la meva activitat assistencial.

Aquest projecte s'ha realitzat amb una beca de l'Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol.

Moltes gràcies a tots.

PUBLICACIONS

Publicació derivada del contingut d'aquesta tesi fins al moment:

Articles

- García-Gil M, Parramon D, Comas-Cufí M, Martí R, Ponjoan A, Alves-Cabrato L, Blanch J, Petersen I, Elosua R, Grau M, Salvador B, Ramos R. **Role of renal function in cardiovascular risk assessment: A retrospective cohort study in a population with low incidence of coronary heart disease.** *Prev Med.* 2016 Aug;89:200-206. doi: 10.1016/j.ypmed.2016.06.004. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27287663

Comunicacions a congressos

- **Distribution of cardiovascular risk factors according to renal function in a population with low incidence of coronary heart disease.** Dídac Parramon, M Garcia-Gil, M Comas-Cufi, C Lopez, JL Berdonces, R Sanchez, N Saura, A Julià, A, Palomeras, C Ponsatí, S Vancells, R Ramos. WONCA EUROPE CONGRESS, 2016 Copenhagen, Denmark. Pòster.

- **Contribution of glomerular filtration rate in cardiovascular risk assessment of a population with low incidence of coronary heart disease.** Dídac Parramon, M Garcia-Gil, M Comas-Cufi, I Frou, M Salvans, D Alcantarilla, S Garcia, M Carreras, C Bou, I Sanchez, R Alfranca, R Ramos. WONCA EUROPE CONGRESS, 2016 Copenhagen, Denmark. Comunicació oral.

- **Another look at chronic kidney disease category G3. Analysis of a population with low incidence of coronary heart disease.** Maria Garcia-Gil, Dídac Parramon, Jordi Blanc, Rosalia Sanchez, Merce Salvans, Josep Lluís Berdonces, Isabel Sanchez, Rafel Ramos. 22nd WONCA Europe Conference, 2017. Prague, Czech Republic. Pòster.

ABREVIATURES

AINEs	Antiinflamatoris no esteroïdals
AIT	Accident isquèmic transitori
ARA2	Antagonistes dels receptors de l'angiotensina 2
AVC	Accident vascular cerebral
CG	<i>Cockroft-Gault</i>
CIE	Classificació Internacional de Malalties
CKD-EPI	<i>Chronic kidney disease epidemiology collaboration</i>
CMBD	Conjunt Mínim Bàsic de Dades
Codi ATC	<i>Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system</i>
DE	Desviació estàndard
DM2	Diabetis melitus tipus 2
FG	Filtrat glomerular
FRCV	Factors de risc cardiovascular
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
HDL	Lipoproteïnes d'alta densitat
HR	<i>Hazard ratios</i>
HTA	Hipertensió arterial

IAM	Infart agut de miocardi
IC	Interval de confiança
IDI	<i>Integrated discrimination improvement index</i>
IDIAP Jordi Gol	Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària
IECA	Inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina
IMC	Índex de massa corporal
IPT	Índex de propensió al tractament
IRA	Insuficència renal aguda
KDIGO	<i>Kidney disease: Improving Global Outcomes</i>
LDL	Lipoproteïnes de baixa densitat
MC	Malaltia coronària
MCV	Malaltia cardiovascular
MDRD	<i>Modification of diet in renal disease</i>
MEDEA	Mortalitat en àrees petites Espanyoles i Desigualtats Socioeconòmiques i Ambientals
MPOC	Malaltia pulmonar obstructiva crònica
MRC	Malaltia renal crònica
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNT	Nombre necessari a tractar
NRI	<i>Net reclassification improvement index</i>

PA	Pressió arterial
PAD	Pressió arterial diastòlica
PAS	Pressió arterial sistòlica
QAC	Quocient albúmina/creatinina
QALY	Any de vida amb qualitat guanyat
REGICOR	Registre Gironí del Cor
RR	Risc relatiu
SIDIAP	Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària
SIDIAP ^Q	Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària d'alta qualitat
EUA	Estats Units d'Amèrica

ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1	Model conceptual de la MRC	47
Figura 2	Pronòstic de la MRC per categories de filtrat glomerular i albuminúria	57
Figura 3	Models de supervivència de Cox multivariants ajustats per edat, sexe, hàbit tabàquic, diabetis, nivells de pressió arterial, colesterol total, colesterol HDL. Test de tendència amb p valor < 0.002 a tots els esdeveniments	124
Figura 4	Diagrama de flux de la selecció de participants de l'estudi d'efectivitat de les estatines com a prevenció primària en pacients amb MRC inicial	133
Figura 5	Convergència de la imputació múltiple del logaritme de la tensió arterial diastòlica, tensió arterial sistòlica i colesterol total	210
Figura 6	Convergència de la imputació múltiple del logaritme del colesterol HDL, colesterol LDL, i triglicèrids	212
Figura 7	Convergència de la imputació múltiple del logaritme de la creatinina, pes i talla	214
Figura 8	Convergència de la imputació múltiple de la tensió arterial sistòlica, tensió arterial diastòlica i colesterol total	214
Figura 9	Convergència de la imputació múltiple del colesterol HDL, colesterol LDL i triglicèrids	218
Figura 10	Convergència de la imputació múltiple de la creatinina	220

ÍNDEX DE TAULES

Taula 1	Característiques basals de la població d'estudi per categories de filtrat glomerular	119
Taula 2	Comparació entre la base de dades amb valors complets i la base de dades amb variables imputades	120
Taula 3	Nombre d'esdeveniments i taxes d'incidència per 100.000 participants/any (IC 95%) per cada esdeveniment per categoria de MRC segons FG	122
Taula 4	Model de supervivència de Cox per malaltia coronària. Dades amb valors complets i dades amb valors imputats	126
Taula 5	Model de supervivència de Cox per malaltia cerebrovascular. Dades amb valors complets i dades amb valors imputats	127
Taula 6	Model de supervivència de Cox per malaltia cardiovascular. Dades amb valors complets i dades amb valors imputats	128
Taula 7	Model de supervivència de Cox per mortalitat per totes les causes. Dades amb valors complets i dades amb valors imputats	129
Taula 8	Mesures de discriminació i reclassificació per cada model	130
Taula 9	Índex de discriminació i reclassificació dels models de Cox per dades amb valors complets i dades amb valors Imputats	132
Taula 10	Valors perduts (%) per les variables imputades de tota la població i mitjanes i desviació estàndard per les variables imputades en les dades amb valors complets i les dades amb valors imputats	134
Taula 11	Característiques basals de la població total (n=6.958)	136
Taula 12	Característiques basals de tota la població (n=1.450). Dades amb valors complets	137

Taula 13	Incidències crues i <i>hazard ratios</i> (HR) ajustats d'esdeveniments cardiovasculars incidents i mortalitat per us d'estatina. Incidència crua 1.000 persones/any	139
Taula 14	Incidències crues i <i>hazard ratios</i> (HR) ajustats d'esdeveniments cardiovasculars incidents i mortalitat per us d'estatina. Incidència crua 1.000 persones/any. Dades amb valors complerts	140
Taula 15	Incidències crues i <i>hazard ratios</i> (HR) ajustats d'esdeveniments cardiovasculars incidents i mortalitat per us d'estatina en pacients majors de 50 anys. Incidència crua 1.000 persones/any. Dades amb valors complerts	141
Taula 16	Incidències crues i <i>hazard ratios</i> (HR) ajustats d'esdeveniments cardiovasculars incidents i mortalitat per us d'estatines. Incidència crua 1.000 persones/any. Dades amb valors complerts	143
Taula 17	Incidències crues i <i>hazard ratios</i> (HR) ajustats d'esdeveniments cardiovasculars incidents i mortalitat per us d'estatina. Incidència crua 1.000 persones/any. Dades amb valors imputats	144
Taula 18	Verificació de la hipòtesis de riscos proporcionals	145

ÍNDIX GENERAL

AGRAÏMENTS	11
PUBLICACIONS	13
ABREVIATURES	15
ÍNDIX DE FIGURES	19
ÍNDIX DE TAULES	21
RESUM	27
RESUMEN	31
SUMMARY	35
1. INTRODUCCIÓ	39
1.1. La malaltia cardiovascular	41
1.1.1. La malaltia cardiovascular. Epidemiologia	41
1.1.2. La malaltia cardiovascular. Prevenció	42
1.2. La malaltia renal crònica (MRC)	44
1.2.1. La MRC. Epidemiologia i definició	44
1.2.2. La MRC. Factors de risc	46
1.2.3. La MRC. Cribratge	48
1.2.4. La MRC. Diagnòstic	49
1.2.4.1. Avaluació de la funció renal	49
1.2.4.1.1. Determinació del Filtrat Glomerular	50
1.2.4.1.2. Avaluació del dany renal	52
1.2.4.2. Estadiatge de la MRC	54
1.2.5. Generalitats del maneig de la MRC	58
1.2.5.1. Monitorització i seguiment dels pacients amb MRC	58
1.2.5.2. Recomanacions d'estils de vida	58
1.2.5.3. Objectius específics de tractament	59
1.3. Relació entre la malaltia cardiovascular i la MRC	63
1.4. La MRC com a marcador de risc cardiovascular	65
1.5. Prevenció cardiovascular en la MRC	67
1.5.1. Estatines i prevenció d'esdeveniments cardiovasculars	67
1.5.2. Estatines i efectes sobre la funció renal	70
1.5.3. Estatines i efectes secundaris	71
1.5.4. La importància de la categoria G3a de la MRC	72
1.5.5. Guies clíniques actuals sobre estatines i la MRC	72
1.5.6. La MRC com a equivalent de risc cardiovascular	80
1.5.7. Cost-efectivitat de les estatines en la MRC	82
1.6. Justificació	84
2. HIPÒTESIS	87
3. OBJECTIUS	91

4. MÈTODES	95
4.1. Mètodes de l'estudi d'avaluació de l'associació entre la MRC i la MCV i la capacitat del FG de millorar les funcions de risc cardiovascular	97
4.1.1. Disseny	97
4.1.2. Font de dades	97
4.1.3. Participants	98
4.1.4. Períodes d'estudi	98
4.1.5. Definició de variables	99
4.1.5.1. Mesures de funció renal	99
4.1.5.2. Variables de resultat	100
4.1.5.3. Covariables de línia basal	101
4.1.6. Anàlisi estadística	102
4.2. Mètodes de l'estudi d'efectivitat de les estatines com a prevenció primària en pacients amb MRC inicial.	105
4.2.1. Disseny de l'estudi	105
4.2.2. Font de dades	105
4.2.3. Participants	105
4.2.4. Períodes d'estudi	106
4.2.5. Definició de variables	107
4.2.5.1. Mesures de funció renal	107
4.2.5.2. Variables de resultat	107
4.2.5.3. Variables d'efectes adversos de les estatines	108
4.2.5.4. Covariables de línia basal	108
4.2.6. Anàlisi estadística	110
4.3. Aspectes ètics comuns als dos estudis	113
5. RESULTATS	115
5.1. Resultats de l'estudi d'avaluació de l'associació entre la MRC i la MCV i la capacitat del FG de millorar les funcions de risc cardiovascular	117
5.1.1. Població d'estudi	117
5.1.2. Incidències de les variables de resultat	121
5.1.3. Associació entre la MRC i la malaltia cardiovascular	123
5.1.4. Mesures de discriminació i reclassificació amb el filtrat glomerular	130
5.2. Resultats de l'estudi d'efectivitat de les estatines com a prevenció primària en pacients amb MRC inicial	133
5.2.1. Població d'estudi	133
5.2.2. Esdeveniments i efectivitat de les estatines	138
5.2.3. Efectes adversos	142
5.2.4. Anàlisi de sensibilitat	142
6. DISCUSSIÓ	147
6.1. Avaluació de l'associació entre la MRC i la MCV i la capacitat del FG de millorar les funcions de risc cardiovascular	149
6.1.1. Resultats principals	149
6.1.2. Associació entre la MRC i la MCV	149
6.1.3. MRC i risc cardiovascular	151
6.1.4. El FG com a factor de risc per millorar les funcions de risc cardiovascular	153
6.1.5. Fortaleses i limitacions d'aquest estudi	154
6.2. Efectivitat de les estatines com a prevenció primària en pacients amb MRC inicial	157
6.2.1. Resultats principals	157

6.2.2. Risc cardiovascular dels pacients amb MRC G3a	158
6.2.3. Efectivitat de les estatines en pacients amb MRC G3a	159
6.2.4. Estatines en MRC i efectes secundaris	160
6.2.5. Els nostres resultats i les recomanacions de les guies KDIGO	162
6.2.6. Fortaleses i limitacions d'aquest estudi	163
7. DISCUSSIÓ CONJUNTA DELS RESULTATS I IMPLICACIONS GENERALS	167
8. CONCLUSIONS	173
9. BIBLIOGRAFIA	177
10 ANNEXOS	203
Annex 1. Codis	205
Annex 2. Convergència de la imputació múltiple per les categories de MRC	210

RESUM

Les malalties cardiovasculars (MCV) són la principal causa de mortalitat i morbiditat tant a tot el món com a la nostra població, és per això que la prevenció d'aquestes malalties és una prioritat de les polítiques sanitàries i de la recerca biomèdica. La malaltia renal crònica (MRC), fins i tot en els seus estadis més inicials, es considera un marcador de risc cardiovascular que és susceptible d'intervenció terapèutica. Tot i això, aquesta relació ha estat poc estudiada en poblacions amb baixa incidència de malaltia coronària (MC). El fet d'incorporar el filtrat glomerular (FG) a les funcions de risc cardiovascular podria ajudar a millorar la seva capacitat predictiva en aquests pacients.

Una de les intervencions preventives de la MCV en pacients amb MRC és el tractament amb estatines. Les estatines redueixen la incidència d'esdeveniments cardiovasculars i la mortalitat per totes les causes en poblacions amb alt risc cardiovascular que no reben diàlisi. Tot i això, l'efectivitat de les estatines ha estat poc avaluada en poblacions amb baixa incidència de MC, tant en la MRC en la seva totalitat com en les seves fases més inicials. És en aquestes fases on es concentra la majoria de pacients i la majoria d'ells son atesos a les consultes d'Atenció Primària.

Per tant, els objectius d'aquesta tesi son: conèixer el grau d'associació entre la MRC i la MCV a la nostra població (que té una baixa incidència de MC); conèixer fins a quin punt el FG pot ajudar a millorar la capacitat predictiva de les funcions de risc cardiovascular i analitzar l'efectivitat del tractament amb estatines en prevenció

primària cardiovascular en pacients de la nostra població amb MRC inicial (categoria G3a).

Metodologia

Es va realitzar un primer treball per estudiar l'associació entre la MRC i la MCV i la capacitat del FG de millorar les funcions de risc cardiovascular. El disseny va ser un estudi de cohorts poblacional retrospectiu. Es van estudiar 1.081.865 pacients adults de 35 a 74 anys sense MCV prèvia, amb un seguiment de 6 anys. La principal variable d'exposició va ser el FG. Les variables de resultat van ser: MC, malaltia cerebrovascular, MCV i mortalitat per totes les causes. L'associació entre les diferents categories de MRC (G1-G5) i les variables de resultat es va avaluar amb models de supervivència de Cox. La categoria G1 de la MRC va ser definida com a categoria de referència. La capacitat predictiva del FG es va avaluar mitjançant el C Índex de Harrell i els índex IDI (*Integrated Discrimination Improvement index*) i NRI (*Net Reclassification Improvement index*).

Es va realitzar un segon estudi per avaluar l'efectivitat de les estatines com a prevenció primària en pacients amb MRC inicial. El disseny va ser un estudi de cohorts poblacional retrospectiu. Es van estudiar 6.958 pacients de 35 a 74 anys sense MCV prèvia, amb un seguiment de 6,4 anys. Els participants van ser categoritzats com a no usuaris d'estatina o nous usuaris d'estatina (definites com a que rebien estatina per primera vegada durant el període d'estudi). La data índex va ser la primera prescripció d'estatina pels nous usuaris i en els no usuaris es va assignar de forma aleatòria. Es va analitzar l'aparició de MCV, MC, malaltia cerebrovascular i mortalitat per totes les causes, comparant-ho entre els dos grups

(no usuaris i nous usuaris d'estatina) mitjançant models de riscos proporcionals de Cox ajustats per l'índex de propensió al tractament.

Resultats

A l'estudi de l'associació entre la MRC i la MCV i la capacitat del FG de millorar les funcions de risc cardiovascular es va observar que un FG disminuït a partir de la categoria G3a de la MRC suposava un augment de risc per MC (*Hazard Ratios* (HR) 1,27 (IC 95% 1,13-1,34)), malaltia cerebrovascular (HR 1,19 (IC 95% 1,06-1,34)), MCV (HR 1,23 (IC 95% 1,13-1,34)) i mortalitat per totes les causes (HR 1,17 (IC95% 1,07-1,27)). El FG no va augmentar de forma significativa els índex de discriminació ni reclassificació per cap variable de resultat.

A l'estudi per avaluar l'efectivitat de les estatines com a prevenció primària en pacients amb MRC inicial es va observar que: la incidència crua de MC va ser del 6,07 (IC 95%: 2,23-9,91) i 4,96 (IC 95%: 4,12-5,81) esdeveniments per 1.000 persones/any en nous usuaris i no usuaris d'estatina respectivament. Els HR van ser 0,92 (IC 95%: 0,57-1,47) per MCV, 0,90 (IC 95%: 0,44-1,85) per MC, 0,91 (IC 95%: 0,47-1,75) per malaltia cerebrovascular i 1,04 (IC 95%: 0,61-1,77) per mortalitat per totes les causes. El HR per diabetis va ser 1,14 (IC 95%: 0,66-1,97).

Conclusions

En una població general amb baixa incidència de MC, la MRC des de la categoria G3a es va associar a un risc augmentat de malalties cardiovasculars i mortalitat per totes les causes, però afegir el FG no va millorar la capacitat predictiva de les funcions de risc cardiovascular. Tot i que la taxa d'incidència de malaltia coronària

va ser 4 vegades més alta a la categoria G3a de la MRC que a la categoria G1, seguia representant un risc cardiovascular moderat a el nostre context.

Les estatines no van reduir el risc de MCV, MC, malaltia cerebrovascular en una població amb MRC categoria G3a amb baixa incidència de malaltia coronària i sense MCV prèvia.

La baixa incidència observada de MC en general i en la població amb MRC categoria G3a en el nostre estudi qüestiona la pràctica de considerar aquesta població directament com a alt risc cardiovascular.

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de mortalidad y morbilidad en todo el mundo y en nuestra población, por esto, la prevención de estas enfermedades es una prioridad de las políticas sanitarias y de la investigación biomédica. La enfermedad renal crónica (ERC), desde sus estadios más iniciales, se considera un marcador de riesgo cardiovascular que es susceptible de intervención terapéutica. Aún así, esta relación ha sido poco estudiada en poblaciones con baja incidencia de enfermedad coronaria (EC). El hecho de incorporar el filtrado glomerular (FG) a las funciones de riesgo cardiovascular podría ayudar a la mejora de su capacidad predictiva en estos pacientes.

Una de las intervenciones preventivas de ECV en pacientes con ERC es el tratamiento con estatinas. Las estatinas reducen la incidencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad por todas las causas en poblaciones con alto riesgo cardiovascular que no reciben diálisis. Aún así, la efectividad de las estatinas ha sido poco evaluada en poblaciones con baja incidencia de EC, tanto en la ERC en su totalidad como en sus fases más iniciales que es donde se concentra la mayoría de pacientes y que son los principalmente atendidos a las consultas de Atención Primaria.

Por lo tanto, los objetivos de esta tesis son conocer el grado de asociación entre la ERC i la ECV en nuestra población que tiene una baja incidencia de EC, conocer hasta qué punto el FG puede ayudar a mejorar la capacidad predictiva de las funciones de riesgo cardiovascular y analizar la efectividad del tratamiento con

estatinas en prevención primaria cardiovascular en pacientes con ERC inicial (categoría G3a) de nuestra población.

Metodología:

Se realizó un primer trabajo para estudiar la asociación entre la ERC y la ECV y la capacidad del FG de mejorar las funciones de riesgo cardiovascular. El diseño fue un estudio de cohortes poblacional retrospectivo. Se estudiaron 1.081.865 pacientes adultos de 35 a 74 años sin ECV previa, con un seguimiento de 6 años. La principal variable de exposición fue el FG. Las variables de resultado fueron: EC, enfermedad cerebrovascular, ECV y mortalidad por todas las causas. La asociación entre las diferentes categorías de ERC (G1-G5) y las variables de resultado se evaluó con modelos de supervivencia de Cox. La categoría G1 de la ERC fue definida como categoría de referencia. La capacidad predictiva del FG se evaluó mediante el C Índice de Harrell y los índices IDI (*Integrated Discrimination improvement index*) y NRI (*Net reclassification improvement index*).

Se realizó un segundo estudio para evaluar la efectividad de las estatinas como prevención primaria en pacientes con ERC inicial. El diseño fue un estudio de cohortes poblacional retrospectivo. Se estudiaron 6.958 pacientes de 35 a 74 años sin ECV previa, con un seguimiento de 6,4 años. Los participantes fueron categorizados como no usuarios de estatina o nuevos usuarios de estatina (definidos como que recibían estatina por primera vez durante el período de estudio). La fecha índice fue la primera prescripción de estatina por los nuevos usuarios y en los no usuarios se asignó de forma aleatoria. Se analizó la aparición de ECV, EC, enfermedad cerebrovascular y mortalidad por todas las causas,

comparándolo entre los dos grupos (no usuarios y nuevos usuarios de estatina) mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox ajustados por el índice de propensión al tratamiento.

Resultados

En el estudio de la asociación entre la ERC y la ECV y la capacidad del FG de mejorar las funciones de riesgo cardiovascular se observó que un FG disminuido a partir de la categoría G3a de la ERC suponía un aumento de riesgo para EC (*Hazard Ratio* (HR) 1,27 (IC 95% 1,13-1,34)), enfermedad cerebrovascular (HR 1,19 (IC 95% 1,06- 1,34)), ECV (HR 1,23 (IC 95% 1,13-1,34)) y mortalidad por todas las causas (HR 1,17 (IC 95% 1,07-1,27)). El FG no aumentó de forma significativa los índices de discriminación ni reclasificación por ninguna variable de resultado.

En el estudio para evaluar la efectividad de las estatinas como prevención primaria en pacientes con ERC inicial se observó que la incidencia cruda de EC fue del 6,07 (IC 95%: 2,23-9,91) y 4,96 (IC 95%: 4,12-5,81) eventos por 1.000 personas / año en nuevos usuarios y no usuarios de estatina respectivamente. Los HR fueron 0,92 (IC 95%: 0,57-1,47) para ECV, 0,90 (0,44-1,85) para MC, 0,91 (0,47-1,75) por enfermedad cerebrovascular y 1,04 (0,61-1,77) para mortalidad por todas las causas. El HR por diabetes fue 1,14 (0,66-1,97).

Conclusiones

En una población general con baja incidencia de EC, la ERC desde la categoría G3a se asoció a un riesgo aumentado de enfermedades cardiovasculares y mortalidad por todas las causas, pero añadir el FG no mejoró la capacidad predictiva de las funciones de riesgo cardiovascular. Aunque la tasa de incidencia de enfermedad

coronaria fue 4 veces más alta en la categoría G3a de la ERC que en la categoría G1, seguía representando un riesgo cardiovascular moderado en nuestro contexto.

Las estatinas no redujeron el riesgo de ECV, EC y enfermedad cerebrovascular en una población con ERC categoría G3a con baja incidencia de enfermedad coronaria y sin ECV previa.

La baja incidencia observada de EC en general y en la población con ERC categoría G3a en nuestro estudio cuestiona la práctica de considerar esta población directamente como alto riesgo cardiovascular.

SUMMARY

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of mortality and morbidity worldwide as well as in our population. Thus, prevention of these diseases is a priority of health policies and biomedical research. Chronic kidney disease (CKD), is considered a cardiovascular risk marker even in its most initial stages that is susceptible to therapeutic intervention. However, this relationship has been poorly studied in populations with a low incidence of coronary heart disease (CHD). Incorporating glomerular filtration rate (GFR) into cardiovascular risk functions could help to improve their predictive capacity in these patients.

One of the preventive interventions of CVD in CKD patients is the treatment with statins. Statins reduce the incidence of cardiovascular events and all cause mortality in CKD populations with high cardiovascular not in dialysis. However, the effectiveness of statins has been poorly evaluated in populations with a low incidence of CHD, both in CKD in general and in its most initial stages. The early stages of CKD include the main amount of patients and they are mainly attended at Primary Care offices.

Therefore, the aims of this thesis are to know the degree of association between CKD and CVD in our population that has a low incidence of CHD, to know to what extent GFR can help in improving the predictive capacity of cardiovascular risk functions and analyze the effectiveness of statin therapy in primary cardiovascular prevention in patients with initial CKD (G3a category) of our population.

Methodology

A first study was carried out to study the association between CKD and CVD and the GFR ability to improve the cardiovascular risk functions. The design was a retrospective population cohort study. We studied 1,081,865 adult patients aged 35-74 without previous CVD, with a 6 year follow-up. The main exposure variable was GFR. The outcomes were: CHD, cerebrovascular disease, CVD and all cause mortality. The association between the different categories of CKD (G1-G5) and the outcomes was evaluated with Cox survival models. G1 category of the CKD was defined as a reference category. The predictive capacity of the GFR was evaluated using the C Harrell Index and the IDI index (Integrated discrimination improvement index) and NRI (Net reclassification improvement index).

A second study was conducted to evaluate the effectiveness of statins as primary prevention in patients with early CKD. The design was a retrospective population cohort study. We studied 6,958 patients aged 35-74 years without previous CVD, with a 6.4 years follow-up. Participants were categorized as non-statin users or new statin users (defined as being statin users for the first time during the study period). The index date was the first statin prescription for new users and for non-users the index date was randomly assigned. The onset of CVD, CHD, cerebrovascular disease and all cause mortality was analyzed comparing them between the two groups (statin non users and new users) using cox proportional risk models adjusted by propensity score index.

Results

In the study of the association between CKD and CVD and the ability of GFR to improve cardiovascular risk functions it was observed that an impaired GFR from

CKD G3a category lead to an increased risk for CHD (Hazard Ratios (HR) 1.27 (95% CI 1.13-1.34)), cerebrovascular disease (HR 1.19 (95% CI 1.06-1.34)), CVD (HR 1.23 (95% CI 1.13-1.34)) and all cause mortality (HR 1.17 (IC 95% 1.07-1.27)). GFR did not significantly increase the discrimination or reclassification index for any outcome.

In the study to assess the effectiveness of statins as primary prevention in patients with initial CKD, it was observed that the incidence of crude CHD was 6.07 (95% CI: 2.23-9.91) and 4.96 (95% CI: 4.12-5.81) events for 1,000 people / year in new users and non-statin users respectively. HR were 0.92 (95% CI: 0.57-1.47) for CVD, 0.90 (95% CI 0.44-1.85) for CHD, 0.91 (95% CI 0.47-1.75) for cerebrovascular disease and 1.04 (IC 95%: 0.61-1.77) for mortality for all causes. HR for diabetes was 1.14 (95% CI: 0.66-1.97).

Conclusions

In a general population with low incidence of CHD, CKD from G3a category was associated with an increased risk of CVD and all cause mortality. The addition of GFR did not improve the predictive capacity of cardiovascular risk functions. Although the incidence rate of CHD was 4 times higher in CKD category G3a than in CKD category G1, it still corresponded with a moderate cardiovascular risk in our context.

Statins did not reduce the risk of CVD, CHD, cerebrovascular disease in a population with CKD category G3a, low incidence of CHD and no previous CVD.

The low incidence of CHD observed in general and in the CKD category G3a population questions the practice of considering this population directly at high cardiovascular risk.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. La malaltia cardiovascular

1.1.1. La malaltia cardiovascular. Epidemiologia

La malaltia cardiovascular segueix sent la principal causa de mort al món. Es calcula que al 2013 va ser la causa de mort de 17,3 milions de persones, que signifiquen el 31,5% de totes les morts, més del doble de les que causa el càncer¹. Del total de morts per malaltia cardiovascular, al voltant del 80% són causades per infart agut de miocardi i accident vascular cerebral². Es preveu que el 2030 les malalties cardiovasculars seguiran sent la principal causa de mort³.

A Europa, les malalties cardiovasculars també són la causa de mort més comú, representant el 45% del total de morts. Més de 4 milions de persones moren per malalties cardiovasculars a Europa cada any, 1,4 milions d'aquestes morts es produeixen abans dels 75 anys⁴. Tot i que la mortalitat per malalties cardiovasculars ha presentat un descens al conjunt d'Europa durant les últimes dècades, la taxa d'hospitalització per malaltia cardiovascular segueix augmentant i segueix sent la principal causa d'anys perduts per discapacitat. Aquest fet demostra que la càrrega que suposen les malalties cardiovasculars als sistemes sanitaris, i a nivell social, segueix sent molt alta^{4,5}.

A Catalunya, com a la resta d'Espanya i als països del nord, sud i oest d'Europa, les taxes de mortalitat per malalties cardiovasculars han estat tradicionalment més baixes que les de països del centre i est d'Europa⁵. Tot i que no es coneix bé el perquè, es considera que la dieta, altres estils de vida com l'activitat física o la

interacció de factors mediambientals i genètics d'aquestes poblacions, hi poden contribuir⁶.

Tot i això, les malalties cardiovasculars segueixen constituint la primera causa de mort al conjunt de la població espanyola amb una taxa de 267,6 defuncions per cada 100.000 habitants durant el 2015⁷. La cardiopatia isquèmica, seguida de les malalties cerebrovasculars han estat les principals causes de mort en aquest grup. El 2008 van representar la segona causa de mortalitat prematura representada per anys potencials de vida perduts⁸.

A Catalunya, durant l'any 2015, les malalties cardiovasculars també han estat la primera causa de mort causant el 27,9% de totes les morts amb una taxa bruta de 241,2 defuncions per 100.000 habitants i la segona causa de mortalitat prematura en homes⁹.

1.1.2. La malaltia cardiovascular. Prevenció

Una de les estratègies més eficaces per reduir la càrrega d'aquesta malaltia és la prevenció primària, que consisteix en actuar sobre la població que encara no té la malaltia establerta, però que té un risc elevat de patir-la. Aquest risc augmentat ve determinat pels anomenats factors de risc cardiovasculars (FRCV) que són condicions clíniques o estils de vida que confereixen un risc de patir la malaltia. En aquest cas, la prevenció primària tracta de reduir aquests factors de risc per tal de reduir el risc de patir la malaltia cardiovascular¹⁰.

Actualment, la prevenció primària cardiovascular es fa en funció del risc cardiovascular global calculat de cada pacient. El risc cardiovascular és un càlcul de l'excés de risc que té un pacient, en relació als subjectes de la mateixa edat i gènere, de patir una malaltia cardiovascular en funció dels factors de risc cardiovascular que presenti. Aquest càlcul ens permet classificar la població sana en funció del risc baix, mig o alt de patir una malaltia cardiovascular en el futur i així poder actuar de la manera més adequada en cada una de les categories. El càlcul es fa amb funcions matemàtiques anomenades funcions de risc cardiovascular¹⁰. Existeixen múltiples funcions de risc cardiovascular disponibles: Framingham¹¹, SCORE¹², Q-Risk¹³, entre d'altres. A la pràctica, la majoria funcionen de manera similar quan s'apliquen a la població amb la que han estat construïdes. És per això que a Catalunya, per aconseguir una estimació del risc cardiovascular més precisa, s'ha desenvolupat la funció REGICOR¹⁴, una funció de risc pròpia a partir de la funció de Framingham i adaptada a la nostra població. Actualment és la funció recomanada per calcular el risc cardiovascular a les guies de pràctica clínica del nostre país¹⁵.

És cert, però, que totes aquestes funcions tenen algunes limitacions pel que fa al seu rendiment, especialment a l'hora d'identificar els pacients classificats com a risc moderat. I per tant, una part important de casos de cardiopatia isquèmica, que prèviament haurien d'haver estat classificats com a alt risc, esdevenen en participants que presenten un risc cardiovascular estimat moderat¹⁶.

Una manera de millorar la capacitat predictiva de les funcions de risc cardiovascular és intentant incorporar-hi nous factors de risc. Fins ara se n'han identificat de nous, però cap d'ells ha tingut una capacitat suficient per millorar de

forma significativa el rendiment de les funcions de risc^{17,18,19}. D'aquesta manera, l'estudi dels nous factors de risc cardiovascular té una rellevància especial en la prevenció de les malalties cardiovasculars.

Durant les últimes dècades s'ha descrit àmpliament l'associació entre la malaltia renal crònica (MRC) i la malaltia cardiovascular. Sembla clar que la MRC confereix un risc augmentat de patir malaltia cardiovascular i per això s'ha postulat com a un nou factor de risc cardiovascular²⁰.

És per això que aquest treball se centra en l'estudi de la MRC com a factor de risc cardiovascular i com aquest, pot contribuir a millorar la prevenció primària cardiovascular a la població general i a la població amb MRC.

1.2. La malaltia renal crònica (MRC)

1.2.1. La MRC. Epidemiologia i definició

La MRC és un problema de salut pública important. Segons l'estudi EPIRCE²¹ al conjunt de la població espanyola, el 9,24% de la població adulta pateix algun grau de MRC. El 6,83% de la població adulta presenta una disminució del filtrat glomerular per sota de 60mL/min/1,73m² que arriba al 20,6% en majors de 64 anys. La prevalença de la MRC va augmentant, a causa de l'envelliment de la població i de la prevalença dels seus factors de risc com la malaltia cardiovascular, la diabetis, la hipertensió arterial o la obesitat.

Els principals efectes sobre la salut d'aquesta malaltia són les complicacions derivades de la seva progressió i l'augment de la moribimortalitat cardiovascular que comporta²². Així doncs, a part de les importants conseqüències sobre la salut també representa una despesa en salut considerable. S'estima que al conjunt de la població espanyola, el cost anual associat al tractament de les fases més avançades de la MRC és de més de 800 milions d'euros anuals, en concret, la teràpia substitutiva renal consumeix el 2,5% del pressupost del Sistema Nacional de Salut i més del 4% de l'Atenció Especialitzada²³.

La definició de MRC que sembla que genera més consens és la que proposa *The Kidney disease: Improving Global Outcomes* KDIGO²⁴: La MRC són anormalitats de l'estructura o la funció del ronyó presents durant més de 3 mesos i que comporten implicacions per a la salut. Aquestes anormalitats poden incloure un o més marcadors de dany renal (per exemple: una albuminúria >30mg/g de creatinina, un sediment urinari anormal, anormalitats electrolítiques secundàries a desordres tubulars, anormalitats detectades per histologia, anormalitats estructurals detectades per imatge o història de transplantament renal) o la presència d'un filtrat glomerular estimat <60mL/min/1,73m².

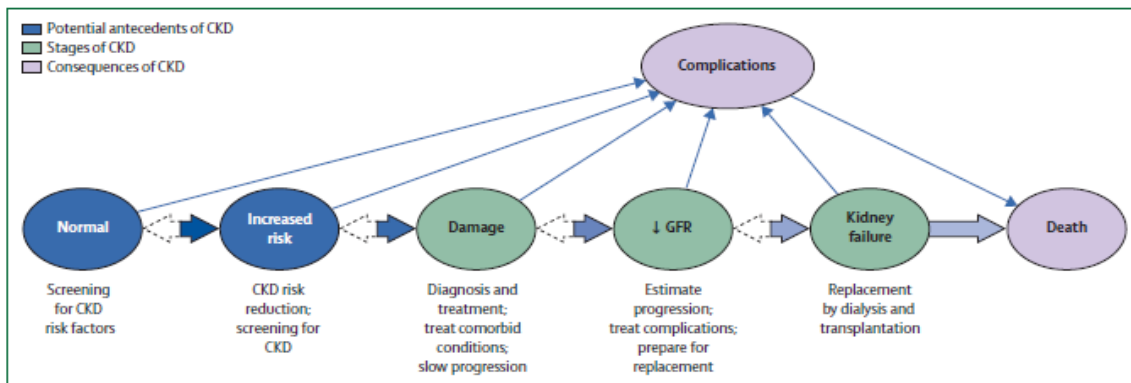
Clínica: La MRC normalment és asimptomàtica en els seus estadis inicials, és per això que habitualment el diagnòstic és casual en una analítica de sang o en una prova d'imatge. Els símptomes que pot donar: astènia, anorèxia, pèrdua de pes, dispnea, nàusees i vòmits, apareixen en estadis més avançats i sovint associats a complicacions: anèmia, alteracions de la coagulació, afectació del sistema immunitari amb augment de risc d'infeccions, retenció de líquids amb tendència a l'edema, hipogonadisme, hiperprolactinèmia, miopatia generalitzada,

hiperparatiroidisme o dèficit de vitamina D. Altres complicacions inclouen més predisposició a la toxicitat farmacològica, malaltia cardiovascular, infeccions, afectació cognitiva o afectació de la capacitat física^{25,26,27,28}.

1.2.2. La MRC. Factors de risc

Fa més de 10 anys que es va proposar un nou model conceptual de la MRC^{29,30} que es va acceptar per consens internacional i amb el que posteriorment es van anar definint les implicacions que aquest model suposava per la pràctica clínica³¹.

D'alguna manera aquest model suposava el canvi de paradigma de la MRC. Fins aleshores es posava el focus al fracàs renal i per tant la MRC era assumida principalment a l'àmbit hospitalari. Amb el nou model conceptual s'entén la MRC com a un procés continu en diferents etapes, des de les més inicials a les més avançades que arriben al fracàs renal. D'aquesta manera el fracàs renal va precedir d'una disminució del filtrat glomerular que alhora va precedir del dany renal. Cada una de les etapes presenta els seus factors de risc i complicacions (figura 1²²) i la seva detecció i maneig implica tant als especialistes en nefrologia com a professionals generalistes i de salut pública³².



(Figura 1. Model conceptual per la MRC)

La progressió per cada una de les etapes no és imperativa, no tothom arribarà al fracàs renal. Aquesta progressió és lenta a les primeres etapes i normalment asimptomàtica, per això és important detectar-la en aquestes fases ja que certes intervencions poden retardar-ne la progressió.

El model defineix els factors de risc de la MRC que es classifiquen en funció de les diferents etapes de la malaltia en forma de factors de susceptibilitat, factors iniciadors, factors de progressió i factors d'estadi final³³:

Factors de susceptibilitat (incrementen la possibilitat de dany renal): edat avançada, història familiar de MRC, massa renal disminuïda, baix pes al néixer, raça negra i altres minories ètniques, hipertensió arterial, diabetis, obesitat i nivell socioeconòmic baix.

Factors iniciadors (inicien directament el dany renal): malalties autoimmunitàries, infeccions sistèmiques, infeccions urinàries, litiasi renal, obstrucció de les vies urinàries baixes, fàrmacs nefrotòxics (principalment antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs)) hipertensió arterial i diabetis.

Factors de progressió (empitjoren el dany renal i acceleren el deteriorament funcional renal): Proteïnúria persistent, hipertensió arterial mal controlada, diabetis mal controlada, tabaquisme, dislipèmia, anèmia, malaltia cardiovascular associada i obesitat.

Factors d'estadi final (incrementen la morbimortalitat a la situació de fracàs renal): Dosi baixa de diàlisi, accés vascular temporal per diàlisi, anèmia, hipoalbuminèmia, derivació tardana a nefrologia.

1.2.3. La MRC. Cribratge

Es recomana fer un cribratge de la MRC en poblacions de risc, mitjançant l'avaluació del FG i de l'albuminúria com a mínim un cop a l'any. El cribratge està especialment indicat en pacients amb hipertensió arterial, diabetis tipus 2 o malaltia cardiovascular establerta. També en persones majors de 60 anys, obesos, amb diabetis tipus 1 amb més de 5 anys d'evolució, familiars de primer grau de pacients amb malaltia renal o malalties renals hereditàries, malalties obstructives del tracte urinari, pacients en tractament prolongat amb fàrmacs nefrotòxics (inclosos els AINE), pacients amb altres factors de risc de malaltia cardiovascular (hiperlipidèmia, síndrome metabòlic, fumadors), antecedents d'insuficiència renal aguda, infeccions cròniques, malalties autoimmunitàries i neoplàsies associades a la MRC³⁴.

1.2.4. La MRC. Diagnòstic

D'acord amb la definició de MRC proposada per la KDIGO, per diagnosticar-la cal evidenciar dany renal o una funció renal disminuïda durant un període de com a mínim 3 mesos²⁴.

1.2.4.1. Avaluació de la funció renal

Actualment es considera que la millor manera de mesurar la funció renal a la pràctica clínica diària és mitjançant el càlcul del filtrat glomerular (FG)³⁵ i l'avaluació del dany renal. Agafant diferents mesures amb una periodicitat mínima de 3 mesos per valorar la cronicitat ^{24,36,37}.

En individus sans, el FG varia en funció de l'edat, el sexe, quantitat de proteïna a la dieta i possiblement en funció de la raça o ètnia, encara que la magnitud de les variacions per raça actualment no està ben establerta³⁸.

El valor més acceptat que defineix un FG anormalment disminuït és a partir de 60 mL/min per 1,73m². Per tant un FG per sota d'aquest valor és diagnòstic de MRC. Un FG per sota de 15 mL/min per 1,73m² o tractament amb diàlisi es considera fracàs renal^{39,40,24}.

1.2.4.1.1. Determinació del Filtrat Glomerular

El FG es pot determinar de forma directa mesurant l'aclariment de marcadors de filtrat exògens, com per exemple, inulina o iothalamat⁴¹. Tot i això, aquests mètodes són complexos i, per tant, difícils d'implementar com a mesura del FG en la pràctica clínica diària.

Entre els mètodes de mesura del FG, tradicionalment s'ha utilitzat la concentració de creatinina sèrica perquè és fàcilment mesurable, però presenta problemes ja que el seu valor està subjecte, entre altres coses, a les variacions de la massa muscular i a les variacions de l'eliminació renal i extrarrenal^{42,43,44}. L'aclariment de creatinina en orina de 24 hores és un bon mètode que també s'ha utilitzat tradicionalment i que resol el problema de la variabilitat en funció de la massa muscular de la creatinina plasmàtica. De tota manera, segueix presentant problemes per la complicació de la recollida d'orina de 24 hores i per la variació de la secreció tubular, que poden infraestimar o sobreestimar el FG^{45,46}.

Una alternativa a la mesura directa del FG és l'estimació del FG. Existeixen diferents equacions d'estimació del FG que utilitzen la combinació de la mesura de la creatinina en sèrum amb altres determinants del FG com l'edat, el sexe, la raça i la massa corporal. A la vegada, són fàcils de fer servir a la pràctica clínica. És per això que actualment hi ha consens per recomanar-les com a mètode de primera línia pel càlcul el FG^{41,47,24}.

Inicialment, la fórmula més utilitzada va ser la de Cockcroft-Gault (CG)⁴⁸. Però presenta el problema de no estar ajustada per la superfície corporal. Tampoc es va

validar utilitzant els mètodes estandarditzats de mesura de creatinina actuals. Amb tot això, presenta un risc de sobreestimació del FG important.

Per aquests motius, la fórmula més utilitzada fins a fa pocs anys, ha estat la MDRD-4 (*Modification of diet in renal disease*)⁴⁹. Tot i així, també presenta inconvenients: no ha estat validada en pacients amb nefropatia diabètica, en pacients amb comorbiditats importants, en població general ni en pacients majors de 70 anys i infraestima lleugerament el FG sobretot en els seus valors més alts^{50,51}.

Més recentment, el grup *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* ha desenvolupat una nova fórmula anomenada CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) que sembla ser més acurada que la resta d'equacions perquè millora la infraestimació del FG als valors més alts de la MDRD i la sobreestimació dels valors més baixos de la CG, al mateix temps que sembla igual d'acurada que les seves predecessores a l'hora d'estimar el FG als seus valors més baixos⁵². També sembla tenir un millor rendiment en subgrups definits per sexe, raça, diabetis, transplantament renal, gent gran i en pacients amb índex de massa corporal alt^{53,54}. La millor estimació del FG en els seus valors més alts ha fet que estudis comparatius amb les dues fórmules mostrin que la mesura del FG amb CKD-EPI suposa una prevalença de MRC més baixa i una predicció del risc de complicacions de la MRC més acurada^{55,56}. Actualment, aquesta és la fórmula més recomanada per calcular el FG en general²⁴.

La Cistatina C s'ha descrit com un nou marcador endogen de FG que podria tenir avantatges respecte la creatinina ja que els seus determinants estan menys afectats per la raça i superfície corporal i es correlaciona d'una manera més directa amb la

morbimortalitat cardiovascular^{57,58}. Tot i això, la seva mesura és difícil a la pràctica clínica diària i pràcticament no disponible a l'Atenció Primària. En aquest sentit, algunes guies com la KDIGO ja recomanen comprovar el diagnòstic de MRC utilitzant la cistatina C en alguns grups molt concrets on existeixen dubtes per fer el diagnòstic²⁴. De tota manera, encara no hi ha un consens generalitzat sobre el seu ús^{38,34}.

1.2.4.1.2. Avaluació del dany renal

El dany renal es defineix com a la presència d'una sèrie d'anormalitats o marcadors clínics, tant en ronyons nadius com trasplantats:

Albuminúria:

La proteïnúria es defineix com a l'excreció urinària augmentada d'albuminúria o qualsevol altra proteïna. L'albuminúria és l'increment de l'excreció urinària diària d'albumina, en concret, que reflexa un augment anormal de la permeabilitat glomerular⁵⁹. L'albuminúria constitueix, juntament amb el FG, la base del diagnòstic i estadiatge actual de la MRC²⁴.

L'albuminúria és un marcador de dany renal més precís que la proteïnúria: és la proteïna que més es perd a l'orina en la majoria de malalties renals, la seva mesura està relativament estandarditzada i ofereix una major sensibilitat i especificitat a la mesura dels canvis a la permeabilitat glomerular que la mesura de la proteïna total en orina. També hi ha evidència que l'albuminúria és més sensible per detectar patologia glomerular associada a altres malalties sistèmiques com la diabetis o

l'hipertensió²⁴. L'albuminúria s'ha associat de forma independent al FG amb la progressió de la MRC i amb augment de la mortalitat total i la mortalitat cardiovascular⁶⁰.

El mètode de referència per mesurar l'albuminúria segueix sent la mostra d'orina de 24 hores, tot i això hi ha consens en que és un mètode amb un procediment difícil i que fàcilment hi pot haver problemes en la recol·lecció d'orina, cosa que pot contribuir a errors en la mesura. És per això que a la pràctica s'utilitza una mostra d'orina de primera hora del matí, que a part que és més fàcil d'obtenir, ha demostrat que es correlaciona bé amb l'excreció d'orina de 24 hores i té poca variabilitat intra-individual. Com que la concentració d'albúmina en una mostra d'orina pot estar afectada per l'estat d'hidratació i com que l'excreció de creatinina es considera prou constant, és més adequat mesurar l'albuminúria com a quocient entre la concentració de l'albuminúria i la concentració de creatinina en orina. És per això, que hi ha consens en que dels diferents mètodes per mesurar l'albuminúria en una mostra d'orina de la primera hora del matí, el quocient albúmina/creatinina (QAC) aporta la informació més fiable i precisa²⁴.

S'ha definit com albuminúria patològica un QAC major de 30mg/g. Un valor d'albuminúria per sobre d'aquest es considera com a part de la definició de MRC^{24,34}.

Alteracions del sediment urinari:

La presència d'hematúria o leucocitúria en el sediment urinari durant més de tres mesos pot ser indicatiu de MRC.

Imatges radiològiques patològiques:

El dany renal pot ser detectat per la presència d'anormalitats en les proves d'imatge com per exemple ronyons poliquístics, hidronefrosis entre d'altres.

Alteracions histològiques:

Una biòpsia renal pot revelar evidència de malaltia glomerular, vascular o tubulointersticial.

Transplantament renal:

Els pacients trasplantats es consideren pacients amb dany renal tot i que no tinguin cap altra evidència de dany renal o alteració de la funció renal.

1.2.4.2. Estadiatge de la MRC

L'estadiatge de la MRC permet adequar el maneig d'aquesta, en funció del risc de progressió i de complicacions.

L'estadiatge es fa en funció de la causa de la MRC, perquè pot condicionar de forma específica el maneig i el pronòstic de la MRC, i en funció del FG i de l'albuminúria ja que tots dos marcadors s'han associat de forma independent a progressió de la MRC i risc cardiovascular, mortalitat cardiovascular i mortalitat total²⁴.

Causa de la MRC:

Identificar la causa de la MRC (per exemple, diabetis, toxicitat farmacològica, malaltia autoimmune, obstrucció del tracte urinari, etc) permet fer una estratègia de tractament i prevenció més específica i individualitzada.

Filtrat glomerular:

El FG es divideix en 5 categories anomenades categories G:

- G1 - FG > 90 mL/min per 1,73m². Normal o alt
- G2 - FG 60-89 mL/min per 1,73m². Lleument disminuït
- G3a - FC 45-59 mL/min per 1,73m². Descens lleu-moderat
- G3b - FC 30-44 mL/min per 1,73m². Descens moderat-sever
- G4 - FG 15-29 mL/min per 1,73m². Descens sever
- G5 - FG < 15 mL/min per 1,73m² o tractament en diàlisi. Fracàs renal

Els pacients en tractament amb diàlisi s'especifica com a categoria 5D per subratllar aquest fet.

Albuminúria:

Les tres categories d'albuminúria o categories A, reflecteixen les definicions de normal, increment moderat (anteriorment anomenada microalbuminúria) i increment sever (anteriorment anomenada macroalbuminúria).

- A1 - QAC <30 mg/g. Augment lleu
- A2 - QAC 30-299 mg/g. Augment moderat
- A3 - QAC >300 mg/g. Augment greu

La missió d'aquest sistema de classificació és ajudar als clínics a identificar el grau de risc de progressió i complicació dels pacients amb MRC. Però no implica que tots els pacients de cada categoria tinguin el mateix pronòstic o severitat.

Aquest sistema permet classificar els pacients en 18 categories amb diferent grau de risc de progressió a 5 esdeveniments: mortalitat total, mortalitat cardiovascular, MRC terminal, progressió de MRC i insuficiència renal aguda (IRA). El risc relatiu de cada una d'aquestes conseqüències és més alt quant més sever és la categoria de FG o albuminúria. D'aquesta manera la KDIGO²⁴ presenta el sistema amb un mapa de calor (colors) que representa el risc en 4 categories:

Verd: risc baix

Groc: risc moderat

Carbassa: risc alt

Vermell: risc molt alt

				Categories d'albuminúria persistent Descripció i rang		
				A1	A2	A3
				Normal a augment lleu	Augment moderat	Augment greu
				<30mg/gr	30-299mg/gr	≥300 mg/gr
Categories de FG (ml/min/1,73m ²) Descripció i rang	G1	Normal o alt	>90			
	G2	Lleument disminuït	60-89			
	G3a	Descens lleu-moderat	45-59			
	G3b	Descens moderat-greu	30-44			
	G4	Descens greu	15-29			
	G5	Fracàs renal	<15			

Figura 2: Pronòstic de la MRC per categories de FG i albuminúria²⁴

Aquesta classificació implica actuacions diferents a cada grau de risc (colors) des de mesures preventives, terapèutiques o derivació a l'atenció especialitzada.

1.2.5. Generalitats del maneig de la MRC

1.2.5.1. Monitorització i seguiment dels pacients amb MRC

L'estadiatge en funció del risc permet estandarditzar unes pautes de seguiment més acurat a cada estadi de MRC. Defineix per cada estadi els elements a monitoritzar, la freqüència de visites de control, els especialistes que intervenen en el seguiment i el tractament de les complicacions que van apareixent³⁴.

A les visites de seguiment es monitoritzen paràmetres relacionats amb la funció renal i amb l'aparició de complicacions:

- Control de la tensió arterial
- Detecció d'anèmia
- Revisió de la medicació i ajust de la dosi en funció del FG
- Revisió dels hàbits dietètics
- Anàlisi de sang amb hemograma, glucosa, creatinina, urea, sodi, potassi, calci, fòsfor, albúmina i colesterol. FG, QAC en orina i sediment d'orina.

1.2.5.2. Recomanacions d'estils de vida

Exercici físic: en general es recomana realitzar de 30 a 60 minuts d'exercici moderat de 4 a 7 dies per setmana, tenint en compte que s'ha d'adaptar a la capacitat física de cada pacient segons la fase de la malaltia que estigui.

Dieta: en general cal adaptar la dieta per tal d'evitar el sobrepès i l'obesitat. De forma més específica, a l'estadi G1-3 només es recomanen dietes hiposòdiques en

el cas d'hipertensió arterial i insuficiència cardíaca⁶¹. I en els estadis G4-5 cal fer una dieta específica per controlar el metabolisme del sodi, fòsfor, potassi i proteïnes. Les necessitats energètiques són les mateixes que la població general. El consum moderat d'alcohol no es considera perjudicial com en la població general, tot i que cal tenir en compte el contingut de sucre, potassi, fòsfor i sodi sobretot en fases més avançades de MRC.

1.2.5.3. Objectius específics de tractament

Hipertensió arterial (HTA):

L'objectiu del tractament de la HTA en pacients amb MRC té un triple objectiu: controlar la tensió arterial, reduir el risc de complicacions cardiovasculars i alentir la progressió de la MRC.

En pacients amb MRC i QAC <30mg/g es recomana un objectiu de control de la pressió arterial (PA) menor o igual a 140/90 mmHg. Si el QAC és major o igual a 30mg/g s'aconsella un objectiu més estricte de PA menor o igual a 130/80 mmHg, tant en pacients amb diabetis tipus 2 (DM2) com en pacients sense DM2³⁴.

Els fàrmacs de primera elecció seran els que bloquegen les accions del sistema renina angiotensina: inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA) o antagonistes dels receptors de l'angiotensina (ARA2).

Es recomana utilitzar combinacions de fàrmacs antihipertensius per aconseguir els objectius de control. Aquesta combinació hauria d'incloure un diürètic tiazídic o de nansa segons la severitat de la MRC.

Maneig de la hiperglucèmia:

El paràmetre de referència per monitoritzar el control metabòlic en el pacient amb MRC és l'hemoglobina glucosilada (HbA1c). L'objectiu de control en general és HbA1c menor al 7%, tot i que cal individualitzar aquest objectiu en funció de la durada de la diabetis, la història de mal control previ, la menor expectativa de vida, entre altres. No existeixen evidències que indiquin quin és el nivell òptim d'HbA1c per pacients en diàlisi. De forma particular, cal tenir en compte que els pacients amb MRC en tractament intensiu presenten més risc d'hipoglucèmia per més sensibilitat als canvis en la quantitat d'ingesta, canvis d'horaris. En el tractament amb els diferents fàrmacs hipoglucemians inclosa la insulina caldrà tenir en compte el seu metabolisme renal, ajust de dosi i toxicitat segons el grau de MRC.

Maneig de la dislipèmia:

La dislipèmia en la MRC empitjora el dany renal, accelera el deteriorament de la funció renal al mateix temps que promou l'arteriosclerosi. El maneig de la dislipèmia en els pacients amb MRC és doncs, un tema cabdal tant per la prevenció de la progressió de la MRC, però sobretot per la prevenció de les malalties cardiovasculars. Les guies de pràctica clínica actuals presenten matisos diferents sobre com cal abordar aquest tema, d'aquesta manera el propòsit d'aquesta tesi és aprofundir en aquest tema que serà desenvolupat en els propers capítols.

Tabaquisme:

A part dels efectes perjudicials coneguts de l'hàbit de fumar en la població general, específicament, el tabac representa un dels factors directes involucrats en la progressió de la MRC ^{62,63}. És per això que cal una intervenció activa pel que fa al tabaquisme en pacients amb MRC.

Obesitat:

Tot i que hi ha pocs estudis al respecte, sembla que la reducció de pes i de la ingesta de greixos pot disminuir el risc de MRC ⁶⁴.

Hiperuricèmia:

Cal tractar de manera activa la hiperuricèmia ja que pot ser causa de malalties com nefrolitiasis, nefropatia per àcid úric i gota. A part, s'ha descrit que la hiperuricèmia comporta un augment del risc cardiovascular ⁶⁵. En general es tracta amb alopurinol o febuxostat.

Anèmia:

La MRC comporta una producció inadequada d'eritropoietina, aquest fet és la causa principal d'anèmia en aquests pacients. És més freqüent en estadis més avançats de la malaltia. L'abordatge de l'anèmia inclou diferents pautes com tractament amb ferro via oral, ferro via intravenosa, tractament amb agents estimulants de la eritropoesis i tractament amb eritropoietina.

Alteracions del metabolisme ossi i mineral:

Les alteracions del metabolisme del calci i del fòsfor que es donen en la MRC deriven amb una sèrie de complicacions que afecten a l'ós en particular, però també de forma més sistèmica, com per exemple, la seva possible implicació en la calcificació coronària i en l'arteriosclerosi coronària d'aquests pacients²⁴. Els objectius del tractament seran evitar la hiperfosfatèmia, mantenir els nivells normals de calci i fòsfor i evitar la instauració i progressió de d'hiperparatiroidisme secundari. Per això el tractament es realitza mitjançant dieta, captadors de fòsfor, vitamina D o activació selectiva dels receptors de vitamina D.

Tractament de l'acidosi:

La MRC confereix una tendència a la retenció d'ions d'hidrogen que pot provocar una acidosis metabòlica que es tracta amb suplementació de bicarbonat.

Preparació pel tractament renal substitutiu:

El tractament renal substitutiu es planteja quan el FG està per sota de 15ml/min/1,73m² o abans si apareixen signes o símptomes d'urèmia o deshidratació, desnutrició o HTA incontrolable. Normalment s'inicia diàlisi quan el FG està entre 8 i 10 ml/min/1,73m² i sempre per sota de 6 ml/min/1,73m². És important anticipar-se a aquesta situació per fer una bona planificació del tractament renal substitutiu. Es recomana que els pacients amb FG menor a 30 ml/min/1,73m² comencin a tenir informació d'aquests tractaments per poder decidir les opcions futures²⁴.

Tractament renal substitutiu:

Una vegada s'ha determinat que el tractament renal substitutiu està indicat, el pacient ha de ser informat per triar les diferents modalitats amb les seves avantatges i inconvenients: hemodiàlisi (hospitalària o domiciliària), diàlisi peritoneal (contínua o intermitent) i transplantament renal (de donant viu o mort) que seria el tractament d'elecció tot i que no tots els pacients en són candidats⁶⁶.

1.3. Relació entre la malaltia cardiovascular i la MRC

Fa més de 40 anys Lidner⁶⁷ va postular, per primera vegada, el concepte d'arteriosclerosi accelerada de la MRC. Va descriure l'excés de càrrega de malaltia cardiovascular en pacients amb MRC en tractament de diàlisi.

Anys més tard Ronco⁶⁸ classifica en una entitat clínica que anomena síndrome cardiorenal els diferents tipus d'interacció entre la fisiopatologia cardíaca i renal. Descriu el síndrome cardiorenal en 5 grups. El quart grup fa referència a la malaltia cardiovascular derivada de la MRC: tot i que l'explicació d'aquesta relació no és ben coneguda, la teoria més considerada és que durant la progressió de la MRC apareixen una seguit d'anormalitats sistèmiques: inflamació crònica, anèmia, urèmia, anormalitats del metabolisme calci fòsfor, retenció d'aigua i sodi, calcificació, entre d'altres, que contribueixen a la generació d'efectes cardíacs com la remodelació cardíaca, anormalitats neurohormonals, hipertròfia del ventricle esquerra, disfunció diastòlica esquerra, disminució de la perfusió coronària i

calcificació coronària. Aquests efectes, serien els determinants per patir secundàriament, una malaltia cardiovascular^{69,70}.

També cal destacar que els pacients amb MRC tenen més probabilitats de presentar símptomes atípics de malaltia cardiovascular, fet que pot retardar el diagnòstic i comportar més complicacions⁷¹.

A partir d'aquí i durant les últimes dècades, la relació entre la MRC i la malaltia cardiovascular s'ha estudiat àmpliament. Inicialment es va observar que la prevalença de malaltia cardiovascular és major en pacients amb MRC en tractament amb diàlisi (MRC avançada) que en la població general i que comporta una mortalitat de 10 a 30 vegades superior. Es va veure que els malalts amb MRC tenen més probabilitat de morir per malaltia cardiovascular que desenvolupar insuficiència renal terminal^{70,72}.

Treballs posteriors conclouen que la MRC s'associa a un increment de risc de mortalitat per totes les causes²⁰, de malaltia cardiovascular i coronària^{20,73,74,75}, mortalitat cardiovascular^{74,76} i de progressió de la MRC²⁰ des dels estadis inicials de la malaltia i de forma independent dels altres factors de risc cardiovascular i de l'arteriosclerosi.

La majoria d'aquests estudis troben associació amb FG iguals o menors a 60 ml/min/1,73 m² que correspon a la definició de MRC tot i que algun treball, fins i tot, troba relació a FG per sobre d'aquest punt de tall^{77,78}.

Altres treballs també han avaluat la proteïnúria com a marcador de malaltia cardiovascular i es conclou que els pacients que presenten un FG baix amb

proteïnúria presenten augmentat el risc de mortalitat per totes les causes i per mortalitat cardiovascular^{78,79,80,81}. L'excreció urinària d'albúmina i el FG baix prediuen la malaltia cardiovascular de forma independent, suggerint independència dels mecanismes pels que cada un pot augmentar el risc de malaltia cardiovascular^{82,83}.

Tota aquesta evidència queda recollida i fortament avalada en el metanàlisi realitzat per Matsuchita et al el 2010⁶⁰. On es conclou que un FG per sota de 60 ml/min/1,73m² i un quocient albúmina creatinina major de 10 mg/g son predictors independents per mortalitat per totes les causes i de mortalitat cardiovascular en població general⁶⁰.

No disposem de treballs que avaluïn aquesta associació en el nostre medi en població general. L'estudi de F. J. Tovillas-Morán et al⁸⁴ analitza una cohort de pacients hipertensos de Barcelona i conclou que no existeix evidència d'un major risc cardiovascular en presència de FG baix en aquesta població. Això podria suggerir que aquesta relació descrita a la literatura existent, no està tant clara en el nostre medi.

1.4. La MRC com a marcador de risc cardiovascular

L'associació significativa entre la MRC i la MCV ha fet postular el FG i l'albuminúria com a marcadors de risc cardiovascular nous, que com els factors de risc cardiovascular tradicionals, podrien ajudar a millorar predicció del risc cardiovascular millorant el rendiment de les equacions de risc.

D'aquesta manera s'han fet diversos intents amb resultats dispersos:

Alguns estudis conclouen que tant l'albuminúria com el FG milloren la predicció del risc cardiovascular^{85,86}. D'altres troben millora, però més modesta comparada amb els altres factors de risc cardiovascular clàssics⁸⁷. Altres troben associació, però en poblacions amb alta prevalença de factors de risc cardiovascular on l'albuminúria té un bon rendiment, però el FG només de forma modesta⁸⁸.

Algun altre estudi troba que l'albuminúria milloraria la predicció del risc cardiovascular, però el FG no⁸⁹.

Finalment, altres treballs conclouen que ni en població general ni en poblacions d'alt risc, ni l'albuminúria ni el FG milloren la predicció del risc cardiovascular^{90,91,92,93}.

De tota manera, aquesta disparitat en les conclusions es pot explicar perquè tots aquests estudis han utilitzat diferents criteris de MRC, diferents poblacions i diferents variables de resultat, fet que fa difícil que siguin comparables.

Un metanàlisi recent de Matsushita et al⁹⁴, fet en població general incloent cohorts amb alt risc cardiovascular, conclou que el FG i l'albuminúria milloren la predicció d'esdeveniments cardiovasculars, sobretot el QAC a l'hora de predir mortalitat cardiovascular i insuficiència cardíaca. Per això suggereix que aquestes mesures s'haurien d'utilitzar a l'hora de calcular el risc cardiovascular sobretot en poblacions amb MRC⁹⁵. Tot i això l'efecte del FG, tot i que significatiu, és més modest que l'albuminúria, sobretot en la predicció d'esdeveniments cardiovasculars.

Per altra banda, sembla que les equacions pel càlcul de risc cardiovascular tradicionals com REGICOR o Framingham dissenyades per població general tenen poc rendiment per predir esdeveniments cardiovasculars en la població de pacients amb MRC^{90,96}.

Tot i això, un estudi recent fet a una població molt semblant a la nostra, analitza el rendiment de les equacions clàssiques per predir esdeveniments cardiovasculars en pacients amb MRC i conclou que el rendiment seria acceptable mentre no existeixi una millor manera de predir el risc cardiovascular en pacients amb MRC que no fan tractament amb diàlisi⁹⁷.

1.5 Prevenció cardiovascular en la MRC

1.5.1. Estatines i prevenció d'esdeveniments cardiovasculars

Com hem vist, la important càrrega en mortalitat i morbiditat de la malaltia cardiovascular en els pacients amb MRC, fa que la prevenció cardiovascular sigui una prioritat.

Una de les estratègies més importants en la prevenció cardiovascular és el tractament de la dislipèmia amb estatines per frenar el desenvolupament de l'arteriosclerosi, tant en població general¹⁰ com en la població amb MRC⁹⁸. Tot i que la morbiditat i mortalitat cardiovascular en pacients amb MRC és deguda, en la seva major part, al desenvolupament d'arteriosclerosi, tant la dislipèmia com la

fisiopatologia de l'arteriosclerosi tenen unes particularitats que cal tenir en compte. Pel que fa la dislipèmia, aquests pacients tenen un perfil lipídic particular comparat amb la població general: a mesura que empitjora la funció renal tendeixen a tenir uns triglicèrids més augmentats, un colesterol LDL més baix i un colesterol HDL més baix i poc efectiu que contribueixen a la disfunció endotelial⁹⁹. Pel que fa l'arteriosclerosi s'ha vist que existeix un patró d'arteriosclerosi accelerada sense necessitat de tenir hipercolesterolèmia^{100,101}, que pot estar condicionat per una calcificació més intensiva de les lesions arterioscleròtiques. Sembla que de forma clara, les alteracions del metabolisme mineral-ossi en la MRC, tenen un paper rellevant en aquest fenomen^{102,103}.

Tot i la importància de la prevenció cardiovascular en la MRC, la nefrologia és l'especialitat amb menys assajos clínics controlats sobre l'efecte del tractament de la dislipèmia. Al mateix temps, els pacients amb MRC han estat sistemàticament exclosos dels assajos clínics de tractament de la dislipèmia en població general^{104,103}. La major part de l'evidència de la que disposem és derivada d'anàlisis de subgrups o d'anàlisis post hoc.

Actualment només hi ha 4 assajos clínics aleatoritzats que avaluin l'efecte del tractament de la dislipèmia en pacients amb MRC. L'estudi ALERT, que només inclou pacients trasplantats¹⁰⁵; l'estudi 4D i l'estudi AURORA, que només inclouen pacients amb MRC que reben tractament amb diàlisi^{106,107}. Només l'estudi SHARP avalua l'efecte del tractament amb estatines (20mg de simvastatina associada a 10mg d'ezetimibe) en pacients amb MRC des dels estadis inicials fins al tractament amb diàlisi¹⁰⁸. Aquest estudi conclou que l'associació de simvastatina i ezetimibe redueix un 22% (RR 0,78; 95% CI, 0,67-0,91) el risc de patir esdeveniments

cardiovasculares (infart de miocardi no fatal, mort coronària, accident vascular cerebral isquèmic o revascularització arterial) en pacients amb MRC que no reben diàlisi. En canvi, no hi ha un efecte significatiu en els pacients amb MRC que reben tractament amb diàlisi (RR 0,90; 95% CI 0,75-1,08).

Un important metanàlisi, que avalua l'eficàcia de les estatines en pacients amb MRC no en diàlisi (MRC categories 1-5)¹⁰⁹, conclou que les estatines redueixen la mortalitat per totes les causes i els esdeveniments cardiovasculars majors en un 20% en aquesta població. De manera consistent, són efectives per prevenir esdeveniments cardiovasculars majors en general (RR 0,72, 95% CI 0,66-0,79) i específicament infart de miocardi (RR 0,55, 95% CI 0,42-0,72), també per reduir la mortalitat cardiovascular (RR 0,77, 95% CI 0,69-0,87) i la mortalitat per totes les causes (0,79 95% CI 0,69-0,91), amb un efecte incert pel que fa a accidents vasculars cerebrals (RR 0,62, 95% CI 0,35-1,12).

En un metanàlisi més recent, les estatines redueixen el risc d'esdeveniments cardiovasculars majors en un 21% (RR 0,79, 95% CI 0,77-0,81) per mmol/L de reducció del colesterol LDL. Aquest efecte cada vegada és més petit a mesura que disminueix el FG¹¹⁰.

En aquest sentit, i de forma paradoxal, mentre sembla clar que les estatines milloren el risc de patir esdeveniments cardiovasculars en els pacients amb MRC que no reben tractament amb diàlisi, també sembla que les estatines no milloren aquest risc en els pacients amb MRC en diàlisi.

Els estudis 4D i AURORA^{106,107} demostren que les estatines no milloren el risc de patir esdeveniments cardiovasculars en la població dialitzada. L'estudi SHARP¹⁰⁸

va mostrar una reducció no significativa d'esdeveniments cardiovasculars en aquest grup.

Tot i que alguna metanàlisi havia mostrat que les estatines confereixen una molt mínima reducció del risc de patir esdeveniments cardiovasculars en pacients dialitzats^{111,112}, les metanàlisis més recents mostren que no hi ha una clara reducció del risc en aquest grup^{113,110,109}.

De fet, es pot dir que existeix una relació inversa entre el nivell de colesterol i esdeveniments cardiovasculars en els pacients dialitzats. Per això s'ha postulat que, en aquest grup de pacients, l'efecte del colesterol no seria un element determinant per l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars, sinó que seria per altres mecanismes com la inflamació, malnutrició, rigidesa arterial, més cardiopatia estructural^{114,115}.

1.5.2. Estatines i efectes sobre la funció renal

Sembla clar que la dislipèmia també és un factor de risc d'inici i de progressió de MRC^{116,117}. En aquest context, alguns autors apunten que les estatines podrien tenir un efecte renoprotector associat a la seva activitat antiinflamatòria i la influència que podrien tenir sobre la funció endotelial¹¹⁸.

Els estudis fets per avaluar l'efecte de les estatines sobre l'albuminúria aporten resultats contradictoris, alguns mostren reducció de l'albuminúria¹¹⁹ i altres no mostren cap efecte^{120,121}.

Pel que fa als estudis que avaluen l'efecte de les estatines en la progressió de la MRC pel que fa al FG, els resultats també són contradictoris^{122,123,124}.

Un metanàlisi recent que revisa 57 estudis amb una mostra de 143.888 pacients conclou que les estatines poden disminuir només de forma modesta l'albuminúria i la reducció del FG, però redueixen el risc de fracàs renal en adults amb MRC sense tractament amb diàlisi¹²⁵.

1.5.3. Estatines i efectes secundaris

Tot i que les estatines poden semblar segures en pacients amb MRC ja que no presenten efectes secundaris significatius en aquesta població, cal destacar que han estat deficientment avaluats en la majoria d'estudis i, per tant, el resultats sobre aquest tema no són concloents¹⁰⁹.

A part dels efectes més freqüents i més estudiats com el càncer, la miàlgia i l'alteració de la funció hepàtica, caldria conèixer millor altres possibles efectes secundaris com l'augment d'incidència de diabetis que ha estat ben avaluada en població general, però poc en MRC¹²⁶ o la rabdomiolisi que sembla que podria ser més freqüent en pacients amb MRC que en població general¹²⁷.

Alguns estudis conclouen que les estatines podrien tenir efectes nocius sobre la funció renal^{128,129}. Els assajos clínics aleatoritzats no avaluen els efectes de les estatines a llarg termini on sembla que podrien augmentar el risc de diabetis i malaltia renal i en conseqüència empitjorar la morbimortalitat que a curt termini milloren¹³⁰.

1.5.4. La importància de la categoria G3a de la MRC

Com hem vist anteriorment, la prevalença de la MRC a la nostra població adulta és aproximadament del 9%, tenint en compte tots els estadis de la malaltia. La Categoria G3a de la MRC compren al voltant del 60% del total de la població amb MRC i aproximadament el 85% dels pacients amb MRC amb FG per sota de 60 ml/min/1,73m² ²¹. Per tant, podem dir que la gran majoria de pacients amb MRC estan en aquest estadi. La majoria d'aquests pacients són atesos principalment a l'Atenció Primària, solen estar asimptomàtics i, per tant, la MRC sol ser diagnosticada de manera casual en una analítica de sang i orina. En aquest estadi preclínic és on la prevenció de complicacions renals i cardiovasculars té més sentit. Per tant, és important que l'estudi de les mesures preventives es centri en aquesta fase de la malaltia i no en la seva totalitat, per valorar millor quines estratègies són més eficients i cost-efectives.

1.5.5. Guies clíniques actuals sobre estatines i la MRC

Amb tota l'evidència disponible, les diferents guies de pràctica clínica reconeixen l'excés de risc cardiovascular de la MRC, però no hi ha unanimitat pel que fa el seu maneig. En aquest capítol es presenta el resum de les recomanacions de les principals guies de pràctica clínica disponibles actualment.

Guies de prevenció cardiovascular en general:

2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American

College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines¹³¹.

Aquesta guia es basa només en assajos clínics controlats i metanàlisis d'assajos clínics. Exclou els estudis observacionals. Conclou que les estatines redueixen els esdeveniments cardiovasculars en prevenció primària i secundària, excepte en insuficiència cardíaca classe funcional 2-4 i en pacients dialitzats.

Recomana calcular el risc cardiovascular cada 4-6 anys en pacients de 40-75 anys diferenciant 4 grups de risc cadascun amb les seves recomanacions de tractament:

1. *Pacients amb malaltia arterioscleròtica coneguda.* Menors de 75 anys: Tractament amb estatina d'alta intensitat. Majors de 75 anys: Tractament amb estatina de moderada intensitat.

2. *Pacients sense malaltia arterioscleròtica, però amb colesterol LDL > 190 mg/dL:* tractament amb estatina d'alta intensitat.

3. *Diabetis: 40-75 anys amb colesterol LDL 70-189 sense malaltia arterioscleròtica:* tractament amb estatina d'alta intensitat si el risc cardiovascular és major a 7,5% i de moderada intensitat si és de menys del 7,5%.

4. *Risc cardiovascular als 10 anys major o igual a 7,5%:* tractament amb estatina de moderada-alta intensitat.

No fa esment de com abordar de forma específica el risc cardiovascular i la dislipèmia al grup de pacients amb MRC¹³².

2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice¹⁰

Es considera que la MRC categoria 3 és equivalent a alt risc cardiovascular i que la MRC categories 4 i 5 són equivalents a molt alt risc cardiovascular. Es classifiquen en aquestes categories directament sense necessitat de calcular el risc amb les equacions de risc tradicionals (en el seu cas, *score*).

El tractament amb estatines estaria en funció d'aquesta classificació de manera que en la situació d'alt risc (MRC Categoria 3):

1. Els pacients amb un colesterol LDL menor de 70mg/dl només estarien indicades les mesures no farmacològiques.
2. Els pacients amb un colesterol LDL entre 70 i 100 mg/dl, només estaria indicat el tractament amb estatines si no es controlen els nivells de colesterol LDL.
3. Els pacients amb un colesterol LDL major a 100 mg/dl ja estaria indicat tractar amb estatines directament.

En la situació de molt alt risc, es tractaria amb estatines els que tinguessin un colesterol LDL major a 70mg/dl.

Els objectius de tractament serien:

1. En pacients d'alt risc (MRC G3) seria aconseguir un colesterol LDL menor a 100mg/dl o una reducció de com a mínim el 50% si el colesterol LDL basal està entre 100 i 200 mg/dl.

2. En pacients de molt alt risc (MRC G4 i 5) l'objectiu de control seria aconseguir un colesterol LDL menor a 70 mg/dl o una reducció de com a mínim el 50% si el colesterol LDL basal està entre 70 i 135 mg/dl.
3. Els pacients amb diàlisi no serien tributaris d'iniciar tractament amb estatines si no reben tractament prèviament, però no caldria discontinuar-la si ja reben tractament.

Colesterol i risc coronari. Guia de pràctica clínica de l'Institut Català de la Salut¹⁵, 2009

En els pacients amb MRC es recomana fixar els objectius terapèutics de prevenció primària, utilitzant les taules de predicció de risc coronari REGICOR.

De manera que com en la població general, es calcula el risc cardiovascular i el tractament amb estatina està indicat en cas de tenir un risc coronar major al 10% als 10 anys o un colesterol LDL basal major a 240 mg/dl amb un objectiu de control de colesterol LDL menor a 130mg/dl, que de forma excepcional, en els pacients diabètics amb MRC seria colesterol LDL menor a 100mg/dl.

En la seva actualització del 2017 (guia breu), s'aconsella tractar amb estatines la MRC categories G3b, G4 i G5 en pacients de 50 a 75 anys, començant per estatines a dosis baixes i titular segons tolerabilitat i resposta terapèutica.

Guies específiques de MRC:

KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease⁹⁸. 2013.

En pacients amb diagnòstic recent de MRC es recomana avaluar el perfil lipídic amb colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, i triglicèrids. Tot i això, el seguiment dels nivells lipídics no és necessari, ja que el propòsit del tractament és reduir el risc cardiovascular i no el colesterol LDL¹³³.

Pel que fa al tractament es recomana:

En adults majors de 50 anys amb FG menor a 60 ml/min/1,73m² que no estan tractats amb diàlisi o transplantament (MRC G3a-G5) es recomana tractar amb estatina o estatina amb ezetimibe. Grau de recomanació 1A.

En els adults majors de 50 anys amb MRC però amb FG major a 60 ml/min/1,73m² (MRC G1-2) es recomana tractament amb estatina. Grau de recomanació 1B.

En els adults d'entre 18 i 49 anys amb MRC que no estan en diàlisi ni trasplantats s'aconsella tractament amb estatina, si presenten una o més de les condicions següents: malaltia coronària coneguda, diabetis, accident cerebrovascular isquèmic o risc coronari estimat major al 10%.

En els adults en tractament amb diàlisi no es recomana iniciar tractament amb estatina, però si ja la prenien anteriorment no s'hauria de discontinuar.

S'aconsella tractar amb estatina els pacients trasplantats renals.

***Guies NICE: Cardiovascular disease: Risk assessment and reduction including lipid modification. Chronic kidney disease in adults: assessment and management*^{134,135,136}. 2014-15.**

Les guies NICE simplifiquen molt el maneig de la dislipèmia i el risc cardiovascular dels pacients amb MRC. Es recomana tractament amb atorvastatina 20mg a qualsevol pacient amb MRC tant per prevenció primària com secundària d'esdeveniments cardiovasculars.

En el nostre àmbit, les diferents guies de pràctica clínica tampoc comparteixen criteris:

***Documento de consenso para la detección y el manejo de la enfermedad renal crónica.*³⁴. 2014.**

Fa referència a les guies de prevenció cardiovascular europees i la KDIGO i es posiciona considerant que la MRC és un equivalent coronari i que, per tant, els objectius de control pel que fa a la dislipèmia són els mateixos que en els pacients amb cardiopatia isquèmica. Així doncs, es recomana el tractament amb estatines per aconseguir uns nivells de colesterol LDL menors a 70mg/dl o una reducció del 50% del valor de colesterol LDL previ. Tot i que es basa amb la guia europea de prevenció cardiovascular, no fa la distinció entre MRC G3 i MRC G4-5 proposada per aquesta guia, on la MRC G3 tindria un objectiu de LDL menys exigent.

Consens Català sobre atenció a la MRC 2012. ¹³⁷

Elaborat per la Societat Catalana de Nefrologia, la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària, la Societat Catalana d'Hipertensió Arterial, l'Associació catalana d'Infermeria i l'Associació Catalana de Diabetis amb el suport del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. 2012

Pel que fa a la dislipèmia recomana tractar amb estatines, si cal, per aconseguir un colesterol LDL menor a 100mg/dL. Tot i que en pacients d'edat avançada i MRC moderada (MRC G3a) sense malaltia cardiovascular (prevenció primària) i sense proteïnúria serien tolerables nivells de colesterol LDL de fins a 130mg/dL.

Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la MRC. ICS. 2016. ¹³⁸

Els pacients amb MRC són considerats individus amb alt risc de patir esdeveniments cardiovasculars. Però no existeix suficient evidència per a realitzar una recomanació general de tractament en tots els pacients amb MRC. No es coneixen els nivells de colesterol LDL òptims a assolir en aquests pacients. Per això cal individualitzar el tractament tenint en compte la resta de factors de risc i antecedents clínics.

Es recomana tractament amb estatines de moderada a elevada intensitat en pacients amb FG menor a 45 ml/min/1,73m² (MRC G3b-G5). El tractament podria estar indicat en MRC G3a, en pacients amb albuminúria A2-3, valorant el risc-

benefici del tractament amb estatines, tenint en compte l'expectativa de vida del pacient.

Cal tenir en compte les interaccions farmacològiques del tractament amb estatines. No queda clar el benefici d'afegir ezetimiba a les estatines i, per tant, només estaria indicat quan no es tolerin les dosis recomanades d'estatina o estiguin contraindicades.

Recomanacions de webs de suport clínic:

Uptodate. 2018

Tot i que la MRC és un factor de risc cardiovascular independent i, per tant, els pacients amb MRC tenen un risc de malaltia cardiovascular augmentat, no es podria considerar que la MRC és un equivalent de risc coronari¹³⁹.

Es recomana tractar amb estatines a tots els pacients amb MRC no dialitzats amb FG menor a 45ml/min/1,73m² (MRC G3b-5). En pacients amb MRC G3a es podria no tractar amb estatines en el cas de no tenir altres factors de risc cardiovascular ni albuminúria¹⁴⁰.

BMJ Best Practice. Chronic kidney disease 2017. ¹⁴¹

D'acord amb les guies KDIGO es recomana tractament amb estatines sense necessitat de seguiment (estratègia “*fire and forget*”) en pacients majors de 50 anys amb MRC G1-4.

Fisterra. 2018.¹⁴²

També considera que la MRC és un equivalent coronari i que, per tant, els objectius de control pel que fa a la dislipèmia són els mateixos que en els pacients amb cardiopatia isquèmica. Adapta les pautes recomanades pel *Documento de consenso para la detección y el manejo de la enfermedad renal crónica*³⁴.

1.5.6. La MRC com a equivalent de risc cardiovascular

Diverses guies i recomanacions actuals tendeixen a considerar que la MRC confereix un alt, o molt alt, risc cardiovascular¹⁰ i en algunes, directament és considerada com a un equivalent de risc coronari³⁴.

De tota manera, hi ha diferents treballs que contradiuen que la MRC pugui ser considerada un equivalent de risc coronari. Tonelly et al. van descriure que la càrrega de malaltia cardiovascular de la MRC era comparable amb la diabetis tipus 2, però no, amb els que tenien antecedent d'infart agut de miocardi, aquests presentaven una incidència d'infart agut de miocardi quasi 3 vegades superior als que tenien MRC sense antecedent d'infart de miocardi ¹⁴³. Concretament, el risc

associat a MRC G3 no seria comparable al risc associat a tenir antecedent d'infart de miocardi^{144,145}. En aquesta línia el risc de malaltia coronària en la MRC varia segons la categoria de MRC. O sigui, segons el grau de FG i proteïnúria. Per exemple, és conegut que tenir disminuït el FG i presentar proteïnúria confereix un risc de patir malaltia cardiovascular més alt que si es té un dels factors aïllat^{60,146}. I també pot variar segons la progressió de la MRC^{147,148,149}. Per tant, tampoc sembla raonable que totes les categories de MRC tenen el mateix grau de risc cardiovascular. Fins i tot, el risc varia en diferents pacients amb la mateixa categoria de MRC. Per exemple, no té el mateix risc una persona jove sense comorbiditats, que una persona gran amb la mateixa categoria de MRC amb múltiples factors de risc cardiovascular associats.

El concepte d'equivalent de risc cardiovascular s'ha formulat per ajudar als clínics a identificar, de manera fàcil i pràctica, determinats pacients a qui poder tractar de forma més agressiva^{139,150}. Però aquesta estratègia pot portar a sobretractar pacients que no ho necessiten. És conegut que als Estats Units, aproximadament la meitat dels pacients amb MRC tenen un risc cardiovascular alt¹⁵¹. Per tant, si es considera la MRC com un equivalent de risc coronari, les persones a qui estaria indicat tractar amb estatines augmentaria de manera molt substancial, i això implicaria un cost econòmic molt elevat, tot i no tenir clara la seva necessitat. Podríem dir doncs, que estaríem sobretractant quasi la meitat d'aquesta població^{152,153}.

1.5.7. Cost-efectivitat de les estatines en la MRC

En un estudi recent fet als Estats Units d'Amèrica (EUA), s'avalua el cost-efectivitat de les estatines en la MRC. S'observa que les estatines en prevenció primària de malaltia cardiovascular, en pacients amb HTA moderada i MRC lleu-moderada, augmenta l'esperança de vida de 0,6 a 1,7 mesos i prevé IAM o AVC a 2-5% dels pacients abans d'arribar a MRC terminal¹²⁶. El tractament amb estatines genèriques d'uns 3,5 € al mes seria cost-efectiu en pacients amb risc cardiovascular augmentat: costarien menys de 25.803 \$ per QALY guanyat (any de vida amb qualitat guanyat) en homes sense HTA i entre 20.152 i 60.043 \$ per QALY guanyat en dones amb HTA lleu o moderada.

En pacients amb risc cardiovascular baix, com per exemple dones de menys de 70 anys amb HTA lleu moderada; dones de totes les edats sense HTA o homes de menys de 60 anys sense HTA, les estatines serien menys cost-efectives sobretot si són més cares. En aquests casos, el tractament costaria entre 100.818 i 746.741 \$ per QALY guanyat.

En aquest estudi s'observa que tot i que la MRC comporta una càrrega augmentada de MCV, les estatines no són més cost-efectives que en la població sense MRC. Aquest fet pot estar ocasionat per 3 raons: 1. Les estatines redueixen esdeveniments cardiovasculars en pacients amb MRC que tenen més esdeveniments cardiovasculars que la població general i per tant en aquest cas augmenta el cost-efectivitat; 2. Les estatines tenen més toxicitat en pacients amb MRC pel que en aquest punt disminueix el cost-efectivitat; 3. Com que les estatines

eviten esdeveniments cardiovasculars en aquesta població, fa que hi hagi més supervivents que arriben a diàlisi disminuint així el cost-efectivitat.

L'estudi conclou que les estatines de preu baix són cost-efectives en la prevenció cardiovascular de la MRC amb HTA lleu-moderada. Tot i això, si es valora el seu cost, els efectes secundaris i el risc cardiovascular basal associat, el tractament hauria de ser reservat als subgrups de pacients amb MRC amb més alt risc cardiovascular. En poblacions de baix risc cardiovascular només serien recomanables si el risc d'efectes secundaris és molt baix o rar.

Apunt: la valoració de la cost-efectivitat als EUA s'interpreta de la següent manera: Les intervencions eficients costen menys de 50.000 a 60.000 \$ per QALY guanyat. Les intervencions que costen de 60.000 a 175.000 \$ per QALY guanyat es poden considerar suficientment eficients tot i que alguns gestors no les acceptarien. Les intervencions de més de 175.000 \$ per QALY guanyat no serien fàcilment justificables¹⁵⁴.

1.6. Justificació

Les malalties cardiovasculars són la principal causa de mortalitat i morbiditat a tot el món. Suposen un 30% de la mortalitat global i s'espera que continuïn sent la principal causa de mort en els propers anys. Encara que el sud d'Europa té una de les taxes de mortalitat i morbiditat cardiovascular més baixes de la Unió Europea, aquestes malalties segueixen constituint la principal causa de mort, amb un impacte pel que fa a morbiditat molt important, essent la segona causa d'anys potencials de vida perduts i la principal causa d'hospitalització. Per tant, la prevenció cardiovascular segueix sent una prioritat de les polítiques sanitàries i de la recerca biomèdica.

Actualment una de les principals estratègies preventives és intervenir en la població sana amb alt risc cardiovascular. Tractar els factors de risc cardiovascular, disminueix el risc de patir aquesta malaltia. Tot i que les funcions de risc cardiovascular s'utilitzen per estimar el risc cardiovascular de cada individu i així poder identificar els que tenen un risc més alt, no són suficientment acurades per aquest propòsit, sobretot, en els que tenen un risc estimat intermedi. Per tant, és necessari millorar la capacitat predictiva de les funcions de risc, per exemple identificant nous factors de risc cardiovascular. Durant els últims anys, diferents estudis han demostrat que la MRC, fins i tot als estadis més inicials, està independentment associada a l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars. Per això, les guies de pràctica clínica actuals recomanen maximitzar la prevenció cardiovascular en els pacients amb MRC en totes les seves categories. A més, alguns estudis han suggerit que els marcadors de MRC podrien ajudar a millorar la predicció d'esdeveniments cardiovasculars afegint-los als FRCV. Tot i això, els

estudis sobre el rol de la funció renal alterada com a marcador de risc cardiovascular s'han dut a terme en poblacions amb alta incidència de malaltia coronària. Per això, aquest estudi avalua la capacitat potencial de la MRC definida pel FG, per millorar la predicció d'esdeveniments cardiovasculars i mortalitat per totes les causes en població general amb baixa incidència de malaltia coronària.

Una de les intervencions preventives de malaltia cardiovascular en pacients amb MRC és el tractament amb estatines. Les estatines redueixen la incidència d'esdeveniments cardiovasculars i la mortalitat per totes les causes en poblacions amb alt risc cardiovascular que no reben diàlisi. Malgrat això, l'evidència de l'efectivitat de les estatines segons la categoria de MRC en prevenció primària és escassa i basada en pocs anàlisis post-hoc d'assajos clínics. Tampoc existeix evidència sobre l'efectivitat de les estatines en la categoria MRC G3a aïllada en poblacions de baix risc cardiovascular, que és la categoria que inclou més pacients amb MRC i que principalment són atesos a l'atenció primària. Per tant, avaluar l'efectivitat de les estatines en prevenció primària d'esdeveniments cardiovasculars en el grup de pacients amb MRC G3a d'una població amb baix risc cardiovascular, és especialment rellevant.

2. HIPÒTESIS

1. La MRC s'associa a la malaltia cardiovascular fins i tot en una població amb baixa incidència de MCV.
2. El FG millora la capacitat predictiva de les funcions de risc cardiovascular.
3. Les estatines son efectives per prevenir esdeveniments cardiovasculars en pacients amb MRC inicial (categoria G3a) d'una població amb baixa incidència de malaltia cardiovascular.

3. OBJECTIUS

1. Conèixer el grau d'associació entre la MRC i la MCV en una població amb baixa incidència de MCV.
2. Avaluar la millora de la capacitat predictiva de les funcions de risc cardiovascular incorporant el FG com a nou factor de risc cardiovascular.
3. Analitzar l'efectivitat del tractament amb estatines en prevenció primària cardiovascular en pacients amb MRC inicial (categoria G3a) en una població amb baixa incidència de MCV.

4. MÈTODES

4.1. Mètodes de l'estudi d'avaluació de l'associació entre la MRC i la MCV i la capacitat del FG de millorar les funcions de risc cardiovascular

4.1.1. Disseny

Estudi de cohorts poblacional retrospectiu

4.1.2. Font de dades

Les dades s'han obtingut del Sistema d'informació pel Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària (SIDIAP)¹⁵⁵. Aquesta base de dades clínica conté informació mèdica anonimitzada provinent dels registres de la història clínica informatizada d'aproximadament 6 milions de pacients, que constitueixen al voltant d'un 80% de la població Catalana i al voltant d'un 10,2% de la població Espanyola. Aquesta informació està registrada en 274 centres d'Atenció Primària provinents de 3.414 professionals sanitaris. Conté informació sobre dades demogràfiques, diagnòstics clínics basats en la 10a revisió de la Classificació Internacional de Malalties (CIE-10), derivacions i altes hospitalàries basats en la 9a revisió de la Classificació Internacional de Malalties (CIE-9), tests de laboratori i tractaments (prescripció de fàrmacs i fàrmacs dispensats a la farmàcia). Els metges de família segueixen protocols regulats pel registre de les dades a la història clínica electrònica i estan assessorats per assegurar la continuïtat i qualitat en el registre. Un subgrup de registres que són considerats d'alta qualitat constitueixen el que s'anomena SIDIAP^Q ¹⁵⁶, que proveeixen dades anonimitzades d'alta qualitat

d'aproximadament 2 milions de pacients atesos per 1.365 metges de família, proporcionant aproximadament 14 milions de persones-any de dades clíniques des de 2005 a 2015. Aquest subgrup és el que s'ha utilitzat en aquest estudi. La qualitat de les dades del SIDIAP està ben documentada i la base de dades ha estat àmpliament utilitzada per estudiar l'epidemiologia de nombrosos temes de salut^{157,158,159,160,161}.

4.1.3. Participants

Criteria d'inclusió: Es van incloure persones d'entre 35 a 74 anys sense antecedents personals de malaltia cardiovascular (infart agut de miocardi (IAM), angina de pit, accident vascular cerebral (AVC), accident isquèmic transitori (AIT) o arteriopatia perifèrica) que estiguessin registrats en un centre proveïdor de dades a SIDIAP^Q, entre el gener de 2008 i desembre del 2013

4.1.4. Períodes d'estudi

El període d'estudi va ser de 6 anys des de gener del 2008 al desembre de 2013. El període de seguiment es va definir des de gener del 2009 al 2013. La data índex va ser definida com la primera mesura de creatinina disponible. Pels individus sense mesura de creatinina el gener de 2009 es va definir com a data índex.

El període basal es va definir com un any abans de la data índex.

Es van censurar els pacients en la data de diagnòstic d'esdeveniment d'interès (IAM, angina, AVC, AIT o mortalitat per totes les causes), trasllat o fi del període d'estudi (31 de desembre del 2013). El temps fins el primer esdeveniment és el que es va considerar en totes les anàlisis.

4.1.5. Definició de variables

4.1.5.1. Mesures de funció renal

- Creatinina: Es va utilitzar el valor de creatinina estandarditzada^{162,163,24} en mg/dL per poder calcular el FG amb la fórmula *CKD-Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)⁵² d'acord amb les recomanacions de la guia KDIGO²⁴.
- Filtrat glomerular (FG): Es va calcular amb l'equació CKD-EPI⁵².
- Les categories de MRC en funció del FG es van definir segons les guies KDIGO²⁴:
 - G1 ≥ 90 ml/min/1,73m²
 - G2 60-89 ml/min/1,73m²
 - G3a 45-59 ml/min/1,73m²
 - G3b 30-44 ml/min/1,73m²
 - G4 15-29 ml/min/1,73m²
 - G5 < 15 ml/min/1,73m²

4.1.5.2. Variables de resultat

Les malalties cardiovasculars s'identifiquen en el seguiment mitjançant els codis que consten a SIDIAP^Q i que provenen del registres de pacients provinents tant d'Atenció Primària com de les altes hospitalàries. Aquests codis de malaltia cardiovascular han estat validats prèviament a SIDIAP ¹⁵⁷.

Les variables de resultats que es van definir van ser.

- Malaltia coronària: Inclou infart agut de miocardi i angina
- Malaltia cerebrovascular: Inclou accident vascular cerebral i accident isquèmic transitori
- Malaltia cardiovascular: Inclou infart agut de miocardi, angina, malaltia cerebrovascular i accident isquèmic transitori
- Mortalitat per totes les causes

La presència de malaltia vascular va ser definida d'acord amb els següents criteris:

- Malaltia coronària: Infart agut de miocardi (Codis CIE-10: I21-I23 i subcategories; Codis CIE-9: 410) i angina (codis CIE-10: I20 i subcategories; ICD-9: 411.1, 413)
- Malaltia cerebrovascular: Accident vascular cerebral (Codis CIE-10 I61-I64 i subcategories; CIE-9: 433, excepte per malaltia no oclusiva, per tant 433.00, 433.10, 433.20, 433.30, 433.80, 433.82, 433.90, 434.00, 434.10, 434.11, 434.90) i accident isquèmic transitori (Codis CIE-10: G45-46; Codi CIE-9: 435)

4.1.5.3. Covariables de línia basal

Es van recollir un conjunt de variables basals definides a priori i obtingudes del SIDIAP^Q

- Edat
- Sexe
- Hipertensió arterial (sí/no) o registre de retirada de medicació antihipertensiva de la farmàcia
- Dislipèmia (sí/no)
- Hàbit tabàquic (sí/no)
- Obesitat (sí/no) definit com a Índex de Massa Corporal (IMC) > 30 kg/m²
- Diabetis (sí/no) o registre de retirada de medicació antidiabètica de la farmàcia
- Pressió arterial sistòlica (PAS) en mmHg
- Pressió arterial diastòlica (PAD) en mmHg
- Mesures de laboratori: glucosa en dejú (mg/dL), colesterol total (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), colesterol LDL (mg/dL), triglicèrids (mg/dL)
- IMC (kg/m²)
- Medicació: Medicació antihipertensiva, medicació per la diabetis, estatines o altres medicaments per la dislipèmia
- Risc coronari als 10 anys estimat utilitzant la funció de Framingham adaptada i validada a la nostra població per l'estudi REGICOR¹⁶

Els codis utilitzats estan descrits a l'annex 1.

4.1.6. Anàlisi estadística

Les variables categòriques es van presentar com percentatges i les variables contínues com a mitjanes (desviació estàndard) i els intervals de confiança del 95% (IC 95%) es van calcular quan es va requerir.

Els valors perduts es van imputar utilitzant 20 imputacions múltiples tot utilitzant el mètode de les equacions encadenades¹⁶⁴. Es van estimar els valors perduts basals del logaritme del colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicèrids, glucosa, pressió arterial sistòlica i la diferència entre la pressió arterial sistòlica i diastòlica, pes, alçada i creatinina. Es va assumir que el mecanisme de la presència de valors mancants de les variables era *at random*, ja que en la majoria de les variables utilitzades, el fet que disposéssim o no de valor no depenia del valor en si mateix. D'aquesta manera va ser possible estimar aquests valors mancants condicionats als valors observats d'altres variables.

A la fase prèvia a la imputació es va fer una anàlisi de normalitat, valors extrems i atípics de les variables contínues, de correlacions i col·linealitat de les variables amb valors perduts i de les variables que podien ser incloses en la imputació múltiple.

Les variables que es van incloure en els models d'imputació van ser les següents: edat, edat al quadrat, sexe, l'índex socioeconòmic Medea¹⁶⁵, tabac, diabetis, hipertensió arterial, MRC, dislipèmia, pes, talla, fàrmacs antihipertensius, diürètics, beta bloquejants, antagonistes del calci, fàrmacs que actuen en el sistema renina angiotensina aldosterona, antidiabètics, estatines, altres fàrmacs per la dislipèmia, antiinflamatoris i antireumàtics, corticoides sistèmics i el logaritme

natural (ln) de les variables següents: pressió arterial sistòlica, pressió arterial diastòlica, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicèrids i creatinina. També es va incloure la malaltia cardiovascular incident i el temps fins a la malaltia cardiovascular incident o temps fins a censura.

Es va utilitzar la transformació logarítmica natural de les variables contínues indicades incloses en els models d'imputació per millorar la normalitat de la distribució i per evitar la poc probable possibilitat d'imputar cap valor negatiu. Després de la imputació, les variables van ser transformades altre cop a l'escala original.

El percentatge de valors perduts va ser del 44 al 67%. Aquestes proporcions no van ser extremadament altes, també tenint en compte que l'adequació de fer una imputació múltiple no només depèn del percentatge i el mecanisme dels valors perduts sinó que també depèn del nombre d'observacions completes utilitzades en el procés d'imputació¹⁶⁶. A la nostra població, vam tenir 154.602 casos complets disponibles per imputar valors perduts. El procés d'imputació múltiple va ser estable per qualsevol categoria de MRC obtenint uns resultats molt consistents (annex 2).

També es van fer unes anàlisis de sensibilitat de les dades comparant els valors complets amb els valors després de la imputació múltiple.

Es van calcular les taxes d'incidència per 100.000 habitants/any (IC 95%) per cada variable de resultat i per cada categoria de MRC en funció del FG.

L'associació entre el FG i els esdeveniments cardiovasculars i mortalitat per totes les causes va ser contrastada mitjançant models de supervivència de Cox multivariants ajustats per edat, sexe, hàbit tabàquic, diabetis, valors de pressió arterial, colesterol total i colesterol HDL. Com a valor de referència es va definir un $FG \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (MRC categoria G1).

Es va verificar la hipòtesi de riscos proporcionals i analitzar la linealitat entre el FG i totes les variables de resultat.

La millora de la capacitat predictiva de les funcions de risc cardiovascular amb la incorporació del FG es va avaluar mitjançant la capacitat discriminatòria dels models de Cox utilitzats en l'avaluació de l'associació entre MRC i esdeveniments cardiovasculars i mortalitat amb el càlcul del C Índex de Harrell i mitjançant mesures de reclassificació següents: *Integrated discrimination improvement index (IDI)* en forma contínua i *net reclassification improvement index (NRI)* calculat a 5 anys. Es va fer una estimació *Bootstrap* per calcular els intervals de confiança del 95% de l'NRI.

Per les anàlisis estadístiques amb tests bilaterals i amb un nivell de significació de $p < 0,05$ es van utilitzar l'R-package (version 3.2) i *survidinri* i *nricens* packages ¹⁶⁷.

4.2. Mètodes de l'estudi d'efectivitat de les estatines com a prevenció primària en pacients amb MRC inicial.

4.2.1. Disseny de l'estudi

Estudi de cohorts poblacional retrospectiu

4.2.2. Font de dades

Es va utilitzar la base de dades de SIDIAP^Q descrita anteriorment (veure apartat 4.1.2)

4.2.3. Participants

Criteris d'inclusió:

Es van seleccionar tots els pacients d'entre 35 a 74 anys inclosos al SIDIAP^Q amb un FG entre 45 i 59 ml/min/1,73m² (Categoria G3a de la MRC).

Per prevenir el biaix de supervivència i el biaix de selecció entre els usuaris d'estatina, es van seleccionar només els nous usuaris (definitos com a participants que prenen una estatina de baixa potència: pravastatina, lovastatina o fluvastatina, de mitjana potència: simvastatina o d'alta potència: rosuvastatina o atorvastatina, per primera vegada). Per aquest grup, la data índex es va definir com a la data de la

primera dispensació d'estatina; aquestes mateixes dates van ser assignades de manera aleatòria als no usuaris per aconseguir una distribució d'entrada a la cohort similar. Es van incloure els individus amb com a mínim una visita al seu centre de salut en els 18 mesos anteriors a la data índex.

Criteris d'exclusió:

Es van excloure els participants amb menys de 2 dispensacions per estatina durant el període de reclutament.

Es van excloure els pacients fràgils definits com a pacients amb càncer, demència, paràlisi, trasplantats, en tractament amb diàlisi o institucionalitzats.

També es van excloure els pacients amb antecedent d'arteriopatia perifèrica, malaltia coronària, accident vascular cerebral, revascularitzats, insuficiència cardíaca, teràpia cardíaca o que prenguessin tractaments per la hipercolesterolèmia diferents que estatina abans de la data índex.

4.2.4. Períodes d'estudi

Els participants van ser inclosos des del gener del 2008 fins el desembre del 2009 i censurats a la data de transferència des de SIDIAP^Q o al final del seguiment que va ser el 31 de desembre del 2015. El període per obtenir les dades basals es va definir com a un any abans de la data índex.

4.2.5. Definició de variables

4.2.5.1. Mesures de funció renal

- Creatinina: Es va utilitzar el valor de creatinina estandarditzada en mg/dL per poder calcular el FG amb la fórmula *CKD-Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)⁵² d'acord amb les recomanacions de la guia KDIGO²⁴
- Filtrat glomerular (FG): Es va calcular amb l'equació CKD-EPI⁵²

4.2.5.2. Variables de resultat

Les malalties cardiovasculars s'identifiquen en el seguiment mitjançant els codis que consten a SIDIAP^Q i que provenen del registres de pacients provinents tant d'atenció primària com de les altes hospitalàries. aquests codis de malaltia cardiovascular han estat validats prèviament a SIDIAP¹⁵⁷.

Les variables de resultat que es van definir van ser.

- Malaltia coronària: Que inclou infart agut de miocardi i angina
- Malaltia cerebrovascular: Que inclou accident vascular cerebral i accident isquèmic transitori
- Malaltia cardiovascular: Que inclou infart agut de miocardi, angina, malaltia cerebrovascular i accident isquèmic transitori
- Mortalitat per totes les causes

4.2.5.3. Variables d'efectes adversos de les estatines

La toxicitat hepàtica i la miopatia es van atribuir a les estatines si aquests efectes esdevenien entre els 12 primers mesos d'haver iniciat el tractament¹⁶⁸.

El debut diabètic, càncer i accident vascular cerebral hemorràgic es van atribuir a estatina si es van diagnosticar com a mínim un any després de la data de prescripció d'estatina¹⁶⁸.

4.2.5.4. Covariables de línia basal

Es van considerar les covariables basals que podien influir en la prescripció d'estatines i en l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars o mortalitat:

- Edat
- Sexe
- Nombre de visites al seu metge de família durant els 18 mesos anteriors a la data índex
- MEDEA (índex de privació) ¹⁶⁵
- Índex de massa corporal (IMC) (Kg/m²)
- Consum d'alcohol d'alt risc (sí/no)
- Hàbit tabàquic (sí/no)
- Diabetis o presa de medicació antidiabètica (sí/no)
- Hipertensió o presa de medicació antihipertensiva (sí/no)
- Presa d'altres medicacions (aspirina, psicoanalèptics, psicolèptics, antiinflamatoris)

- Dislipèmia (sí/no)
- Obesitat (sí/no, definida com a IMC>30 kg/m²)
- Pressió arterial sistòlica (PAS) (mmHg)
- Pressió arterial diastòlica (PAD)(mmHg)
- Mesures de laboratori: glucosa en dejú (mmol/l), colesterol total (mmol/l), colesterol HDL (mmol/l), colesterol LDL (mmol/l), triglicèrids (mmol/l)

L'exposició a estatina es va calcular d'acord amb l'índex de possessió al medicament (MPR) definit com el nombre de dies d'estatina subministrada segons les dades de dispensació farmacèutica durant 6 mesos consecutius dividit per 183 dies. Els usuaris d'estatina van ser categoritzats com a baixa (MPR<70%) o alta (MPR ≥70%) adherència al tractament.

També es van considerar altres comorbiditats no definides com a criteris d'exclusió:

- Fibril·lació auricular
- Malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC)
- Artritis
- Tumors benignes
- Hipo i hipertiroidisme.

Es va calcular el risc coronari a 10 anys utilitzant la funció de Framingham adaptada i validada a la nostra població per l'estudi REGICOR ¹⁶⁹.

Els codis utilitzats estan descrits a l'annex 1.

4.2.6. Anàlisi estadística

Les variables categòriques es van presentar com a percentatges i les variables contínues com a mitjana (desviació estàndard) o mediana (quartil).

Els valors perduts es van imputar utilitzant 20 imputacions múltiples tot utilitzant el mètode de les equacions encadenades¹⁶⁴. Es van estimar els valors perduts basals del logaritme del colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicèrids, glucosa, pressió arterial sistòlica i la diferència entre la pressió arterial sistòlica i diastòlica, pes, alçada i creatinina. Es va assumir que el mecanisme de la presència de valors mancants de les variables era *at random*, ja que en la majoria de les variables utilitzades, el fet que disposéssim o no de valor no depenia del valor en si mateix. D'aquesta manera va ser possible estimar aquests valors mancants condicionats als valors observats d'altres variables.

A la fase prèvia a la imputació múltiple es va analitzar la normalitat, valors extrems i atípics de les variables contínues, també les correlacions i col·linealitat entre variables amb valors perduts i variables que podien ser incloses en la imputació múltiple.

Es va assumir que el mecanisme pel qual es produeixen els valors perduts és aleatori, és a dir, que estava relacionat amb diferents subgrups de variables incloses en els models d'imputació o, dit d'una altra manera, que va ser possible estimar els valors perduts condicionats a altres valors de variables observades.

Les variables que es van incloure en els models d'imputació van ser les següents: edat, edat al quadrat, índex de deprivació MEDEA¹⁶⁵, tabac, diabetis, hipertensió,

MRC, dislipèmia, pes, talla, fàrmacs antihipertensius, diürètics, betabloquejants, antagonistes del calci, fàrmacs que actuen al sistema renina angiotensina aldosterona, antidiabètics, estatines, altres fàrmacs per la dislipèmia, antiinflamatoris i antireumàtics, corticoides sistèmics i el logaritme natural (ln) de les variables següents: pressió arterial sistòlica, pressió arterial diastòlica, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicèrids i creatinina. També es va incloure la malaltia cardiovascular incident i el temps fins a la malaltia cardiovascular incident i el temps fins a censura.

Es va utilitzar la transformació logarítmica natural de les variables contínues esmentades incloses en els models d'imputació per millorar la normalitat de la distribució i per evitar la improbable possibilitat d'imputar cap valor negatiu.

Després de la imputació, les variables van ser transformades a la seva escala original.

Es va assumir l'existència de la interacció entre sexe i risc coronari, pel que es va fer l'anàlisi d'imputació de forma separada entre homes i dones.

Donada l'assignació no aleatòria del tractament amb estatines, es va utilitzar un model logístic basat en covariables confusores potencials per calcular un índex de propensió al tractament (IPT) pel tractament amb estatines. Les variables que s'havien d'incloure en els models es van seleccionar prèviament segons la seva associació amb l'exposició a estatines o als esdeveniments. Es va utilitzar una aproximació mixta, seleccionant variables d'acord al coneixement clínic previ de les relacions entre exposició i esdeveniment i la seva significació estadística en els

models. L'IPT es va incloure en els models com a covariable. L'anàlisi es va restringir a individus amb rangs d'IPT comuns.

Es va analitzar la linealitat de totes les variables contínues amb la inclusió de termes polinomials en els models. La col·linealitat també es va analitzar i el factor d'inflació de la variància no va ser superior a 4¹⁷⁰.

Es van calcular les incidències de les variables de resultat per 1.000 persones/any a risc (PYAR) (IC 95%).

Es van calcular 10 IPT i 10 valors de *hazard ratio* (HR) a cada conjunt de dades imputades. Posteriorment es va calcular un HR acumulat utilitzant models de regressió de riscos proporcionals de Cox amb l'IPT com a covariable, d'acord amb les normes de Rubin¹⁶⁴. Les característiques basals d'aquests grups abans i després d'ajustar per l'IPT es van comparar utilitzant diferències estandarditzades. Les variables amb diferències estandarditzades <0,10 van ser considerades com a ben balancejades.

Com que les guies KDIGO recomanen l'estratègia de «*fire and forget*» per tractar amb estatines als pacients de més de 50 anys amb MRC de qualsevol categoria en prevenció primària basat en el seu suposat alt risc cardiovascular⁹⁸, es va fer una anàlisi de subgrup d'aquest grup d'edat. Es va analitzar dades utilitzant una simulació d'escenari «d'intenció de tractar» en el que el tractament corresponent a pacients exposats i no exposats no modificava la data de fi d'estudi.

A l'anàlisi de sensibilitat, es van comparar els resultats de la base de dades amb valors complets amb els resultats de la base de dades amb imputació múltiple amb

un model ajustat de la manera clàssica, és a dir, per totes les variables i no per l'IPT.

També es va verificar la hipòtesi de riscos proporcionals. També es va calcular el nombre necessari a tractar per evitar un esdeveniment a 5 anys (NNT a 5 anys).

Es va utilitzar el paquet estadístic R versió 3,3 ¹⁶⁷.

4.3. Aspectes ètics comuns als dos estudis

El protocol dels estudis realitzats es van dissenyar d'acord amb les guies ètiques de la Declaració de Helsinki de 1975¹⁷¹ i va rebre l'aprovació del comitè d'ètica de l'IDIAP Jordi Gol¹⁷².

Per les característiques del projecte, que obté les dades del SIDIAP, no es considera necessari sol·licitar el consentiment dels pacients. La confidencialitat de les dades s'ha mantingut en tot moment mitjançant el sistema de codificació de les variables identificatives de la població d'estudi al qual l'equip investigador no ha tingut accés. Els resultats s'han utilitzat exclusivament amb finalitat científica.

El Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària (SIDIAP) treballa amb bases de dades els registres de les quals estan codificats, de manera que els/les investigadors/es i tècnics no tenen accés a la informació relativa als identificadors de les persones. SIDIAP sol·licita a un agent extern (que no té accés a la informació relativa a la història clínica però sí a una plataforma intermèdia amb identificadors i codis) la generació d'aquests

identificadors relacionats amb els codis de la població d'interès de l'estudi quan és necessària la integració amb altres fonts d'informació, com el Registre de Mortalitat de Catalunya o el registre d'altres hospitalàries (Conjunt Mínim Bàsic de Dades (CMBD)).

5. RESULTATS

5.1. Resultats de l'estudi d'avaluació de l'associació entre la MRC i la MCV i la capacitat del FG de millorar les funcions de risc cardiovascular

5.1.1. Població d'estudi

Durant el període entre el 2008 i el 2013, es van incloure un total de 1.081.865 pacients d'entre 35 i 74 anys, atesos a l'Atenció Primària.

La Taula 1 presenta les característiques basals de la població d'estudi d'acord amb les diferents categories de MRC segons el FG. També es detalla el percentatge de valors perduts de les diferents variables. El percentatge de valors perduts per pes, talla i glucosa van ser de 44,7%, 46,1% i 53,6% respectivament. Aquestes variables no estan representades a la Taula 1, però es van utilitzar en el procés d'imputació múltiple.

L'edat mitjana va ser de 49,5 anys (desviació estàndard (DE): 11,6) i les dones constituïen el 51% de la cohort. Aproximadament el 7% dels participants eren diabètics, el 31% obesos, el 20% dislipèmics i el 21% hipertensos; al voltant d'una tercera part eren fumadors. La mitjana del risc coronari als 10 anys va ser del 3%. Les medicacions més prescrites ven ser antihipertensius (15,7%), seguit d'estatines (9,3%), antidiabètics (4,5%) i àcid acetilsalicílic (2,7%). En general, la proporció de tots aquests factors augmenten a mesura que el FG decreix, a part dels pacient amb MRC categoria G5. La mitjana de FG va ser de 95ml/min/1,73m² (DE: 16,1). De tota manera, la distribució de la població va ser asimètrica de manera que les categories G1 i G2 representen quasi el 97% de la població total.

24.582 (2,2%) de la població presenten un FG per sota de 60ml/min/1,73m² on
20.465 (83%) participants pertanyen a la categoria G3a de la MRC.

Taula 1. Característiques basals de la població d'estudi per categories de filtrat glomerular

Característiques	Categories de malaltia renal crònica segons el filtrat glomerular							
	Total	Mis ⁴	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
Població¹	1.081.865 (100%)	--	703.242 (65,00%)	354.041 (32,73%)	20.465 (1,89%)	3.447 (0,32%)	475 (0,04%)	195 (0,02%)
Edat² (anys)	49,53 (11,6)	--	45,90 (9,7)	55,71 (11,9)	63,87 (9,7)	66,14 (8,5)	64,75 (10,0)	60,37 (11,1)
Sexe¹ (dones)	550.712 (50,9%)	--	364.001 (51,8%)	173.954 (49,1%)	10.740 (52,5%)	1.689 (49,0%)	240 (50,5%)	90 (46,2%)
Hipertensió arterial¹	226.901 (21,0%)	--	94.823 (13,5%)	115.799 (32,7%)	12.679 (62,0%)	3.006 (87,2%)	425 (89,6%)	167 (85,6%)
Dislipèmia¹	219.971 (20,3%)	--	108.332 (15,4%)	100.944 (28,5%)	8.625 (42,2%)	1.749 (50,8%)	232 (49,0%)	87 (44,6%)
Fumadors¹	371.229 (34,3%)	--	254.443 (36,2%)	109.937 (31,1%)	5.519 (27,0%)	1.094 (31,7%)	161 (33,9%)	73 (37,4%)
Obesitat¹	330.525 (30,6%)	--	198.697 (28,3%)	120.980 (34,2%)	8.803 (43,0%)	1.730 (50,2%)	242 (50,9%)	72 (37,1%)
Diabetis¹	74.725 (6,9%)	--	35.916 (5,1%)	33.986 (9,6%)	3.600 (17,6%)	1.019 (29,6%)	147 (31,0%)	54 (27,7%)
Pressió arterial sistòlica (mmHg)²	127,55 (16,6)	64,1%	126,10 (16,3)	130,01 (16,7)	133,51 (17,1)	135,35 (18,3)	135,51 (19,3)	136,23 (25,0)
Pressió arterial diastòlica (mmHg)²	77,23 (9,9)	64,5%	76,97 (10,0)	77,72 (9,8)	77,77 (9,8)	77,39 (10,5)	76,65 (11,1)	77,65 (13,5)
Colesterol total(mg/dL)²	205,56 (38,5)	54,3%	203,21 (38,3)	210,00 (38,5)	210,23 (39,2)	202,81 (40,7)	198,32 (46,1)	179,83 (47,6)
Colesterol HDL (mg/dL)²	54,75 (14,8)	66,6%	54,59 (14,8)	55,13 (14,9)	54,59 (14,8)	51,51 (14,3)	48,95 (13,5)	48,69 (14,1)
Colesterol LDL (mg/dL)²	127,15 (34,1)	67,3%	125,49 (33,9)	130,39 (34,2)	129,25 (34,7)	121,61 (35,0)	118,19 (37,6)	105,38 (38,2)
Triglicèrids (mg/dL)²	121,50 (78,9)	64,9%	118,77 (79,2)	125,72 (77,5)	135,79 (80,5)	152,63 (91,7)	163,32 (110,0)	143,93 (86,8)
Índex de massa corporal (kg/m²)²	27,48 (5,0)	47,7%	27,15 (5,0)	28,00 (4,9)	29,09 (5,1)	29,81 (5,2)	29,89 (5,6)	28,30 (4,9)
Estatines³	100.291 (9,3%)	--	39.443 (5,6%)	53.259 (15,0%)	5.869 (28,7%)	1.411 (40,9%)	222 (46,7%)	85 (43,6%)
Aspirina³	29.223 (2,7%)	--	10.681 (1,5%)	15.881 (4,5%)	1.987 (9,7%)	557 (16,2%)	83 (17,5%)	32 (16,4%)
Antihipertensius³	169.546 (15,7%)	--	64.129 (9,1%)	91.452 (25,8%)	10.828 (52,9%)	2.642 (76,7%)	367 (77,4%)	126 (64,6%)
Antidiabètics³	49.143 (4,5%)	--	22.610 (3,2%)	23.104 (6,5%)	2.552 (12,5%)	744 (21,6%)	97 (20,6%)	34 (17,4%)
Creatinina (mg/dL)²	0,83 (0,2)	66,4%	0,75 (0,1)	0,95 (0,2)	1,21 (0,2)	1,60 (0,3)	2,42 (0,6)	6,33 (2,6)
FG (ml/min/1.73m²)²	95,08 (16,1)	--	104,60 (8,9)	79,17 (7,8)	54,83 (4,0)	39,38 (4,1)	24,61 (4,3)	9,06 (3,4)
Risc coronari als 10 anys	3,14 (3,2)		2,54%		4,14%		5,58%	6,78%
							6,68%	5,39%

¹ N i %

² Mitjana i desviació estàndard

³ Consum de fàrmacs, N i %

⁴ % de valors perduts

A la Taula 2 es mostra la comparació de les característiques basals de la base de dades amb valors complets amb la base de dades amb valors imputats on es pot veure que les mitjanes d'aquestes variables són similars després del procés d'imputació múltiple.

Taula 2. Comparació entre la base de dades amb valors complets i la base de dades amb variables imputades

	Dades amb valors complets	Dades amb valors imputats
Pressió arterial sistòlica (mmHg)	132,43 (15,87)	127,55 (16,57)
Pressió arterial diastòlica (mmHg)	78,82 (9,87)	77,23 (9,93)
Colesterol total (mg/dL)	211,26 (38,62)	205,56 (38,54)
Colesterol HDL (mg/dL)	55,08 (15,01)	54,75 (14,83)
Colesterol LDL (mg/dL)	129,84 (33,37)	127,15 (34,12)
Triglicèrids (mg/dL)	133,22 (89,43)	121,50 (78,86)
Creatinina (mg/dL)	0,84 (0,24)	0,83 (0,20)
Pes (kg)	76,92 (15,16)	74,84 (15,33)
Talla (cm)	162,28 (9,47)	164,94 (9,65)
Glucosa (mg/dL)	104,20 (34,44)	99,27 (29,95)

Expressat com a mitjana (desviació estàndard)

5.1.2. Incidències de les variables de resultat

La Taula 3 mostra les incidències de les variables de resultat. En el període 2009-2013, les incidències totals no ajustades per 100.000 persones-any de malaltia coronària, malaltia cerebrovascular, malaltia cardiovascular i mortalitat per totes les causes van ser 205,1 (IC 95% 201,1-209,1), 182,0 (IC 95% 178,2-185,7), 381,2 (IC 95% 375,7-387,7) i 264,0 (IC 95% 259,4-268,5) respectivament. Les incidències va augmentar a mesura que disminuïa el FG, excepte a la categoria G5 on hi va haver una incidència més baixa d'accident vascular cerebral.

Taula 3. Nombre d'esdeveniments i taxes d'incidència per 100.000 participants/any (IC 95%) per cada esdeveniment per categoria de MRC segons FG

Esdeveniment	Categories de MRC segons el FG						
	Esdeveniments totals Incidència/100.000/any (IC 95%)	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
Malaltia coronària ¹	10.031 205,1 (201,1-209,1)	4.445 141,2 (136,4-146,0)	4.924 301,7 (292,1-311,4)	517 555,3 (498,8-611,7)	123 833,3 (655,7-1.010,8)	15 820,8 (380,2-1.261,5)	8 1206,3 (370,4-2.042,3)
Malaltia cerebrovascular ²	8.900 182,0 (178,2-185,7)	3.522 111,8 (107,6-116,1)	4.697 287,7 (278,3-297,1)	531 570,0 (510,9-629,1)	124 845,1 (675,3-1.014,8)	21 1.126,3 (606,5-1.646,0)	6 900,1 (179,9-1.620,3)
Malaltia cardiovascular ³	18.634 381,2 (375,7-386,7)	7.871 250,1 (243,8-256,4)	9.452 579,5 (566,2-592,9)	1.023 1.101,3 (1.016,4-1.186,3)	238 1.619,5 (1.385,4-1.853,6)	36 1.940 (1.277,6-2.602,6)	14 2.113,3 (1.006,3-3.220,2)
Mortalitat per totes les causes	12.917 264,0 (259,4-268,5)	5.692 180,7 (175,2-186,2)	6.135 375,6 (364,1-387,2)	728 780,8 (715,8-845,8)	276 1.874,3 (1.623,9-2.124,7)	62 3.349,9 (2.464,8-4.235,0)	24 3.596,7 (2.157,7-5.035,7)

Valors a cada cel·la: 1.nombbre d'esdeveniments. 2.taxa d'incidència per 100.000 participants/any. 3.Intèrval de confiança(IC) del 95% de la taxa d'incidència

¹ Infart agut de miocardi i angina

² Accident vascular cerebral i accident isquèmic transitori

³ Infart agut de miocardi, angina, accident vascular cerebral, accident isquèmic transitori

5.1.3. Associació entre la MRC i la malaltia cardiovascular

La Figura 3 mostra els Hazard Ratios (HR) ajustats per cada esdeveniment. Els HR van ser significativament diferents entre les diferents categories de MRC per malaltia coronària, malaltia cerebrovascular, malaltia cardiovascular i per la mortalitat per totes les causes. Els pacients amb un FG més baix tenien més possibilitat de tenir una incidència més alta d'esdeveniments cardiovasculars i cerebrovasculars i una mortalitat per totes les causes més alta. Els HR progressaven de 1,07 (IC 95% 1,01-1,14) a 3,02 (IC 95% 1,51-6,07) per malaltia coronària, de 1,02 (IC 95% 0,96-1,09) a 2,06 (IC 95% 0,92-4,59) per malaltia cerebrovascular, 1,05 (IC 95% 1,00-1,09) a 2,58 (IC 95% 1,52-4,36) per malaltia cardiovascular i de 0,91 (IC 95% 0,86-0,97) a 5,26 (IC 95% 3,51-7,86) per mortalitat per totes les causes. A partir de la categoria de MRC G3a, el risc va augmentar significativament per tots els esdeveniments: malaltia coronària (HR 1,27 (IC 95% 1,14-1,43)), malaltia cerebrovascular (HR 1,19 (IC 95% 1,06-1,34)), malaltia cardiovascular (HR 1,23 (IC 95% 1,13-1,34)) i mortalitat per totes les causes (HR 1,17 (IC 95% 1,07-1,27)). Els models sense angina no van mostrar diferències rellevants comparats amb els models que incloïen aquest esdeveniment.

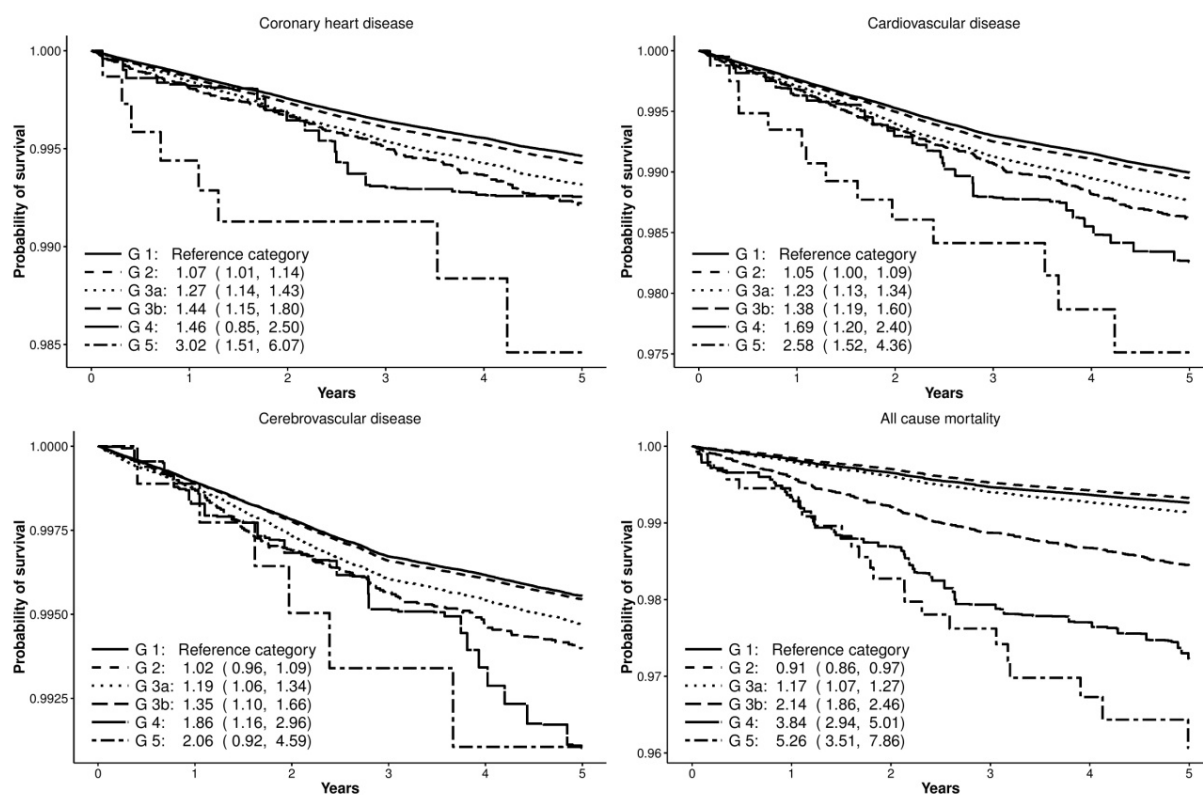


Figura 3. Models de supervivència de Cox Multivariants ajustats per edat, sexe, hàbit tabàquic, diabetis, nivells de pressió arterial, colesterol total, colesterol HDL. Test de tendència amb p valor < 0,002 a tots els esdeveniments

A les taules 4, 5, 6 i 7 es mostren els resultats dels models de supervivència de Cox multivariants per cada esdeveniment comparant les bases de dades amb valors complets i amb dades imputades. Es pot observar que els valors dels HR són similars després del procés d'imputació múltiple.

Taula 4. Model de supervivència de Cox per malaltia coronària. Dades amb valors complets i dades amb valors imputats

	<i>Dades amb valors complets</i>		<i>Dades amb valors imputats</i>	
	HR (IC 95%)	p valor	HR (IC 95%)	p valor
Edat	1,05 (1,05-1,06)	0,00	1,07 (1,06-1,07)	0,00
Sexe (homes)	1,79 (1,63-1,98)	0,00	2,00 (1,91-2,11)	0,00
Hàbit tabàquic	1,29 (1,17-1,41)	0,00	1,59 (1,52-1,65)	0,00
Diabetis	2,02 (1,84-2,20)	0,00	1,96 (1,87-2,06)	0,00
Colesterol total (mg/dl)				
0-160	0,75 (0,63-0,88)	0,00	0,76 (0,69-0,83)	0,00
160-200	1		1	
200-240	1,23 (1,12-1,36)	0,00	1,25 (1,19-1,32)	0,00
240-280	1,41 (1,25-1,60)	0,00	1,59 (1,49-1,71)	0,00
>280	2,01 (1,66-2,43)	0,00	2,07 (1,85-2,30)	0,00
Colesterol HDL (mg/dl)				
0-34	1,73 (1,46-2,04)	0,00	1,61 (1,45-1,80)	0,00
35-45	1,30 (1,14-1,48)	0,00	1,19 (1,11-1,28)	0,00
45-50	1		1	
50-60	0,91 (0,79-1,04)	0,10	0,82 (0,76-0,89)	0,00
>60	0,71 (0,62-0,82)	0,00	0,61 (0,56-0,66)	0,00
Pressió arterial (mmHg).				
Òptima	0,78 (0,64-0,93)	0,01	0,84 (0,76-0,92)	0,00
Normal	1		1	
Normal-Alta	1,10 (0,97-1,24)	0,10	1,09 (1,02-1,17)	0,01
Alta, estadi I	1,28 (1,13-1,44)	0,00	1,22 (1,13-1,32)	0,00
Alta, estadi II	1,43 (1,23-1,67)	0,00	1,46 (1,32-1,62)	0,00
Categories de MRC				
G1	1		1	
G2	1,06 (0,96-1,17)	0,10	1,07 (1,01-1,14)	0,03
G3a	1,37 (1,15-1,63)	0,00	1,27 (1,14-1,43)	0,00
G3b	1,38 (1,00-1,90)	0,05	1,44 (1,15-1,80)	0,00
G4	2,31 (1,27-4,21)	0,01	1,46 (0,85-2,50)	0,17
G5	3,60 (1,49-8,68)	0,01	3,02 (1,51-6,07)	0,00

Pressió arterial (mmHg): òptima (PAS<120 i PAD<80); normal (PAS≥120 i PAS<130 o PAD≥80 i PAD<85); normal-alta (PAS≥130 i PAD<140 o PAD≥85 i PAD<90); alta I (PAS≥140 i PAS<160 o PAD≥90 i PAD<100); alta II PAS≥160 o PAD≥100

Taula 5. Model de supervivència de Cox per malaltia cerebrovascular. Dades amb valors complets i dades amb valors imputats

	<i>Dades amb valors complets</i>		<i>Dades amb valors imputats</i>	
	HR (IC 95%)	p valor	HR (IC 95%)	p valor
Edat	1,07 (1,06-1,07)	0,00	1,09 (1,09-1,10)	0,00
Sexe (homes)	1,18 (1,07-1,31)	0,00	1,36 (1,30-1,43)	0,00
Hàbit tabàquic	1,41 (1,28-1,56)	0,00	1,50 (1,43-1,57)	0,00
Diabetis	1,78 (1,62-1,96)	0,00	1,79 (1,70-1,89)	0,00
Colesterol total (mg/dl)				
0-160	0,83 (0,70-0,98)	0,01	1,01 (0,92-1,11)	0,91
160-200	1		1	
200-240	1,08 (0,97-1,19)	0,10	1,08 (1,01-1,14)	0,02
240-280	1,15 (1,01-1,31)	0,01	1,11 (1,03-1,20)	0,00
>280	1,35 (1,08-1,68)	0,00	1,19 (1,04-1,35)	0,01
Colesterol HDL (mg/l)				
0-34	1,09 (0,89-1,33)	0,10	1,13 (1,00-1,29)	0,05
35-45	1,06 (0,93-1,22)	0,10	1,05 (0,97-1,15)	0,22
45-50	1		1	
50-60	0,84 (0,73-0,96)	0,01	0,93 (0,86-1,02)	0,14
>60	0,77 (0,67-0,89)	0,00	0,90 (0,83-0,97)	0,01
Pressió arterial (mmHg).				
Òptima	1,00 (0,84-1,20)	0,1	0,96 (0,87-1,05)	0,37
Normal	1		1	
Normal-Alta	1,10 (0,97-1,26)	0,1	1,04 (0,96-1,12)	0,31
Alta, estadi I	1,34 (1,18-1,52)	0,00	1,13 (1,06-1,22)	0,00
Alta, estadi II	1,67 (1,42-1,97)	0,00	1,43 (1,30-1,58)	0,00
Categories de MRC				
G1	1		1	
G2	1,14 (1,03-1,27)	0,01	1,02 (0,96-1,09)	0,47
G3a	1,52 (1,27-1,81)	0,00	1,19 (1,06-1,34)	0,00
G3b	1,53 (1,11-2,10)	0,00	1,35 (1,10-1,66)	0,00
G4	2,81 (1,58-4,99)	0,00	1,86 (1,16-2,96)	0,01
G5	2,95 (1,10-7,90)	0,01	2,06 (0,92-4,59)	0,08

Pressió arterial (mmHg): òptima (PAS<120 i PAD<80); normal (PAS≥120 i PAS<130 o PAD≥80 i PAD<85); normal-alta (PAS≥130 i PAD<140 o PAD≥85 i PAD<90); alta I (PAS≥140 i PAS<160 o PAD ≥90 i PAD<100); alta II PAS≥160 o PAD ≥100

Taula 6. Model de supervivència de Cox per malaltia cardiovascular. Dades amb valors complets i dades amb valors imputats

	<i>Dades amb valors complets</i>		<i>Dades amb valors imputats</i>	
	HR (IC 95%)	p valor	HR (IC 95%)	p valor
Edat	1,06 (1,05-1,06)	0,00	1,08 (1,08-1,08)	0,00
Sexe (homes)	1,47 (1,37-1,58)	0,00	1,66 (1,60-1,72)	0,00
Hàbit tabàquic	1,33 (1,25-1,43)	0,00	1,53 (1,49-1,58)	0,00
Diabetis	1,89 (1,77-2,02)	0,00	1,87 (1,80-1,94)	0,00
Colesterol total (mg/dl)				
0-160	0,79 (0,70-0,88)	0,00	0,87 (0,81-0,93)	0,00
160-200	1		1	
200-240	1,15 (1,07-1,24)	0,00	1,17 (1,12-1,22)	0,00
240-280	1,28 (1,16-1,40)	0,00	1,35 (1,29-1,42)	0,00
>280	1,70 (1,47-1,96)	0,00	1,62 (1,49-1,77)	0,00
Colesterol HDL (mg/dl)				
0-34	1,41 (1,24-1,60)	0,00	1,41 (1,32-1,52)	0,00
35-45	1,19 (1,08-1,30)	0,00	1,13 (1,07-1,20)	0,00
45-50	1		1	
50-60	0,86 (0,78-0,95)	0,00	0,87 (0,83-0,92)	0,00
>60	0,74 (0,67-0,82)	0,00	0,74 (0,70-0,79)	0,00
Pressió arterial (mmHg)				
Òptima	0,87 (0,76-0,99)	0,01	0,90 (0,83-0,95)	0,00
Normal	1		1	
Normal-Alta	1,09 (1,00-1,20)	0,01	1,07 (1,01-1,12)	0,01
Alta, estadi I	1,30 (1,19-1,42)	0,00	1,18 (1,12-1,25)	0,00
Alta, estadi II	1,52 (1,36-1,71)	0,00	1,44 (1,34-1,55)	0,00
Categories de MRC				
G1	1		1	
G2	1,09 (1,02-1,17)	0,01	1,05 (1,00-1,09)	0,03
G3a	1,43 (1,26-1,62)	0,00	1,23 (1,13-1,34)	0,00
G3b	1,42 (1,13-1,78)	0,00	1,38 (1,19-1,60)	0,00
G4	2,57 (1,70-3,89)	0,00	1,69 (1,20-2,40)	0,00
G5	3,33 (1,72-6,41)	0,00	2,58 (1,52-4,36)	0,00

Pressió arterial (mmHg): òptima (PAS<120 i PAD<80); normal (PAS≥120 i PAS<130 o PAD≥80 i PAD<85); normal-alta (PAS≥130 i PAD<140 o PAD≥85 i PAD<90); alta I (PAS≥140 i PAS<160 o PAD ≥90 i PAD<100); alta II PAS≥160 o PAD ≥100

Taula 7. Model de supervivència de Cox per mortalitat per totes les causes. Dades amb valors complets i dades amb valors imputats

	<i>Dades amb valors complets</i>		<i>Dades amb valors imputats</i>	
	HR (IC 95%)	p valor	HR (IC 95%)	p valor
Edat	1,08 (1,07-1,09)	0,00	1,09 (1,09-1,09)	0,00
Sexe (homes)	1,64 (1,48-1,81)	0,00	1,67 (1,60-1,74)	0,00
Hàbit tabàquic	1,90 (1,73-2,10)	0,00	1,88 (1,81-1,95)	0,00
Diabetis	1,33 (1,22-1,47)	0,00	1,38 (1,32-1,45)	0,00
Colesterol total (mg/dl)				
0-160	1,59 (1,40-1,80)	0,00	1,34 (1,26-1,44)	0,00
160-200	1		1	
200-240	0,77 (0,69-0,85)	0,00	0,87 (0,82-0,92)	0,00
240-280	0,76 (0,66-0,87)	0,00	0,84 (0,78-0,91)	0,00
>280	1,02 (0,81-1,29)	0,10	0,99 (0,88-1,12)	0,92
Colesterol HDL (mg/dl)				
0-34	1,25 (1,04-1,50)	0,01	1,12 (1,00-1,24)	0,04
35-45	1,13 (0,98-1,30)	0,05	1,01 (0,94-1,09)	0,71
45-50	1		1	
50-60	0,97 (0,85-1,12)	0,10	0,99 (0,91-1,07)	0,76
>60	1,04 (0,91-1,20)	0,10	0,99 (0,91-1,07)	0,74
Pressió arterial (mmHg)				
Òptima	1,44 (1,24-1,68)	0,00	1,14 (1,06-1,24)	0,00
Normal	1		1	
Normal-Alta	1,00 (0,88-1,13)	0,10	0,94 (0,87-1,01)	0,08
Alta, estadi I	0,96 (0,85-1,09)	0,10	1,00 (0,94-1,06)	0,97
Alta, estadi II	1,32 (1,11-1,54)	0,00	1,14 (1,05-1,24)	0,00
Categories de MRC				
G1	1		1	
G2	0,82 (0,74-0,91)	0,00	0,91 (0,86-0,97)	0,00
G3a	1,25 (1,06-1,48)	0,00	1,17 (1,07-1,27)	0,00
G3b	2,35 (1,86-2,97)	0,00	2,14 (1,86-2,46)	0,00
G4	4,38 (2,97-6,47)	0,00	3,84 (2,94-5,01)	0,00
G5	5,89 (3,39-10,24)	0,00	5,26 (3,51-7,86)	0,00

Pressió arterial (mmHg): òptima (PAS<120 i PAD<80); normal (PAS≥120 i PAS<130 o PAD≥80 i PAD<85); normal-alta (PAS≥130 i PAD<140 o PAD≥85 i PAD<90); alta I (PAS≥140 i PAS<160 o PAD ≥90 i PAD<100); alta II PAS≥160 o PAD ≥100

5.1.4. Mesures de discriminació i reclassificació amb el filtrat glomerular

A la taula 8 es mostren els resultats de les mesures de discriminació i reclassificació amb el filtrat glomerular on es veu que el filtrat glomerular no va incrementar l'índex NRI de forma significativa a cap esdeveniment: Malaltia coronària (NRI 0,3%, IC 95% -0,45-1,11), malaltia cerebrovascular (NRI 0,2%, IC 95% -0,63-1,04), malaltia cardiovascular (NRI -0,005% IC 95% -0,46-0,45) i mortalitat per totes les causes (NRI 0,03%, IC 95% 0,00-0,94). Els resultats tampoc van ser significatius per C-Índex ni per IDI. Es va fer una anàlisi de sensibilitat definint la MRC com a $FG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ enlloc de separar-la amb totes les seves categories de FG obtenint resultats similars.

Taula 8. Mesures de discriminació i reclassificació per cada model

Mesures de discriminació i reclassificació				
Esdeveniments	Model C-Índex 1 (IC 95%) ¹	Model C-Índex 2 (IC 95%) ²	IDI (%) (IC 95%)	NRI (%) (IC 95%)
Malaltia coronària ³	0,8003 (0,7945-0,8061)	0,8007 (0,7949-0,8065)	0,0201 (-0,0067-0,0469)	0,3289 (-0,4590-1,1165)
Malaltia cerebrovascular ⁴	0,8070 (0,8010-0,8131)	0,8074 (0,8013-0,8134)	0,0090 (-0,0071-0,0251)	0,2042 (-0,6342-1,0426)
Malaltia cardiovascular ⁵	0,7975 (0,7933-0,8017)	0,7979 (0,7937-0,8021)	0,0269 (0,0005-0,0532)	-0,0052 (-0,4609-0,4506)
Mortalitat per totes les causes	0,7866 (0,7816-0,7916)	0,7878 (0,7824-0,7924)	0,1502 (0,0146-0,2859)	0,0390 (-0,0087-0,9441)

¹ Model 1: Ajustat per edat, sexe, hàbit tabàquic, diabetis, pressió arterial, colesterol total i colesterol HDL

² Model 2: Model 1 afegint filtrat glomerular

³ Infart agut de miocardi i angina

⁴ Accident vascular cerebral i accident isquèmic transitori

⁵ Infart agut de miocardi, angina, accident vascular cerebral i accident isquèmic transitori

IC: Interval de confiança

A la taula 9 es mostren les mateixes mesures de discriminació i reclassificació però comparant els resultats amb les dades amb valors complets i amb les dades amb valors imputats

Taula 9. Índex de discriminació i reclassificació dels models de Cox per dades amb valors complets i dades amb valors imputats

Malaltia cardiovascular

	<i>Dades amb valors complets</i>	<i>Dades amb valors imputats</i>
Model C-Índex 1	0,73 (ES 0,00)	0,80 (0,79-0,81)
Model C-Índex 2	0,73 (ES 0,00)	0,80 (0,79-0,81)
IDI (%) (IC 95%)	0,02 (-0,006-0,04)	0,02 (-0,01-0,05)
NRI (%) (IC 95%)	0,32 (-0,44-1,1)	0,33 (-0,46-1,12)

Model 1: sexe, edat, tabac, diabetis, colesterol total, colesterol HDL, pressió arterial

Model 2: Model 1 afegint les categories de MRC

ES: error estàndard

Malaltia cerebrovascular

	<i>Dades amb valors complets</i>	<i>Dades amb valors imputats</i>
Model C-Índex 1	0,72 (ES 0,00)	0,81 (0,80-0,81)
Model C-Índex 2	0,72 (ES 0,00)	0,81 (0,80-0,81)
IDI (%) (IC 95%)	0,051 (0,002-0,053)	0,01 (-0,01-0,03)
NRI (%) (IC 95%)	1,2 (-0,7-2,7)	0,20 (-0,63-1,04)

Model 1: sexe, edat, tabac, diabetis, colesterol total, colesterol HDL, pressió arterial

Model 2: Model 1 afegint les categories de MRC

ES: error estàndard

Malaltia cardiovascular

	<i>Dades amb valors complets</i>	<i>Dades amb valors imputats</i>
Model C-Índex 1	0,72 (ES 0,00)	0,80 (0,79-0,80)
Model C-Índex 2	0,72 (ES 0,00)	0,80 (0,79-0,80)
IDI (%) (IC 95%)	0,09 (0,00-0,2)	0,03 (0,00-0,05)
NRI (%) (IC 95%)	-0,01 (-0,07-0,07)	-0,01 (-0,46-0,45)

Model 1: sexe, edat, tabac, diabetis, colesterol total, colesterol HDL, pressió arterial

Model 2: Model 1 afegint les categories de MRC

ES: error estàndard

Mortalitat per totes les causes

	<i>Dades amb valors complets</i>	<i>Dades amb valors imputats</i>
Model C-Índex 1	0,76 (ES 0,00)	0,79 (0,78-0,79)
Model C-Índex 2	0,76 (ES 0,00)	0,79 (0,78-0,79)
IDI (%) (IC 95%)	0,4 (0,03-0,05)	0,15 (0,01-0,29)
NRI (%) (IC 95%)	0,4 (-0,2-2,0)	0,04 (-0,01-0,94)

Model 1: sexe, edat, tabac, diabetis, colesterol total, colesterol HDL, pressió arterial

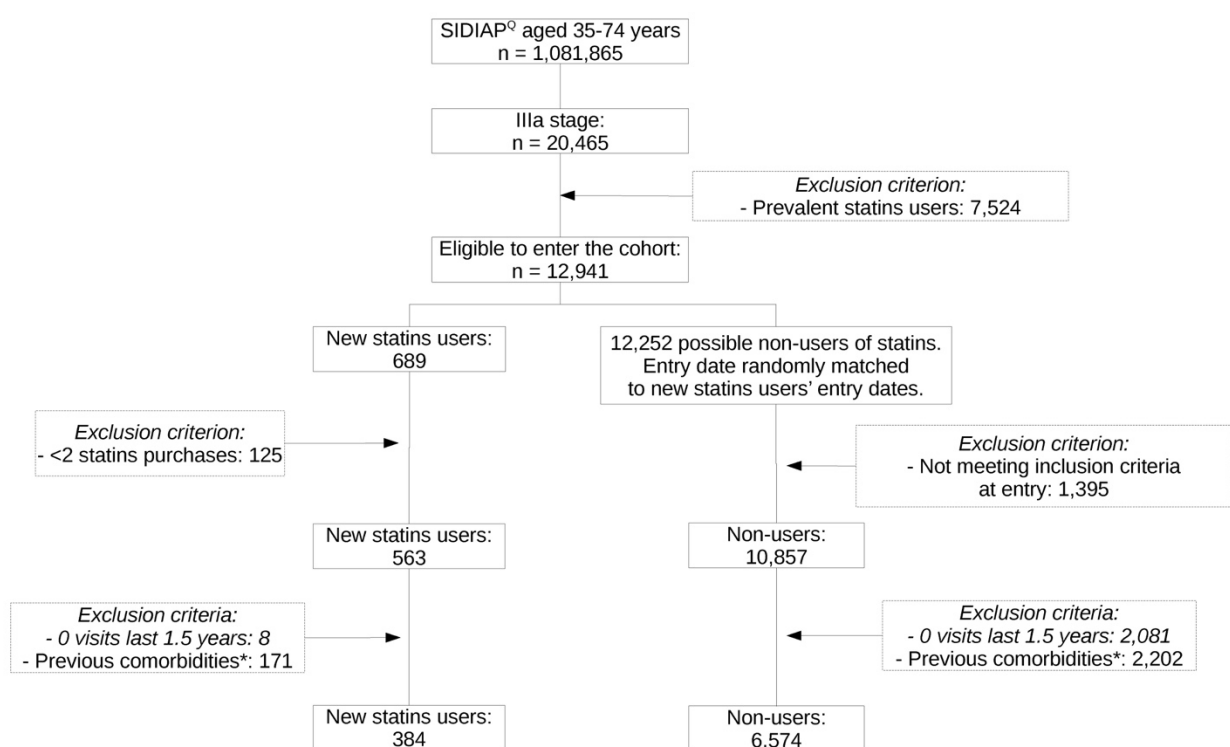
Model 2: Model 1 afegint les categories de MRC

ES: error estàndard

5.2. Resultats de l'estudi d'efectivitat de les estatines com a prevenció primària en pacients amb MRC inicial

5.2.1. Població d'estudi

Es van incloure 6.958 participants que complien els criteris d'inclusió durant el període entre el gener del 2008 i desembre del 2009. 384 (5,5%) van ser nous usuaris d'estatina. A la figura 1 queda representat el procés de selecció dels participants. Les pèrdues durant el seguiment van ser de 641 (9,2%), totes degut a transferència fora del SIDIAP⁰. La mediana de seguiment va ser de 6,4 anys (entre 6,1, 1er quartil a 6,7, 3er quartil).



*Previous comorbidities: cancer, cardiovascular diseases, dementia, organ transplant, paralysis, in dialysis or institutionalised at baseline

Figura 4: Diagrama de flux de la selecció de participants de l'estudi d'efectivitat de les estatines com a prevenció primària en pacients amb MRC inicial

A la taula 10 es mostren els valors perduts per les variables incompletes amb una comparació entre les dades amb valors complets i les dades amb valors imputats. En general les mitjanes de les variables van ser menors després de la imputació múltiple, tal i com s'esperava.

Taula 10. Valors perduts (%) per les variables imputades de tota la població i mitjanes i desviació estàndard per les variables imputades en les dades amb valors complets i les dades amb valors imputats

	Valors perduts (%)	Dades amb valors complets (n=1.492)	Dades amb valors imputats(n=6.958)
PAS (mmHg)	2.784 (40,01%)	135,64 (15,55)	132,80 (16,83)
PAD (mmHg)	2.822 (40,55%)	78,73 (9,82)	78,14 (9,83)
Colesterol total (mmol/L)	2.926 (42,05%)	5,49 (0,90)	5,48 (0,96)
Colesterol HDL (mmol/L)	3.820 (54,90%)	1,42 (0,37)	1,43 (0,38)
Colesterol LDL (mmol/L)	3.855 (55,41%)	3,39 (0,78)	3,42 (0,85)
Triglicèrids (mmol/L)	3.636 (52,25%)	1,50 (0,75)	1,40 (0,74)
Glucosa (mmol/L)	2.859 (41,08%)	5,70 (1,52)	5,62 (1,47)
Índex de massa corporal	2.085 (30,00%)	29,76 (4,99)	28,74 (5,00)
Risc coronari als 10 anys (mitjana)	4.592 (66,00%)	6,12 (4,74)	5,10 (4,14)

PAS/PAD: pressió arterial sistòlica/diastòlica· *Les dades es mostren com a freqüència (%)

A la taula 11 es mostren les característiques basals dels nous usuaris d'estatina i els no usuaris d'estatina abans i després d'ajustar per IPT. Després de l'ajustament per IPT les variables eren ben balancejades, excepte l'edat, però la diferència no va ser clínicament significativa. Al voltant del 85,7% dels nous usuaris d'estatina eren tractats amb una estatina amb capacitat moderada de reduir el colesterol LDL.

La mitjana d'edat va ser de 62,5 (9,9) anys i les dones van constituir el 52,3% de la població d'estudi. La diabetis va ser present en aproximadament el 10% dels participants, la hipertensió arterial en un 54%, el tabac en un 27% i la dislipèmia en un 23%. Tot hi això, la mitjana (desviació estàndard) del risc coronari estimat als 10 anys va ser baix, d'un 5,1% (4,1). La mediana de la taxa de possessió de medicació als 6 mesos va ser del 92,3% (1er quartil, 61,5%; 3er quartil, 100%).

Taula 11. Característiques basals de la població total (n=6.958)

Variablen	No usuaris d'estatina (n=6.574)	Nous usuaris d'estatina (n=384)	DE abans d'ajustar	DE després d'ajustar
Edat, mitjana (DE) anys	62,45 (10,00)	64,25 (8,27)	0,18	0,14
Dones (%)	52,26	55,40	0,06	0,02
Consum d'alcohol de risc (%)	5,48	5,93	0,02	0,01
Fumadors (%)	27,44	30,29	0,06	0,01
Diabetis (%)	9,50	18,50	0,26	0,09
Hipertensió arterial (%)	53,36	68,67	0,32	0,09
Hipercolesterolèmia (%)	21,51	49,02	0,6	0,12
Obesitat (%)	39,70	44,38	0,09	0,07
Pressió arterial, mitjana (DE) mmHg				
Pressió arterial sistòlica	132,67 (16,82)	135,06 (16,96)	0,14	0,1
Pressió arterial diastòlica	78,09 (9,86)	78,89 (9,30)	0,08	0,06
Perfil lipídic, mitjana (DE) mmol/L				
Colesterol total	5,45 (0,94)	6,06 (1,01)	0,65	0,04
Colesterol LDL	3,40 (0,84)	3,88 (0,90)	0,58	0,01
Colesterol HDL	1,43 (0,38)	1,43 (0,38)	0,02	0,02
Triglicèrids	1,38 (0,73)	1,66 (0,89)	0,38	0,05
Creatinina, mitjana (DE) mmol/L	0,11 (0,02)	0,11 (0,02)	0,06	0,05
Glucosa, mitjana (DE) mmol/L	5,59 (1,41)	6,04 (2,04)	0,31	0,05
Medicació (%)				
Aspirina	4,78	7,54	0,11	0,04
Diürètics	16,14	20,85	0,12	0,06
β -bloquejants	9,61	12,15	0,08	0,09
IECA	33,48	47,26	0,28	0,03
Calci antagonistes	8,45	11,53	0,1	0,07
Psicolèptics	24,27	26,25	0,05	0,04
Psicoanalèptics	14,45	15,20	0,02	0,04
Antiinflamatoris	29,51	29,71	0	0,02
Antidiabètics	6,42	11,98	0,19	0,08
Risc coronari als 10 anys, mitjana (DE)	5,02 (4,06)	6,51 (5,01)	0,36	0,06
Comorbiditats (%)				
Fibril·lació auricular	1,07	1,06	0	0,04
MPOC	5,49	6,79	0,05	0,02
Artritis	1,18	1,90	0,06	0,01
Neoplàsia benigna	13,83	14,22	0,01	0,02
Hipotiroïdisme	5,46	5,91	0,02	0,02
Hipertiroïdisme	0,92	1,39	0,04	0,06
Nombre de visites, mitjana (DE)	6,37 (5,18)	7,85 (5,54)	0,28	0,04
MEDEA índex de privació				
Rural	17,51	15,03	-0,07	0,02
1 (més deprivats)	10,50	12,49	0,06	0,03
2	14,86	13,86	-0,03	0,03
3	18,15	19,17	0,03	0,02
4	19,51	18,69	-0,02	0,02
5 (menys deprivats)	19,47	20,75	0,03	0,06

DE: Diferència estandarditzada

A la taula 12 es mostren els resultats de les característiques basals de la base de dades amb valors complets abans de la imputació múltiple. En general es pot observar que la població era més gran i amb pitjor perfil cardiovascular.

Taula 12. Característiques basals de tota la població (n=1.450). Dades amb valors complets				
Variables	Abans d'ajustar		DE abans d'ajustar	DE després d'ajustar
	No usuaris d'estatina (n=1.344)	Nous usuaris d'estatina (n=106)		
Edat, mitjana (DE) anys	66,75 (7,12)	66,18 (7,42)	0,08	0,05
Dones (%)	56,72	58,26	0,03	0,1
Consum d'alcohol de risc (%)	4,72	6,09	0,06	0,05
Fumadors (%)	26,43	33,91	0,16	0,04
Diabetis (%)	18,88	28,70	0,23	0,21
Hipertensió arterial (%)	76,76	86,96	0,27	0,03
Hipercolesterolèmia (%)	28,47	53,91	0,54	0,33
Obesitat (%)	47,64	42,61	-0,1	0,1
Pressió arterial, mitjana (DE) mmHg				
Pressió arterial sistòlica	135,54 (15,58)	136,90 (15,20)	0,09	0,11
Pressió arterial diastòlica	78,69 (9,91)	79,20 (8,73)	0,05	0,1
Perfil lipídic, mitjana (DE) mmol/L				
Colesterol total	5,42 (0,87)	6,26 (0,89)	0,96	0,18
Colesterol LDL	3,34 (0,75)	3,99 (0,81)	0,86	0,1
Colesterol HDL	1,42 (0,37)	1,40 (0,37)	0,05	0,26
Triglicèrids	1,47 (0,73)	1,87 (0,97)	0,53	0,15
Creatinina, mitjana (DE) mmol/L	0,10 (0,01)	0,11 (0,02)	0,07	0,17
Glucosa, mitjana (DE) mmol/L	5,67 (1,44)	6,12 (2,25)	0,3	0,1
Medication (%)				
Aspirina	8,86	11,30	0,08	0,11
Diürètics	26,36	26,96	0,01	0,09
β-bloquejants	12,78	11,30	-0,05	0,11
IECA	51,71	68,70	0,35	0,02
Calci antagonistes	11,26	13,04	0,05	0,05
Psicolèptics	28,83	28,70	0	0,06
Psicoanalèptics	17,28	12,17	-0,14	0,16
Antiinflamatoris	33,91	28,70	-0,11	0,02
Antidiabètics	13,44	20,00	0,18	0,25
Risc coronari als 10 anys, mitjana (DE)	6,01 (4,67)	7,41 (5,46)	0,3	0,09
Comorbiditats (%)				
Fibril·lació auricular	1,53	0,87	-0,06	0,04
MPOC	6,61	8,70	0,08	0,13
Artritis	1,02	2,61	0,12	0,06
Neoplàsia benigna	15,40	15,65	0,01	0,01
Hipotiroidisme	8,28	8,70	0,01	0,01
Hipertiroidisme	1,23	2,61	0,1	0,12
Nombre de visites, mitjana (DE)	7,40 (5,36)	8,64 (5,74)	0,23	0,06

DE: Diferència estandarditzada

5.2.2. Esdeveniments i efectivitat de les estatines

A la taula 13 es mostren els esdeveniments, les incidències crues i els *Hazard ratios* (HR) per tots els esdeveniments. En el període entre 2008 i 2015, la incidència crua total per 1.000 persones/any a risc (PYAR) de malaltia cardiovascular, malaltia coronària, malaltia cerebrovascular i mortalitat per totes les causes van ser de 10,63 (IC 95% 9,64-11,62), 5,00 (IC 95% 4,32-5,68), 5,69 (IC 95% 4,97-6,42) i 7,51 (IC 95% 6,68-8,34) respectivament. La incidència crua de malaltia cardiovascular, malaltia coronària, malaltia cerebrovascular i mortalitat per totes les causes va ser major en els nous usuaris d'estatines que en no usuaris. Els HR ajustats per malaltia cardiovascular i malaltia coronària van mostrar una disminució no significativa d'un 8%-10%: 0,92 (0,57-1,47) i 0,90 (0,44-1,85) respectivament.

Taula 13. Incidències crues i hazard ratios (HR) ajustats d'esdeveniments cardiovasculars incidents i mortalitat per us d'estatina. Incidència crua 1.000 persones/any.

	No usuaris d'estatina		Nous usuaris d'estatina		HR ajustat (IC 95%)
	Nombre	Incidència crua (IC 95%)	Nombre	Incidència crua (IC 95%)	
Esdeveniments					
Malaltia cardiovascular	413	10,60 (9,26-11,94)	28	12,35 (7,19-17,51)	0,92 (0,57-1,47)
Malaltia coronària	193	4,96 (4,12-5,81)	14	6,07 (2,23-9,91)	0,90 (0,44-1,85)
Malaltia cerebrovascular	222	5,71 (4,72-6,69)	14	6,30 (2,51-10,09)	0,91 (0,47-1,75)
Mortalitat per totes les causes	291	7,48 (6,38-8,57)	19	8,46 (4,23-12,70)	1,04 (0,61-1,77)
Efectes adversos					
Càncer	626	16,69 (15,11-18,27)	39	17,80 (11,40-24,20)	0,99 (0,67-1,48)
Diabetis tipus 2	420	11,11 (9,72-12,49)	29	13,32 (7,07-19,56)	1,14 (0,66-1,97)
Accident vascular cerebral hemorràgic	54	1,39 (0,91-1,88)	2	-	-
Hepatopatia	16	0,41 (0,13-0,69)	1	-	-
Miopatia	5	0,13 (-0,01-0,27)	1	-	-

A la taula 14 es mostren els esdeveniments, les incidències crues i els *Hazard ratios* (HR) per tots els esdeveniments de la base de dades amb els valors complets on els HR tampoc no són significatius per cap dels esdeveniments.

Taula 14. Incidències crues i hazard ratios (HR) ajustats d'esdeveniments cardiovasculars incidents i mortalitat per us d'estatina. Incidència crua 1.000 persones/any. Dades amb valors complets

	No usuaris d'estatina		Nous usuaris d'estatina		HR ajustat (IC 95%)
	Nombre	Incidència crua (IC 95%)	Nombre	Incidència crua (IC 95%)	
Esdeveniments					
Malaltia cardiovascular	96	14,46 (11,57-17,35)	10	14,83 (5,64-24,03)	0,83 (0,41-1,67)
Malaltia coronària	48	7,23 (5,18-9,27)	3	-	-
Malaltia cerebrovascular	49	7,38 (5,31-9,45)	7	10,38 (2,69-18,07)	1,28 (0,54-3,05)
Mortalitat per totes les causes	49	7,38 (5,31-9,45)	7	10,38 (2,69-18,07)	1,73 (0,73-4,13)
Efectes adversos					
Càncer	124	19,47 (16,04-22,90)	14	21,59 (10,28-32,90)	1,20 (0,66-2,19)
Diabetis tipus 2	74	11,48 (8,86-14,10)	9	14,15 (4,90-23,39)	1,12 (0,53-2,36)
Accident vascular cerebral hemorràgic	10	1,51 (0,57-2,44)	0	-	-
Hepatopatia	2	-	0	-	-
Miopatia	2	-	0	-	-

La taula 15 mostra una anàlisi d'aquests resultats en el subgrup de pacients majors de 50 anys. Els resultats són similars als resultats de tota la cohort (taula. 14)

Taula 15. Incidències crues i hazard ratios (HR) ajustats d'esdeveniments cardiovasculars incidents i mortalitat per us d'estatina en pacients majors de 50 anys. Incidència crua 1.000 persones/any. Dades amb valors complets

	No usuaris d'estatina		Nous usuaris d'estatina		HR ajustat (IC 95%)
	Nombre	Incidència crua (IC 95%)	Nombre	Incidència crua (IC 95%)	
Esdeveniments					
Malaltia cardiovascular	393	11,74 (10,29-13,18)	26	12,17 (6,88-17,46)	0,87 (0,54-1,41)
Malaltia coronària	183	5,45 (4,53-6,36)	12	5,72 (1,99-9,46)	0,82 (0,40-1,70)
Malaltia cerebrovascular	213	6,37 (5,28-7,46)	14	6,47 (2,49-10,45)	0,90 (0,46-1,76)
Mortalitat per totes les causes	281	8,37 (7,21-9,54)	19	9 (4,41-13,58)	1,07 (0,62-1,83)
Efectes adversos					
Càncer	603	18,75 (17,00-20,50)	38	18,63 (11,93-25,33)	0,99 (0,66-1,46)
Diabetis tipus 2	393	12,13 (10,61-13,65)	27	13,63 (6,99-20,27)	1,13 (0,65-1,97)
Accident vascular cerebral hemorràgic	25	0,76 (0,40-1,12)	2	0,00 (0,00-0,00)	-
Hepatopatia	15	0,46 (0,15-0,77)	1	0,00 (0,00-0,00)	-
Miopatia	5	0,14 (-0,01-0,30)	0	0,00 (0,00-0,00)	-

5.2.3. Efectes adversos

La incidència no ajustada de càncer i diabetis tipus 2 va ser més alta en els nous usuaris d'estatina que en els no usuaris. Després d'ajustar, només la diabetis de debut presentava un risc augmentat, encara que no estadísticament significatiu (~14%). (taula 13)

La taula 14 mostra els resultats d'efectes adversos en les dades amb valors complets on es veu que són similars.

5.2.4. Anàlisi de sensibilitat

La taula 16 i 17 mostren l'anàlisi de sensibilitat que mostren la comparativa entre les dades amb valors complets (taula 16) i els resultats de l'imputació múltiple. Els models es van ajustar de la manera clàssica, és a dir, per totes les variables i no per l'IPT.

Taula 16. Incidències crues i *hazard ratios* (HR) ajustats d'esdeveniments cardiovasculars incidents i mortalitat per us d'estatines. Incidència crua 1.000 persones/any. Dades amb valors complets

	No usuaris d'estatina		Nous usuaris d'estatina		HR ajustat (IC 95%)
	Nombre	Incidència crua (IC 95%)	Nombre	Incidència crua (IC 95%)	
Esdeveniments					
Malaltia cardiovascular	96	14,46 (11,57-17,35)	10	14,83 (5,64-24,03)	0,89 (0,45-1,75)
Malaltia coronària	48	7,23 (5,18-9,27)	3	-	-
Malaltia cerebrovascular	49	7,38 (5,31-9,45)	7	10,38 (2,69-18,07)	1,34 (0,58-3,09)
Mortalitat per totes les causes	49	7,38 (5,31-9,45)	7	10,38 (2,69-18,07)	1,63 (0,70-3,80)
Efectes adversos					
Càncer	124	19,47 (16,04-22,90)	14	21,59 (10,28-32,90)	1,24 (0,69-2,22)
Diabetis tipus 2	74	11,48 (8,86-14,10)	9	14,15 (4,90-23,39)	1,22 (0,58-2,55)
Accident vascular cerebral hemorràgic	10	1,51 (0,57-2,44)	0	-	-
Hepatopatia	2	-	0	-	-
Miopatia	2	-	0	-	-

Variables utilitzades per ajustar els models: usuari, Medea, colesterol HDL, colesterol total, diabetis, hipertensió arterial, dislipèmia i el nombre de visites

Taula 17. Incidències crues i *hazard ratios* (HR) ajustats d'esdeveniments cardiovasculars incidents i mortalitat per us d'estatina. Incidència crua 1.000 persones/any. Dades amb valors imputats

	No usuaris d'estatina		Nous usuaris d'estatina		HR ajustat (IC 95%)
	Nombre	Incidència crua (IC 95%)	Nombre	Incidència crua (IC 95%)	
Esdeveniments					
Malaltia cardiovascular	413	10,60 (9,26-11,94)	28	12,35 (7,19-17,51)	0,94 (0,59-1,50)
Malaltia coronària	193	4,96 (4,12-5,81)	14	6,07 (2,23-9,91)	0,93 (0,45-1,92)
Malaltia cerebrovascular	222	5,71 (4,72-6,69)	14	6,30 (2,51-10,09)	0,92 (0,48-1,76)
Mortalitat per totes les causes	291	7,48 (6,38-8,57)	19	8,46 (4,23-12,70)	1,08 (0,63-1,86)
Efectes adversos					
Càncer	626	16,69 (15,11-18,27)	39	17,80 (11,40-24,20)	1,01 (0,68-1,51)
Diabetis tipus 2	420	11,11 (9,72-12,49)	29	13,32 (7,07-19,56)	1,18 (0,68-2,04)
Accident vascular cerebral hemorràgic	54	1,39 (0,91-1,88)	2	-	-
Hepatopatia	16	0,41 (0,13-0,69)	1	-	-
Miopatia	5	0,13 (-0,01-0,27)	1	-	-

Variables utilitzades per ajustar els models: usuari, Medea, colesterol HDL, colesterol total, diabetis, hipertensió arterial, dislipèmia i el nombre de visites

La taula 18 mostra els resultats de la verificació de la hipòtesi de riscos proporcionals.

Taula 18. Verificació de la hipòtesi de riscos proporcionals

Esdeveniment	Variables en el model	Chi-quadrat	P-valor
Malaltia cardiovascular	Exposició a estatina	1,63	0,38
	Propensió	2,70	0,21
	Edat	1,69	0,40
	Dislipèmia	0,54	0,57
Malaltia coronària	Exposició a estatina	1,58	0,35
	Propensió	8,58	0,02
	Edat	1,27	0,46
	Dislipèmia	2,04	0,34
Malaltia cerebrovascular	Exposició a estatina	0,72	0,51
	Propensió	0,96	0,46
	Edat	1,24	0,34
	Dislipèmia	0,63	0,52
Mortalitat per totes les causes	Exposició a estatina	1,34	0,42
	Propensió	1,27	0,41
	Edat	1,24	0,44
	Dislipèmia	0,93	0,52
Càncer	Exposició a estatina	0,85	0,46
	Propensió	1,07	0,45
	Edat	1,20	0,43
	Dislipèmia	0,47	0,56
Diabetis tipus 2	Exposició a estatina	5,43	0,07
	Propensió	0,73	0,49
	Edat	0,73	0,58
	Dislipèmia	0,94	0,48

6. DISCUSSIÓ

6.1. Avaluació de l'associació entre la MRC i la MCV i la capacitat del FG de millorar les funcions de risc cardiovascular

6.1.1. Resultats principals

Aquest primer estudi, fet en una població general sense malaltia cardiovascular prèvia i amb una incidència baixa de malaltia coronària, mostra que la disminució del FG està associada a un augment de la incidència d'esdeveniments cardiovasculars, tant coronaris com cerebrovasculars, i de la mortalitat per totes les causes a partir dels estadis inicials de la MRC. Aquest efecte s'observa a partir de la categoria G3a i va augmentant a mesura que el FG va disminuint.

De tota manera, tot i que el FG disminuït s'associa significativament a l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars, la inclusió del FG a les funcions de risc cardiovascular no millora la seva capacitat predictiva.

6.1.2. Associació entre la MRC i la MCV

Pel que fa als esdeveniments coronaris, els estudis previs en poblacions amb risc cardiovascular baix mostren resultats similars. Per exemple, un estudi fet en una població d'Itàlia que presentava una incidència d'esdeveniments coronaris equivalent a un risc coronari mig-baix en una població d'entre 45-65 anys presentava un augment del risc de presentar esdeveniments cardiovasculars,

especialment esdeveniments coronaris, d'un 47% amb MRC a partir de la categoria G3a¹⁷².

Com era d'esperar la magnitud d'aquesta associació va ser menor que la que estudis previs mostren en poblacions amb un risc cardiovascular més alt. Di Angelantonio⁸⁷, va estudiar una població general d'entre 33-81 anys d'Islàndia, amb una incidència d'esdeveniments coronaris equivalent a un risc cardiovascular al voltant del 10%. Presentava un augment de risc d'esdeveniments coronaris del 39% a la categoria G3a de la MRC que augmentava a mesura que disminuïa el FG. En canvi a la nostra població aquesta associació és menor amb un augment del risc del 27% a la categoria G3a de la MRC, augmentant, també, al llarg de totes les categories de MRC.

En relació amb els esdeveniments cerebrovasculars, els nostres resultats són consistents amb la metanàlisi de Lee et al¹⁷³. En el nostre estudi l'augment de risc de malaltia cerebrovascular va ser del 23%, 38%, 69% i 158% per a les categories G3a, G3b, G4 i G5 respectivament. En l'estudi esmentat anteriorment, que recull dades de 284.672 pacients de 21 estudis amb un seguiment d'entre 3,2 a 15 anys, mostra un augment de risc d'accident vascular cerebral del 43% amb MRC a partir de la categoria G3a. Es va fer un anàlisi de subgrups per diferents rangs de FG en la MRC mostrant un augment de risc del 28% en pacients amb un FG entre 40 i 60 ml/min/1,73m² i del 77% en pacients amb un FG menor a 40 ml/min/1,73m².

Per la mortalitat per totes les causes, els nostres resultats mostren un increment de risc significatiu en els pacients amb MRC també a partir de la categoria G3a. Aquests resultats són comparables a la metanàlisi de Matshshita et al⁶⁰ que és la

més recent analitzant l'evidència disponible de la relació entre FG i albuminúria i la mortalitat cardiovascular i per totes les causes en la població general. La magnitud d'associació és més alta que la observada al nostre estudi, de tota manera la seva població inclou pacients amb malaltia cardiovascular prèvia.

En el nostre estudi observem que la categoria G2 de la MRC era probablement protectora per mortalitat per totes les causes, de tota manera, és possible que alguns participants hagin estat mal classificats com a categoria G2. Tot i que l'equació CKD-EPI millora la capacitat d'estimació del FG amb valors majors a 60 ml/min/1,73m² respecte l'equació MDRD⁴⁹, segueix sent poc precisa per estimar aquests valors i això podria haver afectat a la distribució de participants en aquest grup^{52,174}.

6.1.3. MRC i risc cardiovascular

La majoria de guies de pràctica clínica, tant les més locals com les internacionals consideren que els pacients amb MRC tenen un alt risc de patir esdeveniments cardiovasculars i mort independentment del seu risc cardiovascular estimat i conseqüentment recomanen reduir de forma agressiva els factors de risc cardiovascular quan s'avaluen aquests pacients^{10,98,136}. Com hem comentat anteriorment, seria poc precís fer aquesta associació a tots els pacients amb MRC en general, ja que el grau de risc cardiovascular depèn de l'edat, la categoria de MRC i el grau de progressió ^{60,146}.

Aquestes recomanacions, haurien d'aplicar-se en poblacions amb una incidència de malaltia coronària que superi el llindar corresponent a alt risc coronari. Per tant, aquestes recomanacions podrien ser adequades en poblacions amb alta incidència de malaltia coronària o de mortalitat cardiovascular^{88,80,175}, en canvi, segurament serien menys indicades en poblacions amb una baixa incidència de malaltia coronària^{176,177,178}, particularment en pacients amb una disfunció renal moderada.

En el nostre estudi, la incidència de malaltia coronària va ser quatre vegades més alta a la categoria G3a que a la categoria G1. Tot i això, es va mantenir prop del 0,55% anual que equival al 5,5% a 10 anys. Aquesta incidència es correspondria a un risc cardiovascular moderat. Cal destacar, també, que la categoria G3a de la MRC, que correspon a una disfunció renal lleu-moderada, compren més del 80% de tots els pacients amb un FG per sota de 60ml/min/1,73m². També vam observar que els factors de risc cardiovascular clàssics tenen la major part del pes en el risc coronari individual a la categoria G3a de la MRC, comparada amb la categoria G1, ja que només el 27% del risc era associat al FG: El HR no ajustat per factors de risc cardiovascular va ser de 3,95 (IC 95% 3,55-4,41) mentre que el HR ajustat va ser de 1,27 (IC 95%: 1,14-1,43).

Per tant, tal com mostren els nostres resultats, el fet de considerar que la MRC en general és un equivalent de risc coronari o que tots els pacients amb MRC tenen un risc cardiovascular alt o molt alt, no seria una estratègia prou acurada, especialment els pacients amb una disfunció renal lleu-moderada. Aquesta generalització, pot comportar una sobreestimació del risc en pacients amb MRC i generar intervencions innecessàries no exemptes de risc. Segons les nostres troballes, els individus de poblacions amb una incidència baixa de malaltia

coronària amb un FG disminuït no haurien de ser considerats com a alt risc cardiovascular de forma automàtica.

6.1.4. El FG com a factor de risc per millorar les funcions de risc cardiovascular

L'avaluació del risc cardiovascular pot ser, com en la població general, una estratègia més prudent i més acurada que considerar aquesta població com a alt risc cardiovascular directament.

Tot i això, com hem vist anteriorment, l'avaluació del risc cardiovascular té les seves limitacions tant en la població general com en la població amb MRC, ja que les equacions de risc cardiovascular no tenen un rendiment òptim a l'hora d'identificar els pacients classificats com a risc moderat i tampoc sembla que tinguin un rendiment òptim en els pacients amb MRC^{16,90,96}.

Incorporar informació sobre la funció renal en les equacions de risc cardiovascular seria una opció possible per millorar l'avaluació del risc cardiovascular tant en població general com en la població amb MRC.

De tota manera, tal com veiem en els nostres resultats, la incorporació del FG a les equacions de risc cardiovascular d'una població característicament amb baixa incidència de malaltia cardiovascular no va millorar de forma significativa el seu rendiment tal com s'observa a altres poblacions^{87,88,179,180}.

Així, seguim necessitant més eines per identificar i manejar l'excés de risc cardiovascular de la població amb MRC en la pràctica clínica diària. Una estratègia podria ser considerar informació sobre el FG en pacients amb un risc cardiovascular límit entre moderat i alt (Regicor 8-9%¹⁴ o Score 3-4%¹²) per reclassificar-los millor quan avaluem el seu risc cardiovascular, tot i això caldria realitzar estudis per demostrar la seva utilitat. Les principals guies de pràctica clínica sobre prevenció cardiovascular¹⁰ recomanen tenir en compte factors de risc no inclosos a les equacions, com el sedentarisme, història familiar de malaltia cardiovascular precoç per classificar els pacients en el seu risc cardiovascular d'una manera més acurada, sobretot als que amb les funcions de risc queden classificats en el límit de risc moderat a alt.

6.1.5. Fortaleses i limitacions d'aquest estudi

La fortalesa principal d'aquest estudi és que es basa en registres mèdics electrònics validats d'alta qualitat que proporcionen una mida de la mostra molt gran i que reflecteix unes condicions de vida i de pràctica clínica molt reals. Una de les limitacions principals de treballar amb aquest tipus de dades són els valors perduts. Per això hem optat per utilitzar la imputació múltiple de valors perduts per les variables contínues com a estratègia per manejar aquesta limitació enlloc d'excloure els individus amb valors perduts. Aquest mètode intenta evitar el biaix de selecció ja que la població amb valors perduts, d'alguna manera, és diferent a la població sense valors perduts¹⁶⁴.

Una de les limitacions dels tests de proporcionalitat de riscos dels models de Cox és que no tenen gaire potència i això podria implicar una manca de precisió en els *Hazard ratios*.

El fet de tenir pocs esdeveniments en els grups de MRC G4 i G5 pot haver generat un problema de potència estadística, és per això que pel que fa a la capacitat predictiva del FG, els resultats obtinguts podrien no ser aplicables en els seus valors més baixos (categories MRC G4 i G5).

No vàrem poder analitzar la MRC en la seva globalitat ja que no vàrem poder obtenir dades de l'albuminúria, que està clarament associada a esdeveniments cardiovasculars i mortalitat tant cardiovascular com per totes les causes^{60,181} i forma part de la definició de MRC²⁴ i de l'àcid úric que també és predictor d'arteriosclerosi i mortalitat tant cardiovascular com per totes les causes^{180,182}. Les analítiques de control amb aquests marcadors només estan recomanades en condicions clíniques concretes com la diabetis o la hipertensió arterial i per tant no hem disposat de dades en població general. Tampoc hem pogut obtenir dades de FG estimat amb mètodes més acurats que les equacions d'estimació basats amb la creatinina, com la mesura amb Cistatina C¹⁸³. De tota manera, el nostre objectiu era trobar un marcador de funció renal per millorar l'avaluació del risc cardiovascular en població general i aquests mètodes no són fàcilment accessibles a l'atenció primària. Per tant, el FG estimat amb l'equació CKD-EPI és una mesura més adequada per aquest propòsit que l'albuminúria o el FG mesurat amb Cistatina C.

Tampoc vam poder utilitzar les variables d'ètnia per calcular el FG, de tota manera la raça Caucàsica és predominant a la nostra població i per tant hem assumit que aquesta limitació no ha modificat els nostres resultats.

Tampoc vam poder analitzar l'efecte de la funció renal a la mortalitat cardiovascular ja que la informació relativa a la causa de la mort no està disponible a la base de dades SIDIAP.

No vàrem poder excloure les dones embarassades i els pacients amb diabetis tipus 1. En aquests grups de pacients no es recomana estimar el FG amb les equacions habituals ja que tenen poc rendiment¹⁸⁴, tot i això, és molt poc probable que el seu FG estimat tingués un impacte important als nostres resultats ja que aquest grup de pacients representava menys de l'1% del total de la població estudiada.

La relació entre FG i els esdeveniments no va ser lineal. Encara que les categoritzacions arbitràries (per exemple quartils, dicotomització) poden ser poc acurats per descriure relacions no lineals, les categories definides per les guies KDIGO han estat validades i són apropiades per se utilitzades en el maneig del risc cardiovascular²⁴, al mateix temps permeten una millor interpretació de la funció renal a la pràctica clínica.

6.2. Efectivitat de les estatines com a prevenció primària en pacients amb MRC inicial

6.2.1. Resultats principals

Aquest segon estudi analitza l'efectivitat clínica de les estatines per reduir esdeveniments cardiovasculars, esdeveniments coronaris, esdeveniments cerebrovasculars i mortalitat per totes les causes en pacients amb MRC categoria G3a sense antecedents de malaltia cardiovascular prèvia i amb una incidència baixa de malaltia coronària.

L'anàlisi segueix sent de les dades dels pacients de la base de dades SIDIAP¹⁵⁵ que permet conèixer aquesta relació en condicions clíniques de la vida real. Això ens aporta una visió diferent i complementària als estudis més convencionals com assajos clínics que tot i que permeten obtenir resultats amb una evidència forta requereixen una mostra d'estudi més restrictiva i per tant menys representativa de la població real.

El tractament amb estatines es va associar a una reducció estadísticament no significativa d'entre un 8-10% tant per malaltia cardiovascular, com per malaltia coronària i malaltia cerebrovascular i no es va associar a una reducció de la mortalitat per totes les causes. El tractament amb estatines va mostrar un increment no estadísticament significatiu (~14%) del risc de diabetis.

6.2.2. Risc cardiovascular dels pacients amb MRC G3a

Sembla que hi ha consens en que la MRC confereix un risc cardiovascular addicional, tot i això no queda clar en quina magnitud s'ha de considerar i conseqüentment de quina manera específica s'ha de tractar: Com a una situació d'alt o molt alt risc cardiovascular¹⁰, com a un equivalent de risc cardiovascular³⁴, com a un risc cardiovascular equivalent a la diabetis^{143,145}. Per això, com hem vist anteriorment, les diferents guies de pràctica clínica proposen un maneig d'aquest excés de risc amb matisos diferents (capítol 1.5.5).

En el nostre estudi, la incidència de malaltia coronària a la MRC categoria G3a va ser de 5 esdeveniments per cada 1000 participants/any, similar a altres estudis^{110,185}. Aquesta incidència seria equivalent a una incidència a 10 anys del 5% i que representa un risc coronari a 10 anys mig-baix, d'acord amb la incidència esperada a poblacions Mediterrànies^{169,186}. Alhora que el risc coronari a 10 anys estimat de la nostra població va ser consistent amb la incidència observada.

Aquests resultats, molt consistents amb els resultats del primer estudi (capítol 5.1), també suggereixen que cal considerar que tot i el risc cardiovascular addicional que confereix la MRC a la seva categoria G3a, comparat amb les categories G1 i 2, els individus amb un risc coronari mig-baix en aquesta categoria de MRC no haurien de ser considerats com a alt risc cardiovascular de forma automàtica.

6.2.3. Efectivitat de les estatines en pacients amb MRC G3a

Una metanàlisi recent que avalua l'efectivitat de les estatines en la MRC¹¹⁰ va trobar una reducció significativa del risc d'esdeveniments cardiovasculars del 24%, del 24% per esdeveniments coronaris i del 19% per esdeveniments cerebrovasculars per cada 1mmol/L de reducció de colesterol LDL amb el tractament amb estatines en pacients amb MRC categoria G3a. Aquest increment en la reducció de risc es podria haver observat per l'alt poder estadístic de la metanàlisi, tot i que cal afegir que la majoria d'estudis utilitzats analitzaven pacients molt seleccionats^{187,188} amb alt risc cardiovascular, entre els que al voltant d'un 35% d'ells tenia malaltia cardiovascular prèvia.

Una metanàlisi anterior¹⁸⁵ avalua l'efectivitat de les estatines en prevenció primària en el subgrup de pacients amb MRC inicial d'estudis amb població general. Es va trobar una reducció significativa del risc d'esdeveniments cardiovasculars del 44%, del 45% per esdeveniments coronaris i del 57% per esdeveniments cerebrovasculars. Tot i això, és una anàlisi post hoc d'un subgrup de població amb MRC d'estudis en població general que no van ser dissenyats per analitzar aquest objectiu pel que no es pot descartar un biaix d'informació que segurament existeix. Alhora, els estudis analitzats utilitzen l'equació MDRD per estimar el FG enlloc de CKD-EPI pel que molt probablement existeix una sobreestimació de pacients a la categoria G3 de la MRC responent a un biaix d'informació. La no distinció entre les categories G3a i G3b de la MRC també contribuiria a aquesta disminució del risc observat.

Els nostres resultats no confirmen els resultats d'aquests estudis previs. Hi ha 2 característiques clau de la nostra població que podrien explicar la manca d'associació entre el tractament amb estatines i la incidència de malaltia cardiovascular, malaltia coronària, malaltia cerebrovascular i la mortalitat per totes les causes: el seu risc cardiovascular mig-baix d'acord amb el que presenten les poblacions amb baixa incidència de malaltia cardiovascular i que no inclou pacients amb malaltia cardiovascular prèvia.

L'efectivitat de les estatines per reduir la mortalitat per totes les causes és controvertida en població general^{188,189,190}. Tot i això, semblen efectives en pacients amb MRC que no estan en tractament amb diàlisi¹⁰⁹. Pel que fa a la categoria G3a de la MRC, els nostres resultats no redueixen el risc de mortalitat en general de forma similar a estudis previs: A la recent metanàlisi comentat anteriorment¹¹⁰ les estatines redueixen de forma no estadísticament significativa un 8% el risc de mortalitat per totes les causes als pacients amb MRC categoria G3a i cal destacar que l'efecte no va ser significatiu a cap de les categories de la MRC tant per mortalitat per totes les causes com per mortalitat cardiovascular.

6.2.4. Estatines en MRC i efectes secundaris

Pel que fa als efectes secundaris, el nostre estudi no va mostrar un augment del risc de càncer entre els nous usuaris d'estatina. En població general tampoc s'ha observat aquest efecte, com mostra l'estudi del grup de Cholesterol Treatment Trialists Collaboration on es va avaluar l'efecte de les estatines pel que fa a

mortalitat i càncer fins a 5 anys de tractament¹⁹¹. En la MRC en particular tampoc s'ha observat un augment de risc de càncer¹⁰⁹.

El tractament amb estatines va augmentar el risc de diabetis un 14%, però sense significació estadística en el nostre estudi. Els estudis en població general mostren un discret augment de risc de diabetis¹⁹² amb el tractament amb estatines pel que la manca d'associació en el nostre estudi es podria explicar per un poder estadístic limitat.

Els nostres resultats concorden amb la literatura prèvia en pacients amb MRC on no s'observa que les estatines augmentin el risc d'efectes secundaris en general però cal destacar que sembla clar que hi ha un registre insuficient d'efectes secundaris de les estatines en els estudis amb pacients amb MRC¹⁰⁹, de manera que podem considerar que els efectes secundaris en pacients amb MRC no ha estat ben avaluat i podrien tenir un impacte més important del que s'ha observat fins ara, sobretot els efectes a curt termini (càncer, afectació renal, hepàtica i muscular). Algun estudi, per exemple, apunta que la rabdomiòlisi secundària a estatines és més freqüent en pacients amb MRC que en la població general¹²⁷. També s'ha observat que les estatines podrien tenir efectes nocius sobre la funció renal^{128,129}. A part de l'infraregistre d'efectes secundaris, els assajos clínics tampoc avaluen els efectes de les estatines a llarg termini on sembla que podrien augmentar el risc de diabetis i malaltia renal¹³⁰ ni tampoc en poblacions especials com en pacients d'edat avançada amb múltiples comorbiditats, que de fet representen un percentatge important de la categoria G3a de la MRC¹⁹³.

6.2.5. Els nostres resultats i les recomanacions de les guies KDIGO

Les guies de la KDIGO⁹⁸, en la seva última revisió, proposen tractar amb estatina a tots els pacients més grans de 50 anys amb qualsevol grau de MRC. Aquest tractament serà de per vida sense necessitat de fer cap control de perfil lipídic; és el que es coneix com a estratègia *fire and forget*, per a la prevenció cardiovascular.

En el nostre estudi, quan hem analitzat el subgrup de pacients amb MRC categoria G3a majors de 50 anys, hem obtingut resultats similars als obtinguts a tota la cohort: El tractament amb estatina no es va associar a una reducció estadísticament significativa de malaltia cardiovascular, ni malaltia coronària ni malaltia cerebrovascular ni mortalitat per totes les causes i ni el risc coronari calculat, ni el risc cardiovascular equivalent a la incidència d'esdeveniments cardiovasculars observats van ser alts.

L'estratègia recomanada per les guies KDIGO⁹⁸ es justifica amb que els pacients amb qualsevol grau de MRC a partir de 50 anys tenen un risc cardiovascular alt. Aquesta afirmació prové d'un estudi realitzat per Tonelli¹⁹⁴ en una cohort del Canadà on els pacients majors de 50 anys amb MRC tenien un risc de mortalitat cardiovascular o d'infart agut de miocardi major de 10 per 1000 pacients/any que equival a un risc cardiovascular alt. Aquest estudi, tot i que analitza una cohort molt extensa i està realitzat amb una bona qualitat metodològica, tal com descriuen els mateixos autors, té limitacions pel que fa a la generalització dels seus resultats ja que està fet en una població concreta en una àrea amb alta incidència de malaltia cardiovascular i fins ara no existeix cap altre estudi comparable en altres poblacions.

Tot i això, les guies KDIGO⁹⁸, basant-se en aquest estudi, recomanen a nivell internacional tractar amb estatina a tots els pacients majors de 50 anys amb un filtrat menor a 60mL/min/1,73m² amb un grau de recomanació 1A, que és el grau més alt d'evidència per la recomanació. També recomana tractar amb estatines els pacients majors de 50 anys amb MRC però amb FG \geq 60mL/min/1,73m² amb un grau de recomanació 1B. Les recomanacions amb grau 1A normalment impliquen evidència de diversos assajos clínics aleatoritzats i el grau 1B implica evidència de com a mínim un assaig clínic aleatoritzat o més d'un assaig clínic no aleatoritzat. Per la primera recomanació només existeix un assaig clínic i diversos estudis post-hoc i per la segona recomanació, les estatines no han estat assajades en aquesta població. Així doncs, aquestes recomanacions no serien del tot correctes pel que fa als graus de recomanació ni tampoc podríem considerar-les generalitzables a totes les poblacions, especialment a les de baixa incidència de malaltia cardiovascular com la nostra.

6.2.6. Fortaleses i limitacions d'aquest estudi

Com en el primer estudi d'aquesta tesi (capítol 6.1.5), una de les principals fortaleses d'aquest estudi és que està basat en registres mèdics electrònics d'alta qualitat i internament validats que proporcionen una mida de la mostra molt gran amb alta validació externa i que reflecteix unes condicions clíniques de vida real ja que inclou individus que normalment són exclosos dels assajos clínics (dones, gent gran, diabètics...).

En aquest estudi, les dades d'exposició a estatines es van obtenir dels registres oficials de farmàcia del Sistema Nacional de Salut i no del lloc de prescripció, sent, per tant, més acurades per avaluar la seva efectivitat.

Algunes limitacions generals són inherents als estudis observacionals que utilitzen bases de dades, com també vèiem en el primer estudi:

La confusió residual és possible, especialment en aquest cas de la indicació per tractament. Per tant, vam excloure els pacients amb càncer, demència, paràlisi, transplantament, diàlisi o institucionalitzats. De forma addicional, alguns factors no clínics que poden influenciar als diferents patrons de prescripció i d'adherència al tractament no van ser mesurats. Aquests inclouen la percepció del metge del perfil de risc del pacient, experiències de prescripció, efectes secundaris no descrits i les percepcions de risc dels pacients i la predisposició a prendre el fàrmac¹⁹⁵.

Com en el primer estudi, els valors perduts poden influenciar els resultats. Per evitar el biaix de selecció es van imputar els valors perduts de les variables contínues enlloc d'excloure'ls.

També com en el primer estudi, una de les limitacions dels tests de proporcionalitat de riscos dels models de Cox és que no tenen gaire potència i això podria implicar una manca de precisió en els *Hazard ratios*.

No vam poder analitzar l'efecte de les estatines a la mortalitat cardiovascular ja que no disposem d'aquestes dades a la base de dades SIDIAP^Q.

L'hepatopatia, l'accident vascular hemorràgic i la miopatia no es van poder comparar entre els nous usuaris i els no usuaris d'estatina degut al baix nombre d'esdeveniments, sobretot entre els nous usuaris d'estatina. L'ús d'aquestes dades amb un registre insuficient podria comportar un biaix d'informació i reduir el poder estadístic, esbiaixant els resultats cap a la hipòtesi nul·la.

Finalment, com en el primer estudi, tampoc vam poder utilitzar la variable raça per calcular el FG ni vam poder excloure les dones embarassades ni els pacients amb diabetis tipus 1. (Veure apartat 6.1.5).

7. DISCUSSIÓ CONJUNTA DELS RESULTATS I IMPLICACIONS GENERALS

Les malalties cardiovasculars representen la principal causa de mortalitat i morbiditat tant en el món com en el nostre entorn proper i s'espera que ho segueixin sent en els propers anys. Per això, la prevenció de les malalties cardiovasculars és una prioritat per a les polítiques sanitàries i per a la recerca biomèdica. Actualment, una de les principals estratègies de prevenció cardiovascular, és identificar els pacients sans que tenen risc de patir una malaltia cardiovascular amb l'objectiu d'aplicar-los mesures preventives. Les funcions de risc cardiovascular ens ajuden a identificar aquests pacients, però encara no tenen un rendiment suficientment acurat, sobretot alhora d'identificar pacients amb un risc mig. La MRC està associada a la malaltia cardiovascular i, per tant, els marcadors de funció renal com el FG podria ser un marcador de risc cardiovascular útil per millorar-ne les funcions de risc.

En el nostre estudi podem observar que en la població general sense malaltia cardiovascular prèvia i amb baixa incidència de malaltia coronària, el FG disminuït s'associa a un increment de la incidència d'esdeveniments cardiovasculars i de mortalitat per totes les causes. El risc de patir tant esdeveniments coronaris com cerebrovasculars és clínicament significatiu a partir de la categoria G3a de la MRC que és on es considera que s'inicia la MRC segons el FG. Tot i això, el FG no millora el rendiment de les funcions de risc cardiovascular.

La majoria de guies de pràctica clínica consideren la MRC com a una situació d'alt risc cardiovascular independentment del risc cardiovascular estimat de cada pacient i proposen tractar-la amb mesures preventives agressives. En el nostre estudi el 80% dels pacients amb MRC corresponen a la categoria G3a, amb una incidència de malaltia coronària del 0,55% anual que equival a un risc

cardiovascular moderat. D'aquesta manera, considerar directament aquests pacients com a d'alt risc cardiovascular pot comportar una sobreestimació del risc i intervencions innecessàries. Una estratègia alternativa podria ser considerar la informació del FG en pacients amb un risc cardiovascular límit (Regicor 8-9%, Score 3-4%) amb l'objectiu de reclassificar-los més acuradament quan avaluem el seu risc cardiovascular.

Una de les intervencions preventives més importants en la prevenció cardiovascular és el tractament amb estatines. Les estatines redueixen la incidència d'esdeveniments cardiovasculars i la mortalitat per totes les causes en poblacions amb alt risc cardiovascular amb MRC que no reben tractament amb diàlisi. Tot i això, l'evidència de l'efectivitat de les estatines segons cada categoria de MRC en prevenció primària és escassa i basada en pocs estudis post-hoc. No existeix evidència per la categoria G3a aïllada, especialment en poblacions amb risc cardiovascular baix. Aquesta informació és especialment rellevant ja que la categoria G3a inclou la majoria de pacients amb MRC i principalment s'atén a l'Atenció Primària.

El nostre estudi mostra que en pacients amb MRC categoria G3a sense malaltia cardiovascular prèvia d'una població amb baixa incidència de malaltia cardiovascular, el tractament amb estatines no s'associa a una reducció estadísticament significativa d'esdeveniments cardiovasculars, coronaris, cerebrovasculars ni de mortalitat per totes les causes. L'anàlisi del subgrup de pacients majors de 50 anys mostra resultats similars als de tota la cohort.

L'estratègia recomanada per les guies KDIGO de considerar aquests pacients directament com a alt risc cardiovascular i tractar-los directament amb estatina i de per vida (*fire and forget*) no sembla que sigui prou acurada a les poblacions com la nostra que tenen una baixa incidència de malaltia cardiovascular. Els nostres resultats suggereixen que determinar la necessitat de tractament amb estatina segons l'estimació del risc cardiovascular individual és una estratègia més adequada que la proposada per les guies KDIGO.

8. CONCLUSIONS

En la població general amb baixa incidència de malaltia coronària i MRC a partir de la categoria G3a, l'empitjorament del FG implica un risc incrementat de malalties cardiovasculars, tant coronàries com cerebrovasculars, així com un increment del risc de mortalitat per totes les causes.

Tot i això, la inclusió del FG en un model de risc cardiovascular no va millorar la seva capacitat predictiva.

Tot i l'augment de fins a 4 vegades de la taxa d'incidència de malaltia coronària a la categoria G3a de la MRC comparada amb la categoria G1, va ser propera al 0,55% anual (5,5% als 10 anys), que equival a un risc cardiovascular moderat en el nostre context. Per tant, els individus amb un FG alterat d'una població amb una baixa incidència de malaltia coronària no haurien de ser considerats directament com a alt risc cardiovascular.

No s'observa un efecte significatiu de les estatines per la reducció d'esdeveniments cardiovasculars, coronaris i cerebrovasculars en una població amb MRC categoria G3a, amb un risc cardiovascular mig-baix i sense malaltia cardiovascular prèvia.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Naghavi, M. *et al.* Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (2015). doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2
2. World Health Organization. Hearts: Technical package for cardiovascular disease management in primary health care. 76 (2016).
3. Mathers, C. D. & Loncar, D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* **3**, e442 (2006).
4. Townsend, N. *et al.* Cardiovascular disease in Europe: Epidemiological update 2016. *Eur. Heart J.* **37**, 3232–3245 (2016).
5. Wilkins, E. *et al.* European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition. *Eur. Hear. Network, Brussels* 192 (2017). doi:978-2-9537898-1-2
6. Masiá, R. *et al.* High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J. Epidemiol. Community Health* **52**, 707–15 (1998).
7. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA. Defunciones segun la causa de muerte AÑO 2015. *Inst. Nac. Estad.* **2015**, 1–7 (2017).
8. Gènova-Maleras, R., Catalá-López, F., de Larrea-Baz, N. F., Álvarez-Martín, E. & Morant-Ginestar, C. The burden of premature mortality in Spain using standard expected years of life lost: a population-based study. *BMC Public Health* **11**, 787 (2011).
9. Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Anàlisi de la mortalitat a Catalunya 2015. *Bulleti Epidemiol. Catalunya* **34**, 1–15 (2017).

10. Piepoli, M. F. *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* **37**, 2315–2381 (2016).
11. D'Agostino, R. B. *et al.* General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation* **117**, 743–753 (2008).
12. Conroy, R. M. *et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* **24**, 987–1003 (2003).
13. Hippisley-Cox, J. *et al.* Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* **335**, 136–136 (2007).
14. Marrugat, J. *et al.* [Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function]. *Rev. Esp. Cardiol.* **56**, 253–61 (2003).
15. Baena, J. M. *et al.* Colesterol i risc coronari. Guia de pràctica clínica. (2009).
16. Marrugat, J. *et al.* Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J. Epidemiol. Community Health* **61**, 40–7 (2007).
17. Folsom, A. R. *et al.* An Assessment of Incremental Coronary Risk Prediction Using C-Reactive Protein and Other Novel Risk Markers. *Arch. Intern. Med.* **166**, 1368 (2006).
18. Wilson, P. W. F. *et al.* C-Reactive Protein and Reclassification of Cardiovascular Risk in the Framingham Heart Study. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* **1**, 92–97 (2008).
19. Helfand, M. *et al.* Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services

- Task Force. *Ann. Intern. Med.* **151**, 496–507 (2009).
20. Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E. & Hsu, C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* **351**, 1296–305 (2004).
 21. Otero, A., de Francisco, A., Gayoso, P. & García, F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia* **30**, 78–86 (2010).
 22. Levey, A. S. & Coresh, J. Chronic kidney disease. *Lancet* **379**, 165–80 (2012).
 23. de Francisco, A. L. M. Sustainability and equity of renal replacement therapy in Spain. *Nefrologia* **31**, 241–6 (2011).
 24. Group, K. D. I. G. O. (KDIGO) C. W. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* **3**, 1–150 (2013).
 25. Fink, J. C. *et al.* CKD as an Underrecognized Threat to Patient Safety. *Am. J. Kidney Dis.* **53**, 681–688 (2009).
 26. Hailpern, S. M., Melamed, M. L., Cohen, H. W. & Hostetter, T. H. Moderate Chronic Kidney Disease and Cognitive Function in Adults 20 to 59 Years of Age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 2205–2213 (2007).
 27. Wilhelm-Leen, E. R., Hall, Y. N., Tamura, M. K. & Chertow, G. M. Frailty and Chronic Kidney Disease: The Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am. J. Med.* **122**, 664–671.e2 (2009).
 28. Ralston, S. H., Penman, I. D., Strachan, M. W. & Hobson, R. P. *Davidson's Principles and practice of medicine.* (Elsevier, 2018).

29. Fletcher, R. & Fletcher, S. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* **39**, S1-266 (2002).
30. Levey, A. S. *et al.* National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann. Intern. Med.* **139**, 137–47 (2003).
31. Levey, A. S., Stevens, L. A. & Coresh, J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am. J. Kidney Dis.* **53**, S4-16 (2009).
32. Rettig, R. A., Norris, K. & Nissenson, A. R. Chronic Kidney Disease in the United States: A Public Policy Imperative. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **3**, 1902–1910 (2008).
33. Menon, V., Sarnak, M. & Levey, A. Risk factors and kidney disease. in *The Kidney* (ed. Brenner, B.) 633–653 (Elsevier, 2007).
34. Bover-Sanjuán, J. *et al.* Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* **34**, 243–262 (2014).
35. Hostetter, T. H., Olson, J. L., Rennke, H. G., Venkatachalam, M. A. & Brenner, B. M. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am. J. Physiol. Physiol.* **241**, F85–F93 (1981).
36. Brook, M. O. *et al.* Repeat testing is essential when estimating chronic kidney disease prevalence and associated cardiovascular risk. *QJM* **105**, 247–255 (2012).
37. de Lusignan, S., Tomson, C., Harris, K., van Vlymen, J. & Gallagher, H. Creatinine fluctuation has a greater effect than the formula to estimate

- glomerular filtration rate on the prevalence of chronic kidney disease. *Nephron. Clin. Pract.* **117**, c213-24 (2011).
38. Levey, A. S. & Inker, L. A. Definition and staging of chronic kidney disease in adults. *Up to Date* (2016).
 39. Levey, A. S. *et al.* The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* **80**, 17–28 (2011).
 40. van der Velde, M. *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.* **79**, 1341–52 (2011).
 41. Stevens, L. A., Coresh, J., Greene, T. & Levey, A. S. Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N. Engl. J. Med.* **354**, 2473–2483 (2006).
 42. Perrone, R. D., Madias, N. E. & Levey, A. S. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin. Chem.* **38**, 1933–53 (1992).
 43. Mitch, W. E., Collier, V. U. & Walser, M. Creatinine metabolism in chronic renal failure. *Clin. Sci. (Lond)*. **58**, 327–35 (1980).
 44. Levey, A. S. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int.* **38**, 167–84 (1990).
 45. Walser, M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* **32**, 23–31 (1998).

46. Walser, M., Drew, H. H. & LaFrance, N. D. Creatinine measurements often yielded false estimates of progression in chronic renal failure. *Kidney Int.* **34**, 412–8 (1988).
47. Stevens, L. A. & Levey, A. S. Measured GFR as a Confirmatory Test for Estimated GFR. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 2305–2313 (2009).
48. Cockcroft, D. W. & Gault, M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* **16**, 31–41 (1976).
49. Levey, A. S. *et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* **130**, 461–70 (1999).
50. Lin, J. A Comparison of Prediction Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate in Adults without Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **14**, 2573–2580 (2003).
51. Levey, A. S. *et al.* Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* **145**, 247–54 (2006).
52. Levey, A. S. *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* **150**, 604–12 (2009).
53. Stevens, L. A. *et al.* Comparative Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations for Estimating GFR Levels Above 60 mL/min/1.73 m². *Am. J. Kidney Dis.* **56**, 486–495 (2010).
54. Kilbride, H. S. *et al.* Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal

- Disease) Study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) Equations for Estimation of GFR in the Elderly. *Am. J. Kidney Dis.* **61**, 57–66 (2013).
55. Matsushita, K. *et al.* Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* **307**, 1941–51 (2012).
56. Levey, A. S. & Stevens, L. A. Estimating GFR Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Creatinine Equation: More Accurate GFR Estimates, Lower CKD Prevalence Estimates, and Better Risk Predictions. *Am. J. Kidney Dis.* **55**, 622–627 (2010).
57. Shlipak, M. G. *et al.* Cystatin C versus Creatinine in Determining Risk Based on Kidney Function. *N. Engl. J. Med.* **369**, 932–943 (2013).
58. Stevens, L. A. *et al.* Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int.* **75**, 652–660 (2009).
59. Remuzzi, G. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J. Clin. Invest.* **116**, 288–296 (2006).
60. Matsushita, K. *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* **375**, 2073–81 (2010).
61. Mills, K. T. *et al.* Sodium Excretion and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA* **315**, 2200 (2016).
62. Briganti, E. M. *et al.* Smoking is associated with renal impairment and proteinuria in the normal population: the AusDiab kidney study. Australian

- Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Am. J. Kidney Dis.* **40**, 704–12 (2002).
63. Orth, S. R. & Hallan, S. I. Smoking: A Risk Factor for Progression of Chronic Kidney Disease and for Cardiovascular Morbidity and Mortality in Renal Patients Absence of Evidence or Evidence of Absence? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **3**, 226–236 (2008).
64. Navaneethan, S. D. *et al.* Weight Loss Interventions in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **4**, 1565–1574 (2009).
65. Feig, D. I., Kang, D.-H. & Johnson, R. J. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *N. Engl. J. Med.* **359**, 1811–1821 (2008).
66. Rosenberg, M. Overview of the management of chronic kidney disease in adults. *Up to Date* 1–27 (2017).
67. Lindner, A., Charra, B., Sherrard, D. J. & Scribner, B. H. Accelerated Atherosclerosis in Prolonged Maintenance Hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* **290**, 697–701 (1974).
68. Ronco, C., Haapio, M., House, A. A., Anavekar, N. & Bellomo, R. Cardiorenal Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* **52**, 1527–1539 (2008).
69. Sarnak, M. J. & Levey, A. S. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am. J. Kidney Dis.* **35**, S117-31 (2000).
70. Levey, A. S. *et al.* Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am. J. Kidney Dis.* **32**, 853–906 (1998).

71. Sosnov, J., Lessard, D., Goldberg, R. J., Yarzebski, J. & Gore, J. M. Differential Symptoms of Acute Myocardial Infarction in Patients With Kidney Disease: A Community-Wide Perspective. *Am. J. Kidney Dis.* **47**, 378–384 (2006).
72. Sarnak, M. J. *et al.* Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* **42**, 1050–1065 (2003).
73. Brugts, J. J., Knetsch, A. M., Mattace-Raso, F. U. S., Hofman, A. & Witteman, J. C. M. Renal function and risk of myocardial infarction in an elderly population: the Rotterdam Study. *Arch. Intern. Med.* **165**, 2659–65 (2005).
74. Meisinger, C., Döring, A. & Löwel, H. Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. *Eur. Heart J.* **27**, 1245–50 (2006).
75. Di Angelantonio, E., Danesh, J., Eiriksdottir, G. & Gudnason, V. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review. *PLoS Med.* **4**, e270 (2007).
76. Van Biesen, W. *et al.* The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years. *Eur. Heart J.* **28**, 478–483 (2007).
77. Soveri, I. *et al.* Kidney function and discrimination of cardiovascular risk in middle-aged men. *J. Intern. Med.* **266**, 406–13 (2009).
78. Foster, M. C. *et al.* Cross-classification of microalbuminuria and reduced

- glomerular filtration rate: associations between cardiovascular disease risk factors and clinical outcomes. *Arch. Intern. Med.* **167**, 1386–92 (2007).
79. Hemmelgarn, B. R. *et al.* Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* **303**, 423–9 (2010).
80. Astor, B. C., Hallan, S. I., Miller, E. R., Yeung, E. & Coresh, J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am. J. Epidemiol.* **167**, 1226–34 (2008).
81. Hillege, H. L. *et al.* Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* **106**, 1777–82 (2002).
82. Färbom, P. *et al.* Interaction between renal function and microalbuminuria for cardiovascular risk in hypertension: the nordic diltiazem study. *Hypertension* **52**, 115–22 (2008).
83. Rifkin, D. E. *et al.* Albuminuria, impaired kidney function and cardiovascular outcomes or mortality in the elderly. *Nephrol. Dial. Transplant* **25**, 1560–7 (2010).
84. Tovillas-Morán, F. J. *et al.* [Decreased glomerular filtration rate using the Cockcroft-Gault and MDRD formulas does not always predict cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive primary care patients]. *Nefrologia* **30**, 653–60 (2010).
85. Hallan, S. Association of Kidney Function and Albuminuria With Cardiovascular Mortality in Older vs Younger Individuals. *Arch. Intern. Med.* **167**, 2490 (2007).

86. Nerpin, E. *et al.* The combined contribution of albuminuria and glomerular filtration rate to the prediction of cardiovascular mortality in elderly men. *Nephrol. Dial. Transplant* **26**, 2820–7 (2011).
87. Di Angelantonio, E. *et al.* Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *Bmj* **341**, c4986–c4986 (2010).
88. Shara, N. M. *et al.* Comparison of estimated glomerular filtration rates and albuminuria in predicting risk of coronary heart disease in a population with high prevalence of diabetes mellitus and renal disease. *Am. J. Cardiol.* **107**, 399–405 (2011).
89. Smink, P. A. *et al.* Albuminuria, estimated GFR, traditional risk factors, and incident cardiovascular disease: the PREVEND (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease) study. *Am. J. Kidney Dis.* **60**, 804–11 (2012).
90. Weiner, D. E. *et al.* The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **50**, 217–24 (2007).
91. Clase, C. M. *et al.* Estimated glomerular filtration rate and albuminuria as predictors of outcomes in patients with high cardiovascular risk: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* **154**, 310–8 (2011).
92. Ito, H. *et al.* The Effect of Including Cystatin C or Creatinine in a Cardiovascular Risk Model for Asymptomatic Individuals: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am. J. Epidemiol.* **174**, 949–957 (2011).
93. Drawz, P. E. *et al.* Cardiovascular risk assessment: addition of CKD and race to the Framingham equation. *Am. Heart J.* **164**, 925–31.e2 (2012).

94. Matsushita, K. *et al.* Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *lancet. Diabetes Endocrinol.* **3**, 514–25 (2015).
95. Matsushita, K., Ballew, S. H. & Coresh, J. Cardiovascular risk prediction in people with chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **25**, 518–523 (2016).
96. Chang, A. & Kramer, H. Should eGFR and Albuminuria Be Added to the Framingham Risk Score? Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease Risk Prediction. *Nephron Clin. Pract.* **119**, c171–c178 (2011).
97. Cedeño Mora, S. *et al.* Predicción del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología* **37**, 293–300 (2017).
98. Kidney Disease: Improving Global & Group, O. (KDIGO) L. W. KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR LIPID MANAGEMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. *Kidney Int.* **3**, 259–305 (2013).
99. Keane, W. F., Tomassini, J. E. & Neff, D. R. Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease: implications for the pathophysiology of atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* **20**, 123–33 (2013).
100. Tonelli, M. Chronic Kidney Disease and Mortality Risk: A Systematic Review. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 2034–2047 (2006).
101. Arroyo, D. *et al.* Observational multicenter study to evaluate the prevalence and prognosis of subclinical atheromatosis in a Spanish chronic kidney disease cohort: baseline data from the NEFRONA study. *BMC Nephrol.* **15**, 168 (2014).

102. McCullough, P. A., Agrawal, V., Danielewicz, E. & Abela, G. S. Accelerated Atherosclerotic Calcification and Monckeberg's Sclerosis: A Continuum of Advanced Vascular Pathology in Chronic Kidney Disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **3**, 1585–1598 (2008).
103. Hallan, S. I. Cardiovascular Disease Prevention in CKD. *Am. J. Kidney Dis.* **64**, 326–328 (2014).
104. Strippoli, G. F. M., Craig, J. C. & Schena, F. P. The number, quality, and coverage of randomized controlled trials in nephrology. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**, 411–9 (2004).
105. Holdaas, H. *et al.* Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* **361**, 2024–2031 (2003).
106. Wanner, C. *et al.* Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* **353**, 238–248 (2005).
107. Fellström, B. C. *et al.* Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* **360**, 1395–1407 (2009).
108. Baigent, C. *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **377**, 2181–92 (2011).
109. Palmer, S. C. *et al.* HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane database Syst. Rev.* **5**, CD007784 (2014).

110. Treatment Trialists, C. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **4**, 829–839 (2016).
111. Upadhyay, A. *et al.* Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* **157**, 251–62 (2012).
112. Hou, W. *et al.* Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.* **34**, 1807–17 (2013).
113. Messow, C. M. & Isles, C. Meta-analysis of statins in chronic kidney disease: who benefits? *QJM An Int. J. Med.* (2017). doi:10.1093/qjmed/hcx040
114. Liu, Y. *et al.* Association Between Cholesterol Level and Mortality in Dialysis Patients. *JAMA* **291**, 451 (2004).
115. Foley, R. N., Parfrey, P. S. & Sarnak, M. J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* **32**, S112-9 (1998).
116. Schaeffner, E. S. *et al.* Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J. Am. Soc. Nephrol.* **14**, 2084–91 (2003).
117. Muntner, P., Coresh, J., Smith, J. C., Eckfeldt, J. & Klag, M. J. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Kidney Int.* **58**, 293–301 (2000).
118. Epstein, M. & Campese, V. M. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-

- methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on renal function. *Am. J. Kidney Dis.* **45**, 2–14 (2005).
119. Douglas, K., O'Malley, P. G. & Jackson, J. L. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann. Intern. Med.* **145**, 117–24 (2006).
120. Ruggenenti, P. *et al.* Effects of Add-on Fluvastatin Therapy in Patients with Chronic Proteinuric Nephropathy on Dual Renin-Angiotensin System Blockade: The ESPLANADE Trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 1928–1938 (2010).
121. Atthobari, J. *et al.* The effect of statins on urinary albumin excretion and glomerular filtration rate: results from both a randomized clinical trial and an observational cohort study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **21**, 3106–3114 (2006).
122. Sandhu, S., Wiebe, N., Fried, L. F. & Tonelli, M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 2006–16 (2006).
123. Rahman, M. *et al.* Progression of Kidney Disease in Moderately Hypercholesterolemic, Hypertensive Patients Randomized to Pravastatin Versus Usual Care: A Report From the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am. J. Kidney Dis.* **52**, 412–424 (2008).
124. Haynes, R. *et al.* Effects of Lowering LDL Cholesterol on Progression of Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **25**, 1825–1833 (2014).
125. Su, X. *et al.* Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* (2016).
doi:10.1053/j.ajkd.2016.01.016

126. Erickson, K. F. *et al.* Cost-effectiveness of statins for primary cardiovascular prevention in chronic kidney disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **61**, 1250–8 (2013).
127. McClure, D. L., Valuck, R. J., Glanz, M., Murphy, J. R. & Hokanson, J. E. Statin and statin–fibrate use was significantly associated with increased myositis risk in a managed care population. *J. Clin. Epidemiol.* **60**, 812–818 (2007).
128. Hippisley-Cox, J. & Coupland, C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* **340**, c2197 (2010).
129. Dormuth, C. R. *et al.* Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ* **346**, f880 (2013).
130. Acharya, T. *et al.* Statin Use and the Risk of Kidney Disease With Long-Term Follow-Up (8.4-Year Study). *Am. J. Cardiol.* **117**, 647–55 (2016).
131. Stone, N. J. *et al.* 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* **129**, S1–S45 (2014).
132. Kovell, L. Lipid Management Guidelines for Adults with Chronic Kidney Disease. *ACC* 1–18 (2016).
133. Tonelli, M. We don't prescribe statins to lower cholesterol: we prescribe statins to reduce vascular risk. *J. Am. Soc. Nephrol.* **26**, 1001–3 (2015).
134. NICE. Chronic kidney disease in adults: assessment and management | Guidance and guidelines | NICE. *NICE* (2015). Available at:

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg182>. (Accessed: 10th March 2016)

135. NICE. Cardiovascular Disease: Risk Assessment and Reduction including lipid modification. *NICE* (2014).
136. Rabar, S., Harker, M., O'Flynn, N. & Wierzbicki, A. S. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* **349**, g4356 (2014).
137. NEFROLOGIA, S. DE. Consens català sobre atenció a la malaltia renal crònica. *camfic.cat* (2012).
138. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia renal crònica. 1–18 (2016). doi:B. 22430-2013
139. Sarnak, M. Chronic kidney disease and coronary heart disease. *Up to Date* 1–23 (2015).
140. Cheung, A. K. Indications for statins in nondialysis chronic kidney disease. *Up to Date* 17–19 (2018).
141. Chronic kidney disease.
142. Sánchez, J. J. *et al.* Enfermedad renal crónica del adulto. *Fisterra* (2018).
143. Tonelli, M. *et al.* Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* **380**, 807–14 (2012).
144. Wattanakit, K., Coresh, J., Muntner, P., Marsh, J. & Folsom, A. R. Cardiovascular Risk Among Adults With Chronic Kidney Disease, With or

- Without Prior Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **48**, 1183–1189 (2006).
145. Gil-Terrón, N. *et al.* Cardiovascular Risk in Mild to Moderately Decreased Glomerular Filtration Rate, Diabetes and Coronary Heart Disease in a Southern European Region. *Rev. Española Cardiol. (English Ed.)* (2019). doi:10.1016/j.rec.2018.12.006
146. van der Velde, M. *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.* **79**, 1341–52 (2011).
147. Matsushita, K. *et al.* Change in Estimated GFR Associates with Coronary Heart Disease and Mortality. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 2617–2624 (2009).
148. Shlipak, M. G. *et al.* Rapid Decline of Kidney Function Increases Cardiovascular Risk in the Elderly. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 2625–2630 (2009).
149. Schmieder, R. E. *et al.* Changes in Albuminuria Predict Mortality and Morbidity in Patients with Vascular Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 1353–1364 (2011).
150. Tonelli, M. Should CKD Be a Coronary Heart Disease Risk Equivalent? *Am. J. Kidney Dis.* **49**, 8–11 (2007).
151. Hyre, A. D., Fox, C. S., Astor, B. C., Cohen, A. J. & Muntner, P. The Impact of Reclassifying Moderate CKD as a Coronary Heart Disease Risk Equivalent on the Number of US Adults Recommended Lipid-Lowering Treatment. *Am. J. Kidney Dis.* **49**, 37–45 (2007).

152. Foster, M. C. *et al.* Potential effects of reclassifying CKD as a coronary heart disease risk equivalent in the US population. *Am. J. Kidney Dis.* **63**, 753–60 (2014).
153. Baber, U. & Muntner, P. Lipid-lowering guidelines and statin use in CKD: a time for change. *Am. J. Kidney Dis.* **63**, 736–8 (2014).
154. Owens, D. K. Interpretation of cost-effectiveness analyses. *J. Gen. Intern. Med.* **13**, 716–7 (1998).
155. Bolívar, B. *et al.* [SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research]. *Med. Clin. (Barc)*. **138**, 617–21 (2012).
156. García-Gil, M. D. M. *et al.* Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform. Prim. Care* **19**, 135–45 (2011).
157. Ramos, R. *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. Española Cardiol. (English Ed.)* **65**, 29–37 (2012).
158. Prieto-Alhambra, D. *et al.* Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 1659–64 (2014).
159. Vinagre, I. *et al.* Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* **35**, 774–9 (2012).
160. Simó, R. *et al.* Impact of glucose-lowering agents on the risk of cancer in type

- 2 diabetic patients. The barcelona case-control study. *PLoS One* **8**, e79968 (2013).
161. Violán, C. *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* **13**, 251 (2013).
162. Myers, G. L. Standardization of serum creatinine measurement: theory and practice. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* **241**, 57–63 (2008).
163. Van Biesen, W. *et al.* The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes. *Nephrol. Dial. Transplant* **21**, 77–83 (2006).
164. White, I. R., Royston, P. & Wood, A. M. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat. Med.* **30**, 377–99 (2011).
165. Domínguez-Berjón, M. F. *et al.* [Constructing a deprivation index based on census data in large Spanish cities(the MEDEA project)]. *Gac. Sanit.* **22**, 179–87 (2008).
166. Janssen, K. J. M. *et al.* Missing covariate data in medical research: to impute is better than to ignore. *J. Clin. Epidemiol.* **63**, 721–7 (2010).
167. Team R Core. R: A language and environment for statistical computing. *R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria* (2014). Available at: <http://www.r-project.org>. (Accessed: 1st January 2014)
168. Smeeth, L., Douglas, I., Hall, A. J., Hubbard, R. & Evans, S. Effect of statins on a

- wide range of health outcomes: a cohort study validated by comparison with randomized trials. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **67**, 99–109 (2009).
169. Marrugat, J. *et al.* [Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study]. *Rev. española Cardiol.* **64**, 385–94 (2011).
170. Sheather, S. *A Modern Approach to Regression with R.* (Springer New York, 2009). doi:10.1007/978-0-387-09608-7
171. WMA. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *World Medical Association* (1975).
172. Idiap Jordi Gol. Comitè Ètic d'Investigació (CEI). *Idiap Jordi Gol* (2018). Available at: <http://www.idiapjordigol.com/index.php/ca/recerca/cei.html>. (Accessed: 4th October 2018)
173. Lee, M. *et al.* Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *Bmj* **341**, c4249–c4249 (2010).
174. Matsushita, K., Selvin, E., Bash, L. D., Astor, B. C. & Coresh, J. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am. J. Kidney Dis.* **55**, 648–59 (2010).
175. Hallan, S. I. *et al.* International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 2275–84 (2006).
176. Cirillo, M. *et al.* Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration

- rate. *Arch. Intern. Med.* **168**, 617–24 (2008).
177. Wen, C. P. *et al.* All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet* **371**, 2173–82 (2008).
178. Nakayama, M. *et al.* Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population--the Ohasama study. *Nephrol. Dial. Transplant* **22**, 1910–5 (2007).
179. Donfrancesco, C. *et al.* Estimated Glomerular Filtration Rate, All-Cause Mortality and Cardiovascular Diseases Incidence in a Low Risk Population: The MATISS Study. *PLoS One* **8**, e78475 (2013).
180. Puddu, P. E. *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.* **171**, 361–7 (2014).
181. Zambon, S. *et al.* Association of single measurement of estimated glomerular filtration rate and non-quantitative dipstick proteinuria with all-cause and cardiovascular mortality in the elderly. Results from the Progetto Veneto Anziani (Pro.V.A.) Study. *Atherosclerosis* **220**, 201–207 (2012).
182. Krishnan, E., Pandya, B. J., Chung, L. & Dabbous, O. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis--data from a prospective observational cohort study. *Arthritis Res. Ther.* **13**, R66 (2011).
183. Coll, E. *et al.* Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am. J. Kidney Dis.* **36**, 29–34 (2000).

184. Perrone, R. D., Madias, N. E. & Levey, A. S. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin. Chem.* **38**, 1933–53 (1992).
185. Major, R. W., Cheung, C. K., Gray, L. J. & Brunskill, N. J. Statins and Cardiovascular Primary Prevention in CKD: A Meta-Analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **10**, 732–9 (2015).
186. Yusuf, S. *et al.* Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* **374**, 2021–2031 (2016).
187. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20?536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* **360**, 7–22 (2002).
188. Mihaylova, B. *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* (2012). doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5
189. Ray, K. K. Statins and All-Cause Mortality in High-Risk Primary Prevention. *Arch. Intern. Med.* **170**, 1024 (2010).
190. Naci, H. *et al.* Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **20**, 641–657 (2013).
191. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhala N, Holland L, Peto R, Keech A, Collins R, Simes J, B. C. Lack of Effect of Lowering LDL Cholesterol on Cancer:

Meta-Analysis of Individual Data from 175,000 People in 27 Randomised Trials of Statin Therapy. *PLoS One* **7**, e29849 (2012).

192. Sattar, N. *et al.* Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* **375**, 735–742 (2010).
193. Butler, C. R. & O'Hare, A. M. Considerations in Applying the Results of Randomized Controlled Clinical Trials to the Care of Older Adults With Kidney Disease in the Clinical Setting: The SHARP Trial. *Adv. Chronic Kidney Dis.* **23**, 29–35 (2016).
194. Tonelli, M. *et al.* Impact of age on the association between CKD and the risk of future coronary events. *Am. J. Kidney Dis.* **64**, 375–82 (2014).
195. Mann, D. M., Woodward, M., Muntner, P., Falzon, L. & Kronish, I. Predictors of Nonadherence to Statins: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Pharmacother.* **44**, 1410–1421 (2010).

10 ANNEXOS

Annex 1. Codis

En aquest apartat es presenten els codis que defineixen les diverses condicions i fàrmacs utilitzats als diferents estudis.

Variables de funció renal

	ICD-10	ICD-9
MRC	N18 i subcategories 0, 8 i 9	403, 405 i 585 amb subcategories

Variables de resultat

	ICD-10	ICD-9
Malaltia coronària		
Infart agut de miocardi	I21, I22, I23 i subcategories, I24 i subcategories, I25 i subcategories	410 i subcategories, 411 excepte 411.1, 412, 414, 429
Angina	I20 i subcategories	411.1 i 413 i subcategories
Malaltia cerebrovascular		
Accident vascular cerebral isquèmic	I63 amb els subtipus 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 i 9, I64 i subcategories	433, 434 i 438 i subcategories. S'exclouen els subcategories 433.00, 433.10, 433.20, 433.30, 433.80, 433.82, 433.90, 434.00, 434.10, 434.11 i 434.90
Accident isquèmic transitori	G45 i G46 amb subcategories	435
Arteriopatia perifèrica	I70, I73, I73.8, I73.9 i I74.2	443.9, 444.22, 443.89, 440.20, 440.21, 440.22, 440.23 i 440.24
Procediments		36, 0066, 392.5, 395.0, 841, 0063, 0064

Covariables

	ICD-10	ICD-9
Diabetis mellitus	E10, E11, E12, E13 i E14 i subcategories	249 i 250 i subcategories
Hipertensió arterial	I10, I11 i subcategories 0 i 9, I12 i subcategories 0 i 9, I13 i subcategories 0, 1, 2 i 9 i I16 i subcategories 0, 1, 2, 8 i 9	401 i 402 amb subcategories
Dislipèmia	E78 i subcategories	272
Tabaquisme	F17 i subcategories, Z72.0	305.1, 989.84, E869.4, V15.82
Obesitat	E66 i subcategories	278.00, 278.01, 278.03
Alcoholisme	E24.2, F10 i subcategories, K70 i subcategories	265.2, 291, 303.9, 357.5, 425.5, 571.0, 571.1, 571.2 i 571.3
Pacient fràgil	Compleixen els diagnòstics (codis) de càncer, paràlisi, transplant, diàlisi i institucionalitzats	
Càncer	C00 a C97 i subcategories	
Tumors benignes	D00 a D48 i subcategories	
Paràlisi	G81, G82	
Transplant	Y83.0	
Diàlisi	Z49, Z99	
Institucionalitzats	Z59.3	
Demència	F00, F01, F02.8, F03, F05.1	290
Atenció domiciliària	Z74	
Insuficiència cardíaca	I11.0, I13.0, I13.2, I50	39891, 40201, 40211, 40291, 428
Fibril·lació auricular	I48	427.3
Malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC)	J41, J42, J43, J44	491.0, 491.1, 491.2, 491.8, 491.9, 492, 478.9, 496

Artritis	M05, M06	
Hipertiroidisme	E05	242
Hipotiroidisme	E01, E02, E03	244

Efectes secundaris a les estatines

	ICD-10	ICD-9
Càncer	C00 a C97 i subcategories	
Diabetis mellitus	E10, E11, E12, E13 i E14 i subcategories	249 i 250 i subcategories
Accident vascular cerebral hemorràgic	I61, I62 i subcategories	430, 431, 432 i 438 i subcategories
Hepatopatia	Y52.6, K71, K72, K75	
Miopatia	Y52.6, G72	728.88

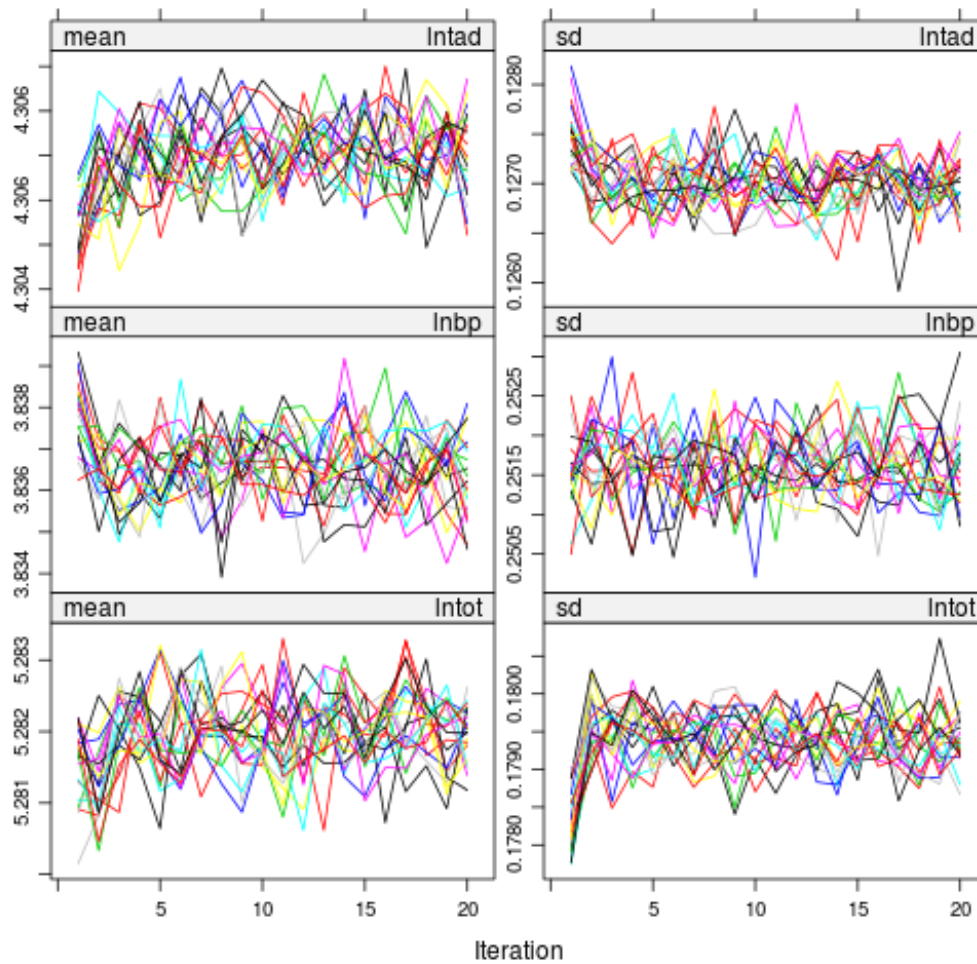
Fàrmacs

Sistema de classificació químic terapèutic i anatòmic (the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system)	
Aspirina	
Diurètics	C03
Beta bloquejants	C07
Fàrmacs que actuen sobre el sistema renina-angiotensina	C09
Antagonistes del calci selectius amb efectes preferentment vasculars	C08C
Altres antihipertensius	C02
Estatines	C10AA
Fàrmacs hipolipemians diferents de les estatines	C10 excepte C10AA
Psicolèptics	N05
Psicoanalèptics	N06
Antiinflamatoris	M01
Antidiabètics	A10

Annex 2. Convergència de la imputació múltiple per les categories de MRC

Figura 5. Convergència de la imputació múltiple del logaritme de la tensió arterial diastòlica, tensió arterial sistòlica i colesterol total (mitjana i desviació estàndard)

Dones:



Homes:

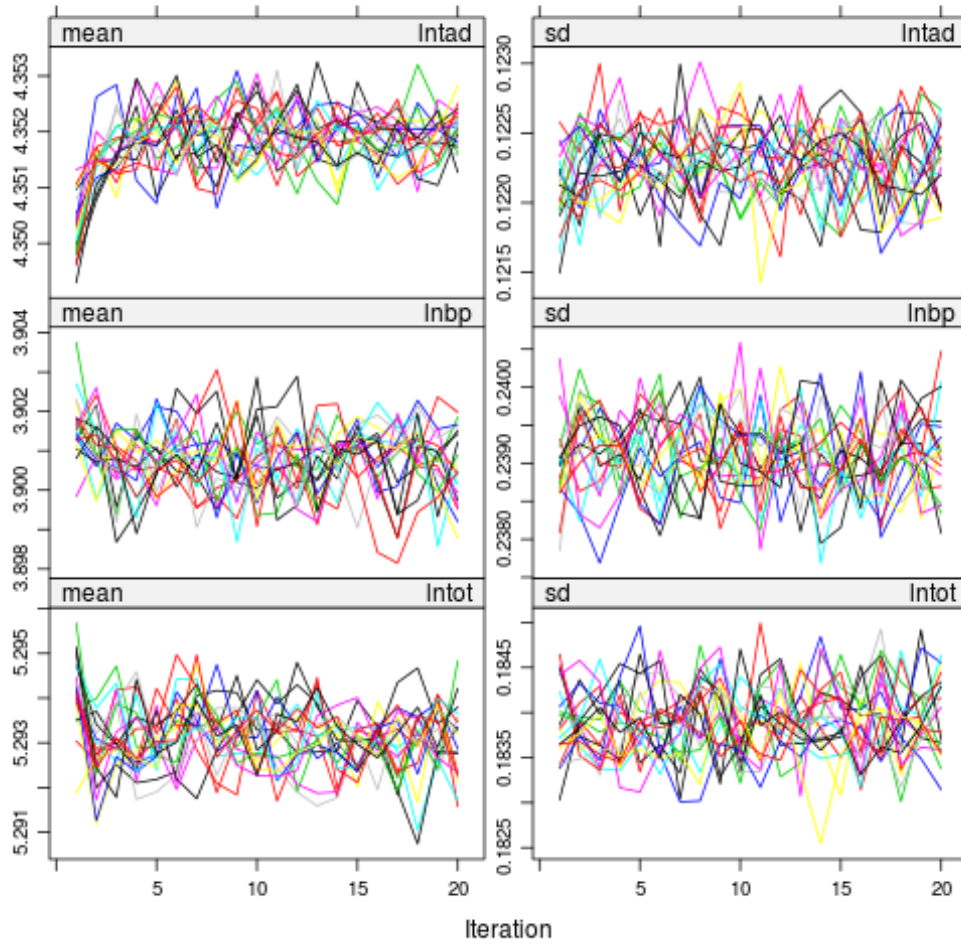
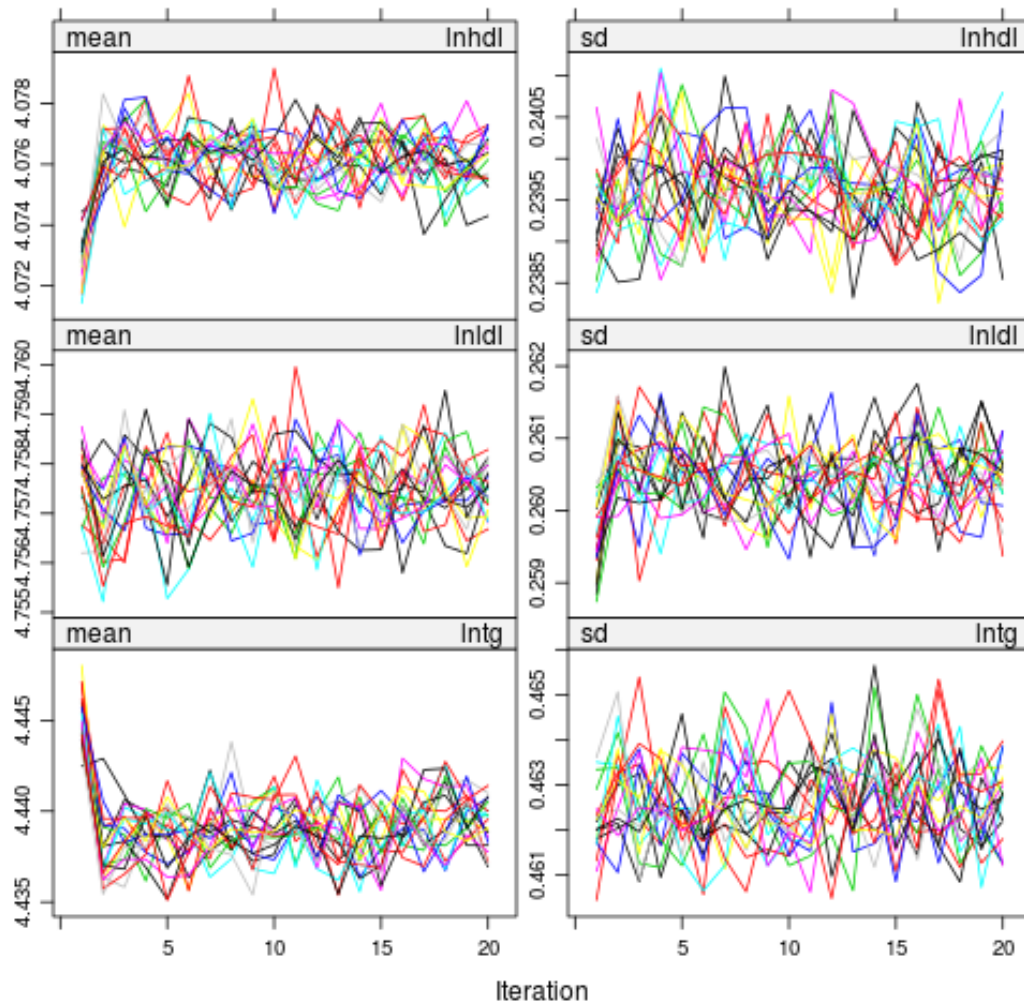


Figura 6. Convergència de la imputació múltiple del logaritme del colesterol HDL, colesterol LDL, i triglicèrids (mitjana i desviació estàndard)

Dones:



Homes:

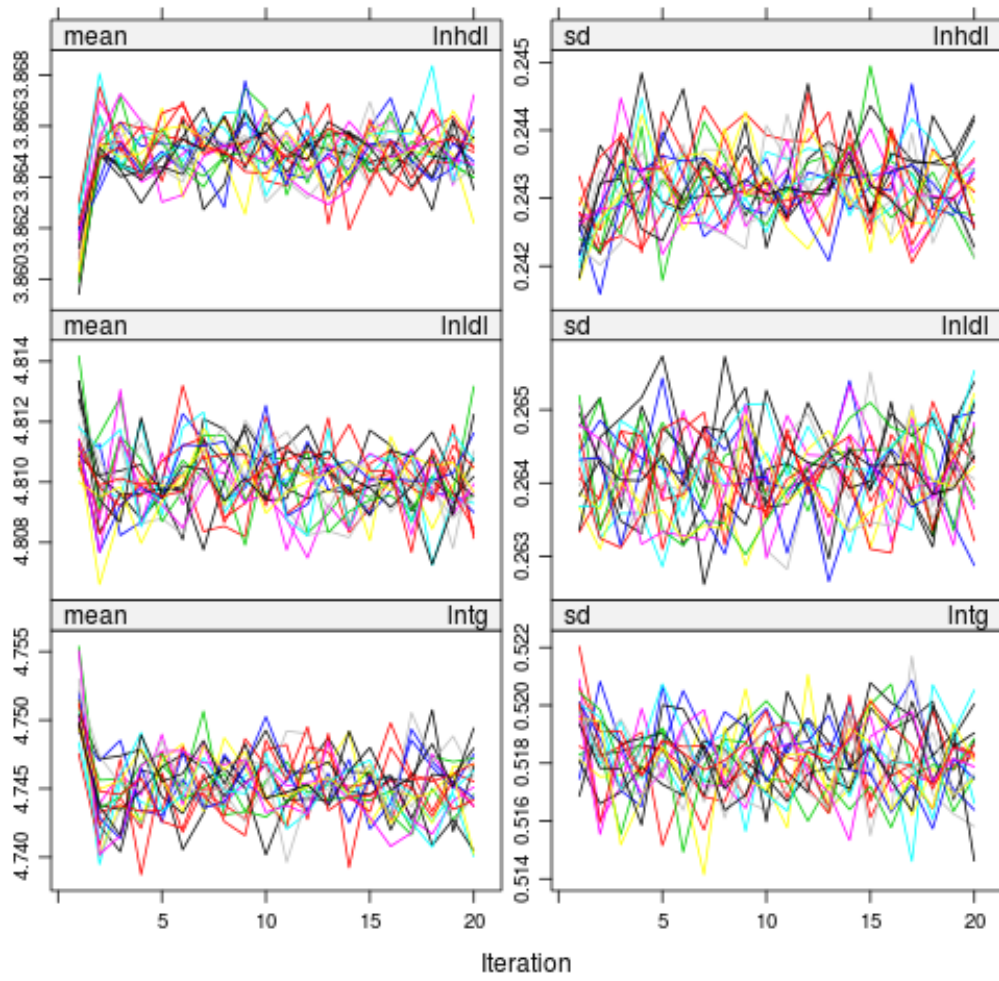
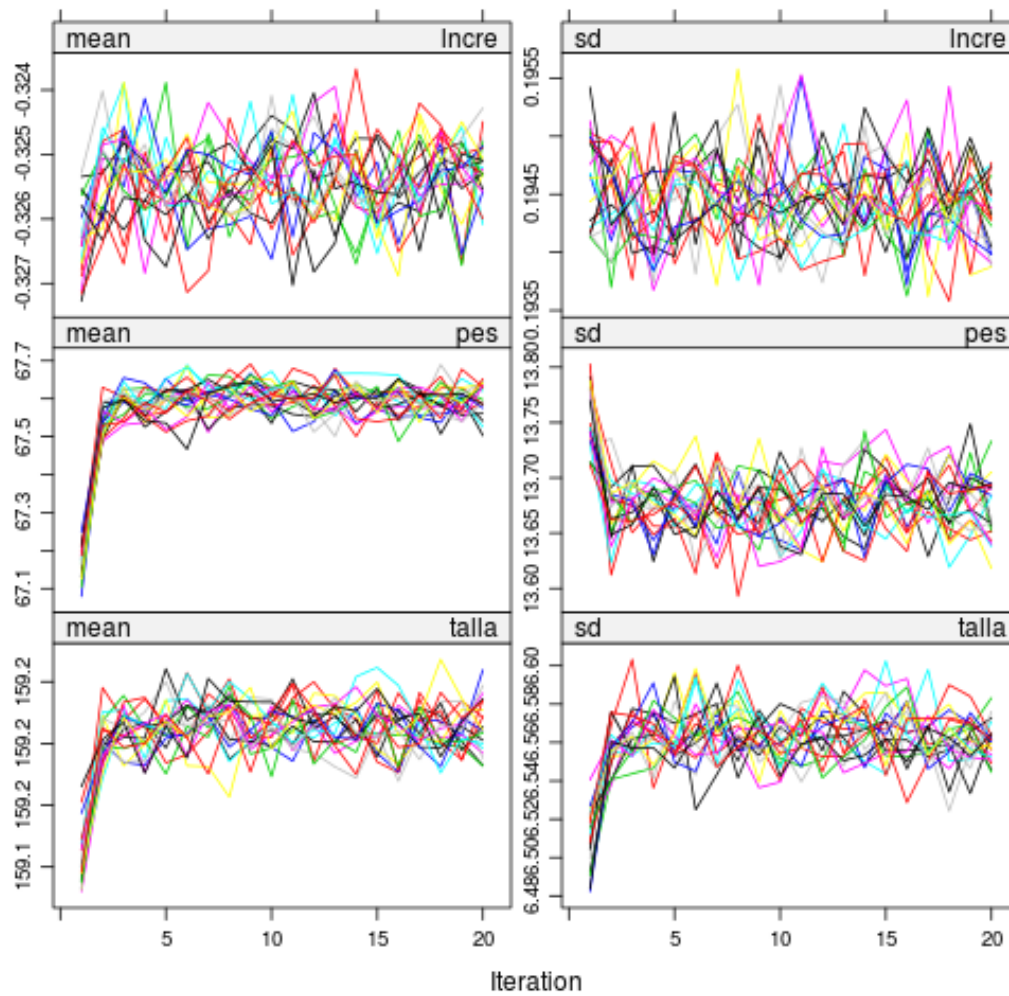


Figura 7. Convergència de la imputació múltiple del logaritme de la creatinina, pes i talla (mitjana i desviació estàndard)

Dones:



Homes:

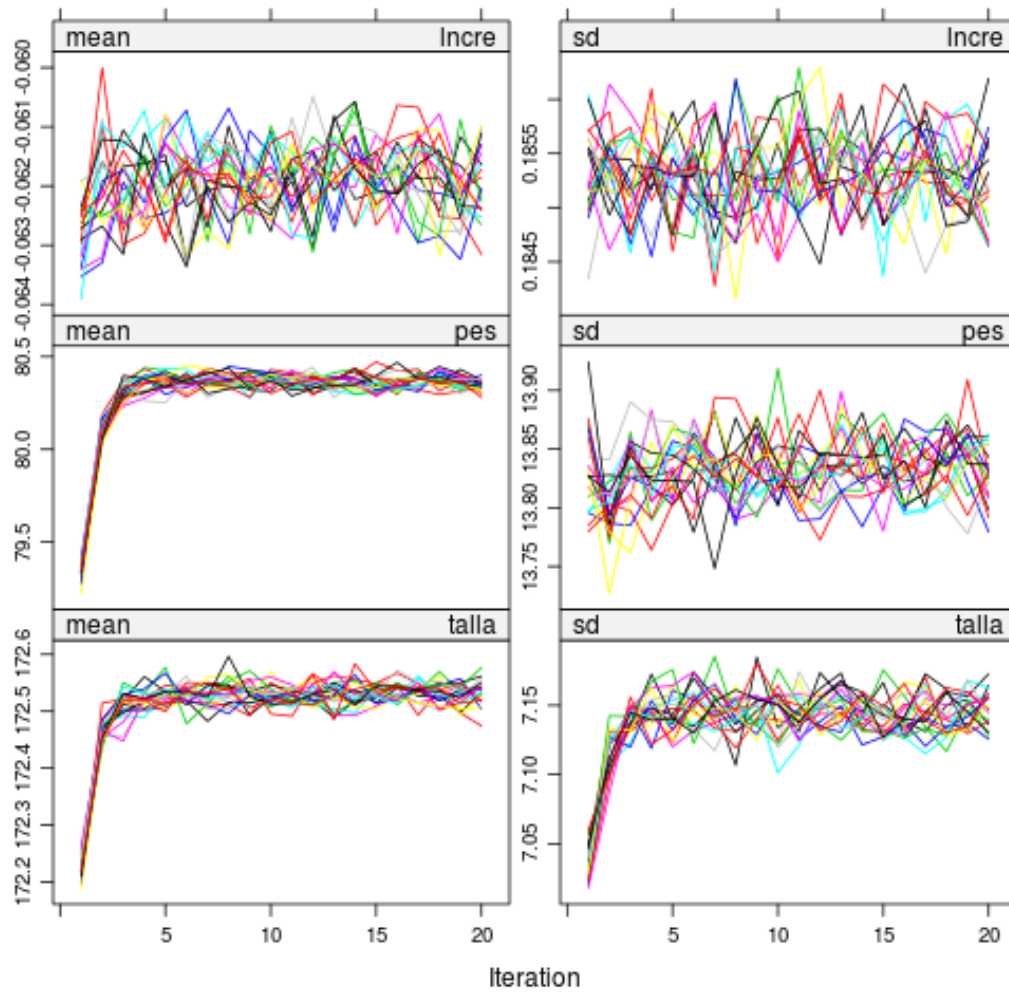
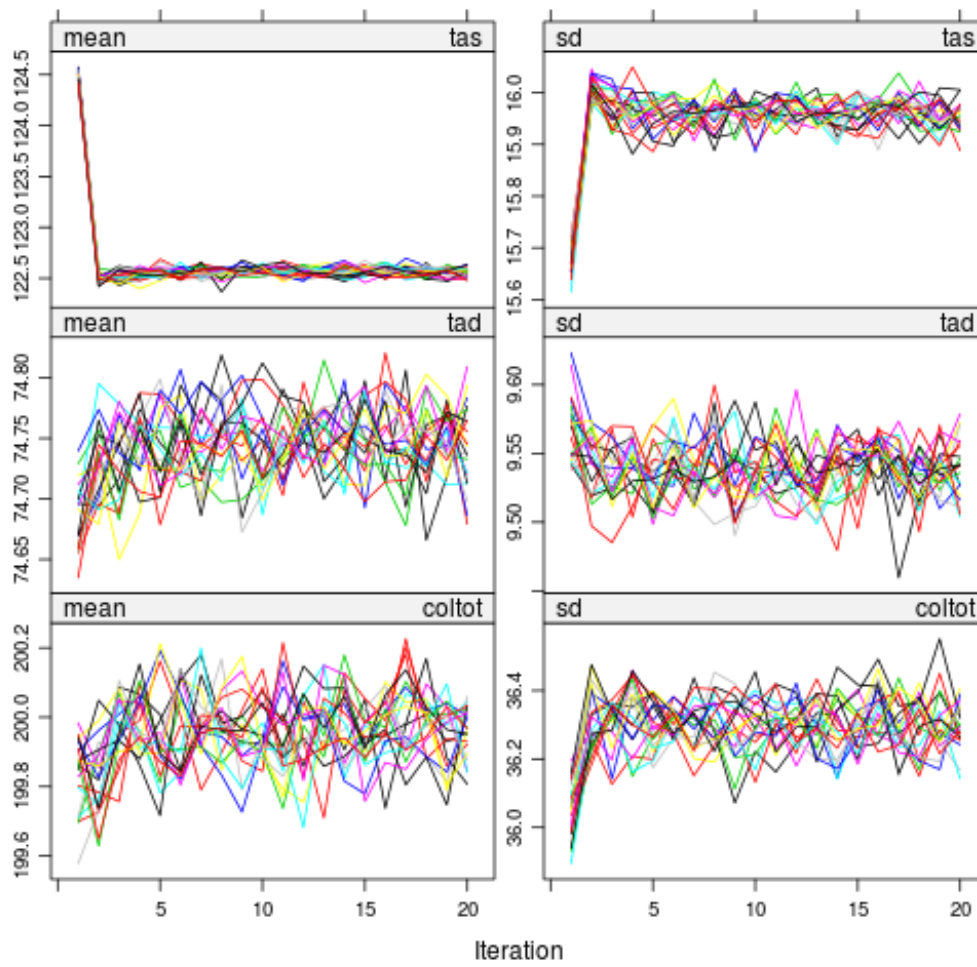


Figura 8. Convergència de la imputació múltiple de la tensió arterial sistòlica, tensió arterial diastòlica i colesterol total (mitjana i desviació estàndard)

Dones:



Homes:

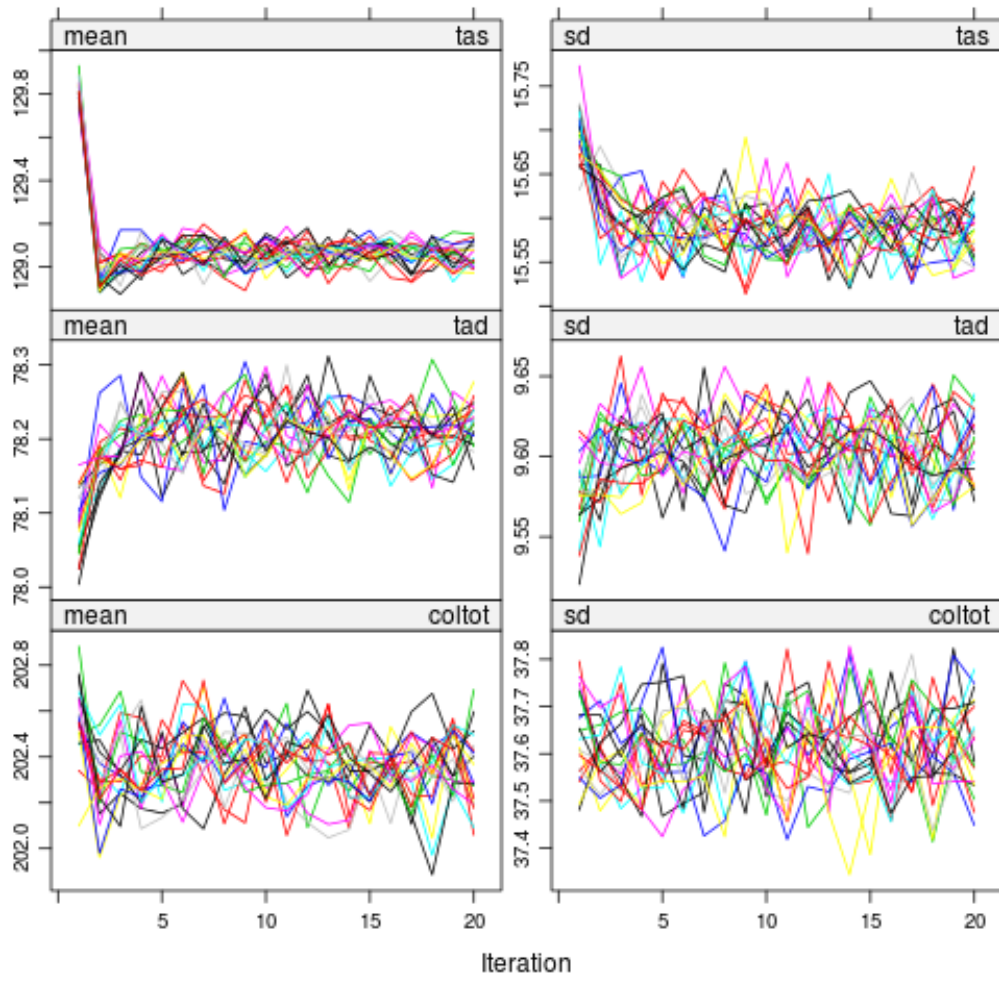
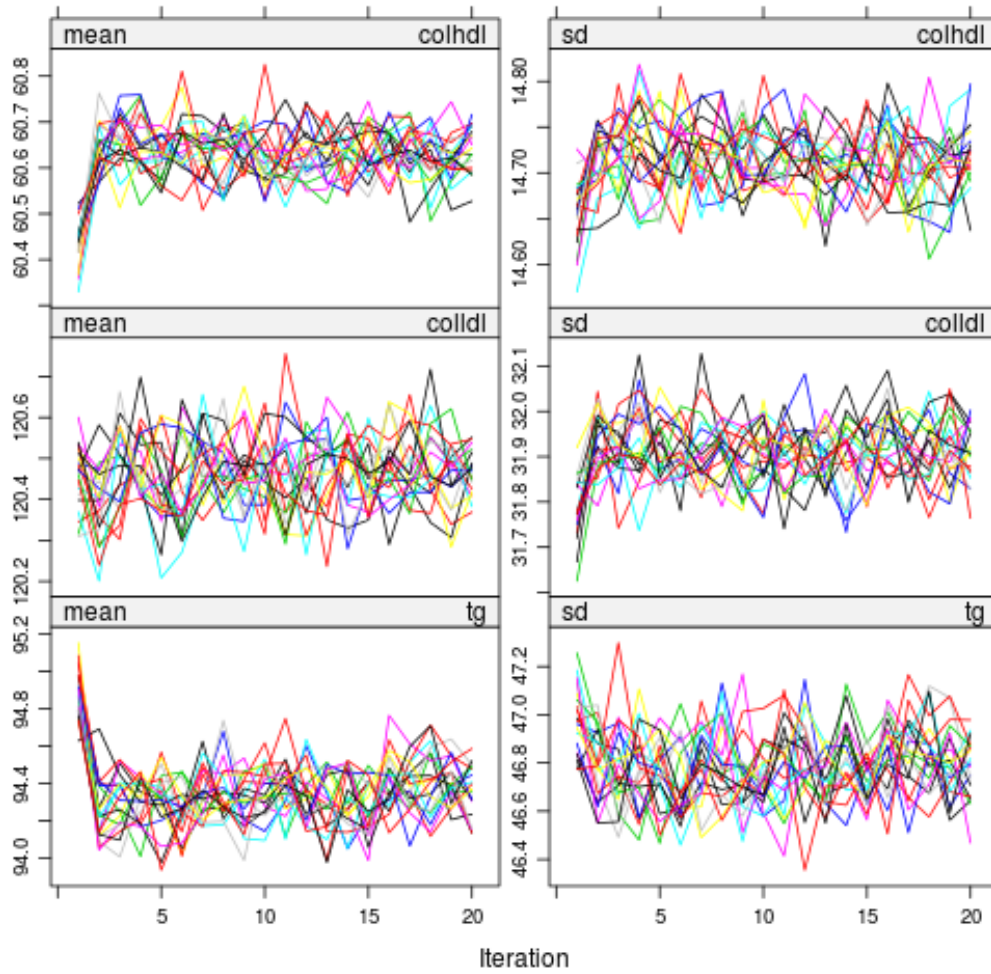


Figura 9. Convergència de la imputació múltiple del colesterol HDL, colesterol LDL i triglicèrids (mitjana i desviació estàndard)

Dones:



Homes:

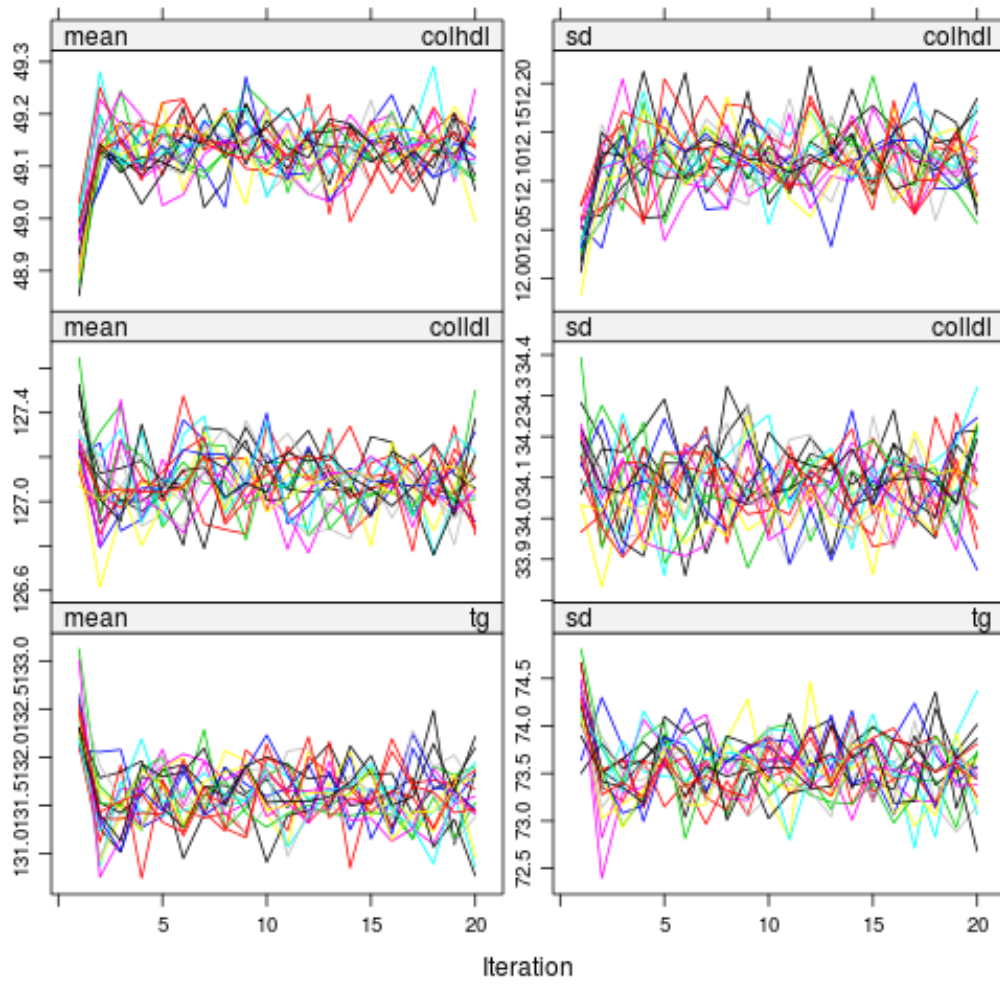
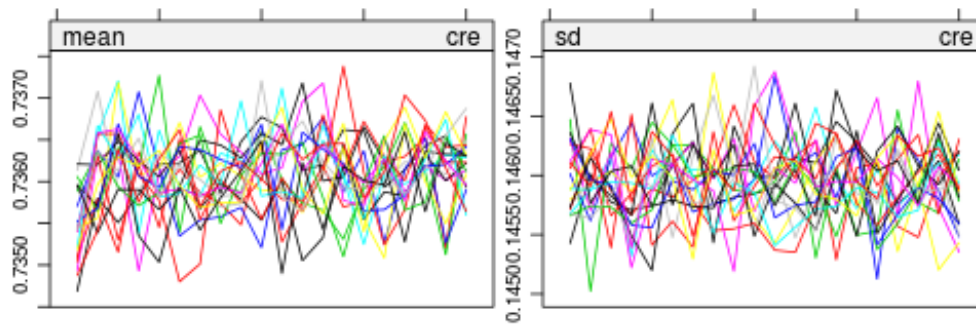


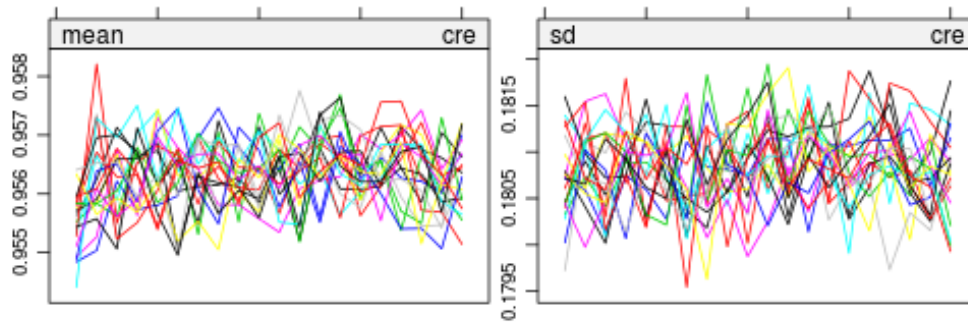
Figura 10. Convergència de la imputació múltiple de la creatinina (mitjana i desviació estàndard)

Dones:



Iteration

Homes:



Iteration