



Universidad Nacional de Córdoba
Facultad de Ciencias Médicas
Escuela de Salud Pública

Trabajo Final de Tesis
para optar al título de
Magister en Salud Pública

**PREVALENCIA DE ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA EN CENTROS DE
ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD EN
LA CIUDAD DE CORDÓBA**

Maestrando: Carnero, Ramón Antonio

Director: Dr. Aguirre, Jorge

Datos personales del maestrando

Apellido y nombres: CARNERO, Ramón Antonio

Título de grado: Bioquímico. MP: 1126. Universidad Nacional de Córdoba. Año de egreso: 1975.

Certificado de posgrado: Especialista en Nefrología y Medio Interno. Colegio de Bioquímicos de Córdoba. CE: 152.

Lugar de trabajo: Dirección de Especialidades Médicas. Sarmiento 480. Secretaria de Salud. Municipalidad de Córdoba. TE: 4276261.

Fecha de cursado de la maestría: año 2003-2005.

Situación actual: falta presentación del Trabajo Final de Tesis.

Dirección de correo electrónico:
ramoncarnero50@hotmail.com

TE (particular): 156-774597

INDICE

1) INTRODUCCIÓN	6
a) Enfermedad renal crónica desde una perspectiva global	
b) Enfermedad renal crónica desde una perspectiva nacional	
2) TIPO DE TRABAJO	11
3) OBJETIVOS	11
a) Generales	
b) Específicos	
4) POBLACIÓN	12
a) Criterios de inclusión	
b) criterios de exclusión	
5) REGISTRO DE DATOS	12
6) EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL	13
7) ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
8) RESULTADOS	15
9) DISCUCIÓN	22
10) RIÑÓN Y RIESGO CARDIOVASCULAR	
11) FILTRACIÓN RENAL COMO MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR	31
12) ALBUMINURIA COMO MARCADOR DE DAÑO RENAL	33

13) REDUCCIÓN DE LA ALBUMINURIA COMO MEDIDA DE PROTECCIÓN RENAL Y CARDIOVASCULAR	34
14) DERIVACIÓN TEMPRANA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: UNA GRAN OPORTUNIDAD PARA LA PREVENCIÓN	38
15) CONCLUSIONES	41
16) RECOMENDACIONES	42
17) FORTALEZAS	43
18) LIMITACIONES	44
19) GLOSARIO	45
20) BIBLIOGRAFÍA	47
21) AGRADECIMIENTOS	70
22) RESUMEN	71
23) SUMMARY	72

1) INTRODUCCION

Las enfermedades han experimentado el fenómeno llamado “*transición epidemiológica y demográfica*” el cual nos sirve para explicar que, en las últimas décadas, se ha generado un incremento en las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) tales como la enfermedad cardiovascular (ECV), la diabetes (D), el cáncer, la enfermedad respiratoria crónica y la enfermedad renal crónica (ERC).¹⁻⁴ Transición demográfica y epidemiológica es un concepto que se acuñó hace más de 30 años y nos dice que las variaciones en los patrones de salud y enfermedad forman parte de los cambios que suceden en las poblaciones y en consecuencia los conocimientos de la epidemiología sobre dichos patrones y sus determinantes, no solo permitirían predecir cambios demográficos sino también constituir una teoría de la población en términos de discapacidad, enfermedad y muerte. Las causas principales son: la aparición de factores de riesgo relacionado con el proceso de desarrollo y urbanización, la disminución de la fecundidad y el mejoramiento de las tasas de letalidad lo que produce un desplazamiento poblacional de la mortalidad con predominio de las enfermedades no transmisibles a grupos de edad más avanzados y un cambio en las causas de muertes.⁵⁻⁸ El crecimiento sostenido de estas enfermedades en todo el mundo amenaza a futuro la capacidad de respuesta de los sistemas de salud. Nuestro país no escapa a esta realidad, la cual sumada a las enfermedades infectocontagiosas, enfrenta a nuestro sistema sanitario a importantes desafíos de esta doble carga de enfermedad. Por otra parte el impacto no solo es sanitario sino también económico y social con implicancias muy importantes en el desarrollo de la población. Es por esto que la Asamblea General de la Naciones Unidas decidió celebrar, en setiembre de 2011, la primera Reunión de Alto Nivel Sobre Enfermedades No Transmisibles aprobándose una resolución sobre la prevención y control de las siguientes afecciones: diabetes, cardiopatías, ECV, enfermedades respiratorias crónicas y cáncer. Se incluye un agregado sobre ERC.⁹

Esta, afecta a un porcentaje significativo de la población debido a que sus principales causas residen en trastornos de alta prevalencia como la hipertensión arterial y la diabetes. Particularmente esta última se encuentra en franco ascenso, condicionada por el incremento de la prevalencia de la obesidad de acuerdo con los resultados de la Segunda Encuesta de Factores de Riesgo (2009). En este contexto y en el marco de la “Estrategia Nacional de Prevención y Control de Enfermedades Crónicas No Transmisibles”, el Ministerio de Salud de la Nación a través del Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica junto a prestigiosas entidades científicas y académicas de nuestro país, han desarrollado una “Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y Detección Precoz de la Enfermedad Renal Crónica en Adultos en el Primer Nivel de Atención”, basada en la mejor evidencia científica adaptada a nuestro contexto y con herramientas prácticas que facilitan la implementación de las recomendaciones.¹⁰ La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública mundial asociado a un considerable incremento tanto en la incidencia como en la prevalencia de la morbilidad y mortalidad.¹¹ A largo plazo incluye no solo la progresión hacia la falla renal terminal sino también complicaciones como consecuencia de la reducción de la función renal con un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte por cualquier causa, aunque los pacientes con ERC que no se encuentran en plan de diálisis, mueren con mayor probabilidad de enfermedad cardiovascular (ECV) que de insuficiencia renal (IR).¹²⁻¹⁴ En la siguiente tabla se resumen los factores de riesgo de enfermedad renal y sus posibles consecuencias.

Tabla 1

FACTORES DE RIESGO PARA ERC Y SUS POSIBLES CONSECUENCIAS

Factores de riesgo	de	definición	ejemplos
factores de susceptibilidad	de	incrementan la susceptibilidad al daño renal	edad avanzada, historia familiar de ERC, reducción de la masa renal, bajo peso al nacer, raza, bajos ingresos económicos, bajo nivel educacional
factores iniciadores		inician directamente el daño renal	diabetes, HTA, enfermedades autoinmunes, infecciones sistémicas, infecciones del tracto urinario inferior, obstrucciones del tracto urinario, cálculos renales, infecciones urinarias, drogas tóxicas
factores de progresión		causas que agravan el daño renal y aceleran el descenso después de iniciado el daño	altos niveles de proteinuria, hipertensión sistólica, mal control glucémico, fumar tabaco.
factores de enfermedad renal terminal	de	incrementan la morbilidad y mortalidad en la falla renal	Baja dosis de diálisis (Kt/v), accesos vasculares temporales, anemia, niveles bajos de albúmina sérica, derivación tardía.

Sin embargo, la ERC a veces no es diagnosticada a tiempo y sus complicaciones no tratadas.¹⁵⁻¹⁷ Hay pruebas convincentes que la ERC puede ser prevenida y su progresión retrasada si un tratamiento efectivo es iniciado oportunamente. Por lo tanto, la identificación temprana de pacientes con esta alteración utilizando técnicas de diagnóstico accesibles y de bajo costo, sumado a una pronta intervención, juegan un papel importante en el manejo de la ERC.¹⁸⁻²² En consecuencia, la detección precoz es la clave de la prevención de futuras complicaciones y podemos enfocar la importancia de su estudio desde dos perspectivas diferentes pero complementarias:

a) Enfermedad Renal Crónica: su importancia desde una perspectiva global.

Uno de los potenciales resultados de la enfermedad renal crónica es la enfermedad renal crónica terminal (ERCT), la cual requiere una terapia renal de reemplazo (TRR) costosa ya sea diálisis o trasplante. En los países desarrollados, la ERCT representa una carga importante para los sistemas de salud, con un crecimiento anual en programas de diálisis entre el 6 y el 12% en las últimas dos décadas y continua creciendo.^{23,24} Esto último se acentúa en los países en vía de desarrollo. Aunque la incidencia de ERCT muestra signos de estabilización en los países desarrollados, quizás en parte debido al incremento del conocimiento de la ERC, dicha tendencia no se ha visto en los países en vía de desarrollo o de poca población. Más de dos millones de personas en el mundo requieren TRR para mantener su vida, pero esto representa menos del 10% de aquellos que la necesitan.²⁵ En países de medianos ingresos, el acceso a estas terapias se ha incrementado progresivamente en los últimos años. Se están realizando esfuerzos continuos para reducir el costo de la diálisis crónica.

b) Enfermedad Renal Crónica: su importancia desde una perspectiva nacional.

Desde el año 2004 se puede conocer la realidad casi completa de los pacientes en diálisis crónica (DC) y el trasplante renal en la Argentina: cuál es la incidencia y prevalencia brutas y ajustadas del total del país y provincias

en DC, como están las variables de los pacientes incidentes y prevalentes en DC, cuál es el resultado final de la Terapia Renal de Reemplazo (TRR), cuántos de ellos se trasplantan y cuál es su supervivencia en DC, cuál es la cantidad de Centros de Diálisis (CD) y cómo son sus características. Desde ese año se dispone en la Argentina de un Sistema “on line” llamado SINTRA (Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina) que permite a través de Módulo Registro Nacional de Insuficiencia Renal Crónica Terminal dependiente del Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI), ingresar pacientes con datos de laboratorio y comorbilidades iniciales, egresar pacientes con causa de egreso y agregar o cambiar características de los CD. Este sistema permite recabar los datos del 98% de los pacientes que se encuentra en los Centros. La prevalencia puntual de pacientes en tratamiento dialítico al 31 de diciembre de 2008 fue de 24778 pacientes. Nuestro país ha tenido un crecimiento sostenido de la prevalencia de pacientes en DC. En el año 2004, la tasa bruta de prevalencia puntual, por millón de habitantes, al 31 de diciembre de dicho año fue de 550,25 (542,84-557,74, IC: 95%), en el 2005 de 579,69 (571,13- 586,33, IC: 95%), en el 2006 de 598,04 (590,39-605,77, IC: 95%), en el 2007 de 615,35 (607,63-623,15, IC: 95%) y en el 2008 de 623,41 (615,68-631,23, IC: 95%). El crecimiento interanual de dicha tasa para el período 2004-2008 fue de 5,17%, 3,34%, 2,89% y 1,31%. Con respecto a la tasa bruta de incidencia, por millón de habitantes, en el año 2004 fue de 137,45 (133,75-141,21, IC: 95%), en el 2005 de 140,34 (136,63-144,13, IC: 95%), en el 2006, de 140,95 (137,25-144,73, IC: 95%), en el 2007 de 150,34 (146,54-154,22, IC: 95%) y en el 2008 de 143,08 (139,39-146,85, IC: 95%). El crecimiento interanual de la tasa en el período 2004-2007 fue de 2,11, 0,44 y 6,66. Sin embargo en el período 2007-2008, la incidencia tuvo una disminución, siendo del 4,83% ²⁶⁻³². En el año 2011 se presentó el quinto informe de la Confederación de Asociaciones de Diálisis de la República Argentina (CADRA) juntamente con la Sociedad Argentina de Nefrología (SAN) y el INCUCAI que abarca el período 2004-2010, donde se señalan los resultados más relevantes:

a) La incidencia en DC continúa aumentando, llegando en 2010 a 153 ppm en todo el país.

b) La población incidente presenta anemia importante, con malas condiciones nutricionales, un aumento marcado de catéteres transitorios como primer acceso a hemodiálisis y bajo porcentaje de vacunados anti Hepatitis B. Todo esto refleja un contacto tardío con el sistema de salud.

c) La diabetes tipo 2 llega, promedio de todas las provincias, casi al 50% como causa de enfermedad renal definitiva. Otras provincias tienen valores más elevados, como por ejemplo, Tucumán con el 90%. En Córdoba alcanza el 55%.¹⁰

d) La población que ingresa a DC aumenta cada vez más y en malas condiciones de salud, agravado por las comorbilidades existentes (HTA, diabetes, dislipemia).³³

En consecuencia, es importante establecer la presencia de posible daño renal en la población general, las causas que lo producen e implementar una terapia adecuada con el objetivo de disminuir los costos de atención y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

2) TIPO DE TRABAJO

Epidemiológico, descriptivo de corte.

3) OBJETIVOS

a) Generales: determinar la prevalencia de la ERC.

b) Específicos: **1)** evaluar la ERC a través del Filtrado Glomerular usando una fórmula matemática y **2)** analizar los distintos parámetros bioquímicos de dicha población y su posible asociación con la función renal.

4) MUESTRA

Se estudiaron las personas que concurren al Servicio de Laboratorio Bioquímico de la Dirección de Especialidades Médicas, Secretaria de Salud de la Municipalidad de Córdoba. La muestra poblacional (n=2107) proviene de los distintos Centros de Salud Municipal (95) distribuidos en toda la ciudad y de la propia institución. Concurren a los Centros de Salud en forma espontánea, mayoritariamente no poseen obra social y reciben subsidios estatales. El índice de masculinidad de la muestra es del 33% mientras que dicho índice en la población de la misma edad es de 93% *. Esto refleja el aumento de la demanda en los servicios de salud por parte de las mujeres.

a) Criterios de inclusión: todas las personas entre 18 y 70 años a las cuales se les solicito estudios bioquímicos y de función renal. Debido a que es un estudio poblacional, no se realizó biopsia renal en los individuos estudiados.

b) Criterio de exclusión: embarazadas y obesos debido a las recomendaciones para la aplicación de la fórmula matemática. ³⁴⁻³⁶

5) REGISTRO DE DATOS

A fin de realizar un análisis descriptivo de la población, se registraron las características demográficas (genero y edad) y datos de laboratorio (analítica bioquímica). Estos forman parte de la base de datos del sistema informático del servicio la cual puede ser consultada en forma permanente. Los datos de la muestra se registraron durante tres meses consecutivos (abril, mayo y junio de 2012) y representa las personas atendidas en ese centro de salud a las cuales se les solicito estudio de la función renal (n=1036).

Características demográficas: se registro la edad y el género.

* Córdoba: una ciudad en cifras. Guía estadística de la Ciudad de Córdoba. Julio 2012. Municipalidad de la Ciudad de Córdoba.

Datos de laboratorio: se determinaron los valores séricos de los siguiente analitos: glucosa, urea, creatinina, colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, colesterol-noHDL, triglicéridos, ácido úrico, de acuerdo a las técnicas comerciales utilizando un autoanalizador químico ARCHITECT C 8000 (ABBOTT). Para el dosaje de hemoglobina se utilizo un autoanalizador CELLDYN 3700 (ABBOTT). La fracción colesterol-LDL se obtuvo a partir de la fórmula de Friedewald. En orina se determinaron las proteínas por medio de tiras reactivas (BAYER) con lectura visual. Las muestras sanguíneas se tomaron con doce horas de ayuno mientras que la orina fue la primera de la mañana, procesándose dentro de las cuatro horas de obtenidas. Todos los datos de laboratorio fueron controlados por medio del Programa de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) como también con Control Interno. La creatinina fue validada según reglas internacionales.³⁷

6) EVALUACION DE LA FUNCION RENAL

La Filtración Glomerular refleja el funcionamiento renal, utilizándose en el diagnóstico de la ERC y de ERCT. Las guías clínicas recomiendan informar el filtrado glomerular estimado (FGe) cuando se mide la creatininemia.³⁶⁻³⁹ En Estados Unidos, actualmente, el 84% de los laboratorios informan el FGe.⁴⁰ Este consiste en la obtención del valor de la filtración glomerular por medio de formulas matemáticas obtenidas a partir de grandes estudios poblacionales realizados con el fin de establecer, a modo de screening, la alteración de la función renal y estratificar el riesgo de daño renal. Existen varias fórmulas^{41,42}, pero en la actualidad la recomendada es la denominada CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration) la cual produce mejores resultados que las otras dos ecuaciones utilizadas frecuentemente, en especial para valores superiores a 60 ml/min/1,73m²^{43,44}. Para su implementación solo se necesita la determinación de la creatinina sanguínea, edad y género, encontrándose “on line”.⁴⁵ Además, clasifica con mayor seguridad los individuos que tienen ERC y en consecuencia su riesgo de mortalidad y de ERCT.⁴⁶

En el año 2002 se publicaron las guías de la National Kidney Foundation (NKF)-Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives (K/DOQI) donde se sentaron las bases para la definición y clasificación en estadios de la ERC.³⁶ De acuerdo a los criterios de la K/DOQI se entiende por ERC:

- 1) La presencia de un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73m² durante un período de tiempo igual o superior a tres meses
- 2) La presencia de daño renal, con o sin descenso del filtrado glomerular durante un período de tiempo igual o superior a tres meses, puesta de manifiesto directamente a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal o indirectamente, por la presencia de albuminuria, proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o técnicas de imagen.

La combinación de ambos criterios diagnósticos es la base para la clasificación de la ERC en cinco estadios. Cabe destacar que en los estadios iniciales (1 y 2) el valor de FG no es diagnóstico por sí mismo y necesita de la presencia de algún marcador asociado a daño renal.

TABLA 1.

CLASIFICACIÓN DE LOS ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC) SEGÚN GUÍAS K/DOQI 2002 DE LA NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (NKF)

<u>Estadio</u>	<u>Descripción</u>	<u>FG (ml/min/1,73 m²)</u>
1	<i>daño renal con F.G. normal</i>	≥ 90
2	<i>daño renal con F.G. ligeramente disminuido</i>	60 – 89
3	<i>F.G. moderadamente</i>	

	<i>disminuido</i>	<i>30 – 59</i>
4	<i>F.G. gravemente</i>	
	<i>disminuido</i>	<i>15 – 29</i>
5	<i>fallo renal</i>	<i>< 15 o diálisis</i>

7) ANALISIS ESTADISTICO

Las características basales de los participantes incluidos en el análisis fueron expresadas usando frecuencias para variables categóricas y media \pm desviación estándar para variables continuas. El género en (hombre/mujer); edad y todos los analitos de laboratorio como variables cuantitativas continuas, a excepción de la proteinuria que se expresa como: 0 (no contiene), +, ++, +++. Para comparación de medias se utilizó es test t-Student y para categóricas, chi cuadrado.

El valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. Se uso el programa estadístico INFOSTAT Profesional e INSTAT.

Calculo del tamaño muestral

Asumiendo un nivel de confianza deseado del 95% ($Z=1,96$), un error permitido del 3%, una proporción esperada del 5% y una potencia del 80%, se necesitan 203 sujetos como tamaño muestral mínimo.

8) RESULTADOS

En esta tabla se resumen las características demográficas y datos de laboratorio de la muestra.

TABLA 2

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y ANALITICAS DE LA MUESTRA

variables	hombres	mujeres	total de la muestra
n, %	259, 25	777, 75	1036, 100
Edad (años). media (DS)	49,9 ± 15,2	39,5 ± 17,1	42,1 ± 17,2
Glucemia, mg%. media (DS)	122,9 ± 54,1	104,8 ± 35,6	109,3 ± 41,7
Uremia, mg%. media (DS)	35,2 ± 14,1	27,5 ± 13,0	29,5 ± 13,7
Colesterol total, mg%. media (DS)	196,9 ± 44,2	199,6 ± 43,7	198,8 ± 43,9
Colesterol_HDL, mg%. media (DS)	48,6 ± 12,2	54,5 ± 13,7	52,8 ± 13,6
Colesterol_LDL, mg%. media(DS)	113,3 ± 40,5	115,6 ± 34,8	114,9 ± 36,4
Colesterol_noHDL, mg%. media(DS)	149,0 ± 46,2	147,2 ± 42,7	147,7 ± 43,8
Trigliceridos, mg%. media(DS)	192,6 ± 165,3	153,1 ± 107,9	165,3 ±129,5
Acido úrico, mg%. media(DS)	5,4 ± 1,7	3,8 ± 1,4	4,2 ± 1,6
Creatininemia, mg%. media(DS)	0,94 ± 0,22	0,72 ± 0,24	0,77 ± 0,25
Filtrado Glomerular (estimado), ml/min/1,73m ² . media (DS)	94,6 ± 22,2	106,0 ± 24	103,0 ± 24,1
Hemoglobina, gr%. media(DS)	13,6 ± 1,5	12,1 ± 1,4	12,5 ± 1,6
Proteinurias totales (n, %)	187, 65	491, 63	678 , 65,5
Proteinurias	169, 90,4	463, 94,3	632, 93,2

negativas (n, %)			
Proteinurias positivas (n, %)	18, 9,6	28, 5,7	46, 6,8
Proteinuria (+) (n,%)	17, 9,1	25, 5,1	42, 6,2
Proteinuria (++) (n,%)	1, 0,5	1, 0,2	2, 0,3
Proteinuria (+++) (n,%)	0, 0	2, 0,4	2, 0,3

Podemos observar que la edad media de la población es de 42 años y alrededor del 14% tiene más de 60.

En la siguiente tabla se muestra la distribución del filtrado glomerular según sexo y edades.

Tabla 3

DISTRIBUCIÓN DEL FGe DE ACUERDO AL SEXO Y EDAD

edad (años) / sexo	menor o igual a 20	21 a 40	41 a 60	más de 60
Hombres n=259 ml/min/1,73m ² media (DS)	135,9 ± 6,1 n=13	107,7 ± 20,9 n=51	94,4 ± 13,6 n=136	72,1 ± 18,5 n=59
Mujeres n= 777 ml/min/1,73m ² media (DS)	131,8 ± 10,2 n=128	118,8 ± 13,6 n=279	91,3 ± 16,8 n=279	74,2 ± 16,6 n=91

El índice de masculinidad fue de 0,33; raza blanca y residentes urbanos. Con respecto al FGe observamos que, como es de esperar, a medida que aumenta la edad disminuye su valor y la diferencia entre hombres y mujeres no es muy

marcada. Desde el punto de fisiopatológico, se considera que las personas que poseen un FG(e) ligeramente menor a 60 ml/min/1,73 m²(estadio 3) han perdido casi la mitad de las nefronas y es en este período donde puede comenzar el riesgo de una aceleración de la disminución de la función renal así como también comenzarían a expresarse consistentemente algunas comorbilidades (ECV, HTA, dislipemias). De aquí que la mayoría de los trabajos publicados mundialmente, estudian preferentemente la población por debajo de este umbral con el objetivo de establecer las pautas de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. En la siguiente tabla se muestra la distribución de la muestra según el valor de FGe.

TABLA 4.

VARIABLES DEMOGRAFICAS Y ANALITICAS SEGÚN FGe (<60 vs ≥60)

variables	FGe mayor o igual a 60	FGe menor a 60	p
n, %	983, 94,9	53, 5,1	
Edad, años. media (DS)	40,9 ± 16,6	64,5 ± 12,3	0,0001
Glucemia, mg%. media (DS)	108,1 ± 41,1	131,1 ± 41,6	0,0001
Uremia, mg%. media (DS)	27,8 ± 10,1	58,8 ± 28,1	0,0001
Colesterol total, mg%. media (DS)	198,7 ± 43,2	199,7 ± 53,0	0,83
Colesterol_HDL, mg%. media (DS)	53,1 ± 13,5	47,5 ± 14,1	0,01
Colesterol_LDL, mg%. media (DS)	114,6 ± 35,9	120,0 ± 45,1	0,83
Triglicéridos, mg%. media (DS)	163,7 ± 127,7	190,4 ± 155,1	0,04
Colesterol no-HDL, mg%. media (DS)	144,9 ± 42,2	159,1 ± 56,7	0,001
Relación colesterol	3,9 ± 1,2	4,6 ± 1,5	0,007

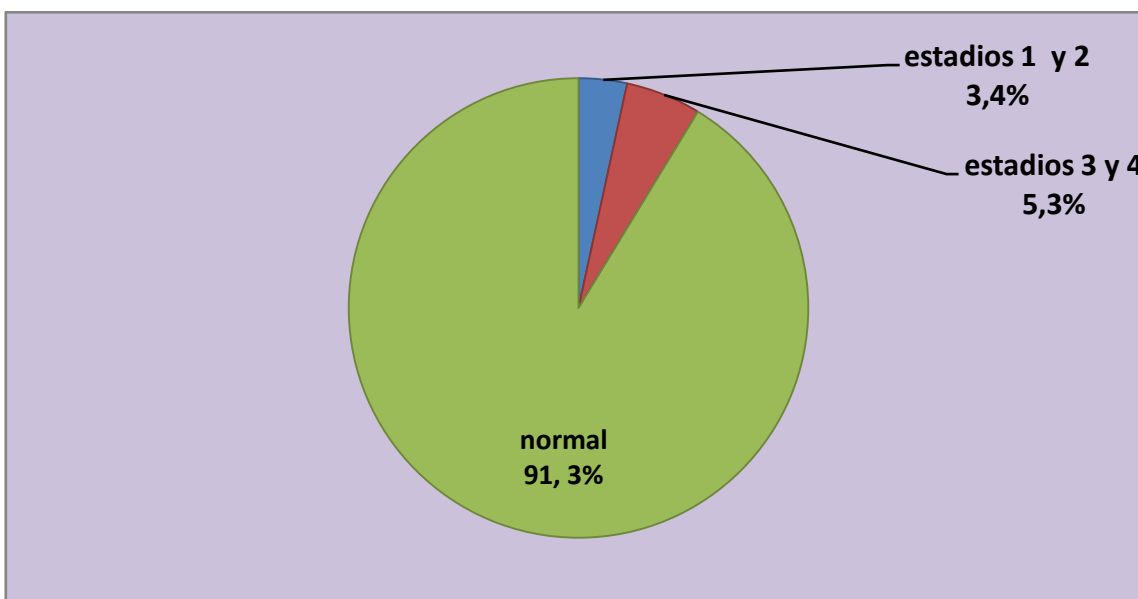
total/colesterol-HDL. media (DS)			
Acido úrico, mg. media (DS)	4,1 ± 1,5	6,2 ± 1,6	0,0001
Creatininemia, mg%. media (DS)	0,74 ± 0,15	1,42 ± 0,62	0,0001
FGe (ml/min/1,73m ²). media(DS)	105,9 ± 20,9	46,8 ± 11,9	0,0001
Hemoglobina, gr%. media(DS)	12,5 ± 1,5	12,8 ± 1,9	0,2
Proteinurias totales (n, %)	638, 65	40, 75,5	OR=0,60 IC 95% = 0,32 - 1,14 p = 0,14
Proteinurias negativas (n, %)	602, 94,4	29, 72,5	OR = 0,77 IC 95% = 0,47 – 1,25 p = 0,32
Proteinurias positivas (n, %)	36, 5,6	11, 27,5	OR = 4,87 IC 95% = 2,31 – 10,30 P = 0,0002

Analizando la tabla anterior vemos que un 5,1% presentó un FGe inferior 60 ml/min/1,73m² lo que corresponde a los estadios 3 y 4, no observándose sujetos en el estadio 5. Los que tenían un FGe menor a 60 min/1,73m² eran de mayor edad que la del otro grupo. Los niveles de glucemia, uremia, acido úrico y creatininemia presentaron valores más altos estadísticamente significativos en el grupo con FGe disminuido, no así los de hemoglobina.

Con respecto a los lípidos, el colesterol total y el colesterol-LDL estuvieron ligeramente más elevado en el grupo con FGe más bajo, aunque sin significancia estadística. Los triglicéridos estuvieron aumentados al igual que la relación colesterol total/colesterol-HDL y el colesterol-noHDL, todos con significancia estadística. El colesterol-HDL presentó también valores más bajos en el grupo con FGe disminuido. La proteinuria, fue determinada en un 65 y 75,5% de los pacientes en el grupo de mayor y menor FGe, respectivamente. Del total de las muestras a las cuales se le realizó la determinación de proteínas, el 7% fueron positivas. Se encontró una mayor cantidad de proteinurias negativas en el grupo de mayor filtrado glomerular que en el de menor filtración. Lo contrario se vio en las proteinurias positivas ya que alcanzo al 27,5% en el grupo con daño renal contra el 5,6% en el otro grupo. La presencia de proteinuria fue significativamente mayor en el grupo con FGe menor como lo muestra el OR: 4,87 (IC: 95%, 2,31-10,30, $p < 0,0002$), lo que nos indica que es casi cinco veces más probable encontrar proteinuria en el grupo de menor filtrado glomerular que en el mayor o igual a 60 ml/min/1,73m². Con respecto a la cantidad excretada, se registraron valores de ++ y hasta +++ en el grupo de menos de 60, no así en el grupo de FGe igual o mayor a 60 ml/min/1,73 m². El grado de proteinuria entre los dos grupos de pacientes fue comparado con análisis de tabla de contingencia con el estadístico X². Se observa una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de proteínas en orina y el FG menor a 60 ml/min/1,73 m² ($p < 0,0009$) como también una tendencia estadísticamente significativa con el grado de proteinuria ($p < 0,0005$). Se observo también que un 3,4% de los pacientes en los estadios I y II tenían proteinuria lo que de acuerdo a la clasificación anterior sería considerados pacientes con daño renal, totalizando un 8,5% del total de la muestra. En la siguiente figura se observa la distribución de la muestra según los estadios de la ERC.

Figura 1

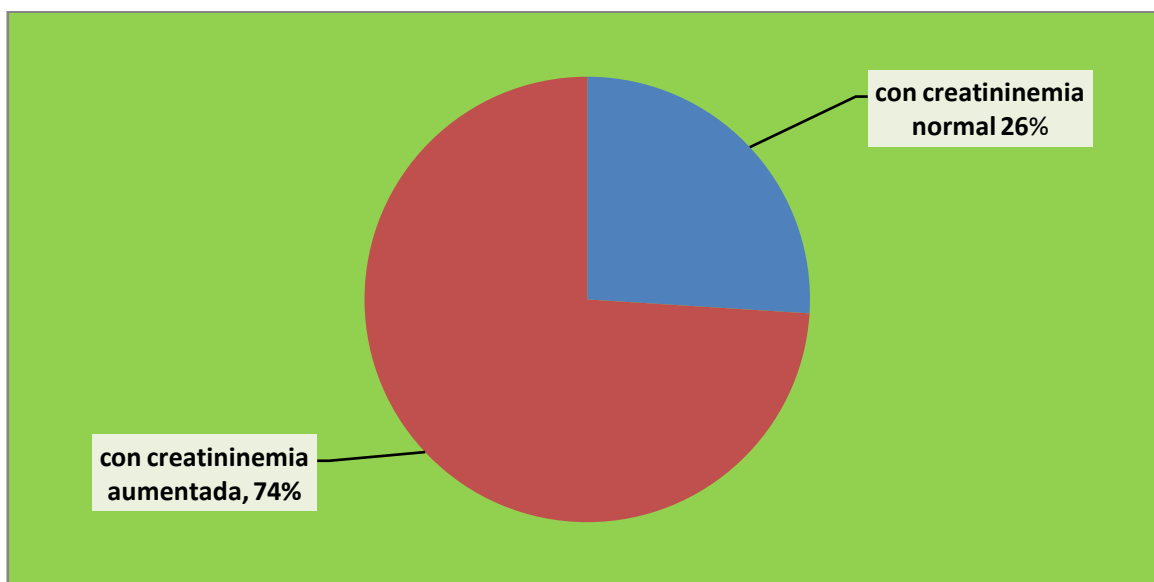
DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN ESTADIOS DE LA ERC



Una cuestión a considerar cuando se evalúa la función renal es que la medida de la creatinemia aislada no refleja fielmente el funcionalismo renal. De aquí que la aplicación de fórmulas matemáticas, utilizando el valor de creatinina sanguínea, más los datos demográficos de los pacientes, edad y género, nos permite medir con mayor precisión y exactitud la función renal. En este estudio sobre un total de 53 pacientes con FGe menor a 60 ml/min/1,73 m², 14 tenían valores de creatinemia dentro de los límites normales, menor a 1,10 mg% para la mujer y menos a 1,30 mg % para el hombre. Definiendo como “*insuficiencia renal oculta*” la presencia de filtrado glomerular menor a 60 ml/min/1,73m² con valores de creatinemia dentro del rango de referencia, en este estudio el 26% presentaban esta característica lo que refleja que una importante cantidad de pacientes con falla renal pueden no ser detectados realizando solamente una determinación creatinina plasmática (Figura 2).

Figura 2

DISTRIBUCIÓN DE SUJETOS CON FGe<60 ml/min/1,73 m², SEGÚN VALOR DE CREATININA.



9) DISCUSIÓN

En este estudio se pretende conocer la prevalencia de la ERC en una muestra de la población proveniente de los centros de atención primaria distribuidos en nuestra ciudad. La identificación temprana de la ERC en atención primaria es importante ya que permitiría mejorar el manejo del riesgo cardiovascular, evaluar la prescripción de la medicación que afecta la función renal y facilitar la derivación al especialista para mejorar tanto el cuidado renal como general a largo tiempo.¹⁸

La prevalencia fue del 8,5% la cual se asemeja a la media encontrada (7,2%) en una revisión sistemática de 26 estudios epidemiológicos en todo el mundo.⁴⁷ En estudios realizados en población general, la prevalencia de los estadios III-V fue 4,7% en EE.UU¹⁷ y 4,9% en Inglaterra.¹⁸

En España, según la Sociedad Española de Nefrología, la prevalencia de FGe < a 60 ml/min/1,73m² en población general fue 5,1%.⁴⁸ Duncan y col. en Canadá, encontraron que el 13,9% de los pacientes que tenían creatininemia normal con un FGe menor a 50 ml/min/1,73 m² calculado por medio de la formula de Cockcroft-Gault.⁴⁹⁻⁵²

Un punto importante a analizar es la posible relación entre la disminución de la función renal y el aumento de la enfermedad cardiovascular (ECV). La ECV es la más común de las ECNT, presentándose en el 30% de todas las muertes en el mundo y en el 10% de pérdida de vida saludable.⁵³⁻⁵⁶ Factores de riesgo convencionales para ECV prematura establecidos incluyen fumar tabaco, inactividad física, obesidad, diabetes, hipertensión, dislipemia, edad y género masculino.^{57,58} Aunque la mortalidad por ECV está disminuyendo en la población general en los países desarrollados, tal descenso no se ha visto en los países en vías de desarrollo o de poca población.^{59,60} La ECV por sí misma es el factor de riesgo más importante para la enfermedad renal crónica y está asociada a un incremento sustancial de la incidencia de esta alteración, por ejemplo un 33% de los pacientes con infarto agudo de miocardio y un 46% con falla cardíaca congestiva presentan cierto grado de lesión renal.⁶¹ Uno de los trabajos más importantes en este tema es el de Go y colaboradores donde se demuestra que la filtración glomerular por debajo de 60 ml/min/1,73m² puede predecir independientemente el riesgo de muerte y eventos cardiovasculares en personas con y sin ECV previa y en aquellos sometidos a revascularización coronaria y de arterias periféricas.⁶² Otro estudio realizado sobre 28000 pacientes con FGe menor a 90 ml/min/1,73 m², seguidos por cinco años, hasta su muerte o su admisión a un servicio de diálisis, demostró que, al final del tiempo establecido, solo 3,1% de los pacientes con estadio 2 a 4 progresaron a TRR, mientras que el 24,9% fallecieron. La prevalencia de comorbilidades como anemia, diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva e hiperlipidemia, serían las causantes de la mortalidad en este tipo de población.⁶³

La velocidad de filtración exacta debajo de la cual el riesgo cardiovascular comienza a incrementarse, no está aún establecido ya que la mayoría de los trabajos comparan estadios de función renal muy amplios (p.ej. FGe mayor a 60, versus entre 60 y 30, versus menor a 30 ml/min/1,73m²) aunque la mayoría de ellos están enfocados en los grados más severos de disfunción renal, en grupos muy selectos o un tiempo de seguimiento muy corto.⁶⁴⁻⁶⁶ Van Biesen y col. estudiaron alrededor de 8000 pacientes no seleccionados, representativos de la población adulta de Bélgica, con un seguimiento a 10 años. Se compararon grupos en base a cuartiles con el objeto de demostrar la posible relación entre esta alteración y la morbimortalidad cardiovascular como también el valor de corte (cut-off) del filtrado glomerular a partir del cual aumentaba el riesgo cardiovascular. Se concluyó que el filtrado glomerular aún a niveles muy cercanos a lo normal (menor a 90 ml/min/1,73m²) estuvo asociado a un incremento del riesgo por muerte cardiovascular.⁶⁷ En un meta-análisis de datos de 24 estudios, Vanholder y col. predijeron un cut-off de 75 ml/min/1,73m² para el aumento en el riesgo cardiovascular.⁶⁸ Shlipak y col. analizaron la mortalidad cardiovascular en pacientes añosos con valor de FGe menor a 60 ml/min/1,73m² usando cystatina C (un marcador de función renal) encontrando un incremento de la mortalidad de casi cuatro veces en los pacientes con incremento en este analito.⁶⁹ Es por lo tanto aconsejable poner énfasis en las posibles complicaciones cardiovasculares en los pacientes con ERC en estadio II-IV y considerar a esta condición factor de RCV. El estudio Hoorn, poblacional, prospectivo con seguimiento a 10 años, incluyendo pacientes entre 50 y 75 años, demostró que la pérdida de la función renal leve a moderada está asociada fuertemente a un incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular.⁷⁰ Un estudio de corte, poblacional realizado en Irán en una muestra de más de 10.000 participantes y edad superior a 20 años, estimó la prevalencia en 18,9% utilizando la ecuación MDRD y encontró que la edad, género femenino, índice de masa corporal, diámetro de cintura aumentado, hipertensión y dislipemia son factores asociados a la ERC.⁷¹

En presente estudio podemos observar que el colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos fueron superior en los pacientes con FGe menor a 60 ml/min/1,73m², aunque no significativamente. Sin embargo el colesterol-HDL fue significativamente inferior. El uso del colesterol-noHDL (diferencia entre el colesterol total y el colesterol-HDL) incluye todo el colesterol presente en diversas partículas lipoproteicas [VLDL, IDL, LDL, lipoproteína (a) y lipoproteínas ricas en triglicéridos (TGRLPs)] las cuales pueden ser consideradas potencialmente aterogénicas. Es decir, este índice mide indirectamente todo el colesterol aterogénico relacionado a este proceso. Los niveles elevados de colesterol-LDL han sido consistentemente asociados con un incremento en el riesgo de desarrollo y muerte debido a ECV.⁷²⁻⁷⁵ Sin embargo actualmente se postula que la medida del colesterol-noHDL refleja mejor todas las lipoproteínas aterogénicas que el colesterol-LDL, por lo tanto algunos autores han aconsejado el uso del colesterol-noHDL como nuevo marcador de RCV e incluso como objetivo terapéutico.⁷⁶⁻⁷⁹ En este estudio vemos que los pacientes con un FGe por debajo de 60 ml/min/1,73m², poseen un colesterol-noHDL significativamente superior al otro grupo, lo que nos indicaría un aumento del RCV. Igualmente, la medida del colesterol total/colesterol-HDL es superior en el grupo de menor FGe, afirmando la conclusión anterior. Si consideramos que por debajo de un FGe de 75 ml/min/1,73m² existe asociación con RCV, según dijimos anteriormente, en este trabajo el 10% de los pacientes (cuyos valores de FGe están comprendidos entre 60 y menos de 75) tendrían que ser estudiados a tal fin.

El aumento del ácido úrico en sangre ha sido considerado desde hace algunos años como un probable marcador de ECV. Numerosos estudios epidemiológicos recientes han evaluado la asociación entre el ácido úrico y la prevalencia de enfermedad renal progresiva. En la mayoría de ellos se encontró un riesgo incrementado de desarrollar ERC cuando los niveles de uricemia superaban los normales.^{80, 81} Ocho de doce estudios, sugieren un rol independiente del ácido úrico en la enfermedad renal.⁸² Weiner y colaboradores trabajando sobre una muestra compuesta por los

participantes de dos estudios, el ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) y el CHS (Cardiovascular Health Study), demostraron que por cada 1 mg/dl por sobre el valor de base de la muestra (5,9 mg/dl), se incrementaba el riesgo de enfermedad renal incidente entre el 7 y el 11%.⁸³ El análisis del US Renal Data System (USRDS), evaluó 177.570 pacientes durante un periodo de 25 años. La muestra fue dividida en cuartiles y los que se encontraban en el cuartilo más alto tuvieron un RR de 2,14 para enfermedad renal crónica, el cual solo fue excedido por la proteinuria y la obesidad severa.⁸⁴ Obermayr y colaboradores evaluaron 21.457 sujetos en el Vienna Health Screening Project, encontrando que un incremento en el ácido úrico de 7 a 9 mg/dl se asociaba a un descenso de la función renal con un odds ratio (OR) de 1,69 y de casi tres veces cuando los valores superaban los 9 mg/dl.⁸¹ Un efecto importante de ácido úrico sobre la función renal fue vista en el Okinawa Health Study.⁸⁰ En este estudio, sobre 6403 sujetos, demostró que un ácido úrico superior a 8 mg/dl fue asociado con incremento de 3 veces en hombres y más de 10 veces en mujeres en desarrollar enfermedad renal.⁸⁵ Otro estudio realizado en Jerusalén, demostró que la incidencia de muerte cardiovascular y falla renal crónica se encontraba elevada en sujetos con hiperuricemia (hombres mayor a 6,5 mg/ y mujeres mayor a 5,6 mg/dl), los cuales se encontraban en el quintilo superior. También se pudo comprobar en este estudio que el RR fue de 1,36, 2,14 y 2,87 para mortalidad, ERC e IRA.⁸⁶ Otros estudios más pequeños muestran variados grados de asociación entre ácido úrico y riesgo de enfermedad renal.⁸⁷⁻⁸⁹ Sin embargo algunos estudios no encuentran asociación. Sturm y colaboradores evaluaron 227 adultos, con edad comprendida entre 18 y 65 años con enfermedad renal no diabética en el Mild to Moderate Kidney Disease Study (MMKD) encontrando que al ácido úrico se correlaciona con la enfermedad renal progresiva solo en el análisis inicial pero no cuando se ajusta a la función renal basal y la presencia de proteinuria. El inconveniente de este estudio fue el bajo tamaño muestral, solo 227 sujetos.⁹⁰ En el CHS, se estudiaron 5.808 sujetos encontrándose que los quintiles más altos de ácido úrico se correlacionaban estrechamente con la prevalencia de la enfermedad renal pero no con la incidencia. Hubo también una correlación débil

significativamente estadística entre los niveles elevados de uricemia y la progresión de enfermedad renal.⁹¹ En Taiwan, See y colaboradores estudiaron 28.745 sujetos adultos con edades entre 20 y 49 años sometidos a screening de rutina, encontrando una asociación independiente débil entre los niveles sanguíneos de ácido úrico y la incidencia, pero se asoció fuertemente con el síndrome metabólico y la obesidad.⁹² Otro estudio estableció, sobre 3.003 pacientes, que en los estadios 3-5, la hiperuricemia es un factor de riesgo para mortalidad por cualquier causa y para eventos cardiovasculares pero no para terapia renal de reemplazo (TRR) y progresión rápida.⁹³ Hay pocos trabajos que evalúan la eficacia del descenso de los niveles de ácido úrico en sangre sobre la reducción de la progresión de la ERC. Kanbay y colaboradores trataron 48 pacientes hiperuricémicos los cuales tenían una función renal normal. Después de 3 meses de alopurinol 300 mg/día, el nivel de ácido úrico descendió de 8 mg/dl al inicio del tratamiento a 5,5 mg/dl al final del mismo, mientras que FGe se incrementó de 79 a 92 ml/min/1,73m².⁹⁴ Otro estudio realizado sobre 54 pacientes en estadio II-IV y ácido úrico mayor a 7,6 mg/dl a los cuales se les administró alopurinol por 12 meses, demostró un retardo en la caída de FGe, comparada con el grupo control.⁹⁵ Un efecto no deseado del tratamiento con esta droga es que algunos pacientes con ERC poseen una sensibilidad aumentada, lo que limita su administración en este tipo de pacientes.⁹⁶ Podemos decir que el ácido úrico es un marcador de ERC ya que es principalmente eliminado por vía renal y aumenta cuando se produce un descenso de esta función. Hay suficiente evidencia para suponer que puede ser considerado un importante mediador en el inicio y el desarrollo de la ERC como así también contribuir al desarrollo de la ECV. La hiperuricemia asintomática sería un factor de riesgo para ERC y ECV.⁹⁷ Sin embargo Feig y colaboradores, en una excelente revisión postulan que, si bien hay trabajos que afirman una relación estrecha entre RCV e hiperuricemia, no habría datos suficientes para tratar la hiperuricemia asintomática.⁹⁸ En este trabajo observamos que los niveles de uricemia son estadísticamente más altos en el grupo de menor comparado con el de mayor FGe lo que supondría un riesgo aumentado de ECV en aquel grupo.

Con respecto a la presencia de proteínas en orina podemos decir que se asocia con daño y riesgo de desarrollar enfermedad renal. Es considerada un fuerte predictor independiente para ERCT en screening poblacionales, aun con pequeños incrementos. Por lo tanto la proteinuria asintomática debería evaluarse en la población general con el objeto de detectar anticipadamente un posible daño.⁹⁹ Ligeros grados de proteinuria tales como trazas o 1+ (medidos con tiras reactivas), pueden ser predictores significativos de ERC. La proteinuria es también un predictor de mortalidad por todas las causas^{100,101} y a mayor grado de proteinuria (++ o +++), aumentaría la probabilidad de muerte antes de llegar a ERCT.¹⁰² En el año 2002, en Washington, se llevo a cabo una conferencia en la cual se abordó, entre otros, el tema de la proteinuria o albuminuria y su posible relación con el daño renal. Quedo establecido que, según los estudios presentados, habría una fuerte relación entre el nivel de proteinuria o albuminuria, el progreso de la ERC y los eventos fatales cardiovasculares.^{103, 104}

El incremento de la excreción de proteínas en orina es un predictor probado de progresión de ERC¹⁰⁵ y puede reflejar tanto daño glomerular como tubular. El análisis de los datos de Nord-Tröndelag Health Study encontró que la combinación entre microalbuminuria y FGe mejoran la capacidad para predecir el progreso hacia la ERCT.¹⁰⁶ Sin embargo, la proteinuria como marcador de daño de órgano tiene limitaciones ya que aquella depende de la etiología de la enfermedad y los mecanismos fisiopatológicos asociados responsable de su excreción en cada caso. A pesar de esto, podemos decir que la presencia de proteínas en orina hace sospechar fuertemente un posible daño renal, más aún, la presencia de proteinuria por si misma puede causar futuro daño renal.¹⁰⁷ De acuerdo al registro de datos laboratorio de la Provincia de Alberta (Canadá), para un nivel particular de FGe, el incremento de la proteinuria estuvo asociado al riesgo de progresión de la ERC, infarto de miocardio y mortalidad.¹⁰⁸ La excreción de proteínas en orina es considerada una consecuencia del daño renal y la severidad de la enfermedad es estimada por el grado de proteínas excretadas. Inversamente, Remuzzi y Bertani¹⁰⁹ proponen que la proteinuria podría ser causa de daño

renal. Estos autores, basado en modelos experimentales de daño renal demuestran que, como consecuencia de la pérdida de propiedades secundario a una disminución de la selectividad de la barrera glomerular, se incrementa el pasaje de proteínas, las cuales ponen en marcha una cascada de eventos físicos, químicos e inmunológicos que conducen finalmente a la glomeroesclerosis. Por otra parte, el éxito de una terapia enfocada hacia el daño renal, se evalúa por el descenso de los niveles de proteinuria¹¹⁰ y este descenso ha sido asociado con protección renal a largo tiempo.¹¹¹ En la actualidad se considera que hay suficiente evidencia para afirmar que los cambios en la proteinuria reflejan un progreso o freno en la enfermedad renal relacionado con una mala o buena respuesta terapéutica.¹¹² La investigación de proteínas en orina ha tomado en los últimos diez años un sentido más amplio. La Hipótesis de Steno considera a la proteinuria como un marcador de daño no solo renal sino de los vasos sanguíneos de todo el organismo. Más aún, aquí se propone que la abuminuria reflejaría un proceso vascular generalizado el cual afectaría, en forma simultánea, el glomérulo, la retina y la intima de los vasos.¹¹³ Romundstad y colaboradores realizaron un trabajo de seguimiento de más de 2000 sujetos aparentemente sanos (no diabéticos, no hipertensos, no hipertensos tratados y sin enfermedad cardiovascular) por más de 4 años y demostraron asociación positiva entre los niveles de albuminuria y mortalidad por todas las causas.¹¹⁴

10) RIÑÓN Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La función renal puede ser considerada un predictor independiente de mortalidad cardiovascular por cualquier causa, un marcador de riesgo cardiovascular y un nuevo objetivo terapéutico.¹¹⁵⁻¹¹⁸

Tanto la reducción de la filtración glomerular como el incremento de la excreción de albúmina en orina son considerados marcadores de pérdida de función renal y enfermedad cardiovascular. Estos marcadores indican riesgo más allá de los factores de riesgo convencionales. Tanto la disminución de la filtración glomerular como la presencia de microalbuminuria son importantes

en la población general y por lo tanto las intervenciones terapéuticas para preservar la función renal y cardiovascular usando IECA o su asociación con algún otro fármaco (ARA II) son altamente efectivos particularmente en aquellos pacientes que ya poseen una reducción de su filtrado glomerular. Los factores de riesgo cardiovasculares clásicos se basan en la edad, género, presión sanguínea, niveles de colesterolemia, hábito de fumar tabaco, peso corporal y diabetes tipo II. La combinación de alguno de estos factores nos permite clasificar el RCV de acuerdo al Calculador de Riesgo Cardiovascular ¹¹⁹ lo que justifica iniciar una estrategia terapéutica. Estas acciones tiene por objetivo reducir los factores modificables y en consecuencia, disminuir el RCV y renal. Sin duda que hay una interesante superposición en este aspecto entre el riñón y el corazón. El descenso de la TA tiene un marcado efecto sobre la prevención de un futuro daño de órgano tanto en lo que respecta a riñón como al corazón. Recientemente se ha demostrado que un descenso del nivel de colesterol sanguíneo puede enlentecer el futuro desarrollo de complicaciones renales y cardiovasculares. Con respecto a la diabetes el control metabólico ha sido un gran paso en la prevención de los efectos negativos sobre distintos órganos. La reducción en el tabaquismo y en el peso corporal ha sido asociada con protección cardiovascular y renal. A pesar de tener un perfil de riesgo y una terapia adecuada, algunos pacientes progresan hacia ERCT o muestran morbimortalidad cardiovascular a pesar de un óptimo tratamiento. Además de los parámetros que reflejan inflamación en general (por ejemplo Proteína C Reactiva), los niveles de filtrado glomerular y de pérdida de albúmina por orina (microalbuminuria) parecen ser potentes marcadores de progreso de ECV y renal. ¹²⁰

En el año 2012, se creó en España el Observatorio Social de Salud Cardiorenal, (OSSCAR) una plataforma de investigación y divulgación social, cuyo objetivo es crear conciencia sobre la salud cardiorenal, tanto en la población general como en personas que viven con ERC en cualquiera de sus estadios y así potenciar la prevención y el tratamiento de la ERC desde sus estadios más tempranos. Esta organización nace como una iniciativa de expertos independientes y cuenta con el apoyo de sociedades científicas,

profesionales y asociaciones de pacientes, así como compañías privadas. El OSSCAR desarrolla un conjunto de actividades de investigación social, educación y comunicación dirigida a diferentes sectores de la sociedad (pacientes, familiares, población general, personal sanitario) con la finalidad de mejorar el grado de conocimiento relacionado con la salud cardiorenal.¹²¹

11) FILTRACION RENAL COMO MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Varios estudios poblacionales demuestran que tanto la pérdida de la función renal no reconocida a tiempo como la ERC son relativamente comunes. La prevalencia estimada de ERC, definida como un FGe menor a 60 ml /min/1,73 /m²), es 6,3% en Estados Unidos pero cuando se agrega microalbuminuria y/o proteinuria, la prevalencia estimada es aun más alta, 11%.^{15/16} En Groningen, (Holanda), se realizó un estudio en población general y encontraron que el valor normal del FGe estaba frecuentemente disminuido. Clasificando la ERC con los mismos criterios anteriores se encontró una prevalencia del 8 y 12% respectivamente.¹²² También encontramos valores disminuidos de FGe en pacientes con falla cardíaca¹²³, post infarto miocárdico (Captopril and Thrombolysis Study trial)¹²⁴, con alto riesgo de ECV [Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)]¹²⁵ y aun en población general [Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease (PREVEND)].¹²⁶ En resumen, una reducción leve de FGe (entre 60-80 ml/min/1,73m²) estuvo asociado con un incremento en el RCV. En todos los estudios mencionados se utilizó el dosaje de creatinina plasmática (además de otros datos) para la evaluación de la función renal. Desde hace poco tiempo se ha comenzado a usar el dosaje de cystatina C como marcador de funcionalismo renal. Esta sustancia tendría la ventaja de aumentar sus niveles sanguíneos más precozmente en presencia de daño renal leve que la creatinemia, no sufriría secreción ni absorción tubular como tampoco unión a proteínas plasmáticas. Sin embargo posee algunas desventajas como su elevado costo y la falta de estudios epidemiológicos importantes que demuestren una ventajosa relación costo/beneficio respecto de la creatinina.¹²⁷ Combinando los datos epidemiológicos de la función renal en la población general y el RCV de la población con riesgo, se podría considerar a la función renal como un

marcador de enfermedad cardiovascular. Por lo tanto sería necesario implementar medidas terapéuticas para proteger la función cardiovascular en presencia de ERC como el cambio del estilo de vida, disminuir la ingesta de sal, evitar el sobrepeso y la obesidad y el abandonar el tabaquismo acompañado de un estricto control de la presión arterial. Datos demuestran que, la intervención del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), brindaría protección renal y cardiovascular recomendándose valores de tensión arterial de 125/75 mmHg, lo cual necesita de la administración de drogas.^{128/129} Hillege y colaboradores ¹²⁴ demostraron que la inhibición del sistema RAA protege el sistema cardiovascular en situaciones de post infarto siendo mayor en los de FGe más bajo. Mann y colaboradores encontraron resultados similares.¹³⁰ El uso de IECA o ARA II mejora la función renal en pacientes hipertensos al igual que en aquellos con nefroesclerosis.^{131/132} El doble bloqueo del SRAA combinando un IECA y un ARA II en la hipertensión esencial no son totalmente concluyentes a pesar de que se ha demostrado su eficacia en enfermedad renal primaria acompañada de proteinuria.¹³³ La presencia de ERC, manifestada como albuminuria y/o reducción del filtrado glomerular es un factor independiente de riesgo cardiovascular particularmente en poblaciones de alto riesgo. De acuerdo a las recomendaciones de la National Kidney Foundation (NKF), los pacientes con ERC deberían ser considerados como grupo de alto riesgo para eventos cardiovasculares. ¹³⁴ El Joint National Committee (JNC-7) incluye a la ERC como un componente obligatorio de la ECV justificando valores más bajos de presión arterial y tratamiento con agentes antihipertensivos específicos. La American Heart Association (AHA) sugiere que la evaluación rutinaria de los pacientes con ECV o aquellos con alto riesgo deberían incluir la determinación de la relación albúmina/creatinina o proteína/creatinina y la estimación de la VFG por medio de la creatinina sérica y ecuaciones de predicción.¹³⁵ Por último, la NKF Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF-K/DOQI) publicó una guía práctica sobre el manejo de las dislipemias, recomendando que todos los paciente con ERC deberían tener valores de colesterol-LDL más bajos que la población normal. ¹³⁶

12) ALBUMINURIA COMO MARCADOR DE DAÑO DE ORGANNO

Hay evidencia de que la presencia de albúmina en orina es un buen marcador de recidiva de enfermedad renal, independientemente de la presencia de otros marcadores de riesgo cardiovascular.¹³⁷ Iseki y colaboradores demostraron en su trabajo de seguimiento que la albuminuria estaba más aumentada en los pacientes que presentaban ERCT.⁹⁹ En un trabajo reciente, Hillege y colaboradores observaron que aún a valores ligeramente incrementados, la albúmina estaría asociada a un incremento de la pérdida de función renal.¹³⁸ Por otro lado, la albuminuria se ha relacionado a ECV. En el estudio Framingham, realizado sobre población general, se demostró que la albuminuria elevada se asociaba con elevado riesgo de ECV.¹⁰² Tres estudio importantes, Nord-Trøndelag Hæltth (HUNT) study, el PREVEND study y el Danish Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases (MONICA) asociaron el RCV a ligeros incrementos de los niveles de excreción de albúmina.^{114/138/139} Hillage y colaboradores demostraron que la asociación entre albuminuria y RCV es continua, incluso a valores normales.¹³⁸ También en la población hipertensa se encontró una relación similar, como lo demuestra el estudio MONICA, el HOPE y el Losartan Intervención For End Point Reduction in Hypertension (LIFE).¹⁴⁰⁻¹⁴² En la diabetes nuevamente se encuentra amplia evidencia de la albuminuria como predictor de riesgo cardiovascular, un hecho demostrado hace varios años por Mogensen.¹⁴³ En el año 2012 se publicó un consenso sobre la “Implicancia de la Proteinuria en el Diagnostico y Seguimiento de la Enfermedad Renal Crónica”. Dicho documento fue elaborado por la Sociedad Argentina de Nefrología, la Fundación Bioquímica Argentina, la Asociación Bioquímica Argentina y la Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina, cuyos objetivos específicos fueron:

1) definir los ámbitos clínicos y bioquímicos y las diferente poblaciones en los que las pérdidas de proteínas totales en orina o de albúmina urinaria deben ser valoradas.

2) proporcionar las recomendaciones para la detección y monitorización de la proteinuria como marcador de la presencia de ERC tanto en niños como en adultos.

3) Definir las indicaciones de determinación de albúmina, proteinuria y de los cocientes albúmina/creatinina y proteína/creatinina urinaria en el tamisaje, diagnóstico y control de la evolución de la ERC.

4) Definir el tipo de muestras de orina a utilizar para las determinaciones, la conservación de las mismas, los métodos bioquímicos y las unidades a utilizar para expresar los resultados.

Entre otras consideraciones, enfatiza en que para tener una información pronóstica esencial, principalmente de los primeros estadios (1 y 2) es necesario un marcador de daño estructural renal, que en este caso sería la proteinuria o la albuminuria.

Por lo tanto ya no solo es necesario establecer el valor de Filtrado Glomerular sino asociar a éste, el nivel de proteinuria y/o albuminuria.¹⁴⁴ Podemos concluir que la presencia de albúmina en orina es un muy buen marcador de RCV y de riesgo renal, tanto en pacientes con enfermedad renal preexistente como en población normal.

13) REDUCCION DE LA ALBUMINURIA COMO MEDIDA DE PROTECCIÓN RENAL Y CARDIOVASCULAR

Los pacientes con ERC presentan un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares y viceversa, los pacientes cardiopatas tienen una mayor incidencia de ERC y su progresión es más rápida.⁶² La situación de ambos órganos en que se potencian sus efectos deletéreos de forma que el daño renal y el miocardio progresan en forma acelerada y retroalimentándose recibe el nombre de “síndrome cardiorenal”. Se ha avanzado bastante en la interpretación de la vinculación cardiorenal y de la sinergia en el aumento del riesgo de la ERC y la enfermedad cardiovascular.

Sin embargo poco se sabe del funcionamiento intrínseco de esta comunicación cuyos mecanismos fisiopatológicos son algo más que bajo gasto cardíaco e hipoperfusión renal. Puede tratarse de una asociación por la coexistencia de factores de riesgo cardiovascular con la ERC o por un efecto directo del daño cardíaco sobre el daño renal o viceversa.¹⁴⁵ Sin embargo, la hipótesis más probable es que exista un nexo fisiopatológico común entre ambos: el daño endotelial.¹⁴⁶ Para explicar esta relación se han implicado tres tipos de factores:

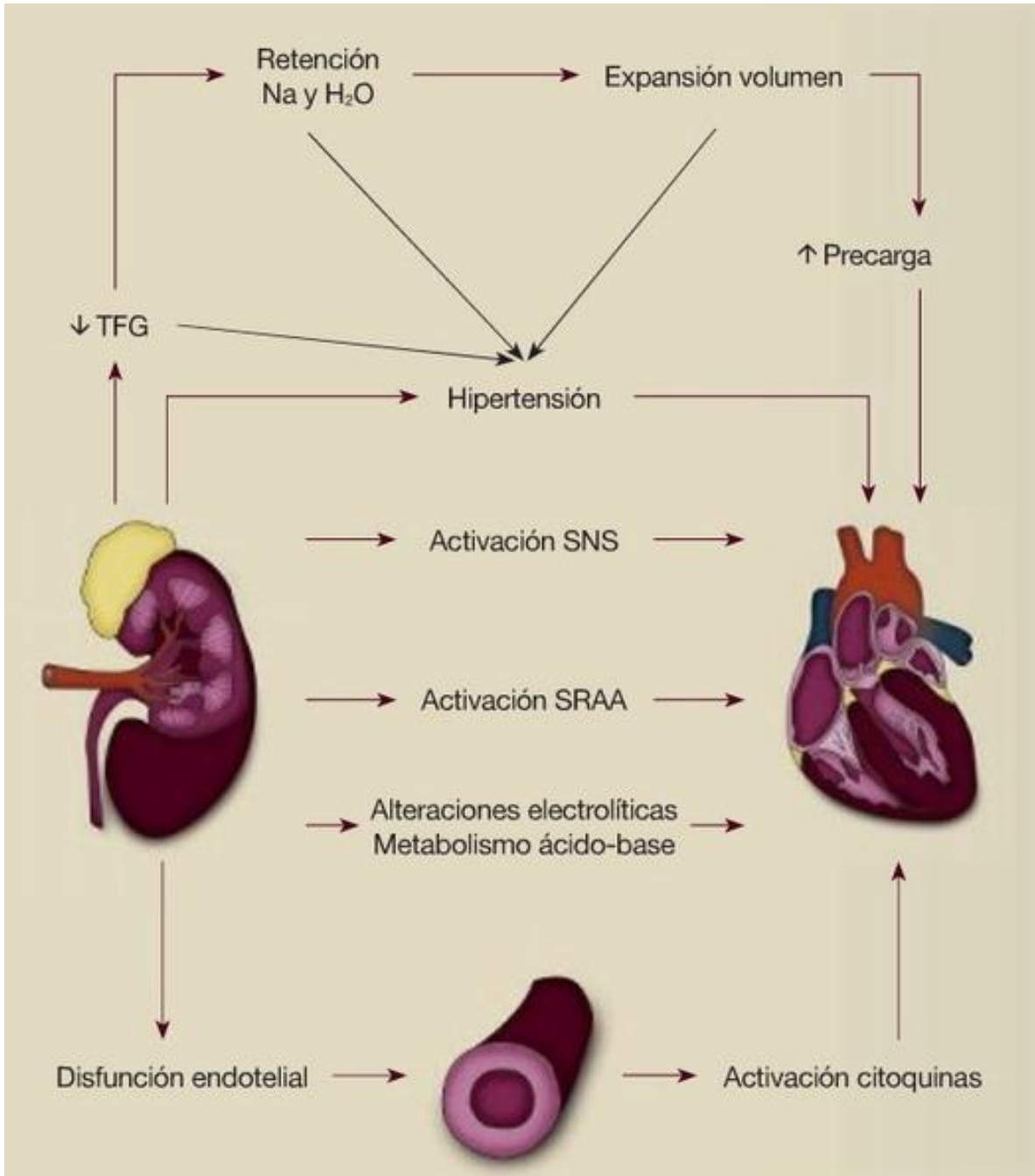
1) Mecanismos de regulación local como la fibrosis lo que implicaría la participación del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el exceso de dimetilarginina asimétrica lo que produce una disminución del óxido nítrico (ON), el estrés oxidativo, el daño endotelial directo, la microinflamación o la disminución de las células residentes encargadas de la regeneración endotelial.

2) Mecanismos de regulación sistémica como la estimulación simpática, la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA), los efectos profibróticos y procalcificantes de la hormona paratiroidea (PTH), los péptidos natriuréticos o la proteína C reactiva.

3) Sobrecarga de presión por la rigidez arterial y la HTA, y la sobrecarga de volumen (anemia, retención hídrica) como causa de hipertrofia ventricular izquierda (HVI).¹⁴⁷

Figura 3

INTERRELACION ENTRE ENDOTELIO, RIÑÓN Y CORAZON



Se conoce que el uso de IECA y de ARA II además de sus efectos antihipertensores, poseen una acción aditiva antialbuminúrica, lo que explicaría cierta protección cardiorenal.¹⁴⁸⁻¹⁵³ Estudios como IRMA 2 ¹⁵⁴, REIN ¹⁵⁵, IDNT ¹⁵⁶ y RENAAL ¹⁵⁷ demuestran este beneficio a nivel renal, mientras que estudios como HOPE ¹⁵⁸ y LIFE ^{159/160} lo demuestran para ECV. De aquí que se podría usar los niveles de albuminuria y la reducción de su nivel como marcador de efectividad terapéutica lo que ha sido demostrado en varios trabajos. El hecho de producir modificaciones en el sistema RAA produce efectos beneficiosos que están relacionados con el descenso de la tensión arterial y de los niveles de angiotensina II propiamente dicha. Sin embargo, tanto los IECA como los ARA II comparten un efecto antialbuminúrico más allá de sus efectos antihipertensivos. Ya que la albuminuria ha sido asociada con RCV y riesgo renal, se podría suponer que los efectos sobre la proteinuria y/o albuminuria explicarían, al menos en parte, la protección de órgano y que su reducción podría usarse como marcador de eficacia terapéutica. La reducción de la abuminuria ha sido claramente identificada como predictor de daño renal a largo tiempo. Recientemente, de Zeeuw y colaboradores mostraron, en el estudio RENAAL, que el efecto antialbuminúrico al comienzo del tratamiento estaba marcadamente asociado a la protección renal.¹⁶¹ También, el efecto aditivo del losartan (ARA II) podría explicarse casi totalmente por su efecto antiproteinúrico, tanto a nivel renal como cardiovascular.¹⁶² Irie y colaboradores realizaron un estudio en población japonesa a 10 años de seguimiento concluyendo que los individuos con proteinuria y descenso del FGe, el riesgo de ECV fue dos a cuatro veces más alto en hombres y seis a ocho veces en mujeres. Similar asociación fue observada para choque, enfermedad cardíaca coronaria y mortalidad por todas las causas. Además, la proteinuria o la reducción del FGe y su combinación fueron significativamente predictores de ECV y mortalidad por todas las causas.¹⁶³

Parving y colaboradores demuestran que mientras más pronunciado sea el descenso inicial de la proteinuria mayor será la protección renal a largo plazo.¹⁵⁴ En el Estudio LIFE los datos son similares cuando se tratan pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda.¹⁵⁹ Hay una amplia evidencia que la estratificación del riesgo para el daño de órgano debería incluir la determinación de proteinuria o microalbuminuria además del filtrado glomerular. Por otra parte, dado la sólida evidencia de la relación entre RCV y disminución de la función renal, deberíamos enfatizar el concepto de que la determinación de albumina es un buen marcador de posible daño renal y cardiovascular. En resumen, podemos lograr una mejor protección cardiovascular implementando medidas terapéuticas dirigidas a detectar y mejorar la función renal, especialmente los que presentan insuficiencia cardíaca y ERC en estadios 3-5.¹⁶⁴⁻¹⁷¹

14) DERIVACION TEMPRANA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: UNA GRAN OPORTUNIDAD PARA LA PREVENCIÓN

Aunque las cifras sugieren que la incidencia de la mortalidad para las personas con ERCT ha mejorado durante la década del noventa, la esperanza de vida de los pacientes con ERCT sigue siendo muy corta respecto a los que no poseen esta afección.¹⁷² Stack muestra que la mortalidad fue casi el 70% más alta para pacientes derivados al nefrólogo dentro de los cuatro meses de iniciación de la diálisis comparado con los pacientes derivados más tempranamente.¹⁷³⁻¹⁷⁵ Otros informes, tanto nacionales como internacionales, sugieren también que la derivación tardía está asociada con una chance mayor de muerte durante la ERCT. Kinchen y colaboradores demostraron que la evaluación tardía por parte de nefrólogo en la falla renal crónica está asociada a un mayor costo económico y severidad de las comorbilidades y más corta duración de sobrevida.¹⁷⁶ Por otra parte, Avon y colaboradores demostraron que la sobrevida de los pacientes en diálisis está relacionada con la cantidad de consultas con el nefrólogo ya que los pacientes que consultan cinco veces o más tienen un 37% más de beneficios de sobrevida versus una visita.

La evidencia demuestra también que los pacientes derivados tempranamente tienen una posibilidad mayor de comenzar con un mejor estado general la diálisis ya que tendrían un mejor estado metabólico, mas altos niveles de albúmina, mejores niveles de hemoglobina, colocación temprana de accesos vasculares permanentes, comorbilidades menos severas incluyendo ECV, más corta y menos frecuente hospitalización y la implementación temprana de la terapéutica apropiada como por ejemplo eritropoyetina, vitamina D, quelantes de fosfato y antihipertensivos.¹⁷¹⁻¹⁹⁰ La derivación al especialista depende de una correcta identificación del estado evolutivo de la enfermedad. En el año 2002, la NKF estadounidense publicó a través del proyecto K/DOQI una serie de Guías de Prácticas Clínicas sobre la evaluación, clasificación y estratificación de la ERC en la cual define la ERC, se clasifica en estadios y se evalúan los métodos de estudio. La finalidad principal de la definición y de la clasificación es prevenir las complicaciones o, al menos, retrasar su aparición mediante el diagnóstico precoz y el manejo terapéutico apropiado. También se otorga un protagonismo especial a la ECV reconociendo que las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de morbimortalidad en el paciente con ERC y que esta constituye un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y otras enfermedades como cáncer e infecciones.³⁶ Se especifica las poblaciones susceptibles de screening y los métodos de detección precoz.

En nuestro país, en el año 2011 se publicó un Compendio para la Práctica Clínica Nefrológica y en sus capítulos 2 y 3 objetiva que la presente guía pretende orientar y fortalecer los servicios de salud de primer nivel de atención hacia los cuidados de la enfermedad renal y sus factores de riesgo. También incluye tablas de recomendaciones sobre prevención, rastreo de grupos de riesgo, métodos de detección precoz, métodos para disminuir la progresión de la enfermedad renal precoz, uso de las fórmulas de predicción y aspectos del laboratorio clínico.¹⁰ A finales del año 2007 se publicó en España un documento de consenso muy clarificador sobre el manejo de la

ERC, elaborado por especialistas en Nefrología y Medicina Familiar y Comunitaria, con la recomendaciones sobre el manejo conjunto de estos pacientes que se centra en: los criterios unificados de definición y derivación de la ERC, el perfil que tiene los pacientes con riesgo de desarrollar ERC, los métodos más idóneos de detección de la función renal usando FGe preferiblemente con MDRD y presencia o ausencia de proteína. Estas guías (muy similares) definen claramente los objetivos terapéuticos y los criterios de derivación a nefrología: FGe menor a 30 o menor a 45 ml/min/1,73 m² en menores de 70 años; cociente albúmina/creatinina mayor a 500 mg/gr, elevación aguda de la creatinina, hematuria no urológica, hipertensión refractaria y/o factores de RCV asociados.¹⁹⁰ En Australia, Canadá y Estados Unidos el nivel al cual debería hacerse la derivación es menor a 30 ml/min/1,73m², mientras que la Asociación Británica Renal usa una creatinina plasmática superior a 1,7 mg/dl. A nivel nacional, la Sociedad Argentina de Nefrología en la Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y Detección Precoz de la Enfermedad Renal Crónica en adultos en el Primer Nivel de Atención recomienda que todo paciente con sospecha de daño renal con Filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min/1,73m² será referido al nefrólogo para una consulta inicial (grado de recomendación BP: consenso del quipo).¹⁰ Por otra parte el Ministerio de Salud de la Nación en la segunda Encuesta sobre factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles (ENT), en el prólogo de su publicación dice: *la transición epidemiológica y demográfica de las últimas décadas generó un incremento de las llamadas enfermedades no transmisibles principalmente de la enfermedad cardiovascular, la diabetes, el cáncer, la enfermedad crónica respiratoria y las lesiones de causas externas. En total, estas enfermedades no transmisibles representan casi el 70% de las muertes en nuestro país. A las mismas debe sumarse el impacto creciente de la enfermedad renal.*

Basado en lo anterior, se pone en marcha por resolución ministerial 1083/09 la “Estrategia Nacional de Prevención y Control de Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT)” basada en la estrategia regional formulada por la

Organización Panamericana de la Salud (OPS) que contiene como líneas de acción políticas públicas de promoción de la salud a través de acciones de base poblacional, manejo integrado de las ECNT en los servicios de salud y fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica. De acuerdo a la información suministrada por el Boletín Epidemiológico N° 3 sobre factores de riesgo para ECNT realizado en la Provincia de Córdoba en el año 2010, la prevalencia de algunos factores de riesgo relacionados con el daño renal serían: hipertensión arterial 35,9%, sobrepeso (IMC >25 y <30) 36,2%, obesidad (IMC ≥30) 16%, diabetes 10,1% y colesterol elevado 27,8%.¹⁹¹⁻¹⁹³ Estos factores de riesgo modificables para ECV pueden promover el desarrollo y la progresión de la ERC, de allí que la atención primaria debería estar enfocada en el proceso de intervención temprana, no solo en lo que se refiere a la derivación oportuna al nefrólogo, sino también en la educación sanitaria al paciente con el objeto de modificar los factores de riesgo que afectan la función renal y cardiovascular y controlar de esta forma futuras complicaciones.¹⁹¹

15) CONCLUSIONES

- 1)** La prevalencia de ERC en la población estudiada es importante.
- 2)** Existirían un porcentaje considerable de pacientes con creatininemia normal y FGe disminuido.
- 3)** Ya que la determinación de creatinina plasmática aislada no refleja fielmente la función renal, es necesario la aplicación de marcadores que complementen la evaluación del posible daño renal como por ejemplo la determinación de proteinuria o mejor abuminuria.
- 4)** La aplicación de fórmulas empíricas en la investigación de la enfermedad renal en atención primaria nos ayuda a la identificación temprana de un posible daño renal y de sus complicaciones.

16) RECOMENDACIONES

Muchas organizaciones y sociedades científicas internacionales recomiendan el uso de las ecuaciones para calcular el índice de filtrado glomerular a partir de la creatinina sanguínea a fin de realizar un diagnóstico precoz de la ERC y los marcadores de diagnóstico y progresión a través del hallazgo de la proteinuria.

Debido a que el dosaje de creatinina en sangre es la variable rectora en la determinación de la función renal medida a través del filtrado glomerular, la Asociación Bioquímica Argentina, la Confederación Única Bioquímica de la República Argentina y la Sociedad Argentina de Nefrología están llevando adelante un programa a fin de estandarizar la determinación de este analito, clave en la aplicación sistemática de las ecuaciones desarrolladas (MDRD, CKD-EPI, Cockcroft-Gould, Clearance de Creatinina). Es intención adherir a esta importante iniciativa a fin de evaluar epidemiológicamente la presencia de enfermedad renal e identificar aquellos pacientes en riesgo de desarrollar daño renal.¹⁹¹ Como resultado de todo lo investigado, actualmente es más accesible evaluar la función renal (filtrado glomerular más albuminuria/proteinuria) y por lo tanto identificar la causa de la enfermedad, estudiar sus antecedentes, determinar los factores de riesgo para su desarrollo y progresión, y desarrollar estrategias para su detección, evaluación y tratamiento

Por lo tanto es **claramente necesario desarrollar e implementar estrategias de prevención a nivel de atención primaria**. Estas estarían dirigidas a:

- 1)** Detectar la población en riesgo de desarrollar ERC. Es aconsejable estudiar la presencia de ERC (principalmente estadio 2- 3) en población con riesgo de ECV.
- 2)** Prevenir el comienzo de la ERC en los individuos cambiando su estilo de vida, mediante intervención dietética o farmacológica.

5) Desarrollar y aplicar guías diagnósticas y terapéuticas incluyendo albuminuria y filtrado glomerular.

6) Aumentar el conocimiento de esta afección en el público en general como en el equipo de salud, especialmente en la atención primaria.

7) Crear mecanismos para facilitar una asistencia poblacional más eficiente.

194

8) La correcta y oportuna derivación al nefrólogo permitiría disminuir el progreso del daño renal como también sus comorbilidades.

9) Esta acción haría que el paciente, ante una eventual terapia renal de reemplazo, se encuentre en mejores condiciones que aquellos que no fueron derivados oportunamente.

10) La búsqueda de ERC en forma temprana, podría prevenir la progresión de la enfermedad, prevenir el riesgo de ECV y sus complicaciones y disminuir los costos asociados a su desarrollo.

17) FORTALEZAS

1) Las determinaciones de creatinemia, microalbuminuria como de proteínas urinarias son económicas y accesibles lo que facilitaría el diagnóstico precoz de la enfermedad renal.

3) La aplicación de esta fórmula (CKD-EPI) para determinar la función renal es sencilla, automatizable y de bajo costo.

4) No se necesita la recolección de orina de 24 horas para medir la función renal, lo que hace más sencillo su evaluación.

5) No se necesita el peso y altura del paciente, lo cual podría presentar dificultades a la hora de su obtención.

6) La determinación del FGe permite estratificar el riesgo y mejorar los resultados de posibles tratamientos en un determinado grupo poblacional.

18) LIMITACIONES

- 1) Debido a que es un estudio transversal, no se puede diferenciar entre los pacientes que tienen una alteración de la función renal transitoria y los que poseen un daño renal permanente.
- 2) A pesar de la falta de un “*gold standard*” en la medida de la filtración glomerular, la fórmula utilizada reúne las condiciones analíticas necesarias para ser aplicada a este tipo de estudio.
- 3) Debido a que la cuantificación de la creatinina es fundamental en la determinación del filtrado glomerular, deberá reunir las especificaciones de calidad analítica recomendadas.
- 4) Este estudio es solo una aproximación para conocer la prevalencia en los distintos estadios de daño renal en el ámbito de la atención primaria.

19) GLOSARIO

ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Study

DC: diálisis crónica

CD: centros de diálisis

D: diabetes

ECNT: enfermedades crónicas no transmisibles

ERC: enfermedad renal crónica

ECV: enfermedad cardiovascular

FGe: filtrado glomerular estimado

HVI: hipertrofia ventricular izquierda

HTA: hipertensión arterial

IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina II

MDRD: Modification of Diet Renal Disease

NKF: National Kidney Foundation

OR: odds ratio

ppm: pacientes por millón

PTH: hormona paratiroidea

PEEC: programa de la evaluación externa de la calidad

RAA: renina-angiotensina-aldosterona

RR: riesgo relativo

RCV: riesgo cardiovascular

TA: tensión arterial

TRR: terapia renal de reemplazo.

VFG: velocidad de filtración glomerular.

20) BIBLIOGRAFIA

- 1)** Omran R: The epidemiological transition: a theory of a population change. Milbank Mem Fund Q 1971;49:509-538.
- 2)** Frenk J, Frejka T, Bobadilla J, Stern C, Lozano R, Sepúlveda J: La transición epidemiológica en América Latina. Bol Oficina Sanit Panam 1991;111:485-496.
- 3)** Vera Bolaños M: Revisión crítica a la teoría de la transición epidemiológica. Papeles de Población. Universidad Autónoma del Estado de México. 2000; Julio-Setiembre; N° 25:179-206.
- 4)** Gomes-Arias RD: La transición epidemiológica y salud pública: ¿explicación o condena? Revista de la Facultad de Salud Pública (Medellin) 2001;19(2):57-74.
- 5)** Berrios X, Jadue I, Centeno J: Prevalencia de los factores de riesgo en enfermedades crónicas. Estudio en la población general de la Región Metropolitana, 1986-1987. Rev Med de Chile 1990;118:597-604.
- 6)** Berrios X, Scot J, Guzmán B, Cifuentes M: Homocisteinemia plasmática: un nuevo factor de riesgo de enfermedad coronaria. Su exploración en una población escolar de la Región Metropolitana de Chile. Rev Chil Cardiol 2000; 19:43-50.
- 7)** Castillo C, Mujica O, Loyola E: A subregional assesment of the demographic and health trend in the Americas, 1980-1998. Sta Bull Metrop Insur Co 1999; 80:2-12.
- 8)** Szot Mesa J: la transición demográfica epidemiológica en Chile, 1960-2001. Rev Esp Salud Pública 2003;55(5):605-613.

- 9)** Declaración Política de Alto Nivel de la Asamblea General sobre la Prevención y Control de la Enfermedades No Transmisibles. Naciones Unidas. Asamblea General. 66° Período de Sesiones. Tema 17. Setiembre 19 de 2011.
- 10)** Compendio sobre recomendaciones de la Sociedad Argentina de Nefrología para la práctica clínica nefrológica. Sociedad Argentina de Nefrología. Douthat W. Publicaciones Latinoamericanas. 2011.
- 11)** Bethesda: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. National Institute of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases . 2003 Diciembre;42(Supp5):A1-A10.
- 12)** Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Levey AS: Prevalence of chronic kidney disease in United States. JAMA 2007; 298(17):2038-2047
- 13)** Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA: Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. Kidney Int 2003;(Suppl 87):S24-S31.
- 14)** Astor BC, Schmid H, Miller ER 3rd, Yeung E, Coresh J: Glomerular filtration rate, albuminuria and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. Am J Epidemiol 2008;167(10):1226-1234.
- 15)** Keith DS, Nichols GA, Guillion C, Brown JB, Smith DH: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed organization. Arch Intern Med 2004;164:659-663.
- 16)** Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS: Prevalence of Chronic Kidney Disease and decreased kidney function in the adult US population: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Am J Kidney Dis 2003;41:1-12.

- 17)** Kausz AT, Khan SS, Abichandani R, Kazmi WH, Obrador GT, Ruthazer R, Pereira BJ: Management of patients with chronic renal insufficiency in the Northeastern United States. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1501-1507.
- 18)** De Lusignan S, Chan T, Stevens P, O'Donoghue D, Hague N, Dzregah B: Identifying patients with undiagnosed kidney disease from general population computer records. *Family Practice* 2005;22:234-241.
- 19)** McClellan WM, Knight DF, Karp H, Brow WW: Early detection and treatment of renal disease in hospitalized diabetic and hypertensive patients: Important differences between practice and published guidelines. *Am J Kidney Dis* 1997;29:368-375.
- 20)** Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad B, Jervell J, Mustonen J: Angiotensin-receptor blockade versus converting enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-1961.
- 21)** Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, Falk RJ, Colindres RE: Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomized placebo controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:695-707.
- 22)** Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, Maschio G, Brenner BM, Kamper A, Zucchelli P, Becher G, Himmelmann A, Bannister K: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135:73-87.
- 23)** Eggeers PW. Has the incidence of end-stage renal disease in the USA and other countries stabilized? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011, 20:241-245.
- 24)** Cousar WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M: The contribution of Chronic Kidney Disease to the global burden of major non communicable diseases. *Kidney Int* 2011;80:1258-1270.
- 25)** Soratti M, Hansen-Krogh D: INCUCAI. SINTRA. Disponible en: <http://sintra.incuciai.gov.ar> (Julio 11, 2011)

- 26)** Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Araujo JL, Bicignano L, Soratti M: Registro de paciente en diálisis crónica en Argentina, 2004-2005. Nefrología Argentina 2008;6(Supl1):9-64.
- 27)** Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Bicignano L, Soratti M, Hansen-Krogh D, Miriñigo C: Registro Argentino de Diálisis Crónica. Período 2004-2006. Disponible en versión completa en Página Web de la SAN: www.san.org.ar/regi-dc.php (Julio 11, 2011).
- 28)** Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Bicignano L, Soratti M, Hansen-Krogh D, Miriñigo C: Registro Argentino de Diálisis Crónica 2006. Informe 2008. Nefrología Argentina 2008;6(Supl2):12-97. Disponible en <http://nefrologiaargentina.org.ar/resultados.php> (Julio 11, 2011)
- 29)** Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Bicignano L, Soratti M, Hansen-Krogh D, Miriñigo C, Tagliafichi V, Rosa Diez G: Informe Preliminar del Registro Argentino de Diálisis Crónica 2007. Disponible en www.san.org.ar/docs/resumen2007.pdf (Julio11, 2011).
- 30)** El Nahas M, Bello AK: Chronic Kidney Disease: a global challenge. Lancet 2005;365:331-340.
- 31)** Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Bicignano L, Soratti M, Hansen-Krogh D, Miriñigo C, Tagliafichi V, Rosa Diez G, Fernandez V: Registro Argentino de Diálisis Crónica 2008. Informe 2010. Nefrología Argentina 2011; 9,Supl1(parte1):7-62.
Disponible en: www.san.org.ar/docs/registros/dc/2008/REGISTRO_ARGENTINO_DC_2008_VERSION_COMPLETA.pdf (Julio11, 2011)
- 32)** Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Bicignano L, Soratti M, Hansen-Krogh D, Miriñigo C, Tagliafichi V, Rosa Diez G, Fernandez V: Registro Argentino de Diálisis Crónica 2008. Informe 2010. Nefrología Argentina 2011, 9,Supl1(parte2):71-127. Disponible en www.san.org.ar/docs/registros/dc/2008/REGISTRO_ARGENTINO_DC_2008_VERSION_COMPLETA.pdf (Julio11, 2011)

33) Registro Argentino de Diálisis Crónica SAN-INCUCAI 2009-2010. Informe 2011. Confederación de Asociaciones de Diálisis de la República Argentina (CADRA). calidadcadra@fibertel.com.ar

34) Montañez Bermudez R, Bover Sanjuan J, Samper AO, Ballarin Castan JA, Garcia SG: Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. Nefrología 2010;30(2):185-194.

35) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI et al: CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150(9):604-612.

36) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39:S1-S266.

37) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document. User Verification of Performance for Precision and Trueness. Approved Guidelines. Second Edition. EP15-A2. Wayne, PA, USA, 2005. www.clsi.org.

38) Trimarchi H, Muryan A, Martino D, Toscano A, Iriarte R, Campolo-Girard V, Forrester M, Pomeranz V, Fitzsimons C, Lombi F, Young P, Raña M, Alonso M: Evaluación del Volumen de Filtrado Glomerular en la Enfermedad Renal Crónica por las Ecuaciones Basadas en la Creatinina vs Aquellas Basadas en la Cistatina C comparadas con el Radiorrenograma con 99m Tc DTPA en la Argentina. Nefrología Argentina 2012;10(1):34-39.

39) Torales S, Alles A, González M, Gonzalez S, Rodríguez P: Prevalencia de Insuficiencia Renal Crónica Oculta: Aplicación Sistemática de la Ecuación MDRD-4 Como Estrategia Costo Efectiva para Optimizar su Detección. Nefrología Argentina 2012;10(1):21-44.

- 40)** The College of American Pathologists. Currents status of reporting estimated glomerular filtration rate (eGFR) for adults. http://www.cap.org/apps/committees/chemistry/currents_status_of_reporting_eGFR_2011.pdf. Accessed March 6, 2012.
- 41)** Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinina. *Nephron* 1976;16:31-41.
- 42)** Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinina: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
- 43)** Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, Polkinghorne KR, Shankar A, Smith DH, Tonelli M, Warnock DG, Wen CP, Coresh J, Gansevoort RT, Hemmelgarn BR, Levey AS; for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. *JAMA* 2012 May; 9,307(18):1941-1951.
- 44)** Stevens AS, Li S, Tamura MK, Chen SC, Vassalotti JA, Norris KC, Whaley-Connel AT, Bakris GL, McCullough PA: Comparison of CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations: Risk Factors for and Complications of CKD and Mortality In the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Disease* 2011;57(3)(Suppl2):S9-S16.
- 45)** American Journal Kidney Disease. National Kidney Foundation. GFR Calculator. www.ajkd.org
- 46)** Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, et al: Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD and new equation CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(6):1003-1009.
- 47)** Zhang QL, Rothenbacher D: Prevalence of Chronic kidney disease in population-based studies: systemic review. *BMC Public Health* 2008;8:117-146.

- 48)** Rodrigo MP, Andrés MR: Detección de insuficiencia renal oculta en consulta de atención primaria mediante la aplicación de la ecuación MDRD-abreviada: análisis de 1.000 pacientes. *Nefrología* 2006;3(26):339-343.
- 49)** de Francisco ALM, De La Cruz JJ, Cases A, De la Figuera M, Egocheaga MI, Gorriz JI, Llisterri JI, Marin R y Martinez Castelao A: Renal failure prevalence among Spanish Primary Care Centers: the EROCAP study. *Nefrología* 2007; 27(3):300-312.
- 50)** Otero A, Gayoso P, Garcia F, De Francisco AL: on behalf of the EPIRCE study group: epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: result of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Suppl* 2005;68; S16-S19.
- 51)** Fernandez-Fresnedo G, De Francisco ALM, Rodrigo E, Piñera C, Herraiz I, Ruiz JC, Aria M: Insuficiencia renal “oculta” por valoración de la función renal mediante la creatinemia sanguínea. *Nefrología* 2002;22(2):144-1151.
- 52)** Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A: Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(5):1042-6.
- 53)** The Expert Panel. Report of National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med* 1988;148:36-69.
- 54)** Preventing chronic diseases: a vital investment. World Health Organization 2005.
- 55)** El Nahas M: The global challenge of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:2918-2929.
- 56)** Anderson GF, Chu E: Expandig priorities: confronting chronic disease in countries with low income. *N Engl J Med* 2007;356: 209-211.

- 57)** Preventing of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2007.
- 58)** Collins AJ, Foley RN, Herzog C et al: United State Renal Data System 2008 Annual date report. *Am J Kidney Disease* 2009;53:S1-S374.
- 59)** Tonelli M, Wieba N, Culleton B et al: Chronic Kidney Disease and mortality risk: systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034-2047.
- 60)** McClellan WM, Langston RD, Presley R: Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-state renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15:1912-1919.
- 61)** Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J et al: Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med* 2007, 167:1130-1136.
- 62)** Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *New Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
- 63)** Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2004;164(6):659-663.
- 64)** Beddhu S, Allen-Brady K, Cheung AK, Horne BD, Bair T, Muhlestein JB, Anderson JL: Impact of renal failure on the risk of myocardial infarction and death. *Kidney Int* 2002;62:1776-1783.
- 65)** Fried LF, Shlipak MG, Crump C, Bleyer AJ, Gottdiener JS, Kronmal RA, Kuller LH, Newmwn AB: Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1363-1372.

- 66)** Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Sileger SL, Newman AB et al: Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352:2049-2060
- 67)** Van Biesen W, De Backer D, Verbeke F, Delanghe J, Lamiere N, Vanholder R: The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during ten years. *Eur Heart J* 2007; 28:478-483.
- 68)** Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lamiere N: Chronic kidney disease as a cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephron Dial Transplant* 2005;20:1048-1046.
- 69)** Shlipak MG, Katz R, Sarnack MJ, Fried LF, Newman AB, Stheman-Breen C, Seliger SL, Kestenbaum B, Psaty B, Tracy RP: Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006, 145: 237-246.
- 70)** Henry RM, Kostense PJ, Bos J, Decker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD: Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int* 2002;62:1402-1407.
- 71)** Hosseinpanahb F, Kasraei F, Nassiri A, Azizi F: High prevalence of chronic kidney disease in Iran: a large population-based study. *BMC Public Health* 2009;9:44-57.
- 72)** National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment on High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994;89:1329-1445.
- 73)** Castelli WP: Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease: the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988;4(Suppl A):5A-10A.
- 74)** Shestov DB, Deev AD, Klimov AN, Davis CE, Tyroler HA. Increased risk of coronary heart disease death in men with low total cholesterol and low-density lipoprotein in Russian Lipid Research Clinics Prevalence Follow-up Study. *Circulation* 1993;88:846-853.

- 75)** Peklanen J, Linn S, Heiss G, et al: Ten-years mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990;322:1700-1707.
- 76)** Friedewald WT, Levy DS, Fredrickson RI: Estimation of concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
- 77)** Krauss RM: Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. *Am J Cardio* 1998;81:13B-17B.
- 78)** Frost PH, Havel RJ: Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein in cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment risk and therapy. *Am J Cardiol* 1998;81:26B-31B.
- 79)** Grundy SM: Non-high-density lipoprotein cholesterol as potential risk predictor and therapy target. *Arch Intern Med* 2001;161(June 11):1380.
- 80)** Iseki K, Oshiro S, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S: Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001;24:691-697.
- 81)** Obermayr RP, Temml C, Guhjard G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Kaluser-Braun R: Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2407-2413.
- 82)** Feig DI: Uric acid - a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18(6):526-530.
- 83)** Weiner DE, Tighiouart H, Elssayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS: Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1204-1211.
- 84)** Hsu CY, Iribarren C, McCullo CE, Darbinian J, Go AS: Risk factors for end stage renal disease: 25-years follow-up. *Arch Intern Med* 2009;169:342-350.

- 85)** Chen N, Wang W, Huang Y, Shen P, Pei D, Yu H, Shi H, Zhang Q, Xu J, Lv Y, Fan Q: Community-based study on CKD subjects and the associates risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2117-2123.
- 86)** Ben-Dov IZ, Kark JD: Serum acid uric is a GFR-independet log-term predictor of acute and chronic renal issuficiency: the Jerusalem Lipid Research Clinical Cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(8):2558-2566.
- 87)** Borges RL, Hirota AQ, Qinto BM, Ribeiro AB, Zanella AB, Batista MC: Uric acid as a marker for renal disfunction in hypertensive women on diuretic and nondiuretic therapy. *J Clin Hypertens* 2009;11:253-259
- 88)** Chen YC, Su CT, Wang ST, Lee HD, Lin SY: A preliminary investigation of the association between serum uric acid and impaired renal function. *Chang Gun Med J* 2009;32:66-71.
- 89)** Park JT, Kim DK, Chang TI, Kim HW, Chang JH, Park SY, Kim E, Kang SW, Han DS, Yoo TH: Uric acid is associated with the rate of residual renal function decline in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(11):3520-3525
- 90)** Sturm G, Kollerits B, Neyer U, Ritz E, Kronenberg F: Uric acid as risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *Ex Gerontol* 2008, 43:347-352.
- 91)** Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, Sarnack MG, Sarnack MJ, Newman AB, Siscovick DS, Kestenbaum B, Carney JK, Fried LF: Relationship of uric acid with pregression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007;50:239-247.
- 92)** See LC, KUO CF, Chuan FH, Chen YM, Yu KH: Serum acid is independently associated with Metabolic Syndrome in subjects with and without a low estimated glomerular filtration rate. *J Rheumatol* 2009;36(8):1691-1698.

- 93)** Liu WC, Hung CC, Chen SC, Yeh SM, Lin MY, Chiu YW, Kuo MC, Chang JM, Hwang SJ y Chen HC: Association of hyperuricemia with renal outcome, cardiovascular disease and mortality. *Clin J Amer Soc Nephrol* 2012; 7(4):541-548.
- 94)** Kambay M, Oskara A, Selcoki Y, Isik B, Turgut F, Bavbek N, Uz E, Akcay A, Yigitoglu R, Covic A: Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinina clearence and proteinuria in patients with normal renal function. *Int Urol Nephrol* 2007;39:1227-1233.
- 95)** Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH: Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum acid level. *Am J Kidney Dis* 2006;47:51-59.
- 96)** Orellano F, Sacristan JA: Allopurinol hypersensitivity: a review. *Ann Pharmacother* 1993, 27:337-343.
- 97)** Wiener DE: Uric acid, CKD and cardiovascular disease: confounders, culprits and circles. *Am J Kidney Dis* 2010;56(2):247-250.
- 98)** Feig DI, Kang DH, Jhonson RJ: Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-1821.
- 99)** Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S: Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kindney Int* 2003;63:1468-1474.
- 100)** Culleton BF, Larson MG, Parfrey PS: Proteinuria as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in older people: a prospective study. *Am J Med* 2000;109:1-8.
- 101)** Grim RH Jr, Svendsen KH, Kasiske B: Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years of follow-up. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Kidney Int* 1997;52(Suppl 63):S10-S14.

102) Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J: The prognostic significance of proteinuria. The Framingham Study. *Am Heart J* 1984;108:1347-1352.

103) Eknoyan G, Hostetter T, Bakris G, Herbert L, Levey AS, Parving HH, Steffes W, Toto R: Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the National Kidney Foundation (NFK) and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 2003;42(4):617-622.

104) Keane WF, Eknoyan G: Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment, Detection, Elimination (PARADE) (A position paper of the National Kidney Foundation). *Am J Kidney Dis* 1999, 33:1004-1010.

105) Taal MW, Brenner BM: Renal risk score: progress and prospect. *Kidney Int* 2008;73:1216-1219.

106) Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K and Orth SR: Combining GRF and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1069-1077.

107) Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A: Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006;116:288-296.

108) Hommelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Wiebe N, Quinn RR, Tonelli M (Alberta Kidney Disease Network). Relation between function, proteinuria and adverse outcome. *JAMA* 2010;303(5):423-429.

109) Remuzzi G, Bertani T: Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990;38:384-394.

110) de Zeeuw D: Albuminuria, just a marker for cardiovascular disease, or is it more? *J Am Soc Nephrol* 2005;16(2):1883-1885.

111) de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shainfar S, Snappin S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner MB: Proteinuria, target for

renalprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons for RENAAL. *Kidney Int* 200;4(65):2309-2320.

112) Levey AS, Cattran D, Friedman A, Miller WG, Sedor J, Tuttle K, Kasiske B, Hostetter T: Proteinuria as surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis* 2009;54(2):205-226.

113) Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A: Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989, 32:219-226.

114) Romundstad S, Holmen J, Kvenil K, Hallan H, Hellekjaer H: Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals. A 4.4 –years follow-up. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(3):466-473.

115) Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al: Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts. *Lancet* 2010;375(9731):2072-2081.

116) van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al: Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. *Kidney Int* 2011;79(12):1341-1352.

117) Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, et al: Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney disease. *Kidney Int* 2011;80(1):93-104.

118) Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al: Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. *Kidney Int* 2011;79(12):1331-1340.

119) Calculador de Riesgo Cardiovascular. Dirección de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades No Transmisibles. Ministerio de Salud de la Nación. Presidencia de la Nación. www.msal.gov.ar

- 120)** De Zeeuw D, Hillege HL, de Jong PE: The kidney, a cardiovascular risk marker and a new target for therapy. *Kidney Int* 2005;68:S25-S29.
- 121)** Observatorio Social de Salud Cardiorenal (OSSCAR). Sociedad Española de Nefrología. www.observatoriodlasaludcardiorenal.es
- 122)** de Jong PE, Hillege HL, Pinto-Sietsma SJ, de Zeeuw D: Scening for microalbuminuria in the general population: a tool to detect subjects at risk for progressive renal failure in an early phase? *Nephrol Dial Trnsplant* 2003; 18(1):10-13.
- 123)** Hillege HL, Girbes AR, De Kamp PJ: Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Ciculation* 2000; 102:203-210.
- 124)** Hillege HL, Van Gilst WH, Van Veldhuisen DJ: CATS randomized trial. Accelerated decline and prognostic of renal function impact after myocardial infarction and the benefits of ACE inhibition: The CATS randomized trial. *Eur Herat J* 2003;24:412-420.
- 125)** Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, et al: Development in renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) ramdomized study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:641-647.
- 126)** Hillege HL, Verhave JC, Bakker SJL: Cystatin-C is superior to creatinina in prediction of mortality in the general population: data obtained from the PREVEND study. American Society Nephrology Congress 2003. abstract. SAFC 150.
- 127)** Cistatina C, función renal y riesgo cardiovascular. *Perspectivas*. Año 2.009. N° 2. páginas 24-32.
- 128)** The Seventh Report of the Join National on Committee Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of high Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.

- 129)** Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology Guidelines for the management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1054.
- 130)** Mann JF, Gerstein HC, Pogue J: Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril. The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-636.
- 131)** Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al.: Combination treatment of angiotensin II-receptor blocker and angiotensin II-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-124.
- 132)** Wright JT, Bakris G, Greene T et al.: for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK trial. *JAMA* 2002, 144:2421-2431.
- 133)** Segura J, Campo C, Rodicio JL, Ruilope LM: ACE inhibitors and appearance of renal events in hypertensive nephrosclerosis. *Hypertension* 2001;38:645-649.
- 134)** National Kidney Foundation: Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. Definition and classification of stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S46-S75.
- 135)** Sarnack MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, 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. *Circulation* 2003;108:2154-2169.
- 136)** National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines on managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(Suppl 3):S1-S77.

- 137)** Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL: An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int* 2004;66(Suppl 92):S18-S21.
- 138)** Hillege HL, Fidler V, Diercks GF: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002 106:1777-1782.
- 139)** Borch-Johnsen K, Felt-Rasmussen B, Strandgaard S: Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1992-1997.
- 140)** Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S: Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35:898-903.
- 141)** Gerstein HC, Mann JF, Yi Q: HOPE study investigators. Albuminuria and the risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-426.
- 142)** Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH: Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE study. *Ann Intern Med* 2003;139:356-360.
- 143)** Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356-360.
- 144)** Implicancia de la Proteinuria en el Diagnóstico y Seguimiento de la Enfermedad Renal Crónica. Sociedad Argentina de Nefrología. www.san.org.ar
- 145)** Go AS, Loa JC: Epidemiology of non-dialysis-requiring chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Current Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:296-302.
- 146)** Amann K, Wanner C, Ritz E: Cross-talk between the kidney and the cardiovascular system. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2112-2119.

- 147)** Bongartz LG, Cramer MJ: The severe cardiorenal syndrome: «Guyton revisited». *European Heart Journal* 2005;26:11-17.
- 148)** Coronel F, Cigarrán S, García-Mena M, Herrero JA, Calvo N, Pérez-Flores I: Irbesartan y enfermedad crónica avanzada de causa no diabética: estudio comparativo con IECAS. *Nefrología* 2008;28(1):56-60.
- 149)** Shlipak MG and Massie BM: The clinical challenge of Cardiorenal Syndrome. *Circulation* 2004;110:1514-1517.
- 150)** Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE: Is the antiproteinuric effect of the ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system?. *Kidney Int* 1994;45:861-867.
- 151)** Francis G: Acute decompensated heart failure: the cardiorenal syndrome. *CCJM* 2006 June;73(2):S8-S13.
- 152)** Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R: Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008 Nov 4;52(19):1527-1539.
- 153)** Portolés Pérez J, Cuevas Bou X: Síndrome cardiorenal. *Nefrología* 2008;Supl 3:29-32.
- 154)** Parving HH, Lenhert H, Brochner-Mortensen J: FOR THE IRBESARTAN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND MICROALBUMINURIA STUDY GROUP: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-878.
- 155)** Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and the risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997;349:1857-1863.
- 156)** Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR: FOR THE COLLABORATIVE STUDY GROUP: Renoprotective effects of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes nephropathy.

Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT). *N Engl J Med* 2001;345:851-860.

157) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D: FOR RENAAL STUDY INVESTIGATORS: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345,861-869.

158) Yusuf S, Sleight P, Pogue J: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE). *N Engl J Med* 2000;342:145-153.

159) Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE: FOR THE LIFE study group: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.

160) Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K: Reduction of albuminuria translate to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45;198-202.

161) de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shainfar S, Sarpinn S, Cooper ME, Miych EW and Brenner BM: Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic with nephropathy. *Kidney Int* 2004;65:2309-2320.

162) de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH: Albuminuria. A therapeutic target for cardiovascular protección type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921-927.

163) Irie F, Iso H, Fukusaqa N, Yamagishi K, Ikehara S, Kanashiki M, Saito Y, Ota H and Nose T: The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 2006;69:1264-1271

164) Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greeberg B, Stvenson LW. The prognostic implication of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:681-689.

165) Mahan NG, Blackstone EH, Francis GS, Starlig RS III, Young JB, Lauer MS: The prognostic value of estimated creatinina clearence alongside functional capacity in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1106-1113.

166) Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, Hampton JR, van Veldhuisen DJ: Renal function, neurohormonal activation and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:203-210.

167) Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, Horwitz RI: Correlates and impact on outcomes of worsening of renal function in patients greater than or equal 65 years of age with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;85:1110-1113.

168) Gottlieb SS, Abraham W, Butle J, Forman DE, Loh E, Massie BM, O' Connor CM, Rich MW, Stevenson LW, Youg J, Krumholz HM: The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002;8:136-141.

169) Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K: Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril: the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study Trial (CONSENSUS). *Am J Cardiol* 1992;70(4):479-487.

170) The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1992;325:293-302.

- 171)** Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al: The Seven Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2573.
- 172)** US Data Renal System: USDRS 2002 Annual Data Report. Bethesda, MD, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- 173)** Chee K C, Sunil B: Perspectives on eGFR reporting from the interface between Primary and Secondary Care. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(2):258-260.
- 174)** Crowe E, Halpin D, Stevens P, et al: Early identification and management of chronic kidney disease. *BMJ* 2008;337(7673):812-815.
- 175)** Stack AG: Impact of timing of nephrology referral and pre-ESRD care on mortality risk among new ESRD patients in United States. *Am J Kidney Dis* 2003;41:310-318.
- 176)** Kinchen KS, Sadler J, Fink N: The timing of specialist evaluation in chronic kidney disease and mortality. *Ann Intern Med* 2002, 137(6):479-486.
- 177)** Avorn J, Bhon RL, Levy E: Nephrology care and mortality in patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 2002;162:2002-2006.
- 178)** Jungers P, Zingraff J, Albouze G: Late referral to maintenance dialysis: detrimental consequences. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1089-1093.
- 179)** Cass A, Cunningham J, Arnold PC, Snelling P, Wang Z, Hoy W: Delay referral to a nephrologist: outcomes among patients who survive at least one year on dialysis. *Med J Aust* 2002,177:135-138.
- 180)** Goransson LG, Bergrem H: Consequences of late referral of patients with end stage renal disease. *J Intern Med* 2001;250:154-159.
- 181)** Sesso R, Belasco AG: Late diagnosis of chronic renal failure and mortality on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2417-2420.

- 182)** Innes A, Rowe PA, Burden RP, Morgan AG: Early death on renal replacement therapy: the need for early nephrological referral. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:467-471.
- 183)** Khan IH, Catto GR, Edward N, Mac Leod AM: Chronic renal failure. Factors influencing nephrology referral. *QJM* 1994;87:559-564.
- 184)** Ifudu O, Dawood M, Iofel Y, Valcout JS, Friedman EA: Delayed referral of black, hispanic and older patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999;33:728-733.
- 185)** Roderick P, Jones C, Drey N: Late referral for end-stage renal disease. A region-wide survey in the southwest of England. *Nephrol Dial Trasplant* 2002;17:1252-1259.
- 186)** Obrador GT, Ruthazer R, Arora P, Kausz AT, Pereira BJ: Prevalence of and factors associated with suboptimal care before initiation of dialysis in the United State. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1793-1800.
- 187)** Avorn J, Winkelmeyer WC, Bhon RL: Delayed nephrologist referral and inadequate vascular acces in patients with advanced chronic kidney failure. *J Clin Epidemiol* 2002;55:711-716.
- 188)** Roubicek C, Brunet P, Huiart L: Timing of nephrology referral: influence on mortality and morbidity. *Am J Kidney Dis* 2000;36:35-41.
- 189)** Ratcliffe PJ, Philiips RE, Oliver DO: Late referral for maintenance dialysis. *Br Med J* 1984;288:441-443.
- 190)** Documento de Consenso sobre Enfermedad Renal Crónica. SEN-SEMFYC (Sociedad Española de Nefrología- Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria). www.senefro.org.
- 191)** 3° Boletín de Vigilancia. Perfiles provinciales para dar respuesta a Enfermedades No Transmisibles. Ministerio de Salud de la Nación. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Noviembre 2010.

192) Detección Precoz de la Enfermedad Renal Crónica. Documento Multidisciplinario. Fundación Bioquímica Argentina. Sociedad Argentina de Nefrología. Asociación Bioquímica Argentina. Acta Biquim Clin Latinoam 2010;44(3):377-384.

193) Segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles. Ministerio de Salud de la Nación. Primera Edición. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. 2011.

194) Prevention of chronic kidney and vascular disease: Toward global health equity – The Bellagio 2004 Declaration. Dirks JH, de Zeeuw D, Agarwal SK, Atkins RC, Correa-Rotter R, D'Amico G, Bennet PH, El Nahas M, Herrera Valdes R, Kaseje D, Katz IJ, Naicker S, Ridriguea-Iturbe B, Schieppati A, Shaheen F, Sitthi-Amorn C, Solez K, JJ. Viberti G, Remuzzi G and Weening. International Society of Nephrology. Commission for the Global Advancement of Nephrology Study Group 2004. Kidney Int 2005;68(Suppl 98):S1 – S6.

21) AGRDECIMIENTOS

- Al Dr. Jorge Aguirre por haber confiado en mi persona, por sus palabras de aliento y su dirección.
- A la Licenciada Silvina Berra, por sus comentarios y atinadas correcciones.
- A los Bioquímicos, Silvia Reviglione, Daniela Arbelo y Raúl Scalzadonna, por el procesamiento y análisis de las muestras.
- A la Bioquímica Silvia Barzón por su ayuda en el análisis estadístico.

RESUMEN

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN CENTROS DE ATENCIÓN DE ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SALUD EN LA CIUDAD DE CORDOBA

CARNERO,Ramon A. Dirección de Especialidades Médicas. Municipalidad de Córdoba. Sarmiento 450.TE:4276261 email:ramoncarnero50@hotmail.com

Introducción: la ERC está aumentando en forma importante en los últimos años considerándose actualmente un problema de salud pública mundial debido a su morbimortalidad y costo asociado. **Objetivos:** estudiar la prevalencia de ERC (FGe ≤ 60 ml/min/1,73 m²) en una muestra poblacional a través de la medida del filtrado glomerular estimado (FGe) y analizar los distintos parámetros bioquímicos y su posible asociación con la función renal. **Muestra:** se estudiaron 1038 pacientes, entre 18 a 70 años provenientes de los distintos Centros de Atención Primaria de Salud, por demanda espontánea. **Resultados:** la prevalencia encontrada, utilizando la fórmula CKD-EPI, fue del 8,5% considerando el FGe y la proteinuria. De acuerdo al FGe la muestra se dividió en dos grupos, uno mayor o igual a 60 y otro menor a 60 ml/min/1,73m². Se compararon los distintos parámetros bioquímicos estudiados encontrándose que el grupo con menor FG(e) presentaba valores más elevados de edad, glucemia, uremia, triglicéridos, col-noHDL, relación col-total/col-HDL y uricemia, todos estadísticamente significativos. El col-noHDL estuvo significativamente disminuido mientras que la proteinuria se presentó con mayor frecuencia y en mayor grado, con significancia estadística. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la hemoglobina, col-total y col-LDL. **Conclusión:** se observa asociación inversa entre parámetros evaluados y la disminución del filtrado glomerular indicando un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. El grado y la presencia de proteinuria en el grupo de menor filtrado glomerular nos indica un daño renal agregado. Existe un porcentaje importante de pacientes con FGe disminuido y creatininemia normal.

SUMMARY

PREVALENCE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PRIMARY HEALTH CARE IN THE CITY OF CORDOBA

Carnero, Ramón A. Dirección de Especialidades Médicas. Municipalidad de Córdoba. Sarmiento 450. TE: 4276261. e-mail:ramoncarnero50@hotmail.com

INTRODUCCION: chronic kidney disease (CKD) is growing rapidly in the last years becoming nowadays a global public health problem due to its mortality and morbidity. **OBJETIVES:** study the prevalence of CKD (eGFR \leq 60 ml/min/1,73 m²) in a population sample through the measurement of eGFR and analyze the other biochemical parameters and their possible association with kidney function. **SAMPLE:** 1038 subjects between 18 to 70 years were studied from different primary care by spontaneous demand. **RESULTS:** the prevalence found using CKD-EPI formula were 8,5%, considering eGFR and proteinuria. According to eGFR the sample were divided into two groups, greater than or equal to 60 and less than 60. Biochemical parameters were compared finding that in the group with less eGFR were older, had higher serum levels of glycemia, uremia, triglycerides, col-nonHDL and col-total/col-HDL relationship, all statically significant. The col-HDL was significantly decreased while proteinuria was present more frequently and in a graded degree with statistical significance. Total cholesterol, hemoglobin, col-LDL show no statically difference. **CONCLUSION:** an inverse association was observed between parameters assessed and decrease eGFR indicating a greater risk of cardiovascular disease. The degree and the presence of proteinuria in the group of the lower eGFR indicate kidney damage added. There is a significant percentage of subjects with normal serum creatinina and decreased eGFR.