

Carmen Belén Campos Gutiérrez

Influencia de la excreción urinaria de
albúmina y del filtrado glomerular
sobre la morbimortalidad
cardiovascular en una cohorte de
pacientes con diabetes mellitus
seguidos durante más de 10 años
en el área de Alcañiz

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es

Faure Nogueras, Eduardo
Gimeno Orna, José Antonio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

INFLUENCIA DE LA EXCRECIÓN URINARIA DE
ALBÚMINA Y DEL FILTRADO GLOMERULAR
SOBRE LA MORBIMORTALIDAD
CARDIOVASCULAR EN UNA COHORTE DE
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS SEGUIDOS
DURANTE MÁS DE 10 AÑOS EN EL ÁREA DE
ALCAÑIZ

Autor

Carmen Belén Campos Gutiérrez

Director/es

Faure Nogueras, Eduardo
Gimeno Orna, José Antonio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2013



**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRIA Y
DERMATOLOGIA**

**INFLUENCIA DE LA EXCRECION URINARIA DE ALBUMINA Y DEL FILTRADO
GLOMERULAR SOBRE LA MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN
UNA COHORTE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS SEGUIDOS
DURANTE MAS DE 10 AÑOS EN EL AREA DE ALCAÑIZ**

**Tesis para optar al grado de Doctor
Belén Campos Gutiérrez**

Directores:

Dr. D. Eduardo Faure Nogueras

Dr. D. José Antonio Gimeno Orna

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRIA Y
DERMATOLOGIA

El Dr. D. **EDUARDO FAURE NOGUERAS**, Profesor Titular de Endocrinología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, y el Dr. D. **JOSE ANTONIO GIMENO ORNA**, Doctor en Medicina y Médico Adjunto del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza

CERTIFICAN:

Como directores de la Tesis Doctoral: **“Influencia de la excreción urinaria de albúmina y del filtrado glomerular sobre la morbimortalidad cardiovascular en una cohorte de pacientes con diabetes mellitus seguidos durante más de 10 años en el área de Alcañiz”** realizada por Doña Belén Campos Gutiérrez, que reúne todos los requisitos legales para ser presentada y defendida ante el Tribunal, para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en

Zaragoza, Octubre de 2012

Fdo: Dr. D. **Eduardo Faure Nogueras**

Fdo: Dr.D. **José A. Gimeno Orna**

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su cariño y el gran esfuerzo depositado en mi formación como persona y como médico.

A mis hermanos, Elena, Marco, Cristina y Javier por su apoyo en todo momento.

A mis sobrinos, Alba, Jorge, Rubén y Ángela por tan buenos ratos que hicieron más llevadero este trabajo.

A los Drs. Eduardo Faure y José Antonio Gimeno, Directores de esta tesis, por su dedicación, paciencia y por su guía constante tanto en su diseño como en su realización.

A los médicos del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Miguel Servet, por sus enseñanzas durante el periodo de residencia que me hicieron madurar como profesional.

A los Drs. Luis Miguel Lou y Olga Gracia, compañeros de trabajo en el Hospital de Alcañiz, quienes con su amistad y complicidad hacen más grata la tarea asistencial cotidiana de los pacientes nefrológicos.

A la Dra. Yolanda Blasco, por su cercanía, apoyo incondicional y porque juntas, empezamos ilusionadamente nuestras tesis doctorales.

Al Servicio de Admisión e Historias clínicas del Hospital de Alcañiz, cuya entrega al trabajo y generosa colaboración han sido imprescindibles en la realización de este trabajo

A todos los pacientes que desinteresadamente participaron en este estudio

A todos ellos, muchas gracias

INDICE

	Pág
INTRODUCCION.....	10
1. ENFERMEDAD RENAL CRONICA.....	11
1.1. Aspectos generales.....	11
1.2. Guías KDOQI sobre enfermedad renal crónica.....	13
- Definición	
- Estadíos evolutivos	
- Epidemiología	
1.3. Relación entre diabetes mellitus y enfermedad renal crónica.....	17
- Estadíos evolutivos de la nefropatía diabética	
- Nefropatía diabética en diabetes mellitus tipo 1 y 2	
2. ENFERMEDAD RENAL CRONICA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.....	24
2.1. Aspectos generales.....	24
2.2. Factores de riesgo cardiovascular “clásicos” en la enfermedad renal crónica.....	26
2.2.1. Hipertensión arterial.....	26
2.2.2. Tabaquismo.....	29
2.2.3. Obesidad.....	30
2.2.4. Diabetes, resistencia insulínica y síndrome metabólico.....	30
2.2.5. Dislipemia.....	31
2.3. Factores de riesgo cardiovascular emergentes en la enfermedad renal crónica.....	32
2.3.1. El fenómeno inflamatorio.....	32
2.3.2. Hiperhomocisteinemia.....	33
2.3.3. Estrés oxidativo.....	33
2.3.4. Fibrinogéno.....	34
2.4. Otros factores de riesgo emergentes.....	34
2.4.1. Anemia.....	34
2.4.2. Alteraciones del metabolismo mineral.....	35
3. RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA.....	36
3.1. Estudios en población general.....	36
3.2. Estudios en pacientes con hipertensión arterial.....	38
3.3. Estudios en pacientes con enfermedad vascular.....	39

4. RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO A MICROALBUMINURIA Y PROTEINURIA.....	40
4.1. Estudios en diabéticos.....	40
4.2. Estudios en pacientes con hipertensión arterial.....	41
5. BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN PACIENTES DIABETICOS	
CON ENFERMEDAD RENAL.....	42
<u>HIPOTESIS DE TRABAJO.....</u>	47
<u>OBJETIVOS.....</u>	49
<u>MATERIAL Y METODOS.....</u>	51
1. SELECCION DE LA MUESTRA.....	52
2. VARIABLES INDEPENDIENTES CLINICAS.....	52
3. VARIABLES INDEPENDIENTES BIOQUIMICAS.....	54
4. OTRAS VARIABLES INDEPENDIENTES GENERADAS.....	55
5. METODOS DE DETERMINACION DE LOS PARAMETROS BIOQUIMICOS.....	56
6. SEGUIMIENTO DE LA COHORTE.....	65
7. METODOS ESTADISTICOS.....	65
<u>RESULTADOS.....</u>	67
1. DESPCRIPIION GENERAL DE LA MUESTRA.....	68
1.1. Datos generales y analíticos.....	68
1.2. Prevalencia de tabaquismo.....	70
1.3. Prevalencia de hipertensión arterial.....	70
1.4. Prevalencia de retinopatía.....	71
1.5. Prevalencia de nefropatía.....	72
1.6. Prevalencia de enfermedad cardiovascular.....	73
2. EVENTOS VASCULARES Y CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES.....	75
2.1. Datos generales.....	75
2.2. Eventos vasculares según el sexo.....	76
2.3. Eventos vasculares según la edad.....	77
2.4. Eventos vasculares según el tiempo de evolución de la Diabetes.....	77
2.5. Eventos según el tratamiento.....	77
2.6. Factores de riesgo clásicos e incidencia de eventos vasculares.....	78
2.7. Eventos vasculares y enfermedad cardiovascular previa.....	79
2.8. Eventos vasculares y tasa de excreción urinaria de albúmina y función renal.....	80

3. TASA DE EXCRECION URINARIA DE ALBUMINA DE ALBUMINA Y CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES.....	81
3.1. Descripción general.....	81
3.2. Relación entre tabaquismo y excreción urinaria de albúmina.....	84
3.3. Relación entre hipertensión y excreción urinaria de albúmina.....	84
3.4. Relación entre fondo de ojo y excreción urinaria de albúmina.....	85
3.5. Relación entre macroangiopatía y excreción urinaria de albúmina.....	86
4. FILTRADO GLOMERULAR Y CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES.....	88
4.1. Descripción general.....	88
4.2. Relación entre hipertensión y filtrado glomerular.....	90
4.3. Relación entre tabaquismo y filtrado glomerular.....	90
4.4. Relación entre fondo de ojo inicial y filtrado glomerular.....	91
4.5. Relación entre tasa de excreción de albúmina y filtrado glomerular.....	92
4.6. Relación entre macroangiopatía y filtrado glomerular.....	92
5. TASAS DE EVENTOS VASCULARES SEGUN EXCRECION URINARIA DE ALBUMINA Y FILTRADO GLOMERULAR.....	94
5.1. Tasas según excreción urinaria de albúmina.....	94
5.2. Tasas según filtrado glomerular.....	95
5.3. Tasas según excreción urinaria de albúmina en pacientes con $FG \geq 60$ ml/min.....	95
5.4. Tasas según excreción urinaria de albúmina en pacientes con $FG < 60$ ml/min.....	96
5.5. Tasas según estadios de enfermedad renal crónica.....	97
5.6. Tasas en estadios 2 y 3.....	98
6. PREDICTORES UNIVARIANTES EN ANALISIS DE REGRESION DE COX.....	100
7. PREDICTORES MULTIVARIANTES EN ANALISIS DE RESGRESION DE COX.....	100
7.1. Introducción simultánea en el modelo de excreción urinaria de albúmina y filtrado glomerular.....	101
7.2. Ajuste para edad y sexo.....	101
7.3. Ajuste para edad, sexo, tiempo de evolución, cociente CT/HDL y macroangiopatía.....	102
7.4. Análisis de sensibilidad con exclusión de la edad.....	103
8. INCREMENTO DEL RIESGO SEGUN LOS DIFERENTES ESTADIOS DE ENFERMEDAD RENAL CRONICA.....	103

9. RIESGO EN ESTADIOS 2 Y 3 DE ENFERMEDAD RENAL CRONICA	
CON O SIN INCREMENTO DE LA EXCRECION URINARIA DE ALBUMINA.....	104
<u>DISCUSION</u>.....	105
1.INTRODUCCION.....	106
2. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS.....	108
2.1. Características de los pacientes según la tasa de excreción urinaria de albúmina.....	108
2.2. Características de los pacientes según el filtrado glomerular.....	108
2.3. Predictores de enfermedad cardiovascular incidente.....	109
3. RELACION DE LA EXCRECION URINARIA DE ALBUMINA CON EL RIESGO VASCULAR.....	109
4. RELACION DE TASA DE FILTRADO GLOMERULAR CON EL RIESGO VASCULAR.....	114
5. ASOCIACION DE EXCRECIÓN URINARIA DE ALBUMINA Y FILTRADO GLOMERULAR	
CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR.....	122
5.1. Población general.....	122
5.2. Población de alto riesgo.....	130
5.3. Población diabética.....	131
<u>CONCLUSIONES</u>.....	136
<u>ABREVIATURAS</u>.....	139
<u>BIBLIOGRAFIA</u>.....	143

INTRODUCCION

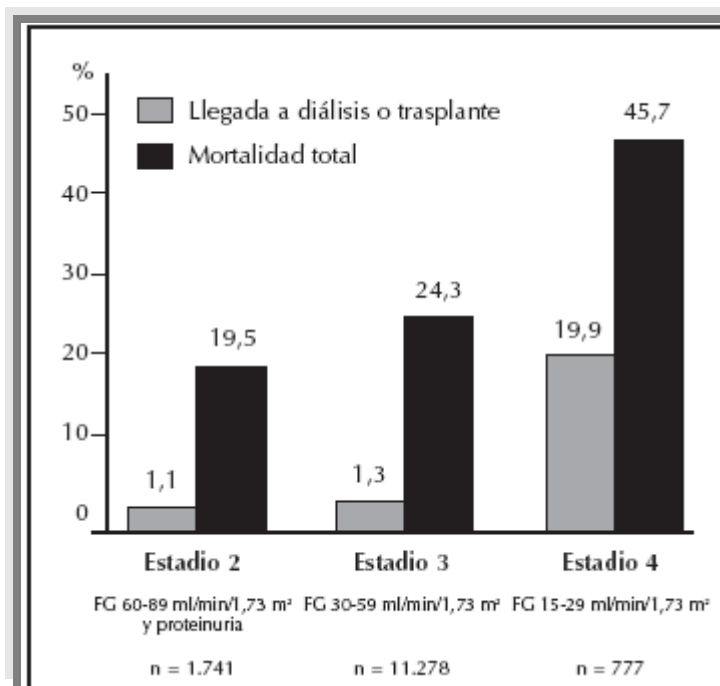
1. ENFERMEDAD RENAL CRONICA

1.1. Aspectos generales

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un importante problema de salud pública, tanto por su elevada incidencia y prevalencia como por su importante morbi-mortalidad y coste socioeconómico.¹ La manifestación más avanzada de la ERC, la insuficiencia renal crónica Terminal (IRCT) y la consiguiente necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis y trasplante renal, presenta una incidencia y una prevalencia creciente en las últimas décadas. Sin embargo, la ERC es mucho más prevalente en estadios más precoces, en los que sigue presentando un mal pronóstico, tanto por el riesgo aumentado de fallecimiento precoz de causa cardiovascular, como por el riesgo de progresión a la necesidad de tratamiento renal sustitutivo.² Por un lado, estos casos constituyen la base de los pacientes que llegarán más tarde a una ERC avanzada. Por otro lado, estos pacientes tienen un riesgo cardiovascular elevado y sufren una morbimortalidad por eventos cardiovasculares que, probablemente, tenga un impacto en la salud mayor que la evolución hacia la necesidad de tratamiento renal sustitutivo (TRS).

En la siguiente figura se observa el pronóstico renal y vital en 5 años en personas de una organización de salud norteamericana según los estadios basales de ERC. La incidencia de muerte de cualquier causa es muy superior a la incidencia de TRS incluso en personas con un estadio avanzado de ERC.

Figura 1



Keith y cols. Arch Intern Med 164:659-663, 2004

En España el coste anual asociado al tratamiento de las fases más avanzadas de ERC se estima en más de 800 millones de euros

En relación a la población general, estos pacientes presentan un aumento muy importante de la morbimortalidad cardiovascular (CV).³ Entre el 40 y el 75% de los pacientes que comienzan los programas de diálisis tienen enfermedad cardiovascular (ECV). La ECV es responsable del 44% de las muertes de pacientes en esta situación y constituye, tras los ajustes para edad y sexo, la causa más importante de morbilidad cardiovascular y de mortalidad total.⁴ Los enfermos con trasplante renal tienen una tasa anual de muerte de origen CV dos veces más elevada que la población general.

La visión epidemiológica de la ERC ha cambiado notablemente. Restringida inicialmente a patología de incidencia baja como las enfermedades renales clásicas, en la actualidad la ERC afecta a un porcentaje significativo de la población debido, fundamentalmente, a que sus causas principales residen en trastornos de alta prevalencia como el envejecimiento, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes (DM) y la enfermedad vascular.

1.2. Guías K/DOQI sobre enfermedad renal crónica

▪ Definición

La ERC se define como una disminución en la función renal, expresada por filtrado glomerular (FG) o un aclaramiento de creatinina (ClCr) estimado $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, o como la presencia de daño renal en ambos casos durante al menos 3 meses. El daño renal se diagnostica habitualmente mediante marcadores en vez de una biopsia renal por lo que el diagnóstico de ERC, ya se establezca por un FG disminuido o por marcadores de daño renal, puede realizarse sin conocimiento de la causa. El principal marcador de daño renal es una excreción urinaria de albúmina (EUA) o proteínas elevadas.⁵ En la tabla 1 se exponen las situaciones consideradas como daño renal.

El término IRCT, se ha utilizado fundamentalmente para referirse a la situación subsidiaria de iniciar tratamiento sustitutivo de la función renal y se corresponde en la clasificación actual con ERC estadio 5.

TABLA 1

Situaciones consideradas como daño renal para el diagnóstico de ERC*⁶

- **Daño renal diagnosticado por método directo**
 - Alteraciones histológicas en la biopsia renal.
- **Daño renal diagnosticado de forma indirecta, por marcadores**
 - Albuminuria o proteinuria elevadas
 - Alteraciones en el sedimento urinario
 - Alteraciones en pruebas de imagen

*Para que un marcador de daño renal establezca el diagnóstico de enfermedad renal crónica, la anomalía tiene que ser persistente durante al menos 3 meses.

En el año 2002, la Nacional Kidney Foundation estadounidense publicó a través del proyecto K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) una serie de guías de práctica clínica sobre la evaluación, clasificación y estratificación de la ERC.⁶ La finalidad principal de la

propuesta de definición y de clasificación en estadios de la ERC es prevenir las complicaciones o, al menos, retrasar su aparición mediante el diagnóstico precoz y el manejo terapéutico apropiado.

Las guías K/DOQI otorgan un protagonismo especial a la ECV reconociendo que las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en el paciente con ERC y que la ERC constituye muy probablemente un factor de riesgo principal de ECV.

Clasificación de los estadios de la ERC

Guías K/DOQI. National Kidney Foundation. 2002

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73m ²)
.....	Riesgo aumentado de ERC	≥ 60 con factores riesgo*
1	Daño renal con FG normal	≥ 90
2	Daño renal con FG ligeramente disminuido	60-89
3	FG moderadamente disminuido	30-59
4	FG gravemente disminuido	15-29
5	Fallo renal	< 15 ó diálisis

***Factores de riesgo de ERC;** edad avanzada, historia familiar de ERC, HTA, DM, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, infecciones urinarias, litiasis, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas, uso de fármacos nefrotóxicos, raza afroamericana y otras minoritarias en Estados Unidos y bajo nivel educativo ó social.

Daño renal: alteraciones patológicas o marcadores de daño, fundamentalmente una proteinuria/albuminuria persistente (índice albúmina/creatinina > 30 mg/g, aunque se han propuesto cortes sexo-específicos en > 17 mg/g en varones y 25 mg/g en mujeres); otros

marcadores pueden ser las alteraciones en el sedimento urinario y alteraciones morfológicas en las pruebas de imagen.

- **Estadíos evolutivos**

Estadio 1: daño renal con FG normal ó aumentado (FG 90ml/min/1,73m²), la ERC se establece por la presencia de algunos de los datos de daño renal expuestos en la tabla 1. Situaciones representativas de este estadio son los casos con microalbuminuria (MA) o proteinuria persistente con FG normal o aumentado, o el hallazgo ecográfico de una enfermedad poliquística con FG normal o aumentado.

Estadio 2: corresponde a situaciones de daño renal acompañadas de una reducción ligera del FG (FG entre 60 y 89 ml/min/1,73 m²). La detección de un FG ligeramente disminuido puede ser frecuente en ancianos. En la tercera edición de la NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) prácticamente un 75% de los individuos mayores de 70 años presentaron un FG estimado < 90 ml/min/1,73 m²).⁷ El hallazgo de un FG levemente reducido debe llevar a descartar datos de daño renal, fundamentalmente MA o proteinuria mediante la realización del cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina y alteraciones en el sedimento urinario mediante el análisis sistemático clásico. También se valorará la existencia de situaciones de riesgo de ERC, fundamentalmente HTA y DM.

Los casos con ERC estadios 1 y 2 son subsidiarios de beneficiarse del diagnóstico precoz y del inicio de medidas preventivas de progresión de la ERC y de la patología cardiovascular.^{5,6,8}

Estadio 3: es una disminución moderada del FG (FG entre 30-59 ml/min/1,73m²). Los datos de daño renal pueden estar ausentes o presentes, pues ya no se constituyen en parámetros necesarios para el diagnóstico de este estadio. En este estadio se observa un riesgo claramente aumentado de progresión de la ERC y de complicaciones cardiovasculares, y pueden aparecer las complicaciones clásicas de la insuficiencia renal (IR), como la anemia o las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico. Los pacientes con ERC en estadio 3 deben ser evaluados de forma global desde el punto de vista CV y renal, y deben recibir tratamiento adecuado para la prevención a ambos niveles y, en su caso, para las complicaciones que se detecten. Los pacientes con ERC en estadio 3 deben ser evaluados y tratados conjuntamente con un especialista en nefrología si el médico que ha diagnosticado la enfermedad no puede asumir la evaluación y el tratamiento.^{6,9}

Estadio 4: es una disminución grave del FG (FG entre 15 y 29 ml/min/1,73m²). Tanto el riesgo de progresión de la IR al estadio 5, como el riesgo de que aparezcan complicaciones cardiovasculares, son muy elevadas. El nefrólogo debe participar en el manejo de los pacientes con ERC en este estadio pues, además de la terapéutica específica de cada caso, habrá que valorar la instauración de una preparación para el tratamiento renal sustitutivo.^{6,10}

Estadio 5: es un FG < 15 ml/min/1,73m² y se denomina también fallo renal (Kidney failure). La valoración de la indicación del tratamiento renal sustitutivo es perentoria, especialmente cuando se presentan síntomas o signos urémicos.^{6,10}

▪ Epidemiología de la ERC

Se conoce mejor la epidemiología de la ERC estadio 5 en tratamiento sustitutivo mediante diálisis y trasplante. En el año 2007, más de 45.000 personas en España¹¹, es decir, alrededor de 1.000 por millón de población, estaban en tratamiento renal sustitutivo, cifra que se estima se duplicará en los próximos 10 años debido al envejecimiento progresivo de la población y al aumento en la prevalencia de otros procesos crónicos como la DM y la obesidad.

La prevalencia de la insuficiencia renal crónica en estadios 1-4 es muy desconocida, ya que la valoración habitual de la función renal mediante la creatinina (Cr) sérica no resulta adecuada en muchos casos. En el estudio **NHANES III**, que se realizó en los EE. UU. entre 1988 y 1994 en 15.626 adultos para conocer la prevalencia de los diferentes grados de ERC¹², la prevalencia de todos los grupos de ERC fue de un 11% de la población distribuidos en un 3,3% (grado 1), 3% (grado 2), 4,3% (grado 3), 0,2 % (grado 4) y 0,1 % (grado 5). Una actualización en el periodo 1998-2004 en 13.233 adultos ha demostrado un ascenso en la prevalencia de ERC grados 1-4 hasta el 13%, un aumento explicado parcialmente por un incremento de la DM y la HTA.¹³ El estudio **Australiano sobre diabetes, obesidad y estilo de vida (AUSDIAR)** determinó la prevalencia de DM, obesidad, factores de riesgo cardiovascular (RCV) e indicadores de enfermedad renal en pacientes australianos. Encontraron que un 11,2 % tenía una alteración de la función renal significativa (GFR < 60 ml/min) y un 2,4 % tenía proteinuria.¹⁴

El estudio **Noruego HUNT II**, realizado entre 1995 y 1997, sobre 65.604 personas de ambos sexos, mostró una prevalencia de 10,2 de ERC.¹⁵

En España existen algunas aproximaciones desde Atención Primaria¹⁶ y especialmente la Sociedad Española de Nefrología está desarrollando diversos estudios epidemiológicos que señalan una prevalencia de ERC con FG < 60 ml/min (es decir, ERC 3-5 sin tratamiento sustitutivo) de un 6,8% en población general mayor de 18 años (**EPIRCE**)^{17,18} y de un 21 % en pacientes que acuden a consulta de Atención Primaria, una población lógicamente más seleccionada en cuanto a morbilidad CV (**EROCAP**).¹⁹ EL estudio **DISEHTAE (Diagnóstico y Seguimiento de la HTA en España)**, desarrollado por la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, un estudio de auditoria externa de 6.113 historias clínicas de hipertensos de Atención Primaria, demostró que un 25,7% de los pacientes presentaban ERC, y que el 14,1% de los pacientes con cifras normales de Cr presentaba un FG inferior a 60 ml/min.²⁰

Diversos estudios en los últimos años han confirmado que la detección precoz y la remisión adecuada a Nefrología de los pacientes con ERC mejora la morbilidad a largo plazo y disminuye los costes tanto para el paciente como para el sistema sanitario.

En un análisis comparativo a partir de los resultados de estudios poblacionales en Noruega y Estados Unidos (**HUNT II y NHANES III**) se concluye que a pesar de prevalencias similares de ERC 1-4, el riesgo relativo de progresión a diálisis o trasplante de los pacientes con ERC 3-4 fue 2,5 veces superior en los pacientes estadounidenses. Una mayor duración de la atención nefrológica previa (23 vs 12 meses), y una menor prevalencia de obesidad (16 vs 30,5%) y diabetes (3,4 vs 5%) fueron las principales variables asociadas a un menor riesgo de progresión.²¹

1.3. Relación entre Diabetes y Enfermedad renal crónica

La DM es un grupo de enfermedades metabólicas que se caracterizan por hiperglucemia producida por defectos en la secreción de la insulina, en la acción de la misma o en ambas. La hiperglucemia crónica de la DM se asocia a largo plazo con la disfunción y el fallo de varios órganos, especialmente de los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los grandes vasos.^{22,23,24}

La DM tipo 2 constituye el 90-95% de todas las diabetes. Es un síndrome hiperglucémico heterogéneo fenogenotípicamente que se acompaña con frecuencia de obesidad abdominal y que puede permanecer sin diagnosticar durante años.

La prevalencia mundial de la DM está aumentando globalmente debido a un aumento de la población mundial y al envejecimiento.²⁵ Un estudio publicado en julio del 2011 en Lancet²⁶ estima el incremento de la prevalencia mundial entre 1980 y 2008, con los criterios definidos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA).²⁷ Incluyendo 370 países y 2,7 millones de participantes, en adultos la prevalencia había aumentado entre 1980 y 2008 del 8,3% al 9,8 % en varones y del 7,5% al 9,2% en mujeres. El número total de diabéticos había aumentado de 153 millones en 1980 hasta 347 en 2008. Aunque las previsiones según la OMS para el 2030 eran los 360 millones²⁸ con los datos más recientes la cifra podría alcanzar hasta 439 millones.

Los datos proporcionados por los estudios epidemiológicos son fundamentales para conocer la magnitud del problema y poder racionalizar los recursos sanitarios. Con frecuencia se utilizan cifras sobre la prevalencia en Estados Unidos o en países anglosajones. Sin embargo para conocer la magnitud en nuestro medio, es fundamental conocer los datos epidemiológicos de nuestra población.

Existen diversos estudios de prevalencia de la DM tipo 2 en España, realizados por las distintas comunidades autónomas. Existen diferencias importantes entre ellos que varían entre el 6 y el 18%.²⁹ A pesar de las diferencias metodológicas entre ellos, todos observan un aumento progresivo en la prevalencia de la DM tipo 2 en España y la mayoría muestran una prevalencia de diabetes entre el 10-15%.³⁰ La proporción de DM conocida frente a la ignorada es de 1/1. De estos pacientes el 90% corresponde a diabéticos tipo 2 y el 10% restante a diabéticos tipo 1 (Albert Cuñat, 2001).³¹

El estudio más reciente en España: el **Diabetes Study**, publicado en Julio de 2011 demostró una prevalencia de DM tipo 2 ajustada por edad y sexo del 13,8% (Intervalo de confianza (IC) 95% 12,8-15,7%), de los cuales aproximadamente la mitad tenían una diabetes desconocida: 6,0% (IC 95% 5,4%-6,7%).³²

La importancia de la DM radica en que su presencia duplica aproximadamente el riesgo de enfermedades vasculares. Además existe una evidencia creciente de que también se asocia a un incremento de riesgo de patologías no vasculares, como determinados cánceres.^{33,34}

La ERC es una de las complicaciones más comunes y devastadoras de la DM tipo 2. Con frecuencia los pacientes con DM tipo 2 presentan ERC, y este proceso, además de incrementar

de forma notable la morbimortalidad CV, supone la primera causa de tratamiento renal sustitutivo en la mayoría de los países.^{35,36} Actualmente disponemos de opciones terapéuticas para mejorar su evolución, en especial cuando se detecta en fases iniciales.^{37,39} Estos datos refuerzan la necesidad de una detección precoz y de un tratamiento adecuado de esta enfermedad, para lo cual es necesaria la estrecha colaboración entre nefrología y atención primaria.⁴⁰

En la etiología de ERC en la DM tipo 2, además de la nefropatía diabética (ND), la enfermedad vascular renal también contribuye.^{41,42} En el siguiente cuadro se resumen las entidades que conforman la enfermedad vascular renal.

Enfermedad vascular renal o nefropatía vascular

- Nefroangioesclerosis
 - Sinónimos: nefroangioesclerosis benigna / nefroesclerosis
- Nefroangioesclerosis maligna
 - Con HTA acelerada o maligna
- Nefropatía isquémica o aterosclerótica
- Enfermedad ateroembólica por cristales de colesterol.

Así, hasta un 50% de los pacientes con DM tipo 2 y disminución significativa del FG no presentan micro-macroalbuminuria, no estando relacionada la ERC con la clásica nefropatía diabética.⁴³ Aunque el riesgo de ERC Terminal no parece que varíe de forma significativa si la afectación renal está relacionada con la nefropatía diabética o con otros diagnósticos, parece adecuado que en la identificación de la ERC en la DM tipo 2 se realice un cribado para la albuminuria además de la determinación de la función renal.⁴⁴

Como ya sabemos la población con ERC y DM tipo 2 presenta un elevado RCV y renal y por ello las intervenciones para reducir este riesgo son prioritarias.^{45,46} Se considera que tanto el riesgo cardiovascular como el de evolución a la ERC Terminal en los pacientes con DM tipo 2 puede reducirse mediante un control glucémico adecuado (Hemoglobina glicada inferior al 7%), una reducción de las cifras de Presión arterial (PA) (objetivo 130/80 mmHg), un buen

control de la dislipemia (DL) (LDL inferior a 70- 100 mg/dl) y la introducción en su tratamiento de fármacos capaces de bloquear el sistema renina-angiotensina.

▪ **Estadíos evolutivos de la Nefropatía Diabética**

Las alteraciones que se describen en la nefropatía diabética son las siguientes⁴⁷:

➤ **Hiperfiltración glomerular**

La hiperfiltración que se observa tanto en la DM tipo 1 como en la tipo 2, se debe a una vasodilatación preferente de la arteriola aferente renal, que aumenta el flujo sanguíneo renal, y facilita que una mayor presión arterial sistémica repercuta sobre el capilar glomerular renal, produciendo hipertensión glomerular. Esta hipertensión, favorece la proteinuria, y la cascada de citoquinas y mediadores de la inflamación que producen finalmente fibrosis renal. El desencadenante inicial de este fallo en la autorregulación de la hemodinámica intrarrenal está relacionado con la hiperglucemia, ya que el buen control metabólico permite normalizar el FG en pocas semanas. El acúmulo de sorbitol y de productos finales de la glucosilación avanzada también contribuyen a la hiperfiltración.

➤ **Hipertrofia renal**

El tamaño renal aumenta hasta en un 15% a los tres días de inducir una diabetes en los animales de experimentación, hipertrofia que puede prevenirse, pero no regresar, con el tratamiento insulínico. Algo similar puede observarse en pacientes diabéticos tipo 1, en los que el tamaño renal está aumentado y aunque puede disminuir con un adecuado control glucémico, no llega a normalizarse.

➤ **Microalbuminuria**

Se detecta habitualmente a los 5-10 años del diagnóstico de DM tipo 1 y representa el principal factor de riesgo del desarrollo ulterior de nefropatía, esto es, proteinuria intensa o franca en la DM tipo 1. Sin ninguna intervención específica, el 80% de ellos tienen un incremento de la tasa de excreción urinaria de albúmina (TEUA) del 10 al 20% por año, y progresan hacia una nefropatía abierta (albuminuria > 300 mg/24 horas) en un periodo de 10 a 15 años.

En una revisión publicada en el año 2005 con 7.938 diabéticos tipo 1, la prevalencia de MA a los 15 años del diagnóstico fue del 28%. En el tipo 2, la prevalencia a los 10 años del

diagnóstico es del 25-40%. La correlación con progresión a proteinuria, aunque existe, no es tan estrecha como en el tipo 1 ya que, en muchos casos, está presente en el momento del diagnóstico de la diabetes y pueden existir otros factores que la expliquen (HTA de larga evolución y nefroangioesclerosis, entre otros).

La MA es un indicador temprano de la progresión de la enfermedad renal y la mortalidad CV en DM.⁴⁸⁻⁵⁰ La presencia de MA también incrementa 2-3 veces más el riesgo de mortalidad CV.^{48,51} La MA se ha asociado con un aumento del riesgo de mortalidad CV, 37 veces más que la población general y 4,7 veces más que en diabéticos con normoalbuminuria.⁵²

La MA se correlaciona con el control metabólico estimado por la hemoglobina glicada y con la HTA. Puede regresar a la normalidad, especialmente, si se consigue un buen control de la glucemia, de la PA y de la DL.

La American Diabetes Association (ADA) y la National Kidney Foundation (NKF) recomiendan valorar la presencia de proteinuria o de albuminuria para detectar la ERC.^{5,53} El método ideal para su cuantificación es la recogida de orina de 24 horas, pero, este método está sometido a varias fuentes de error. El método alternativo es medir el cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina.

La medida del cociente albúmina creatinina en una muestra aislada de orina se correlaciona adecuadamente con la albuminuria de 24 horas, con buena sensibilidad y especificidad para detectar micro o macroalbuminuria y sus variaciones a lo largo del tiempo tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos.⁵⁴

Definiciones de microalbuminuria y macroalbuminuria según la excreción urinaria de albúmina

	Orina 24 h	Orina minutada	Cociente albúmina/creatinina
Normal	< 30 mg	< 20 ug/min	> 30 mg/g
Microalbuminuria	30-299 mg	20-199 ug/min	30-299 mg/g
Macroalbuminuria	> 300 mg	> 200 ug/min	> 300 mg/g

➤ **Proteinuria intensa e insuficiencia renal.**

A medida que la lesión renal progresa aparece proteinuria persistente (más de 300 mg/24horas o cociente albuminuria/creatininuria superior a 300 mg/g), lo que representa la fase avanzada de la nefropatía diabética. A medida que avanza la IR es más frecuente el síndrome nefrótico clínico (alrededor del 35% de los diabéticos tipo 1 y del 20% de los diabéticos tipo 2). La HTA, el grado de proteinuria y la DL se correlacionan con la velocidad de progresión del deterioro del FG.

El Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética de la Sociedad Española de Nefrología, destaca en su documento consenso las siguientes etapas clave en la historia natural de la nefropatía diabética.⁵⁵

Desde el punto de vista clínico, en la DM tipo 1 los primeros cambios funcionales renales son el incremento en la EUA, y la elevación del flujo plasmático renal y del $FG \geq 120$ ml/minuto/ $1,73m^2$. Pero si el control glucémico es adecuado, estos cambios en la función ocurridos al principio del diagnóstico de diabetes pueden volver a la normalidad. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar hiperfiltración glomerular mantenida, y de estos, un 50%, desarrollará ND.

Tras 5 a 10 años de evolución de la DM, algunos pacientes progresan a un estado donde sin existir cambios en filtrado glomerular tienen aumentada la EUA. La existencia de MA (excreción de albúmina de 30-300 mg/dl en orina de 24 horas), ya implica la existencia de nefropatía incipiente. Muchos pacientes con DM tipo 1 y MA evolucionarán a proteinuria (>300 mg/dl), es decir, a fase de ND establecida, tras aproximadamente 15 años. Si se produce un descenso del FG, virtualmente todos los pacientes progresarán a IRCT. Esta fase supone el inicio de la IR, que conlleva un deterioro progresivo de los parámetros de la función renal hasta desarrollar IRCT, tras 5 a 9 años tras la detección de la albuminuria.

▪ **Nefropatía diabética en DM tipo 1 y tipo 2**

La ND puede aparecer tanto en el tipo 1 como en el tipo 2. La epidemiología se conoce mejor en el tipo 1 porque generalmente se puede precisar el comienzo clínico. Sin embargo no hay diferencias sustanciales entre ambos tipos en cuanto a hemodinámica y morfología renal y progresión de la nefropatía establecida.⁵⁶

En la DM tipo 1 los primeros signos aparecen tras 5-10 años de enfermedad. La aparición de la HTA acontece en la mayoría de los casos de forma concomitante con la enfermedad renal. A partir de entonces, la incidencia de ND aumenta considerablemente alcanzando un pico a los 15-18 años y después disminuye. Es raro que aparezca nefropatía con menos de 10 años de evolución diabética o después de 30. La incidencia acumulativa es del 40% a los 40 años de enfermedad. Por tanto, el riesgo no es constante; si a los 35 años de diabetes no hay nefropatía casi seguro que no se desarrollará. La duración de la diabetes no explica totalmente el desarrollo de nefropatía, existiendo una población genéticamente susceptible con claras diferencias raciales.⁵⁷

La aparición de ND en los pacientes con DM tipo 1 es determinante de mortalidad. Dos trabajos epidemiológicos de Andersen⁵⁸ (1983) y Borch-Johnsen⁵⁹ (1985) analizan con detalle las implicaciones de la ND. El tiempo medio desde la detección de proteinuria hasta el fallecimiento fue tan solo de 7-8 años. El conocimiento de la MA como un estadio inicial detectable de ND permitió suponer que la identificación precoz de individuos con alto riesgo de ERT junto con el empleo de tratamientos renoprotectores, prevendría ó al menos retrasaría significativamente el desarrollo de ERT. Los datos recientes recopilados en el trabajo de Marshall⁶⁰ (2012), sugieren que más que prevenir la aparición de MA, proteinuria y enfermedad renal, estamos retrasando la presentación de los mismos entre 5 y 15 años. Siendo estos datos muy positivos, continuamos sin comprender por qué las tasas de ERC varían sustancialmente entre diferentes cohortes poblacionales.

En los diabéticos tipo 2 la hiperglucemia comienza después de la 4ª década, cuando los riñones han sufrido las consecuencias del envejecimiento y otros factores reconocidos como causantes de daño vascular y renal como son la HTA, obesidad, alteraciones lipídicas y el tabaco. En el momento del diagnóstico de la diabetes muchos pacientes tienen uno ó varios factores de riesgo (obesidad, HTA, DL, tabaco) y muchos tienen ya evidencia de complicaciones relacionadas con arteriosclerosis (infarto de miocardio previo, cambios isquémicos en electrocardiograma, vasculopatía periférica).

Varios estudios han demostrado una elevada prevalencia de MA en pacientes con DM tipo 2 de reciente diagnóstico. Los mecanismos responsables de este prematuro desarrollo de MA desde el diagnóstico de la DM tipo 2 no están suficientemente aclarados. Se piensa que por término medio, en el momento del diagnóstico los pacientes llevan de 4 a 7 años

padeciendo la diabetes y por tanto, la hiperglucemia no tratada puede estar produciendo el daño micro y macrovascular.⁶¹ La MA puede predecir y preceder a la aparición de DM tipo 2.⁶²

Per se la presencia de MA representa un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad CV en pacientes no diabéticos, tanto hipertensos como normotensos.⁶³

Varios estudios con un amplio seguimiento han demostrado que el curso de la función renal y de la albuminuria difiere en pacientes con DM tipo 2 albuminúricos y microalbuminúricos con y sin ND.⁶⁴ La ND, especialmente en los diabéticos tipo 2, refleja una mezcla heterogénea de diferentes enfermedades que están sostenidas por diferentes mecanismos que pueden coexistir en diferentes combinaciones.⁶⁵

2. ENFERMEDAD RENAL CRONICA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

2.1. Aspectos generales

Es bien sabido que la morbimortalidad por eventos ateroscleróticos es superior en los pacientes con ERC, especialmente en los que siguen tratamiento sustitutivo de la función renal, que en los sujetos sin compromiso de la función renal.⁶⁶ Más aún, estudios recientes indican que ese riesgo ya está significativamente aumentado también en las fases iniciales de una nefropatía.⁶⁷ Por ello actualmente, la enfermedad renal es considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis.⁶⁸

Detrás de la mayor incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM), ictus, insuficiencia cardíaca (IC) y mortalidad CV, en relación con alteraciones en la función renal, parece subyacer una progresión acelerada de la arteriosclerosis y la rigidez arterial⁶⁹, cuya severidad se correlaciona con la presencia de enfermedad coronaria.⁷⁰

Los mecanismos por los que una nefropatía crónica puede facilitar el desarrollo de la aterosclerosis son varios (Tabla 2).⁷¹⁻⁷⁴

Tabla 2. Factores implicados en el desarrollo de la aterosclerosis en los pacientes con enfermedad renal crónica.

Factores ligados a la **demografía de los pacientes**

- Mayor prevalencia de HTA
- Mayor prevalencia de DL
- Mayor prevalencia de DM

Factores ligados a las alteraciones relacionadas con la insuficiencia renal

- Hiperhomocisteinemia
- Alteraciones lipídicas (aumento de lipoproteína a, disminución de apoproteína A1)
- Generación de un estado proinflamatorio, prooxidante y procoagulante
- Retención de sustancias nocivas en los vasos
- Anemia
- Hiperparatiroidismo

Factores ligados al tratamiento sustitutivo renal

- Membranas de diálisis bioincompatibles
- Fármacos inmunosupresores con efectos secundarios

Recientemente, se ha puesto de manifiesto que entre el 30 y 40% de los pacientes con ERC presentan cardiopatía isquémica (CI), en ausencia de estenosis hemodinámicamente significativas de las arterias coronarias subepicárdicas.⁷⁵ Los mecanismos potencialmente implicados en esta situación son dos: por una parte, las placas ateroscleróticas de los enfermos con IRC se calcifican con mayor frecuencia que las de la población general⁷⁶ y, además, la capa media de la pared está engrosada, por acumulación de matriz extracelular (arteriosclerosis), lo que incrementa el cociente grosor de la pared/diámetro de la luz.⁷⁶ Dichas alteraciones aumentan la rigidez de la aorta y las grandes arterias, facilitando la elevación de la presión sistólica y la presión de pulso, lo que determina el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y un deficiente llenado coronario durante la diástole.⁷⁷ Este desequilibrio entre el aumento de la masa miocárdica a perfundir y la deficiente perfusión coronaria contribuye al desarrollo de la isquemia.

Por otra parte, en los pacientes con ERC suelen coexistir factores como la anemia, la hipertensión sistémica, la retención hidrosalina y el hiperparatiroidismo, que facilitan aún más la HVI.⁷⁸ Finalmente las alteraciones bioquímicas propias de la ERC pueden producir una miopatía esquelética que afecta especialmente al músculo cardíaco.⁷⁹ Esta agregación de mecanismos de daño del miocardio puede explicar la elevada incidencia y prevalencia de la IC en los pacientes con una nefropatía crónica e IR.⁸⁰ Es obvio que el compromiso de la hemodinámica sistémica y renal propio de la insuficiencia cardíaca contribuirá a deteriorar aún más la propia nefropatía.

La presencia de enfermedad renal está incluida como un factor de riesgo independiente de ECV en el más reciente informe del **Joint Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood pressure (JNC VII)**⁸¹ y en definiciones de la American Heart Association. De hecho, es muy superior el porcentaje de pacientes con ERC que en el seguimiento fallecen de complicaciones cardiovasculares que los que progresan a tratamiento sustitutivo renal. Los estudios **HOPE (Heart Outcomes and Prevention)** y **HOT (Hypertension Optimal Treatment)**^{82,83} demuestran que aquellos pacientes con Cr plasmática de 1,3 a 1,4 mg/dl, con respecto a los que tenían función renal normal, tienen una incidencia significativamente aumentada de eventos cardiovasculares primarios, y mortalidad CV y global, lo que le confiere a la insuficiencia renal crónica moderada la categoría de factor de riesgo cardiovascular. La relación entre ERC y enfermedad vascular es patente y creciente a medida que progresa el deterioro de la función renal, hasta el punto de que la mortalidad CV de los pacientes en diálisis es 500 veces superior a la de la población con función renal normal.

Ya el estudio Framingham demostró cómo la existencia de IR leve se asociaba a un mayor RCV⁸⁴. Posteriormente, **Go et al.**, en una gran base de datos de la región norte de California con más de 1,1 millones de adultos, estudiaron la relación entre el FG por MDRD y el riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y hospitalización.⁸⁵ Tras ajustar por edad, sexo, raza, comorbilidad y estatus socioeconómico, hubo un claro incremento del riesgo de cualquiera de estos tres eventos a medida que disminuye el FG. Así el riesgo de mortalidad o evento CV fue de 1,2 y 1,4 en la ERC 3a; 1,8 y 2,0 en la ERC 3b; 3,2 y 2,8 en la ERC 4; y 5,9 y 3,4 en la ERC 5, respectivamente.

2.2. Factores de riesgo cardiovascular clásicos en la ERC

2.2.1 Hipertensión arterial (HTA)

La HTA es a la vez causa y consecuencia de ERC. Su prevalencia es más alta en los pacientes con ERC y aumenta de forma lineal a medida que disminuye el FG. Según los datos del estudio **NAHNES III** aproximadamente el 40% de los pacientes con FG entre 60 y 90 ml/min/1,73m² tenían una PA > 140/90 mmHg y su prevalencia aumentaba paralelamente al descenso del FG, alcanzando el 75% en los pacientes con FG < 30 ml/min/1,73m².⁸⁶ En el estudio MDRD la prevalencia de HTA aumentaba progresivamente del 65 al 95% cuando el FG disminuía de 85 a 15 ml/min/1,73m².⁸⁷ Los factores que parecen contribuir al incremento de la prevalencia y severidad de la HTA son:

- 1) Retención hidrosalina, en general muy importante, incluso a pesar de que el grado de expansión de volumen sea insuficiente para inducir edema
- 2) Aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina (SRAA) y del sistema nervioso simpático
- 3) Hiperparatiroidismo secundario por aumento de la concentración de calcio intracelular
- 4) Alteración de la síntesis de óxido nítrico y de la vasodilatación endotelio-dependiente
- 5) Aumento de la presión de pulso por el aumento de la rigidez arterial
- 6) El tratamiento de la anemia con factores estimuladores de la eritropoyesis.

Además, la prevalencia de un patrón non-dipper en registros ambulatorios de PA de 24 horas aumenta a medida que disminuye el FG, lo que implica un aumento de la carga diaria de PA.⁸⁸

La HTA es un factor de riesgo de morbi-mortalidad CV en pacientes con ERC y de progresión de la enfermedad renal.⁸⁹⁻⁹¹ Por ello, el objetivo del tratamiento antihipertensivo en los pacientes con ERC es doble: reducir la incidencia de eventos CV y elentecer la progresión de la enfermedad renal. La mayoría de los estudios realizados en pacientes con ERC analizan el efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la evolución de la enfermedad renal. Sin embargo, hay pocas evidencias sobre el efecto beneficioso del tratamiento antihipertensivo sobre la morbimortalidad CV en pacientes con ERC avanzada (estadios 4-5). De hecho la evidencia de que la reducción de la presión arterial se asocia con una reducción del riesgo CV proviene de estudios en pacientes hipertensos, aunque es probable que en estos estudios se

incluyeran pacientes con ERC incipiente; así como en análisis post hoc de estudios aleatorizados en pacientes con nefropatía.^{92,93}

En estudios recientes, la reducción de la proteinuria en pacientes con ERC se asoció con un mejor pronóstico CV durante el seguimiento^{94,95}, por lo que su reducción debe considerarse como un objetivo a considerar en la elección del tratamiento antihipertensivo de la ERC.

El tratamiento antihipertensivo constituye la base del manejo terapéutico de la ERC, debido a que el control estricto de la PA es, probablemente, la medida con el impacto más favorable en el pronóstico.^{96,97} Los objetivos del tratamiento antihipertensivo en la ERC son 1) reducir la PA, 2) frenar la progresión de la IR y 3) disminuir la incidencia de eventos CV.

El nivel umbral para iniciar tratamiento antihipertensivo y ajuste subsiguiente del tratamiento debería ser 140/90 mmHg en pacientes con ERC sin proteinuria y 130/80 mmHg en aquellos con una proteinuria > 1g/día. El objetivo de PA recomendado en las diferentes guías en los pacientes con IRC es < 130/80 mmHg y 125/75 mmHg si la proteinuria es > 1 g/24 horas⁹⁸⁻¹⁰⁰. Sin embargo, tales objetivos son difíciles de conseguir en la práctica clínica, ya que según datos del estudio NHANES sólo el 37% de los pacientes con IRC consiguieron estos objetivos de PA¹⁰¹ y otros estudios internacionales revelan también resultados decepcionantes en el control tensional de estos pacientes.¹⁰²

En la actualidad se entiende el tratamiento de la HTA asociada a la ERC como parte de una intervención multifactorial. En los últimos años, diversas guías de actuación clínica y documentos de revisión han establecido la recomendación del manejo integral e intensivo de los factores de RCV y renal en el paciente con afectación renal. Esta estrategia de tratamiento multifactorial se encuadra en el contexto de las recomendaciones actuales sobre el manejo integral del riesgo CV.¹⁰³

En el tratamiento antihipertensivo del paciente con ERC es muy importante implementar modificaciones en el estilo de vida. El ejercicio físico aeróbico regular, cese del tabaquismo, consumo moderado de alcohol, reducción ponderal si existe sobrepeso u obesidad y, sobre todo, una dieta pobre en sal (< 100 mmol/día o 2,4 g/día) son fundamentales para conseguir el objetivo de PA en este grupo de pacientes.^{104,105}

Los diuréticos son útiles en el tratamiento de la mayoría de los pacientes con IR, ya que la expansión de volumen contribuye a la elevación de la PA en esta situación. La elección del

tipo de diurético depende del nivel de función renal y de la necesidad de disminuir el volumen extracelular. Los diuréticos tiazídicos son útiles en pacientes con FG > 30 ml/min, y los diuréticos de asa son recomendables en pacientes con edema o con FG < 30ml/min. Los diuréticos ahorradores de potasio no deben ser administrados en pacientes con FG < 30 ml/min, más aún si reciben tratamiento concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) o antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA II).

Los bloqueantes del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), IECAs o ARAII, son de primera elección entre los pacientes con nefropatía diabética con macroalbuminuria, MA, independientemente de la PA. Del mismo modo, son de primera elección en pacientes con nefropatía no diabética y cociente proteinuria/creatinina > 200 mg/g, ya que han demostrado que disminuyen la progresión de la IR; y también están indicados en los pacientes con IC. Además existen evidencias crecientes de que los inhibidores del SRAA podrían reducir el RCV en pacientes con ERC leve-moderada.^{106,107}

2.2.2 Tabaquismo

El tabaquismo es un factor de riesgo CV reconocido en la población general y un predictor de aterosclerosis. La prevalencia del uso del tabaco en pacientes con enfermedad renal en sus diferentes estadios es similar a la de la población general. Sin embargo el acumulo de nicotina es mayor en pacientes con IR.¹⁰⁸

En pacientes con IR el tabaquismo se asoció con un mayor riesgo de mortalidad CV o una mayor incidencia de enfermedad coronaria.¹⁰⁹ También se ha demostrado que el tabaquismo acelera la progresión de las nefropatías, especialmente de la ND¹¹⁰, y hay evidencias de que el cese del tabaquismo reduce la tasa de progresión de la IR en nefropatías progresivas.¹¹¹

Estudios transversales han demostrado, en su mayor parte, una prevalencia aumentada de enfermedad CV en pacientes con ERC o en diálisis fumadores que en no fumadores.¹¹² En pacientes en diálisis favorece la rigidez arterial y el desarrollo de HVI.

En estudios prospectivos, el tabaco es un factor de riesgo de eventos coronarios en pacientes trasplantados.¹¹³ En estudios retrospectivos se asocia con un mayor riesgo de

eventos CV y muerte.¹¹⁴ El riesgo es dosis dependiente y se reduce tras 5 años de su abandono.¹¹⁴

Los mecanismos potenciales por los que el tabaquismo favorecería la progresión de la enfermedad renal serían: la actividad simpática, el aumento de las citoquinas como TGF-B o endotelina-1, y el aumento del estrés oxidativo.

2.2.3 Obesidad

La relación entre obesidad y mortalidad global y CV está bien establecida en la población general.¹¹⁵

La obesidad desencadena una cascada de alteraciones que incluyen resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, DL, aterosclerosis e HTA. También induce inflamación, con aumento de citoquinas proinflamatorias y del estrés oxidativo.

En pacientes con ERC, se asocia con un mayor deterioro de la función renal y desarrollo de proteinuria.¹¹⁶

La obesidad es un factor de riesgo CV y renal modificable en los pacientes renales, aunque la relación no es tan clara en pacientes en hemodiálisis. Por ello, debe determinarse el IMC (índice de masa corporal) y la grasa abdominal (perímetro de la cintura). Es aconsejable reducir el peso en pacientes obesos renales (IMC > 30 Kg/m²) o con sobrepeso (IMC 25-29 Kg/m²). Puede ser aconsejable la colaboración con dietistas y psicoterapeutas.

2.2.4 Diabetes, resistencia a la insulina y síndrome metabólico

La DM es la causa más común de ERC Terminal y se asocia no sólo con HTA sino también con hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HVI e hiperfibrinogenemia. Además, en los pacientes con ERC, independientemente de la existencia o no de DM, existe una resistencia a la insulina (RI) que está presente desde las fases iniciales de la enfermedad renal. El déficit de vitamina D, la anemia o las posibles toxinas urémicas se han postulado como posibles factores responsables de esta RI en la ERC, aunque el hecho de que aparezca en fases precoces de la enfermedad sugiere que la enfermedad renal per se es la responsable de la RI.

Ambos hechos favorecen la acumulación de productos finales de la glicosilación que pueden producir daño endotelial y acelerar la aterogénesis¹¹⁷

Más recientemente, en el **estudio ARIC**, el perímetro de la cintura, uno de los parámetros que definen el síndrome metabólico (SM), se asoció con un aumento del riesgo de desarrollar enfermedad coronaria durante el seguimiento en pacientes con ERC. Asimismo, niveles bajos de adiponectina, una adipocina que se relaciona inversamente con la RI, se asociaron con ECV prevalente e incidente en pacientes con ERC¹¹⁸. Todo ello sugiere que el SM se asocia con un mayor riesgo CV también en pacientes con ERC¹¹⁹. Sin embargo no se dispone de evidencias que indiquen que mejorando la RI se reduzca el riesgo CV en estos pacientes.

El estudio de **Luk et al.**¹²⁰ analiza la evolución de 2.985 pacientes con DM tipo 2, de los cuales 741 desarrollaron ERC al cabo de 4,5 años de seguimiento. Interesa destacar que aquellos pacientes con más criterios de SM tenían mayor probabilidad de desarrollar ERC –con 2 criterios riesgo relativo (RR) = 1,15; con 5 criterios, RR = 2,34–.

2.2.5. Dislipemia

En los pacientes con ERC la prevalencia de DL es muy elevada. Según los datos del **Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)** el 28,6% de los pacientes con ERC en estadios 1 y 2 presentan alteraciones en los lípidos plasmáticos y, a medida que empeora la función renal, aumentan los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y triglicéridos (TG) y disminuyen los de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C). En general, se puede afirmar que en torno al 60-80% de los pacientes con IRC tienen DL. Esta DL se caracteriza por un aumento de los niveles de TG, aumento de remanentes de lipoproteínas y una disminución de los niveles de HDL-C (y especialmente de la fracción HDL2), una disminución de apolipoproteína A1 y un aumento de ApoA-IV.¹²¹ Los niveles de colesterol total (CT) y LDL pueden estar aumentados o no, pero existen cambios cualitativos en los pacientes con ERC, ya que la proporción de LDL-C pequeñas y densas e IDL, que se consideran altamente aterogénicas, están aumentadas.

En la población general, la DL conlleva un aumento de ECV y en los pacientes con ERC, a falta de grandes estudios de intervención, aleatorizados y controlados, que demuestren fehacientemente este hecho existen algunas evidencias que sugieren que la DL favorece la aparición de enfermedad vascular e interviene en la progresión de la IR .

Diversos estudios con un amplio espectro de población, como el “**Heart Prevention Evaluation Study (HOPE)**”, el **Hipertensión Optimal Treatment Study (HOT)**”, el “**Cardiovascular Health Study (CHS)**”, el “**Framingham Study**” y “**el Atherosclerosis Risk In**

Communities Study (ARIC)”, han demostrado que los niveles de CT, de TG y el porcentaje de pacientes con c-HDL bajo son significativamente superiores en individuos con FG reducido.¹¹²⁻

124

Esta asociación, entre ERC y DL tiene un evidente sinergismo respecto a morbilidad y mortalidad CV.

El estudio **SHARP (Study of Herat and Renal Protection)**¹²⁵ reclutó a 9438 pacientes con IRC avanzada en tratamiento con diálisis (n=3056 pacientes) o con Cr \geq 1,7 mg/dl en hombres o \geq 1,5 mg/dl para mujeres, que no tenían historia de IAM ó revascularización coronaria. Durante el primer año de tratamiento los pacientes fueron randomizados para recibir o ezetimibe/simvastatina (10mg/20mg) o placebo, mientras que un grupo adicional de 1000 pacientes fueron randomizados para recibir simvastatina (20 mg) solamente. Este último grupo luego del 1^º año fue randomizado a ezetimibe/simvastatina (10mg/20mg) vs placebo. La edad media de la población fue de 61 años, dos tercios eran hombres, un 20% diabéticos y 16,6% tenía antecedente de enfermedad vascular.

Los end-point primarios fueron una combinación de eventos ateroscleróticos con IAM, muerte de causa CV, accidente cerebro vascular (ACV) isquémico o cualquier procedimiento de revascularización.

Los resultados finales del estudio, demuestran que la disminución del colesterol producidos por el tratamiento combinado con ezetimibe-simvastatina en pacientes con ERC reduce el riesgo de padecer eventos ateroscleróticos y vasculares mayores, pero no retrasan la evolución de la ERC.

2.3. Factores de riesgo cardiovascular emergentes en la ERC

2.3.1 El fenómeno inflamatorio

La inflamación es un fenómeno crítico en la fisiopatología de la aterosclerosis, que no sólo está implicada en la progresión de la lesión arteriosclerótica, sino que también juega un papel clave en la inestabilización de la placa. Distintas enfermedades caracterizadas por una activación de los fenómenos inflamatorios se asocian con un perfil proaterogénico con elevación de lipoproteína a (Lpa), fibrinogéno y disfunción endotelial, así como con una disminución de los niveles de proteínas antiaterogénicas como la Apo A1.

Estudios prospectivos han demostrado que los niveles de proteína C reactiva (PCR), un marcador de inflamación, son predictores independientes de IAM, ACV o mortalidad en la población general. También se ha descrito su asociación con el desarrollo de DM tipo 2 y con el SM¹²⁶.

Las posibles causas de este estado inflamatorio en los pacientes renales serían el propio estado urémico, una disminución del aclaramiento renal de citoquinas proinflamatorias, el estrés oxidativo o la presencia de arteriosclerosis, co-morbilidades asociadas como la IC, la hipervolemia o la DM, la propia enfermedad de base o la presencia de determinadas infecciones.

2.3.2. Hiperhomocisteinemia

La hiperhomocisteinemia es un hallazgo muy frecuente en pacientes con ERC¹²⁷, especialmente en estadios 4-5, y se ha asociado con un mayor riesgo CV en la población general.

Niveles moderadamente elevados de homocisteína (>15 mmol/L) se asocian con enfermedad oclusiva arterial y venosa, y la relación entre homocisteína y ECV es dosis-dependiente.¹²⁸ Los niveles de homocisteína se encuentran moderadamente elevados desde fases iniciales de la IR y se elevan en proporción inversa al nivel de FG. En los distintos estudios realizados en pacientes con ERC, los niveles de homocisteína se han asociado con ECV prevalente, aunque no con marcadores de estrés oxidativo, inflamación o disfunción endotelial¹²⁹ y todavía no hay evidencia de que la reducción de los niveles de homocisteína, mediante la administración de ácido fólico, vitamina B12 o vitamina B6, disminuyan los eventos CV en esos pacientes.

2.3.3. Estrés oxidativo

El estrés oxidativo se define como el desbalance entre la generación de agentes prooxidantes y los mecanismos de defensa antioxidantes, lo que conduce a la oxidación de macromoléculas como proteínas, lípidos, carbohidratos o DNA con el subsiguiente daño tisular.

Está demostrado que la principal causa de morbi-mortalidad en los pacientes con ERC es la CV¹³⁰ y que el estrés oxidativo, junto con un estado inflamatorio subclínico serían los responsables últimos de la generación y progresión de la placa arteriosclerótica.

Los pacientes con ERC presentan un estrés oxidativo aumentado, y en la mayoría de los estudios, este se agrava a medida que se reduce el FG. La población en prediálisis está caracterizada por la confluencia de gran número de factores de riesgo tradicionales como HTA, DL y DM, que han demostrado ser, por sí solos, factores de riesgo CV y por tanto es de esperar que el estrés oxidativo en esta población esté aumentado.

2.3.4. Fibrinógeno

El fibrinógeno juega un papel central en la cascada de la coagulación y aumenta la viscosidad sanguínea. Varios estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre los niveles de fibrinógeno y riesgo de enfermedad CV en la población general. Los niveles de fibrinógeno están influenciados por otros factores de RCV, como el tabaquismo, la HTA, la DM o la hipertrigliceridemia. El fibrinógeno es un reactante de fase aguda y sus niveles se correlacionan con los marcadores de inflamación en pacientes renales.¹³¹ Sus niveles están aumentados en la ERC y se relacionan inversamente con el grado de FG.¹³¹ En el estudio **ARIC**, los niveles de fibrinógeno elevados fueron un predictor independiente de enfermedad CV en pacientes con ERC.¹³²

2.4. Otros factores de riesgo emergentes

2.4.1. Anemia

La anemia aparece de forma constante cuando el ClCr es igual o inferior a 30-40 ml/min, incluso de forma más precoz en pacientes diabéticos. Entre las consecuencias fisiopatológicas asociadas a la anemia de los pacientes con ERC cabe destacar el aumento del gasto cardíaco, la cardiomegalia, la HVI y la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC).¹³³

Numerosos estudios han demostrado la estrecha relación entre morbi-mortalidad cardiovascular y anemia, así como la relación entre HVI y anemia. Según datos del **“Study of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)”**, la disminución del FG y del hematocrito tienen un impacto sinérgico sobre la mortalidad¹³⁴. La disponibilidad de los agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) en 1989 supuso un cambio notable en el tratamiento de la anemia en la ERC.

En los pacientes con ERC avanzada, el uso de AEE da como resultado una menor necesidad de transfusiones de sangre y también una reducción de la HVI. Sin embargo cada vez hay más pruebas de que éstos agentes deben utilizarse con cautela. En ensayos aleatorizados

con pacientes con ERC se comparó el efecto de tener como objetivo hemoglobina (Hb) >13 gr/dl comparado con una Hb de 10 a 12 gr/dl. Los niveles más elevados de Hb se asociaron con un riesgo de muerte, eventos CV y hospitalización por ICC.¹³⁵

2.4.2 Alteraciones del metabolismo mineral

En los últimos años, se ha puesto de manifiesto que las alteraciones del metabolismo mineral asociadas a la ERC, tienen un efecto adverso sobre la mortalidad CV¹³⁶. De hecho, estudios recientes, han demostrado que existe una correlación estrecha entre ambas alteraciones.¹³⁷

La secuencia clásica de eventos se inicia con el déficit de síntesis de calcitriol y la retención de fósforo. Como consecuencia de ello, desciende el calcio sérico y se estimula la hormona paratiroidea (PTH), produciendo en el hueso la Enfermedad Ósea de Alto Remodelado (AR), conocida como Osteítis Fibrosa, y en el otro extremo tenemos las formas de Bajo Remodelado (BR). Descritas más tardíamente, e inicialmente asociadas a la intoxicación alumínica, hoy las vemos principalmente en la población añosa y/o diabética, que en un ambiente urémico, presentan niveles relativamente bajos de PTH para mantener un remodelado óseo normal.¹³⁸

Durante los últimos años, la hiperfosfatemia ha emergido como un importante factor en el origen de la calcificación vascular y mortalidad CV, aunque también se ha relacionado con la progresión de la enfermedad renal. Así, un ligero incremento del fósforo se correlaciona con un peor pronóstico CV, y existen datos en los que se observa que la menor ingestión de fósforo o el uso de captadores ralentizan la progresión de la calcificación.¹³⁹

3. RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA

La elevada morbimortalidad CV del paciente con estadios avanzados de ERC, sobre todo de aquellos en tratamiento sustitutivo mediante diálisis y trasplante, es un hecho bien conocido. En los últimos años se ha ido estableciendo el conocimiento de que la ERC, desde sus estadios iniciales, está ligada a la enfermedad vascular sistémica y que ambos trastornos comparten factores de riesgo y mecanismos de progresión. Las evidencias se han ido acumulando de tal forma que en la actualidad se entiende que la ERC, desde los estadios incipientes, constituye un importante factor de riesgo de morbimortalidad total y CV.

Diversos documentos de consenso han hecho hincapié en la relación entre la ERC y el RCV. Las guías sobre el manejo y tratamiento del paciente con HTA han incluido a las manifestaciones más precoces de daño renal entre los principales factores de RCV. Dos de los principales factores de riesgo cardiovascular según *el 7^a Informe del Joint National Committee* son la microalbuminuria y un FG estimado < 60 ml/min.¹⁴⁰ *En la Guía 2003 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología*, el aumento ligero de la Cr sérica (de 1,3 a 1,5 mg/dl en varones y de 1,2 a 1,4 mg/dl en mujeres) y la MA se incluyen entre las lesiones de órgano diana.¹⁴¹

En las guías de práctica clínica sobre manejo de las dislipemias de la *Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis 2011*, la presencia de ERC es considerado como un RCV muy elevado.¹⁴²

3.1. Estudios en población general

El Framingham Heart Study publicó en 1999 dos análisis de una muestra de 6.233 personas, de 54 años de edad media inicial y de raza predominantemente caucasiana, referentes a la prevalencia poblacional de IR y a la incidencia de complicaciones CV y muerte en una cohorte con IR leve. La definición de IR leve se basó en unos valores Cr sérica entre 1,5 y 3 mg/dl en los varones y entre 1,4 y 3 mg/dl en las mujeres, tras describir que el percentil 95 de los niveles de Cr sérica en individuos sin enfermedad renal conocida, HTA ni diabetes se situaba en 1,5 mg/dl y 1,4 mg/dl para varones y mujeres, respectivamente. La prevalencia de IR fue 8,7% en varones y 8% en mujeres, y se relacionó positivamente con la edad, la HTA, la diabetes y la ECV.¹⁴³ Las prevalencias de ECV global, de enfermedad coronaria, de IC y de los

factores de riesgo clásicos fueron más elevadas en los casos con IR. El seguimiento durante 15 años evidenció que los varones con IR mostraron una tendencia hacia un mayor riesgo de eventos CV (RR 1,17; IC 95% 0,88-1,57) y una mortalidad total más elevada (RR 1,42; IC 95% 1,12-1,79) con respecto al grupo control sin IR y tras los correspondientes ajustes por edad y por otras variables.

La morbimortalidad asociada a la IR leve-moderada también ha sido evaluada en la población de las dos primeras ediciones de la **National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)**.

Garg y cols. analizaron estas variables en 2.352 personas, sin enfermedad CV en el inicio del seguimiento, procedentes de la NHANES I. Los casos con IR moderada, definida por unos valores de Cr sérica de 1,34 a 1,95 mg/dl en los varones y de 1,14 a 1,60 mg/dl en las mujeres, correspondientes a un FG de 30 a 60 ml/min/1,73 m², presentaron un riesgo elevado de muerte tanto de origen CV como de cualquier causa en comparación con los sujetos con una función renal más conservada.¹⁴⁴

Muntner y cols. analizaron los datos de 6.534 personas de 30 a 74 años de edad incluidas en la NHANES II según el FG basal estimado por la fórmula abreviada del estudio Modification of Diet Renal Disease (MDRD). El pronóstico CV y vital de los sujetos con un FG < 70 ml/min/1,73m² fue peor que el de los sujetos con un FG 90 ml/min/1,73m² con unos riesgos relativos de muerte de origen CV de 1,68 (IC 95% 1,33-2,13) y de muerte por cualquier causa de 1,51 (IC 95% 1,19-1,91).¹⁴⁵

El **Hoorn Study** es un estudio poblacional holandés con clasificación de los sujetos según la tolerancia a la glucosa y otros factores de RCV. Los sujetos tenían una edad comprendida entre 50 y 75 años. **Henry y cols.** analizaron la mortalidad total y CV según la situación inicial de la función renal en una muestra de 631 individuos. Durante los 10,2 años de seguimiento medio se observó un aumento de riesgo de muerte de origen CV y por cualquier causa asociado con el grado de función renal de forma continua, de tal manera que para cada incremento en la Cr de 0,05 mg/dl y para cada disminución del ClCr estimado o del FG estimado de 5 ml/min/1,73m² se evidenció un peor pronóstico.¹⁴⁶

En el **Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)** también se evaluó la morbimortalidad CV, en concreto por ACV, relacionada con la presencia de enfermedad renal. Un ClCr, estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault, < 60 ml/min/1,73m² se utilizó para

definir la enfermedad renal. La edad media inicial de los 13.716 participantes en el estudio fue de 54,1 y el tiempo medio de observación fue 9 años. Los individuos con enfermedad renal presentaron un riesgo elevado de ictus que fue independiente de otros factores predictores de enfermedad cerebrovascular (riesgo relativo ajustado 1,81; IC 95% 1,26-2,20). Este riesgo se hizo especialmente patente en los casos de enfermedad renal y anemia (riesgo relativo ajustado 5,43; IC 95% 2,04-14,41), lo que podría relacionarse con una mayor duración o con una mayor gravedad de la enfermedad renal.¹⁴⁷

El **Cardiovascular Health Study** constituye otra fuente de información sobre el pronóstico asociado al nivel de función renal. Este estudio se diseñó para determinar los factores de riesgo de ECV en adultos de edad avanzada, mayores de 65 años. En el primer análisis, tras 5 años de observación, se comunicó que la Cr sérica elevada, definida por un valor > 1,2 mg/dl, era una de las variables asociadas de forma independiente con la mortalidad¹⁴⁸. Estos resultados se han corroborado en análisis posteriores y también cuando la función renal se valoró mediante la estimación del FG: por cada 10 ml/min/1,73m² de descenso en el FG se observó una elevación del riesgo de eventos CV (RR ajustado 1,05, IC 95% 1,02-1,09), tanto de novo como recurrentes, y de muerte por cualquier causa (RR ajustado 1,06; IC 95% 1,00-1,12).¹⁴⁹⁻¹⁵¹

Keith y cols. demostraron en un estudio sobre el pronóstico renal y vital en 5 años en personas de una organización de salud norteamericana según los estadios basales de ERC, que la incidencia de muerte de cualquier causa es muy superior a la incidencia de TRS incluso en personas con un estadio avanzado de ERC.¹⁵²

3.2. Estudios en pacientes con hipertensión arterial.

En el **Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP)** un nivel de Cr sérica inicial > 1,7 mg/dl fue un factor predictivo importante de ECV y de mortalidad.¹⁵³

En el **Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)**, el valor de la Cr sérica basal no influyó en el pronóstico, pero se observó que los pacientes que presentaron un deterioro de la misma durante el seguimiento sufrieron una incidencia mayor de enfermedad coronaria y de muerte por cualquier causa.¹⁵⁴

En el estudio **Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale (PIUMA)** se evaluó, de forma prospectiva, la evolución de pacientes hipertensos sin antecedentes de ECV y

con unos valores basales de Cr etiquetados como normales (< 1,5 mg/dl en varones y < 1,4 mg/dl en mujeres). La incidencia de complicaciones CV aumentó progresivamente desde el primer cuartil de la distribución de la Cr hasta el último. Los autores concluyeron que la concentración de creatinina, aun dentro del rango de la normalidad, es un predictor independiente de morbimortalidad CV.¹⁵⁵

El estudio ***Hypertension Optimal Treatment (HOT)*** se diseñó para evaluar el efecto en la morbimortalidad del control más o menos estricto de la PA e incluyó a 18.790 pacientes con HTA.¹⁵⁶ **Zanchetti y cols.** analizaron la influencia de la presencia o ausencia de una serie de factores de riesgo en la evolución de los pacientes. La presencia de IR, definida por una Cr sérica mayor de 1,7 mg/dl, ocasionó un riesgo relativo de eventos vasculares, de muerte de origen CV y de mortalidad total especialmente elevado, siendo este riesgo superior al ocasionado por factores de riesgo clásicos.¹⁵⁷ **Ruilope y cols.**¹⁵⁸ realizaron un análisis similar con definiciones menos restrictivas de IR utilizando un umbral inferior de Cr sérica (> 1,5 mg/dl) o un ClCr \leq 60 ml/min: 470 pacientes (2,5%) presentaron una Cr sérica basal > 1,5 mg/dl y 2.821 pacientes (15,2%) un ClCr estimado \leq 60 ml/min. Los pacientes con Cr sérica > 1,5 mg/dl sufrieron un mayor riesgo relativo de mortalidad total, mortalidad CV y de eventos CV principales que los pacientes con menores cifras. Los pacientes con un ClCr estimado \leq 60 ml/min, también sufrieron un mayor riesgo de muerte y de complicaciones CV.

De los estudios básicos sobre el tratamiento de la HTA sistólica aislada, ***Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)***, ***Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)*** y ***Systolic Hypertension in China (Syst-China)***¹⁵⁹⁻¹⁶¹, también se han publicado análisis posteriores con datos referentes al pronóstico relacionado con el grado de función renal. En todos los casos se ha descrito un efecto desfavorable sobre la morbimortalidad de los niveles más elevados de Cr sérica aún dentro de los límites considerados normales.

3.3 Estudios en pacientes con enfermedad vascular.

Probablemente el estudio de mayor impacto sea el ***Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE)***, en el que se incluyeron 9.297 pacientes de alto riesgo CV, definido por una edad 55 años y la presencia de enfermedad vascular establecida o diabetes con un factor de riesgo adicional, para valorar el efecto del tratamiento inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) sobre una variable principal compuesta de muerte CV, infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares. En un análisis posterior se observó que los pacientes

con IR (Cr sérica 1,4 mg/dl y 2,3 mg/dl) presentaron una incidencia acumulada de la variable principal del 22,2% en los 4,5 años de seguimiento medio, mientras que en los casos con Cr sérica < 1,4mg/dl esta incidencia fue 15,1%. Los pacientes con IR también sufrieron una mayor mortalidad total (17,8% versus 10,6%).¹⁶²

4. RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO A MICROALBUMINURIA (MA) Y PROTEINURIA

La detección de una excreción elevada de albúmina, constituye un foco de creciente atención como factor de riesgo CV. La MA se ha utilizado clásicamente para el diagnóstico de la nefropatía incipiente en pacientes con DM tipo 1, a raíz de demostrarse su valor predictivo de la nefropatía establecida: hasta un 80% de estos pacientes con MA evolucionaban hacia la enfermedad renal avanzada si no se producía una intervención terapéutica. Pronto se describió que en la diabetes tipo 2 la MA no era un predictor tan potente de nefropatía establecida, pero, sin embargo, los diabéticos tipo 2 con MA tenían un riesgo muy elevado de muerte.

4.1. Estudios en diabéticos.

Mogensen y cols.¹⁶³ estudiaron en este sentido un grupo de pacientes con DM tipo 2: entre los que presentaban MA, un 22% desarrollaron una nefropatía establecida en el plazo de 9 años, mientras que sólo el 5% de los pacientes con una EUA en el rango normal presentaron esta complicación; la mortalidad en los dos grupos fue del 78% y del 49%, respectivamente.

En 1.991 **Gall et al**¹⁶⁴ analizaron 557 pacientes con DM tipo 2 de menos de 76 años de edad. Se obtuvo una prevalencia de MA del 27% y de macroalbuminuria del 14%. En normo, micro y macro albuminúricos las respectivas prevalencias de HTA (46%, 68%, 85%), CI (22%, 26%, 46%), úlceras en los pies (5%, 13%, 25%) y retinopatía (27%, 48%, 45%), se elevaron a medida que se incrementaba el grado de excreción proteica.

Klein et al¹⁶⁵ estudiaron 798 pacientes DM tipo 2 participantes del WESDR. Hubo MA en el 29% de los tratados con insulina y en el 22% de los no tratados con insulina, y proteinuria en el 20,9% y el 10,2% respectivamente. Hubo MA en el 26% de los pacientes sin historia de enfermedad CV y en el 39,7% de aquellos con ella. También la prevalencia de MA aumentaba a medida que se agravaba la retinopatía.

El estudio **Olivarius**¹⁶⁶ recogió 1.267 pacientes con una edad media de 65,3 años, incluidos en el momento del diagnóstico. La prevalencia de MA, expresada como cociente albúmina creatinina, fue de un 33,6% en varones y de un 28,8% en mujeres, siendo las respectivas prevalencias de macroalbuminuria de 6,6% y 4,6%. En cada nivel progresivo de excreción de albúmina hubo aumento del porcentaje de HTA (46,7%, 59,2% y 65,9% en varones y 63,3%, 67,9% y 88,9% en mujeres), enfermedad arterial periférica (EAP) de extremidades inferiores (13,7%, 20,6% y 23,3% en varones y 14,1%, 26,4% y 18,5% en mujeres) y retinopatía (2,9%, 7,2% y 13,6% en varones y 3%, 6% y 19,2% en mujeres).

En otros estudios posteriores, como el de **Parving et al**¹⁶⁷, **Savage et al**¹⁶⁸ (con los pacientes incluidos en el ensayo ABCD sobre control de tensión arterial) y **el estudio italiano de Bruno et al**¹⁶⁹, se ha confirmado el aumento de la prevalencia de enfermedad CV en micro y, sobre todo, macroalbuminuria, así como un perfil de riesgo más aterogénico en los pacientes con aumento de la EUA.

Estudios epidemiológicos en los indígenas Pima demuestran que la MA se presentó en el 8% de aquellos con glucosa normal, en el 15% de aquellos con intolerancia a la glucosa y en el 47% de aquellos con DM.¹⁷⁰

En el estudio **Prevention of Renal and Vascular end Stage Disease (PREVEND)** se observó que la EUA fue un predictor de riesgo vital y CV con un patrón positivo que ya fue significativo desde niveles considerados normales.¹⁷¹

4.2. Estudios en pacientes con hipertensión arterial.

En el **INSIGHT (International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment)** se comparó el efecto sobre la morbimortalidad CV del tratamiento con nifedipino de liberación osmótica con el del tratamiento diurético en 6.321 pacientes hipertensos de 55 a 80 años de edad con al menos un factor de riesgo añadido. La proteinuria (excreción urinaria \geq 0,5 gramos en 24 horas), ocasionó un pronóstico especialmente desfavorable al duplicar la probabilidad de sufrir un evento (RR 2,08; IC 95% 1,42-3.06).^{172,173}

En el estudio **LIFE (Losartan Intervention For End-point reduction)** se comparó la morbimortalidad CV y total en pacientes hipertensos de 67 años de edad media con HVI electrocardiográfica según recibieran tratamiento basado en losartán o atenolol.^{174,175}

Se observó un efecto deletéreo del nivel de EUA desde los niveles más bajos, incluso en el rango de la normalidad.¹⁷⁶

En el estudio **HOPE** se determinó la EUA mediante el índice albúmina/creatinina y se definió la MA por un valor igual o superior a 17,7 mg/g. La prevalencia de MA fue 32,6% en los pacientes con DM y 14,8% en los pacientes no diabéticos. La presencia de MA ocasionó un riesgo aumentado de los eventos incluidos en la variable principal (muerte cardiovascular e infarto de miocardio o ictus no mortales) tanto en los diabéticos (RR ajustado 1,97; IC 95% 1,68-2,31) como en los pacientes no diabéticos (RR ajustado 1,61; IC 95% 1,36-1,90). Concluyeron que cualquier grado de aumento de la albuminuria es un factor de riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad vascular establecida o con DM y otros factores de riesgo.¹⁷⁷

5. BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN PACIENTES DIABETICOS CON ENFERMEDAD RENAL

El bloqueo del sistema renina-angiotensina se acompaña de una reducción de los niveles de PA que contribuye a la reducción del riesgo CV global de los pacientes con IR y al enlentecimiento de la progresión de dicha IR. Además los fármacos que bloquean dicho sistema, IECA y ARAII aportan efectos nefroprotectores independientes de la reducción de los niveles de PA.¹⁷⁸

Evidencia de la capacidad nefroprotectora de los IECA

Los IECA han mostrado su capacidad para retardar la progresión de la enfermedad en una amplia gama de situaciones patológicas: en pacientes diabéticos tipo 1 con ND¹⁷⁹, en diabéticos tipo 2 con ND¹⁸⁰, en diabéticos tipo 1 normotensos con MA¹⁸¹, en diabéticos tipo 2 normotensos con MA.¹⁸²

Los IECA han mostrado su superioridad respecto a otros antihipertensivos en el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad renal.¹⁸³⁻¹⁸⁶

Bloqueo del sistema renina-angiotensina con IECA en pacientes con diabetes mellitus.

AUTOR	FÁRMACOS	PACIENTES	RESULTADO
Lewis ¹⁷⁹	Captopril	DM tipo I nefropatía	Reducción tasa de progresión de la ERC Reducción morbi-mortalidad
Lebovitz ¹⁸⁰	Enalapril	DM tipo 2 nefropatía	Preservó mejor el descenso de la TFG
Ravid ¹⁸²	Enalapril	DM tipo 2 normotensos con MA	Reducción del 42% del riesgo de desarrollar nefropatía

Estudios con IECA en nefropatía no diabética

AUTOR	FÁRMACOS	PACIENTES	RESULTADOS
Maschio ¹⁸⁷	Benazepril	Nefropatías diversas et	Reducción del 53% riesgo de progresión de la ERC
GISEN ¹⁸⁸	Ramipril	Nefropatías con proteinuria > 1g/24 h	Menor progresión de la ERC
Ihle ¹⁸⁹	Enalapril	HTA con nefropatía de diversa etiologías	Menor progresión de la ERC

Evidencias de la capacidad nefroprotectora de los ARA II

En los últimos años han aparecido varios fármacos antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), aprobados para su administración en la HTA. Estos fármacos bloquean específicamente el receptor AT1 de la angiotensina II, impidiendo la unión de ésta a dicho receptor. Se han publicado varias evidencias sobre la utilidad de dichos fármacos como tratamiento nefroprotector en pacientes con ND, así como algunos datos en pacientes con otras nefropatías.

Hay importantes estudios internacionales, prospectivos, aleatorizados, comparativos doble ciego, que pretendían determinar la importancia de la clase de terapia anti-hipertensiva en el tratamiento de pacientes con DM tipo 2 con HTA y nefropatía.

El estudio **IRMA 2 (Irbesartan in Hypertensive, Microalbuminuric, type 2 Diabetic Patients)**¹⁹⁰ incluyó a 610 pacientes diabéticos tipo 2 con MA, función renal normal e HTA, que fueron aleatoriamente asignados después de un periodo de lavado de 5 semanas a tratamiento con placebo, irbesartan 150 mgr o irbesartan 300 mgr. El tiempo de seguimiento fue de 2 años. El estudio demuestra que el tratamiento de los pacientes diabéticos tipo 2 desde estadios iniciales de daño renal con Irbesartán previene y/o detiene la progresión de la ND a fases avanzadas de daño renal, con una reducción superior al 70% en 2 años. El impacto positivo de la nefroprotección aportada por el tratamiento con irbesartán es independiente del control de la PA alcanzado

El estudio **IDNT (Irbesartan Type 2 Diabetic Nephropathy Trial)**¹⁹¹ analizó la morbilidad renal y CV y la mortalidad en 1.715 pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía establecida, tratados con irbesartán o amlodipino. Los resultados de este estudio confirman sin ninguna duda la superioridad de tratamiento con el ARA-II en la prevención de la progresión de la ND en los pacientes con DM tipo 2 frente al tratamiento antihipertensivo convencional o el tratamiento basado en el bloqueante del canal de calcio amlodipino.

En el estudio **RENAAL (Reduction of Endpoints in Non-insulin dependent diabetes mellitas with the Angiotensin II Antagonist Losartan)**¹⁹², que analizó 1.513 diabéticos tipo 2, 751 recibieron losartán 50-100 mgr/día y 762 placebo. Ambos grupos continuaron en tratamiento con su medicación convencional contra la HTA, excepto otros ARA II o IECAs. La mayor diferencia entre el estudio **RENAAL** y el estudio **IDNT** es que en el primero de ellos los pacientes de ambos grupos (losartán y placebo) podían ser tratados con bloqueadores de los canales de calcio si fuera necesario para un correcto control de la PA, mientras que en el estudio **IDNT** ningún paciente siguió tratamiento simultáneo con calcioantagonistas y ARA-II. El objetivo principal de este estudio, al igual que en el estudio **IDNT**, es un objetivo compuesto: el tiempo para doblar la Cr sérica, desarrollo de IR o muerte por cualquier causa. Los resultados obtenidos en el estudio **RENAAL** demuestran que losartán obtuvo una reducción significativa del riesgo del objetivo principal compuesto del estudio del 16% ($p < 0,024$), en la misma línea que los referidos para el estudio **IDNT**.

Así mismo el estudio **MARVAL (Micro-albuminuria Reduction with Valsartan)**¹⁹³ analizó el efecto de la administración de valsartán sobre la EUA, independientemente de los niveles de PA en pacientes diabéticos con MA. Dicho estudio mostró que el valsartán reducía la EUA de forma más marcada que amlodipino, a pesar de obtener en ambos grupos unos niveles de PA similares.

El estudio **DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril)**¹⁹⁴ comparó el efecto renoprotector de telmisartán frente a enalapril en DM2 con diferentes grados de albuminuria (4-1.011 µg/min) midiendo el FG por isotópos radiactivos, mostrando una similar eficacia renoprotectora tanto de un IECA como un ARA II.

El estudio **ROADMAP (Randomized Olmesartán and Diabetes Microalbuminuria Prevention)**¹⁹⁵ analiza si el tratamiento con el ARAII olmesartán es capaz de prevenir o diferir la aparición de MA en pacientes con DM tipo 2 y normoalbuminuria. Se incluyeron 4.447 pacientes con DM tipo 2 que recibieron olmesartán (40 mg) o placebo. Un tercio de los pacientes tenían ECV previa. El tiempo de seguimiento fue de 3,2 años. El objetivo de la presión era lograr valores inferiores a 130/80 mmHg. Los autores llegan a la conclusión de que Olmesartán difiere el tiempo de aparición de la MA en pacientes DM tipo 2 normoalbuminúricos y llaman la atención sobre la mayor mortalidad observada con este agente en el grupo de pacientes con CI previa.

En otro pequeño estudio **ORIENT (Olmesartan Reducing Incidence of Endstage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial)**¹⁹⁶ de pacientes con ND establecida, añadir olmesartán a otros antihipertensivos se asoció con una mortalidad CV más alta.

El estudio **BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial)**¹⁹⁷ demostró que trandolapril, tanto en monoterapia como asociado a verapamilo, fue capaz de disminuir la tasa de aparición de MA en pacientes diabéticos tipos 2 normoalbuminuricos (cociente albúmina/creatinina en orina < 30mg/g).

Ensayos con ARA II en nefropatía no diabética

Praga y cols. Estudiaron el efecto nefroprotector de losartán (50 mgr/día) en comparación con amlodipino (5 mgr/día) en un grupo de 97 pacientes con nefropatía no diabética y proteinuria superior a 1,5 gr/día. Dicho estudio mostró un descenso de la proteinuria superior al 32,4% (IC - 38,4% a - 21,8%) tras 4 semanas de tratamiento con losartán y del 50,4% (IC - 58,9% a - 40,2%) tras 20 semanas, mientras que los pacientes

tratados con amlodipino no presentaron cambios significativos en la excreción urinaria de proteínas ($p < 0.001$). Cabe destacar que en ambos grupos de tratamiento se alcanzaron similares niveles de PA. Similares resultados han sido descritos en pacientes japoneses hipertensos con ERC y proteinuria.¹⁹⁸

Bloqueo dual: IECA + ARA II

La combinación ARA II con IECA en ND ha sido poco estudiada. En ensayos con escaso número de pacientes y tiempos de seguimiento cortos se ha comprobado que produce una reducción adicional del grado de proteinuria.¹⁹⁹

Se publicó el estudio **ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)**²⁰⁰ que analizó comparativamente la efectividad de la asociación ramipril y telmisartán versus la monoterapia con estos mismos agentes. El número de pacientes incluido (todos con elevado riesgo CV y 37 % diabéticos) fue de 25.600 y el seguimiento de 56 meses. La morbimortalidad CV fue similar en los tres brazos del tratamiento. Sin embargo, el bloqueo dual se asoció con una mayor proporción de efectos adversos.

HIPOTESIS DE TRABAJO

La DM es una enfermedad crónica de alta prevalencia, alto coste social y enorme impacto sanitario por el desarrollo de complicaciones tanto agudas como crónicas.

La aparición de datos de nefropatía en pacientes con DM tipo 2 tiene una enorme trascendencia en cuanto al desarrollo de ERC y llegada a los programas de TRS. De hecho y como ya se ha mencionado es la primera causa de ERC terminal.

Además, estos datos de afectación renal conllevan una importante significación pronóstica en cuanto al desarrollo de ECV y de muerte.

Es bien conocido que tanto el aumento de la EUA como la disminución del FG pueden predecir la aparición de eventos CV en pacientes con diabetes tipo 2. Por ello la determinación simultánea de la EUA y del FG es imprescindible en la evaluación del riesgo cardiovascular de los pacientes con DM tipo 2. Sin embargo existe escasa información en nuestro medio sobre el poder predictivo de la utilización conjunta de ambos marcadores.

Pretendemos evaluar, en una muestra representativa de la población aragonesa de 463 pacientes, si la utilización conjunta de TEUA y TFG, en un seguimiento a largo plazo (media de 117 meses), mejora la información pronóstica de los principales eventos cardiovasculares, comparada con la utilización individual de cada uno de ellos.

OBJETIVOS

- Determinar la tasa de eventos vasculares en pacientes con DM tipo 2 de un área sanitaria aragonesa.
- Evaluar el poder predictivo de la EUA sobre la morbimortalidad CV en DM tipo 2.
- Evaluar el poder predictivo del FG sobre la morbimortalidad CV en DM tipo 2.
- Evaluar si la EUA añade información pronóstica al eventual RCV producido por la disminución del FG en pacientes con DM tipo 2.

MATERIAL Y METODOS

1. SELECCION DE LA MUESTRA

Entre el 1 de Junio de 1.994 y el 1 de Junio de 1.998, se consideraron candidatos para ser incluidos en el estudio todos los pacientes diabéticos que acudieron a consultas externas de endocrinología del Hospital Comarcal de Alcañiz.

Los criterios de inclusión fueron:

- Diabetes diagnosticada por los criterios de la OMS.²⁰¹
- Edad mayor de 35 años en el momento del diagnóstico de la diabetes.
- Independencia de insulina durante al menos 12 meses tras el diagnóstico de la diabetes.

Los criterios de exclusión fueron:

- Insuficiencia renal avanzada, con TFG inferior a 20 ml/minuto. Por ello se excluyeron los pacientes con cifras de Cr superior a 3 mg/dl.
- Enfermedad somática grave.
- Gestación.
- Función tiroidea mal compensada.
- Tratamiento con corticoides sistémicos.
- No cumplir los tres criterios de inclusión.

2. VARIABLES INDEPENDIENTES CLINICAS

A) Presencia de cardiopatía isquémica (CI) clínica: Se consideraron como portadores de la misma aquellos sujetos que estaban diagnosticados de angina (dolor retroesternal opresivo acompañado de cambios electrocardiográficos o prueba de esfuerzo positiva) o que habían tenido un IAM previo confirmado mediante revisión de la historia clínica.

B) Presencia de enfermedad cerebrovascular: Se diagnosticaron como portadores de la misma aquellos pacientes que habían presentado un accidente isquémico transitorio (déficit neurológico focal reversible en menos de 24 horas) o un ACV establecido, confirmado mediante revisión de la historia clínica.

C) Enfermedad arterial periférica (EAP) de extremidades inferiores (EEII): Se incluyeron en este apartado aquellos pacientes con clínica sugestiva de claudicación intermitente, ausencia de pulsos periféricos o historia de amputación no traumática. En todos los casos se confirmó mediante Doppler la disminución de flujo arterial, con una ratio de presión tobillo/brazo $< 0,95$.

D) Presencia de macroangiopatía (enfermedad cardiovascular global): Aquellos pacientes que presentaron una o más de las diferentes manifestaciones de macroangiopatía descritas con anterioridad fueron considerados afectados de ECV.

E) Edad, en años cumplidos.

F) Sexo.

G) Tiempo de evolución conocido de la enfermedad: Se obtuvo por encuesta, y siempre que fue posible se confirmó con revisión de analíticas previas en la historia hospitalaria. Si se detectaban glucemias basales superiores a 140 mg/dl sin estrés intercurrente, o se recogía el diagnóstico de diabetes en una fecha anterior a la comunicada por el paciente, era la fecha de la historia clínica la seleccionada para determinar el tiempo de evolución de la enfermedad.

H) Peso: Se expresó en kilogramos, con precisión de ± 500 gramos. Se realizó la medición en ropa ligera y sin zapatos.

I) Talla: Se expresó en metros, con precisión de ± 1 centímetro.

J) Presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD): Se midieron tras diez minutos de reposo, en una posición sentada, con un manguito adecuado a la circunferencia del brazo. Se midió con precisión de ± 5 mmHg.

K) Hábito tabáquico: Se determinó por encuesta. Los pacientes se clasificaron de dos formas:

K.1) Como fumadores activos, ex-fumadores o nunca fumadores.

K.2) Como pacientes con hábito tabáquico positivo (fumadores más ex-fumadores) o negativo (nunca fumadores).

L) Tipo de tratamiento: Dieta, antidiabéticos orales (ADO) o insulina.

M) Fondo de ojo (FO): Se exploró mediante oftalmoscopia indirecta tras dilatación por un oftalmólogo con experiencia en retinopatía diabética.

3. VARIABLES INDEPENDIENTES BIOQUIMICAS

Se realizó en todos los pacientes extracción de una muestra de sangre venosa, tras ayuno nocturno de al menos 10 horas, y antes de la administración de la medicación antidiabética. Las variables recogidas en el presente trabajo fueron:

A) Glucosa.

B) HbA1c.

C) CT.

D) TG.

E) HDL-Colesterol.

F) LDL-Colesterol: Se determinó mediante la fórmula de Friedewald cuando los triglicéridos fueron inferiores a 400 mg/dl.

Dicha fórmula es la siguiente: $\text{Colesterol LDL} = \text{Colesterol Total} - \text{Colesterol HDL} - (\text{Triglicéridos}/5)$.

G) Colesterol no HDL: Se calculó como colesterol total menos colesterol HDL.

H) Índice aterogénico: Se calculó como colesterol total/colesterol HDL.

I) Acido úrico.

J) Cr.

K) MA: Se determinó mediante cantidad total en orina de 24 horas, con exclusión de aquellas muestras que presentaban un sedimento patológico. En dicho caso se repitió la recogida tras tratamiento antibiótico.

La clasificación se realizó mediante los resultados de una única determinación.

Posteriormente se detallan los métodos de determinación de estos parámetros bioquímicos.

4. OTRAS VARIABLES INDEPENDIENTES GENERADAS

A) HTA: Los sujetos se codificaron como hipertensos o no hipertensos. Se definieron como hipertensos, siguiendo las recomendaciones de la OMS de 1.978, aquellos sujetos que estaban en tratamiento farmacológico o tenían una tensión arterial igual o superior a 160/95 mmHg.

B) IMC: peso (Kg)/talla²(m)

C) Retinopatía: Los pacientes fueron clasificados en tres categorías, según los resultados de su exploración ocular

- Normalidad.
- Retinopatía de base o simple o no proliferativa. Incluía la retinopatía edematosa grave (edema macular) y preproliferativa.
- Retinopatía proliferativa. Incluía la formación de neovasos intrarretinianos y papilares, y las formas complicadas: hemorragia vítrea, desprendimiento de retina y glaucoma neovascular.

D) Según la tasa de excreción urinaria de albúmina (TEUA) los pacientes fueron clasificados en:

- Normoalbuminuria: TEAU < 30 mg. en 24 horas.
- MA: TEAU 30-299 mg. en 24 horas.
- Macroalbuminuria o proteinuria: TEAU > 300 mg. en 24 horas o proteinuria clínica.

E) Cálculo del FG con la fórmula de MDRD²⁰²: se determinó a partir de la Cr con la fórmula de MDRD abreviada.

IF (sexo = varón) función renal = $186 * (\text{creatinina}^{} - 1.154) * (\text{edad}^{**} - 0.203)$.**

IF (sexo = mujer) función renal = $186 * (\text{creatinina}^{} - 1.154) * (\text{edad}^{**} - 0.203) * 0.742$.**

Los pacientes se clasificaron en 2 grupos con un punto de corte de FG en 60 ml/min/1,73 m².

F) Estadiaje de ERC:

- Estadio 0: riesgo aumentado de ERC. FG \geq 60 ml/min con DM.
- Estadio 1: daño renal + FG normal.
- Estadio 2: daño renal + FG ligeramente reducido (60-89 ml/min).
- Estadio 3: FG moderadamente disminuido (30-59 ml/min).
- Estadio 4: FG gravemente disminuido (15-29 ml/min).

5. METODOS DE DETERMINACION DE LOS PARAMETROS BIOQUIMICOS

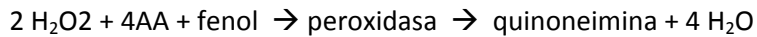
La determinación de glucosa, urea, Cr, CT, colesterol HDL y TG se realizó en un autoanalizador multicanal, discreto y selectivo Shimadzu CL 7200, en muestras de suero. Todas las técnicas analíticas se calibraron con un calibrador multiparamétrico y la imprecisión analítica se evaluó siguiendo las recomendaciones del NCCLS utilizando sueros control de ITC Diagnostics. Los reactivos, calibradores y controles utilizados son de ITC Diagnostics.

La HbA1c y la MA se determinaron en un Cobas Mira Plus, analizador automático y selectivo, utilizando calibrador y sueros control multiparamétricos de Roche Diagnostics para la calibración y estudio de la imprecisión analítica, respectivamente. La HbA1c se determinó en muestras de sangre total y la microalbuminuria en orina de 24 horas, utilizando los kits comerciales Unimate HBA1c y Unimate ALBU de Roche.

METODOS ANALITICOS

A) GLUCOSA: Para su determinación empleamos un método enzimático específico para la glucosa, basado en la oxidación de la glucosa por medio de la glucosa oxidasa (GOD) con producción de peróxido de hidrógeno. Como indicador colorimétrico de la reacción utiliza la quinoneimina, generada a partir de la 4-aminoantipirina (4-AA), peróxido de hidrógeno y fenol por acción de la peroxidasa. La aparición de quinoneimina puede monitorizarse a 510 nm como un incremento de absorbancia proporcional a la concentración de glucosa en el espécimen.

Esquema de la reacción



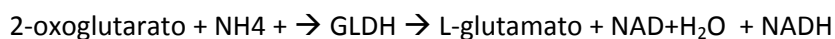
El método es lineal hasta 400 mg/dl de glucosa.

La imprecisión intraensayo presentó unos coeficientes de variación de 1.74%, 1.28% y 1.49% para los tres niveles de control, respectivamente, mientras que para la imprecisión interensayo los coeficientes de variación fueron de 1.19%, 0.84% y 0.69%.

Valores de referencia en suero : 55-115 mg/dl (3.05-6.4 mmol/l)

B) UREA: se ha determinado mediante el método ureasa/glutamato deshidrogenasa (GLDH), en una reacción a dos puntos. Se basa en la reacción del nitrógeno escindido de la molécula de urea por acción de una ureasa, con 2-oxoglutarato, en una reacción catalizada por la glutamato deshidrogenasa (GLDH), produciéndose al mismo tiempo la oxidación de NADH a NAD⁺. Debido a la diferencia de absorción de la molécula de NAD en estado reducido u oxidado, a 340 nm, es posible medir un cambio de absorción de mayor a menor (descendente), proporcional a la concentración de urea presente en la muestra utilizada. La medición espectrofotométrica a dos puntos permite obtener una linealidad tres veces superior a la que se obtendría si la reacción se midiese a punto final.

Esquema de la reacción



El método es lineal hasta 140 mg/dl de urea.

La imprecisión intraensayo presentó unos coeficientes de variación de 1.5%, 1.6 % y 1.6% para los tres niveles de control, respectivamente, mientras que para la imprecisión interensayo los coeficientes de variación fueron de 2.1 %, 0.9 % y 2.1 %.

La sensibilidad analítica es de 4.3 mAbs por mg/dl.

Valores de referencia en suero: 10-50 mg/dl (1.7-8.35 mmol/l)

C) Cr: para su medición se ha utilizado el método de Jaffé sin desproteinización y a dos puntos. Se basa en la unión en medio alcalino de la Cr con picrato para formar un complejo que absorbe a 510 nm. La intensidad de color medido es proporcional a la concentración de Cr en el espécimen.

Esquema de la reacción

Creatinina + picrato → complejo (510 nm).

El método es lineal hasta 15 mg/dl.

Los coeficientes de variación obtenidos en la evaluación de la imprecisión intraensayo fueron de 1.5 %, 1.1% y 1.2% para los tres niveles de control, respectivamente. Para la imprecisión interensayo los coeficientes de variación fueron de 1.1%, 1.1% y 1.5%.

Valores de referencia en suero:

- Hombres: 0.9-1.5 mg/dl (80-133 μ mol/l)
- Mujeres: 0.7-1.2 mg/dl (62-106 μ mol/l)

D) ACIDO URICO: la determinación de su concentración se ha realizado según un método enzimático basado en la oxidación del ácido úrico presente en el espécimen formando alantoína y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno formado reacciona con el 3,5-dicloro-2-hidroxibenceno sulfonato (DHBS) y la 4-aminoantipirina (4-AA) en una reacción catalizada por la peroxidasa, dando lugar a la aparición de colorante de quinoneimina. La intensidad del color en la solución, medida a 520 nm, es proporcional a la concentración de ácido úrico en el espécimen.

Esquema de la reacción

Ac. Úrico + 2H₂O + O₂ → uricasa → alantona + CO₂ + H₂O₂

2 H₂O₂ + DHBS + 4-AA → peroxidasa → quinoneimina + 4H₂O

El método es lineal hasta 20 mg/dl.

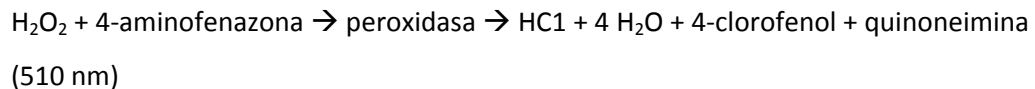
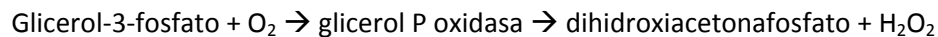
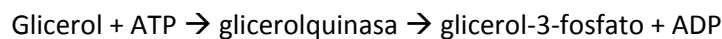
La imprecisión intraensayo presentó unos coeficientes de variación de 0.89%, 0.97% y 0.73% para los tres niveles de control, respectivamente, mientras que para la imprecisión interensayo los coeficientes de variación fueron de 1.5%, 0.91% y 1.0%.

Valores de referencia en suero:

- Hombres: 3.6-7.7 mg/dl (214-458 $\mu\text{mol/l}$)
- Mujeres: 2.5-6.8 mg/dl (149-404 $\mu\text{mol/l}$)

E) TG: el método utilizado para su determinación es un método colorimétrico basado en la hidrólisis previa de los triglicéridos por medio de la enzima lipoproteinlipasa, para producir glicerol. La acción de la glicerol quinasa y la glicerol-3-fosfato oxidasa sobre el glicerol dan lugar a la formación de peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno formado en la reacción anterior reacciona con el fenol y la 4-aminoantipirina (4-AA) por acción de la peroxidasa (POD), dando lugar a un cromógeno de quinoneimina (reacción de Trinder), que absorbe a 510 nm. La intensidad del color en la solución, medida a 510 nm, es proporcional a la concentración de triglicéridos en el espécimen.

Esquema de la reacción



El método es lineal hasta 100 mg/dl.

Valores de referencia en suero:

- Bajo riesgo: < 150 mg/dl (< 1.7 mmol/l)
- Riesgo moderado: 150-200 mg/dl (1.7 – 2.2 mmol/l).
- Riesgo elevado: > 200 mg/dl (> 2.2 mmol/l).

F) COLESTEROL: su medición se ha realizado mediante método enzimático basado en la hidrólisis previa de los ésteres del colesterol por medio de la colesterol esterasa, a la que sigue una fase de oxidación del colesterol mediante otra enzima específica, la colesterol oxidasa. El peróxido de hidrógeno formado en la reacción anterior reacciona con el fenol y la 4-aminoantipirina por acción de la peroxidasa (POD), dando lugar a un cromógeno de quinoneimina (reacción de Trinder), que absorbe a 510 nm. La intensidad del color en la solución, medida a 510 nm, es proporcional a la concentración de colesterol en el espécimen.

Esquema de la reacción

Esteres colesterol + colesterol esterasa → colesterol + ácidos grasos

Colesterol + H₂O + O₂ → colesterol oxidasa → colestén-3-ona + H₂O₂

2 H₂O₂ + fenol + 4-AA → POD → quinoneimina + 4 H₂O

El método es lineal hasta 600 mg/dl.

Valores de referencia en suero:

- Bajo riesgo: < 185 mg/dl (<4,8 mmol/l).
- Riesgo moderado: 185-230 (4,8 - 6 mmol/l).
- Riesgo elevado: > 230 mg/dl (>6 mmol/l).

G) COLESTEROL HDL: para la determinación de la concentración del colesterol ligado a la fracción HDL en suero se ha utilizado un método directo, sin precipitación ni centrifugación previa, basado en la acción de un anticuerpo anti-b-lipoproteínas que se une a las fracciones LDL, VLDL y quilomicrones bloqueando la acción de las enzimas colesterol esterasa y colesterol oxidasa. Estas enzimas sólo reaccionan con el colesterol ligado a la fracción HDL para dar peróxido de hidrógeno que, por acción de la peroxidasa, determina la aparición de un complejo de color azul cuya cuantificación puede realizarse midiendo la absorbancia a 600 nm. El incremento de absorbancia producido es directamente proporcional a la concentración de colesterol ligado a HDL en suero.

Esquema de la reacción

LDL, VLDL, quilomicrones \rightarrow anti-b-lipoprot \rightarrow Complejo AG-AC

HDL-colesterol+H₂O₂+O₂ \rightarrow Colesterol oxidasa \rightarrow colesstenona + H₂O₂

Colesterol esterasa

2 H₂O₂+4-AA+F-DAOS \rightarrow peroxidasa \rightarrow quinona + H₂O

El rango analítico del método se encuentra entre 0.5 mg/dl y 175 mg/dl de colesterol HDL.

El coeficiente de variación interensayo es de 2.34 % y la recta de regresión obtenida al comparar este ensayo con un método de precipitación fue $y = 0.946 x + 1.820$; $r = 0.991$.

Valores de referencia en suero:

- Bajo riesgo: > 46 mg/dl (1,2 mmol/l).
- Riesgo moderado: 39-46 mg/dl (1 – 1,2 mmol/l).
- Riesgo elevado: < 39 mg/dl (< 1 mmol/l).

H) HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1c): la HbA1c y la hemoglobina (Hb) total se han determinado a partir de un hemolizado preparado de forma directa en el analizador bioquímico Cobas, a partir de sangre total; la HbA1c mediante un inmunoanálisis turbidimétrico y la Hb total colorimétricamente. La ratio entre las concentraciones de ambas, nos da el porcentaje de HbA1c.

Para la medición de **HbA1c** se utilizan anticuerpos monoclonales ligados a partículas de látex. Los AC se unen a los fragmentos b-N-terminales de la HbA1c. Los AC que permanecen libres son aglutinados con un polímero sintético que contiene múltiples copias de la estructura b-N-terminal de la HbA1c. El cambio en la turbidez es inversamente proporcional a la cantidad de glicopéptidos ligados y se mide turbidimétricamente a 552 nm.

La **Hb total** se ha determinado mediante el método colorimétrico de la hematina alcalina sin cianuros. La intensidad del color es proporcional a la concentración de Hb en la muestra y se determina monitorizando el incremento de absorbancia a 552 nm.

El resultado final se expresa como porcentaje de HbA1c y se obtiene del cociente HbA1c/Hb, con aplicación de una fórmula de conversión para ajustar el resultado al método cromatográfico de referencia (HPLC).

$$\text{HbA1c (\%)} = (\text{HbA1c} / \text{Hb}) \times 177.3 + 2.09$$

Características analíticas

Exactitud:

Los datos presentados a continuación se obtuvieron mediante comparación de la prueba Unimate HbA1c sobre hemolizado y sangre total y otro método comercial de determinación de HbA1c en el analizador Cobas MIRA:

	Sangre total	Hemolizado
Nº muestras	182	208
Pendiente	0.923	0.928
Ordenada en el origen	0.496	0.295
Coefficiente de correlación	0.964	0.943
Intervalo de valores	5.19-16.9% HbA1c	5.12-15.82% HbA1c

Intervalo de medida:

Los resultados de la prueba son lineales dentro del intervalo de medida 0.8-25 µmo/l ó 2-25 %. El límite analítico de la prueba de Hb corresponde a 400 µmol/l. El resultado final de la prueba HbA1c es independiente de la concentración de Hb total entre 50 y 400 µmol/l de Hb.

Precisión:

Se determinó mediante una versión modificada del procedimiento del National Committee for Clinical Laboratory Standards. Para ello, se analizaron dos controles de distinto valor, en hemolizado y sangre total, cuatro veces diarias por duplicado durante un periodo de diez días. Se obtuvieron los siguientes resultados:

	Sangre total		Hemolizado	
	Control 1	Control 2	Control 1	Control 2
Media (% de HbA1c)	5.4	14	5.3	12.9
CV intraanalítico (%)	2.6	3.0	1.5	1.9
CV interanalítico (%)	1.8	2.1	1.3	4.5
CV total (%)	4.8	5.0	4.0	4.9

Especificidad:

La hemoglobina acetilada, la hemoglobina carbamilada y la HbA1c no alteran los resultados de la prueba. Esta prueba no detecta la Hb F glicada, pues carece de la cadena glicada b, característica de la HbA1c. Por lo tanto, en las muestras que contienen grandes cantidades de Hb F (>10%) pueden obtenerse valores de HbA1c menores de lo previsto. En las muestras que contienen Hb C y Hb S, por el contrario, pueden obtenerse valores de HbA1c mayores de lo previsto.

Sensibilidad:

La sensibilidad analítica es de 0.76 $\mu\text{mol/l}$ de Hb y 0.78 $\mu\text{mol/l}$ de HbA1c.

Valores de referencia:

Se analizaron con la prueba Unimate HbA1c 101 muestras procedentes de voluntarios no diabéticos con cifras de glucosa plasmática inferiores a 120 mg/dl en ayunas. El valor medio de HbA1c fue de del 5.1%, tanto para el método con hemolizado como para el método con sangre total. El intervalo de referencia para ambos métodos fue del 4.5-5.7 %, de acuerdo con un intervalo de confianza del 95%.

I) MA: para la determinación de albúmina en orina se ha utilizado un método inmunoturbidimétrico. La albúmina humana en presencia de un antisuero específico forma un precipitado que es determinado turbidimétricamente por un método de punto final a 340 nm.

Por lo general, las muestras se utilizan sin diluir. Puede efectuarse un cribado con tiras reactivas de albúmina. Las muestras positivas han de prediluirse con solución de Tween 20 teniendo en cuenta el nivel de concentración aproximado y la zona de medición del método.

Para la calibración del ensayo se realizan diluciones seriadas del Standard principal, serumproteins T Standard, con la solución de Tween 20 comenzando con 1:48 para obtener la siguiente serie: 1:216, 1:432, 1:864, 1:1728, 1: 3456 y 1:6912.

Características analíticas

Exactitud:

Los valores obtenidos en el Cobas Mira se compararon con los obtenidos por determinación nefelométrica en otro sistema analítico.

	Sistema alternativo
Tamaño muestra	200
Coefficiente de correlación	0.997
Passing-Bablok	$y = 1.07x + 2.2 \text{ mg/l}$

Precisión:

Se evaluó utilizando dos pools de orina humana siguiendo las recomendaciones del NCCLS:

	Nivel 1	Nivel 2
Media	10.0 mg/l (1.0 mg/dl)	223 mg/l (22.3 mg/dl)
CV intraensayo	1.8	1.0%
CV interensayo	3.5%	0.74%
CV total	4.3%	1.2%

Sensibilidad:

El límite de detección para la albúmina en orina es 6 mg/l (0.6 mg/dl)

Zona de medición:

0.6-20 mg/dl.

Valores de referencia en orina:

< 20 mg/l (<0.02 g/l).

6. SEGUIMIENTO DE LA COHORTE

Se siguieron de modo prospectivo todos los pacientes (n=463) hasta la aparición de un evento cardiovascular (angor de inicio, IAM fatal o no fatal, muerte súbita, accidente isquémico transitorio (AIT), ACV fatal o no fatal, amputación de extremidades inferiores o IC o insuficiencia renal terminal), hasta el fallecimiento por otra causa o hasta el 1 de agosto de 2011. La aparición de los episodios cardiovasculares no fatales se confirmó mediante revisión de la historia clínica del paciente. El diagnóstico de la causa de la muerte se confirmó mediante revisión de la historia clínica (fallecimientos hospitalarios) o contactando con el centro de salud al que pertenecía el paciente (fallecimientos extrahospitalarios).

7. METODOS ESTADISTICOS

Las asociaciones entre los grupos de pacientes, clasificados según las características iniciales de su EUA o su FG, y posibles variables de confusión, fueron analizadas mediante χ^2 cuadrado (variables cualitativas) o análisis de varianza (variables cuantitativas). Cuando se vulneraba el supuesto de normalidad se utilizó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

Las asociaciones entre los grupos de pacientes, clasificados según aparición o no de eventos vasculares, y posibles variables predictoras fueron analizadas mediante χ^2 cuadrado (variables cualitativas) o t de Student (variables cuantitativas). Cuando se vulneraba el supuesto de normalidad se utilizó el test no paramétrico de Mann-Whitney.

El grado de asociación lineal se estudió con coeficiente de correlación de Spearman.

Las tasas de morbimortalidad cardiovascular fueron expresadas como número de eventos por cada 1000 personas-año. La comparación de tasas de eventos cardiovasculares

según los grupos de EUA y FG fue examinada con análisis de Kaplan Meier y log rank test. La variable dependiente analizada fue una combinación de angor de inicio, IAM fatal o no fatal, muerte súbita, AIT, ACV fatal o no fatal, amputación de extremidades inferiores o IC o insuficiencia renal terminal.

Para evaluar la contribución independiente de la EUA y del FG a la morbimortalidad cardiovascular se realizó análisis multivariante con regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Inicialmente se realizaron análisis univariantes. Luego se realizaron distintos modelos multivariantes con inclusión progresiva de variables según los resultados del análisis univariante y el sentido clínico.

Se realizaron modelos con ajuste progresivo según el resultado

- Modelo 1: EUA y FG (con evaluación de la significación estadística de su interacción)
- Modelo 2: modelo 1 + edad y sexo
- Modelo 3: modelo 2 + evolución de la DM tipo 2, cociente colesterol/HDL y macroangiopatía inicial.

La EUA se clasificó en normoalbuminuria, MA y macroalbuminuria, con codificación respecto a la categoría de referencia (normoalbuminuria).

El FG se clasificó en superior o inferior a $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ con codificación respecto a la categoría de referencia ($\text{FG} \geq 60 \text{ ml/min}$). El estadiaje de los grados de ERC se realizó con agrupación de los estadios 0 y 1 en una sola categoría y con agrupación de los estadios ≥ 2 también en una sola categoría; con ello la variable estadios de ERC quedó dividida en 3 categorías: estadios 0-1, estadio 2, estadios 3-5.

Los hazard ratios son utilizados como estimación de los riesgos relativos (HR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC).

Se consideraron significativas las asociaciones con $p < 0,05$. El análisis estadístico de los datos se realizó con programa SPSS versión 15.0.

RESULTADOS

1. DESCRIPCION GENERAL DE LA MUESTRA

1.1. Datos generales y analíticos

Se incluyeron en el estudio datos de un total de 463 pacientes, de los cuales 182 eran varones (39,3%) y 281 eran mujeres (60,7%). La edad media de los pacientes era de 64,92 años con una desviación estándar (DE) de 9,23. El rango de edad osciló entre un mínimo de 38 años y un máximo de 86 años.

El tiempo de evolución medio de la diabetes fue de 10,53 años con una DE de 7,605. El tiempo de evolución conocido de la diabetes comprendía entre 0 (diagnóstico al inicio del estudio) años y el máximo de 40 años.

Se calculó el IMC como definido en material y métodos, con una media de 29,27 Kg/m² (DE 4,67). El valor mínimo fue 19,3 y el máximo 45,11.

La PAS media fue de 145 mmHg (DE: 20,92) con un rango de 90 a 220 mmHg. La PAD media era de 79,51 mmHg (DE 11,80) con un rango de 50 a 110 mmHg.

El CT medio de los pacientes era de 219,13 mgr/dl (DE 40,47), con un rango entre 100 y 370. El nivel medio de TG fue de 136,36 mgr/dl (DE 92,39), con un rango entre 32 y 872 mg/dl y un HDL de 43,12 mgr/dl (DE 11,804) con un rango de 17 a 87 mg/dl. El colesterol LDL inicial medio era de 148,93 mgr/dl (DE 39,55) con un rango entre 0 y 291. El cociente CT/HDL inicial era de 5,53 mgr/dl (DE 1,90), con un rango entre 2 y 14. El colesterol no HDL inicial era de 178,28 mgr/dl (DE 40,70) con un rango de 65 a 338.

La glucemia inicial media era de 187,34mgr/dl (con una DE de 58,107), con un rango mínimo de 51 y máximo de 378. La HbA1c media era de 7,76% (DE 1,56) con un rango entre 4,40 y 13%.

El FG medio según la fórmula MDRD fue de 66,86 ml/min/m² (DE 13,62) con un rango mínimo de 18,46 y máximo de 112,14.

Las características básicas del grupo total quedan recogidas en la tabla 1.

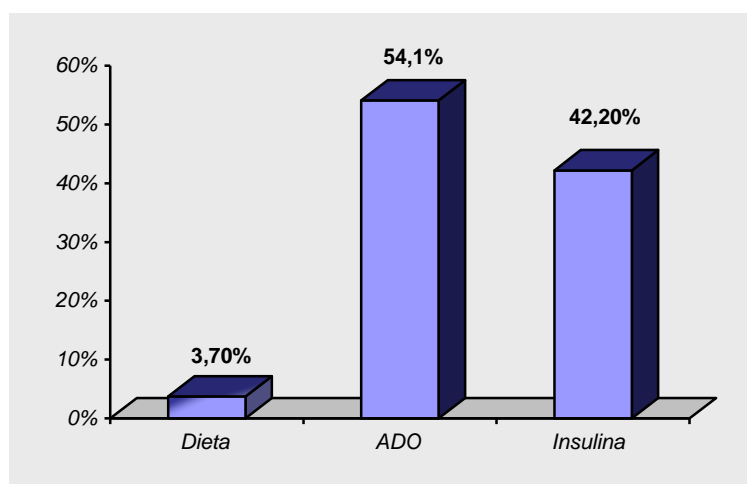
TABLA 1

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. estándar
Edad	463	38,00	86,00	64,92	9,23
Evolución DM	457	0	40	10,53	7,605
BMI inicial	458	19,30	45,11	29,27	4,67
PAS inicial	452	90	220	145	20,92
PAD inicial	452	50	110	79,51	11,80
CT inicial	463	100	370	219,13	40,47
TG inicial	463	32	872	136,36	92,39
HDL inicial	438	17	87	43,12	11,80
LDL inicial	438	0	291	148,93	39,55
CT/HDL inicial	438	2	14	5,53	1,901
Colesterol no HDL inicial	438	65	334	178,28	40,70
Glucemia inicial	463	51	378	187,34	58,107
HbA1c inicial	460	4,40	13,00	7,76	1,56
Función renal inicial	453	18,46	112,14	66,86	13,62
N válido	415				

De los 463 pacientes al inicio del estudio había 17 tratados con dieta (3,7%), 249 con ADO (54,1%) y 194 con insulina (42,2%). Gráfico 1

Gráfico 1

% pacientes

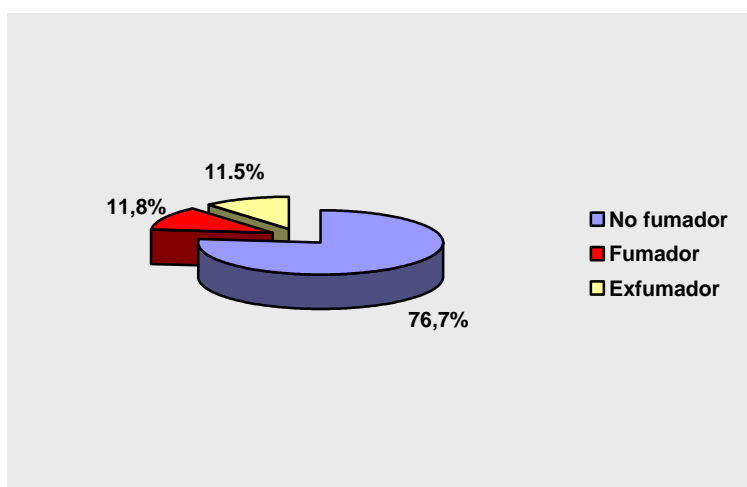


Interferencias: hubo 69 pacientes (14,8%) en los que no pudo excluirse la toma de medicación hipolipemiente o hipoglucemiante en el momento de la realización de la analítica.

1.2. Prevalencia de tabaquismo

Se obtuvieron datos válidos para 459 pacientes. De ellos eran fumadores activos 54 (11,8%), ex-fumadores 53 (11,5%) y nunca habían fumado 352 (76,7%). Gráfico 2.

Gráfico 2

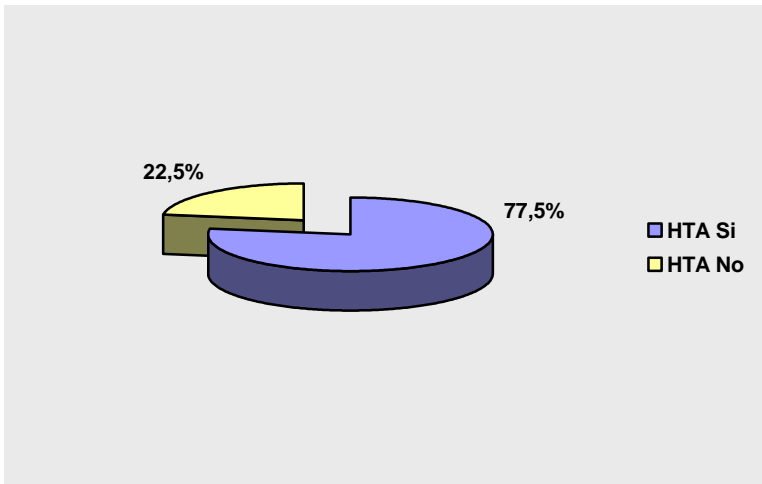


1.3. Prevalencia de hipertensión arterial

Todos los pacientes presentaron datos válidos para el cálculo de la prevalencia de HTA.

Definida en material y métodos, presentaron HTA 358 pacientes (77,5%). Gráfico 3.

Gráfico 3

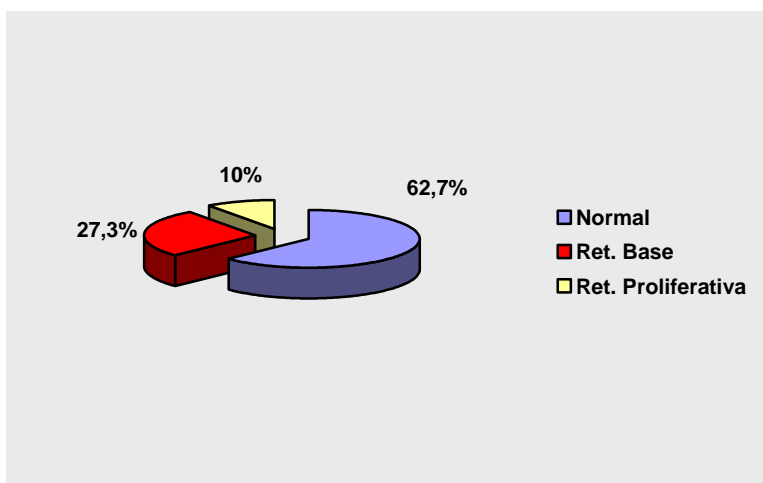


1.4. Prevalencia de retinopatía

Hubo 458 pacientes con exploración ocular completa y visualización suficientemente clara del fondo de ojo para participar en el cálculo de la prevalencia de retinopatía. El FO fue normal en 287 pacientes (62,7%), hubo RD de base en 125 pacientes (27,3%) y RD proliferativa en 46 (10%).

La prevalencia conjunta de cualquier afectación retiniana fue de un 37,3%. (Gráfico 4).

Gráfico 4

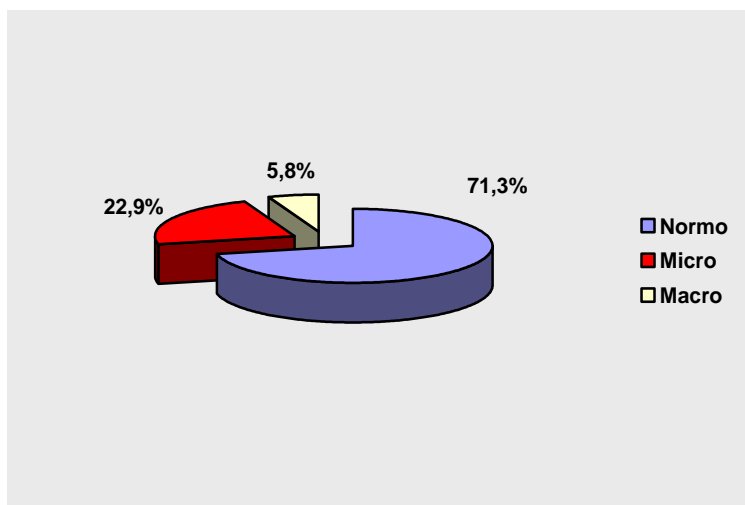


1.5. Prevalencia de nefropatía

En 463 pacientes se obtuvieron muestras válidas de orina de 24 horas para el cálculo de la prevalencia de afectación renal.

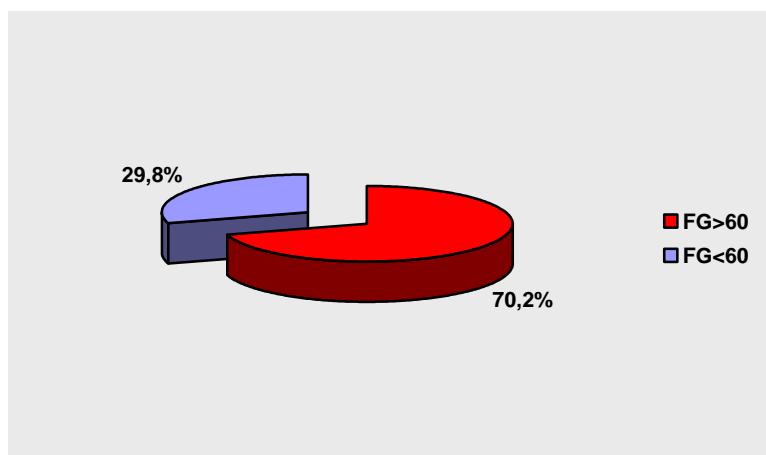
Excreción urinaria de albúmina (EUA): Hubo normoalbuminuria en 330 pacientes (71,3%), MA en 106 (22,9%) y proteinuria en 27 (5,8%). Gráfico 5.

Gráfico 5



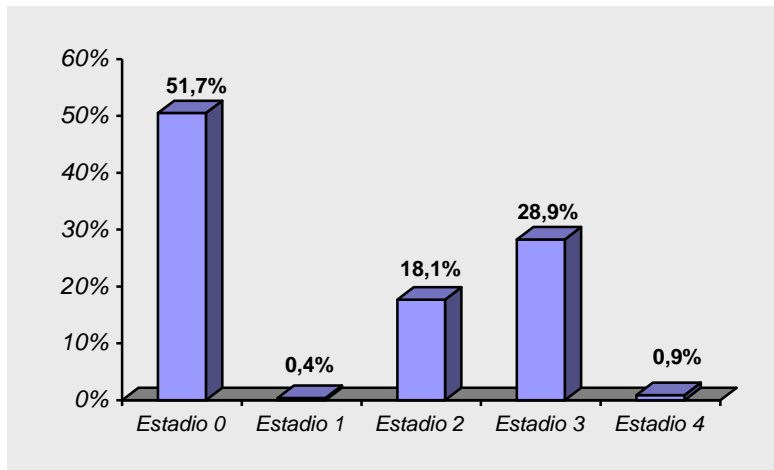
Función renal: Se obtuvieron datos de 453 pacientes. Presentaron un FG > 60 ml/min/1,73m² un total de 318 pacientes (70,2%). El FG medio era de 66,86, con un rango entre un mínimo de 18,46 y un máximo de 112,14. Gráfico 6.

Gráfico 6



Estadios de ERC: Se obtuvieron datos de 453 pacientes. 234 presentaban estadio 0 (51,7%), 2 pacientes estadio 1 (0,4%), 82 pacientes estadio 2 (18,1%), 131 estadio 3 (28,9%) y 4 estadio 4 (0,9%). Gráfico 7.

Gráfico 7



1.6. Prevalencia de enfermedad cardiovascular

Un total de 463 pacientes participaron en el cálculo de la prevalencia de ECV.

La prevalencia global de ECV al inicio del estudio fue de un 21,4% (n=99), la de CI de un 10,4% (n=48), la de enfermedad cerebrovascular de un 6,7% (n=31) y la EAP de extremidades inferiores de un 7,6% (n=35). Gráfico 8

Gráfico 8

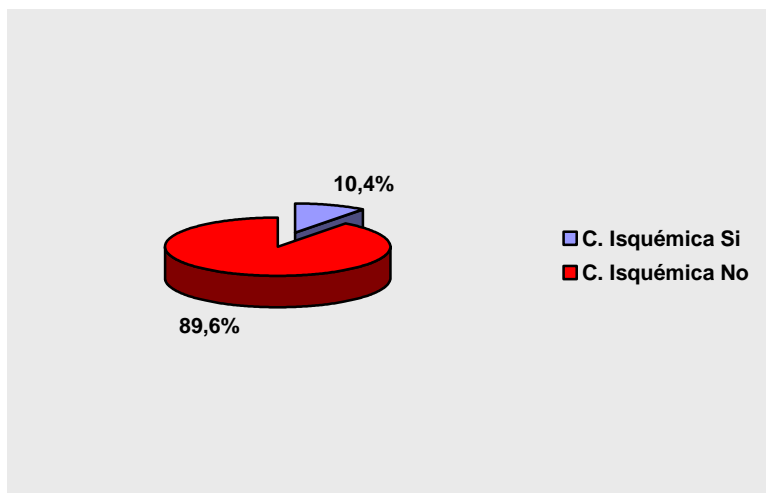


Grafico 9

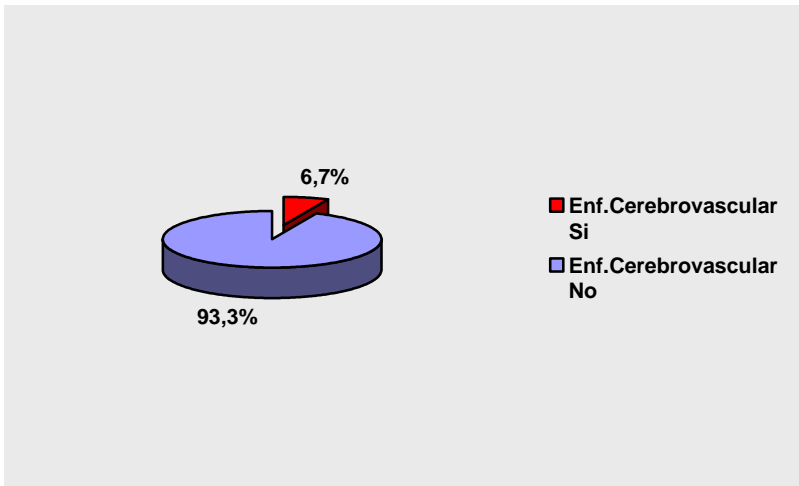
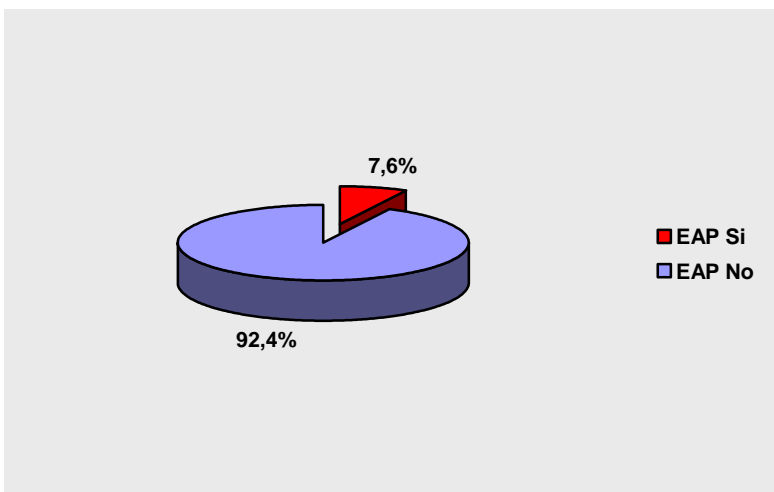


Grafico 10



2. EVENTOS VASCULARES Y CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

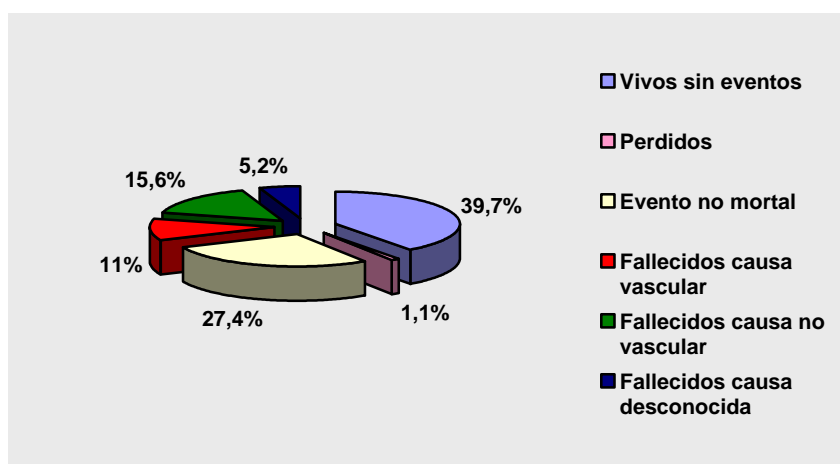
2.1. Datos generales

El tiempo de seguimiento medio hasta completar el estudio fue de 117,18 meses (DE: 61,23), con un rango mínimo de 1 mes y un máximo de 201 meses.

Al final del seguimiento el estatus de los 463 pacientes era el siguiente: Gráfico 11

- 184 pacientes vivos sin eventos (39,7%)
- 5 pacientes perdidos (1,1%)
- 127 pacientes con evento cardiovascular no mortal (IAM, ACV ó amputación) (27,4%)
- 51 pacientes fallecidos por un evento vascular o por IRCT (11%)
- 72 pacientes fallecidos por causa no vascular (15,6%)
- 24 pacientes fallecidos por causas desconocidas (5,2%)

Gráfico 11



En total la incidencia acumulada de eventos vasculares mortales y no mortales era de 38,4% (n=178). La tasa de eventos fue de 39,4/1000 pacientes-año.

Respecto al tipo de evento vascular, fueron los siguientes:

- Angor 5,6% (n=26)
- IAM no fatal: 6,9% (n=32)
- AIT: 4,3% (n=20)

- ACV no fatal: 8,6% (n=40)
- Amputación: 1,9% (n=9)
- IAM fatal: 3,9% (n=18)
- IC: 1,9% (n=3)
- ACV fatal: 1,7% (n=8)
- Muerte súbita: 2,8% (n=13)
- IRCT: 0,6% (n=3)

TABLA 2

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
Angor	26	5,6	14,6	14,6
IAM no fatal	32	6,9	18,0	32,6
AIT	20	4,3	11,2	43,8
ACV no fatal	40	8,6	22,5	66,3
Amputación	9	1,9	5,1	71,3
IAM fatal	18	3,9	10,1	81,5
IC	9	1,9	5,1	86,5
ACV fatal	8	1,7	4,5	91,0
Muerte súbita	13	2,8	7,3	98,3
IRCT	3	0,6	1,7	100,0
Total	178	38,4	100,0	
Sin eventos	285	61,6		
Total	463	100		

2.2. Eventos vasculares según el sexo

En la comparación entre varones y mujeres no hubo diferencias significativas en los eventos vasculares ($p=0,169$). Se presentaron en el 35,9% de las mujeres y en el 42,3% de los varones. Tabla 3

TABLA 3

Eventos vasculares	Varón	Mujeres
Si	42,3%	35,9%
No	57,7%	64,1%

2.3. Eventos vasculares según la edad

En la comparación por edad, sí que hubo diferencias significativas, el grupo sin eventos vasculares (n= 285) tenía una edad media de 63,44 (DE de 10), frente al grupo con eventos vasculares (n=178), con una edad media de 67,29 (DE de 7,28) (p=0,0001). Tabla 4.

TABLA 4

Eventos vasculares	Si	No
Edad media (años)	67,29	63,44

2.4. Eventos vasculares según el tiempo de evolución de la diabetes

En la comparación por tiempo de evolución de la diabetes, también se encontraron diferencias significativas, entre el grupo sin eventos vasculares (media de 9,46 años, DE 7,5), frente al grupo con eventos vasculares (12,26 años, DE 7,47) (p=0,0001). Tabla 5

TABLA 5

Eventos vasculares	Si	No
Tiempo evolución (años)	12,26	9,46

2.5. Eventos vasculares según el tratamiento

Según el tratamiento al inicio, se encontró una diferencia significativa, entre los eventos vasculares en pacientes con dieta al inicio: 29,4%, frente a aquellos tratados con ADO: 31,7% y los tratados con insulina: 47,9% (p= 0,002). Tabla 6

TABLA 6

	Dieta	ADO	Insulina
Si Eventos vasculares	29,4%	31,7%	47,9%

2.6. Factores de riesgo clásicos e incidencia de eventos vasculares

La contribución de la DL a la ECV se analizó comparando los niveles de CT, TG, HDL, LDL y el cociente CT/HDL entre el grupo con eventos vasculares y el grupo sin eventos.

Se encontraron diferencias significativas según los niveles de TG iniciales, la media en el grupo sin eventos vasculares fue de 128,6 mgr/dl (con una DE de 79,65), frente a 148,6 mgr/dl (con una DE de 108,86) en el grupo con eventos vasculares ($p=0,034$).

Respecto a los niveles de colesterol HDL, fueron más altos estadísticamente significativos en el grupo sin eventos (44,27 mgr/dl, con una DE de 11,64), respecto al grupo con eventos (41,28 mgr/dl con una DE de 11,85 ($p=0,010$).

Se encontraron diferencias significativas en el cociente entre CT/HDL inicial, entre el grupo sin eventos (5,31mgr/dl con una DE 1,7) y el grupo con eventos (5,89 mgr/dl con una DE de 2,139) ($p=0,003$). Tabla 7

TABLA 7

Eventos vasculares	TG	HDL	CT/HDL	CT	LDL	CnoHDL
Si	148,6	41,28	5,89	221,79	147,96	182,47
No	128,66	44,27	5,31	217,47	149,54	175,65

No se encontraron diferencias significativas para el resto de parámetros del perfil lipídico evaluados: colesterol inicial, LDL inicial, colesterol no HDL inicial.

En la comparación entre los pacientes con HTA (definida por cifras $>140/90$ mmHg ó en tratamiento farmacológico) y los normotensos al inicio del estudio y la aparición de eventos vasculares no hubo diferencias significativas. En los pacientes sin HTA hubo un 33,7% de eventos vasculares, frente a un 39,7% en el grupo de HTA ($p=0,267$). Si que se detectaron diferencias significativas cuando se valoraba la PAS en los 2 grupos ($p=0,012$), pero no en la PAD .Tabla 8

TABLA 8

	Si HTA	No HTA
Si Eventos	39,7 %	33,7 %

Al valorar otras variables iniciales como el IMC, la glucemia y la HbA1c, no se encontraron diferencias significativas. Tabla 9

TABLA 9

Eventos vasculares	IMC	Glucemia	HbA1c
Si	29,10	189,62	7,8
No	29,37	185,91	7,7

Comparando pacientes fumadores, no fumadores y exfumadores, no se objetivo una diferencia significativa en la aparición de eventos vasculares. El grupo de no fumadores presentó un 37,2% de eventos vasculares; el grupo de exfumadores de 41,5% y el grupo de fumadores de 40,7%. ($p=0,515$).

2.7. Eventos vasculares y enfermedad cardiovascular previa

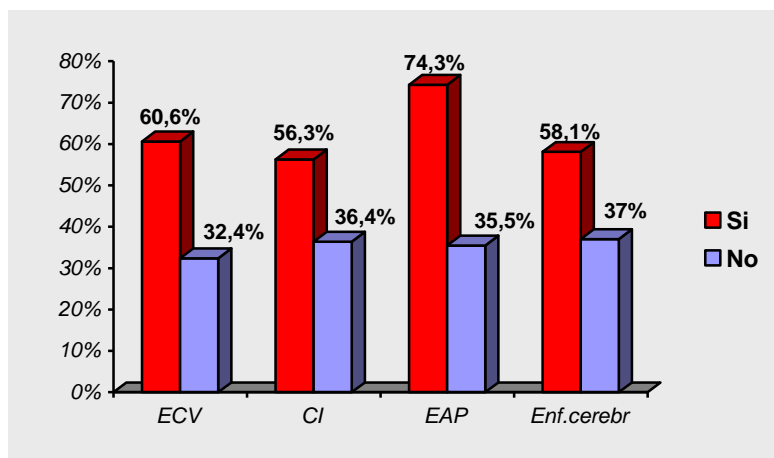
Se valoró la presencia de nuevos eventos vasculares comparando 2 grupos de pacientes: aquellos con eventos vasculares previos y aquellos sin eventos previos.

Se demostró una diferencia significativa en la incidencia acumulada de eventos vasculares entre pacientes con y sin enfermedad vascular previa. De los pacientes con CI previa, el 56,3% presentaron un evento vascular frente al 36,4% de los pacientes sin cardiopatía previa ($p= 0,007$); el 74,3% de los pacientes con EAP de extremidades inferiores previa presentaron eventos vasculares, frente al 35,5% de los pacientes sin isquemia previa ($p=0,0001$); respecto a la enfermedad cerebrovascular, el 58,1% de los pacientes que la habían presentado tuvieron un evento vascular, frente al 37,% sin enfermedad cerebrovascular previa ($p=0,020$).

En total el 60,6% de los pacientes con enfermedad macrovascular previa presentaron un evento vascular frente al 32,4% de los pacientes sin macroangiopatía previa. ($p=0,0001$). Gráfico 12.

Gráfico 12

% pacientes



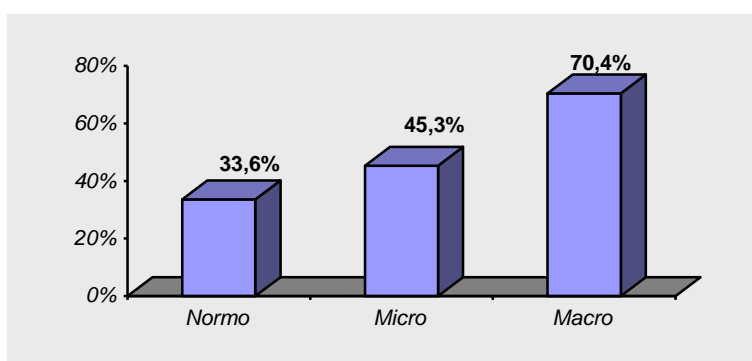
ECV global
p=0,0001

2.8. Eventos vasculares y tasa de excreción urinaria de albúmina y función renal.

La EUA se asoció significativamente con la aparición de eventos vasculares. En pacientes con tasa excreción albúmina normal la incidencia acumulada de eventos vasculares fue del 33,6%, en pacientes con MA del 45,3% y del 70,4% en pacientes con macroalbuminuria (p<0,0001). Gráfico 13

Gráfico 13

% pacientes

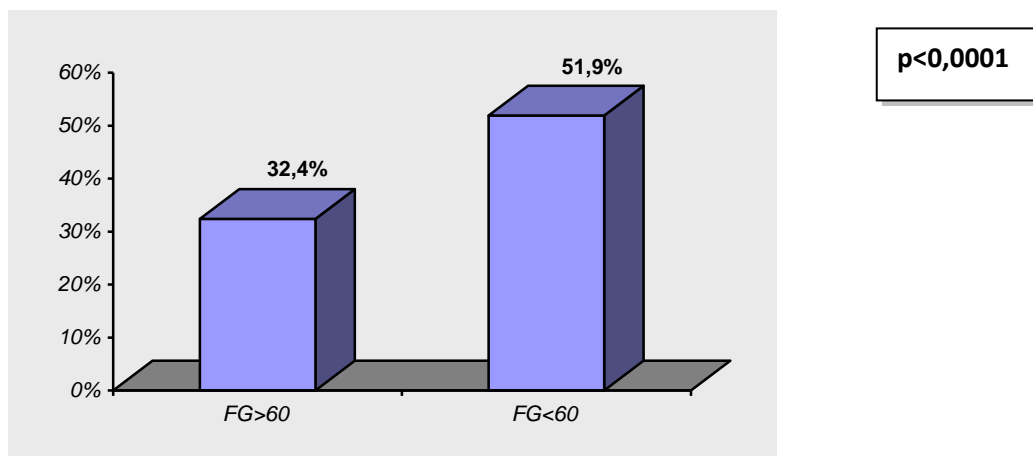


p<0,0001

En la comparación de eventos vasculares, según la función renal y comparando los pacientes con FG > 60 ml/min, frente a aquellos con un FG inferior a 60ml/min, se encontró una diferencia significativa. Siendo los eventos vasculares de 32,4% en el grupo con FG superior a 60 ml/min y de 51,9% en el grupo con FG inferior (p<0,0001). Gráfico 14

Gráfico 14

% pacientes



3. TASA DE EXCRECIÓN URINARIA DE ALBUMINA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

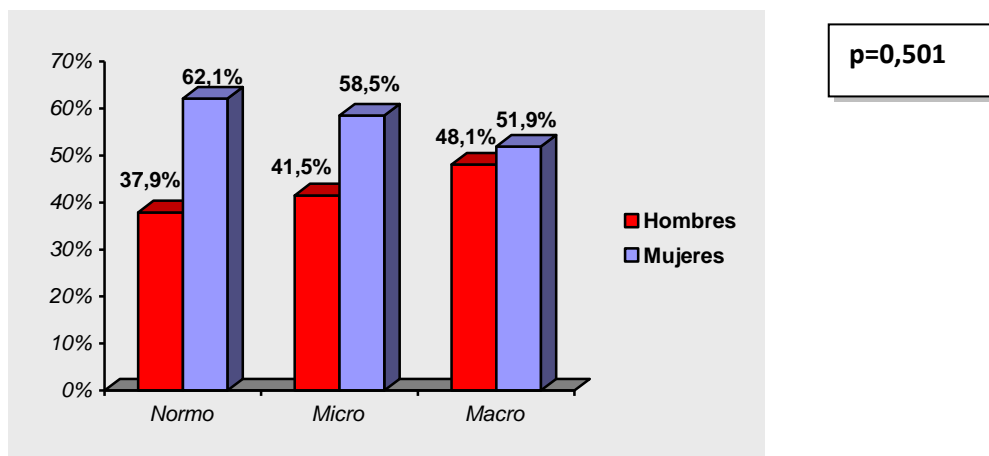
3.1. Descripción general

Se clasificaron a un total de 463 pacientes en 3 grupos según el resultado de la EUA. Pacientes con normoalbuminuria, el 71,3% (n=330); pacientes con MA, el 22,9% (n=106) y pacientes con macroalbuminuria el 5,8% (n= 27).

La edad media en el grupo con normoalbuminuria era de 64,06 años (DE 9,16); en el grupo con MA de 67,05 años (DE 9,04) y en el grupo con macroalbuminuria de 67,18 años (DE 9,47). El test de ANOVA demostró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,006$).

Respecto a la distribución por sexo no se demostró una diferencia significativa. Al inicio del estudio eran varones el 37,9% de los normoalbuminúricos, el 41,5% de los microalbuminúricos y el 48,1% de los macroalbuminúricos. $p = 0,501$. Gráfico 15

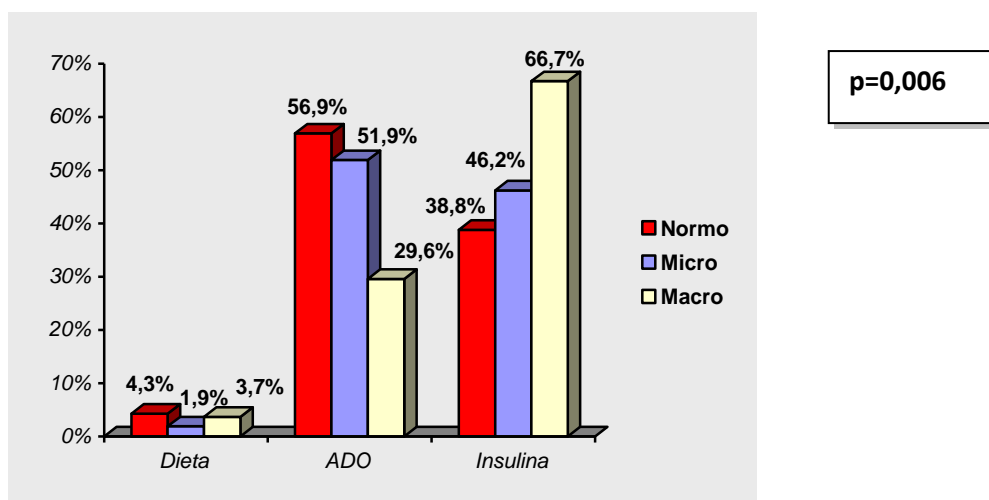
Gráfico 15



El tiempo de evolución medio de la DM fue de 9,76 años (DE 7,6) en el grupo con normoalbuminuria, 12,28 años (DE 7,16) en el grupo con MA y 13,15 en el grupo con macroalbuminuria (DE 7,34). El test de ANOVA demostró una diferencia estadísticamente significativa (p =0,002).

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de tratamiento inicial para la DM y la EUA. Gráfico 16

Gráfico 16



La glucemia inicial media fue de 181,27 mg/dl (DE 56,8) en el grupo con normoalbuminuria, de 202,98 mg/dl (DE de 56,3) en el grupo con MA y de 200,04 mg/dl (DE de

68,46) en el grupo con macroalbuminuria. El test de ANOVA demostró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$).

La HbA1c inicial media fue de 7,5% (DE 1,47) en el grupo con normoalbuminuria, de 8,05 % en el grupo con MA (DE 1,73) y de 8,58 % en el grupo con macroalbuminuria (DE 1,59). El test de ANOVA demostró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Los TG iniciales fueron de 132,39 mg/dl en el grupo con normoalbuminuria (DE 83,05), de 136,80 mg/dl en el grupo con MA (DE 107,49) y de 183,15 mgr/dl en el grupo con macroalbuminuria (DE 123,56). El test de ANOVA demostró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,023$).

El CT/HDL inicial medio fue de 5,49 mgr/dl en el grupo con normoalbuminuria (DE 1,88), de 5,40 mgr/dl en el grupo con MA (DE 1,87) y de 6,45 mgr/dl en el grupo con macroalbuminuria (DE 1,99). El test de ANOVA demostró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,031$).

La PAS inicial media fue de 141,17 mmHg en el grupo con normoalbuminuria (DE 18,32), de 152,24 mmHg en el grupo con MA (DE 22,2) y de 162,22 mmHg en el grupo con macroalbuminuria (DE 28,26). El test de ANOVA demostró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

La PAD inicial media fue de 78,17 mmHg en el grupo con normoalbuminuria (DE 11,18), de 82,57 mmHg en el grupo con MA (DE 12,71) y de 83,52 mmHg en el grupo con macroalbuminuria (DE 12,62). El test de ANOVA demostró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

El FG medio fue de 68,30 ml/min en el grupo con normoalbuminuria (DE 12,77), de 65,74 ml/min en el grupo con MA (DE 12,78) y de 53 ml/min en el grupo con macroalbuminuria (DE 18,21). El test de ANOVA demostró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

Para el resto de parámetros al inicio: IMC, CT, HDL, LDL, Colesterol no HDL inicial no se demostró una diferencia significativa. Tabla 10.

TABLA 10

	Normo	Micro	Macro	p
Edad media	64,06	67,05	67,18	0,006
Evolución DM	9,76	12,28	13,15	0,002
Glucemia inicial	181,27	202,98	200,04	0,002
HbA1c	7,59	8,05	8,58	0,001
PAD inicial	78,17	82,57	83,52	0,001
PAS inicial	141,17	152,24	162,22	< 0,0001
FG	68,39	65,74	53	< 0,0001
BMI	29,21	29,03	30,92	0,157
CT inicial	219,70	213,98	232,30	0,98
TG inicial	132,39	136,80	183,15	0,023
HDL inicial	43,50	43,04	38,89	0,149
LDL inicial	150,91	142,66	148,46	0,199
CT/HDL inicial	5,49	5,40	6,45	0,031
Colesterol no HDL inicial	178,31	173,99	193,41	0,090

3.2. Relación entre tabaquismo y excreción urinaria de albúmina.

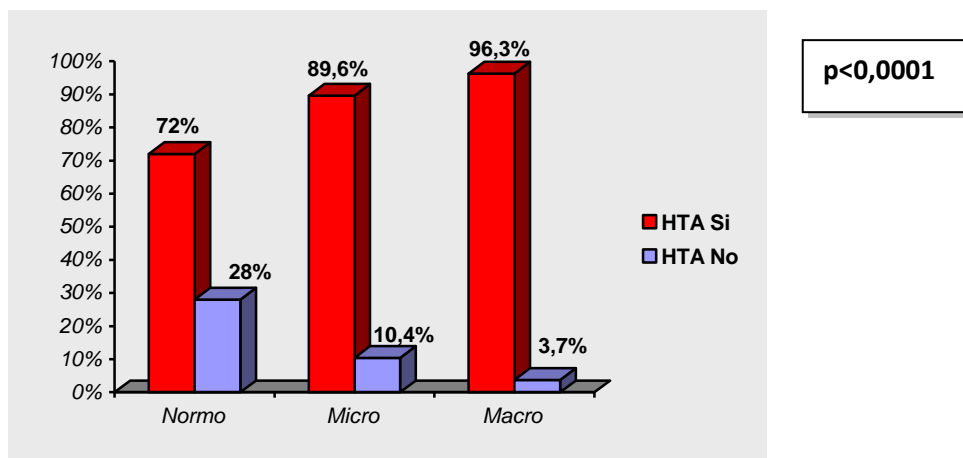
No se encontró una diferencia estadísticamente significativa. De los pacientes con normoalbuminuria, MA y macroalbuminuria eran fumadores el 12,2%, el 9,5% y el 16% respectivamente. ($p=0,871$).

3.3. Relación entre hipertensión y excreción urinaria de albúmina.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la relación entre HTA (definida por cifras $> 140/90$ ó el tratamiento con fármacos) y la EUA.

Los pacientes con normoalbuminuria eran hipertensos el 72%; en el grupo con MA, el 89,6% eran hipertensos y el grupo con macroalbuminuria el 96,3%. ($p < 0,0001$). Gráfico 17

Gráfico 17



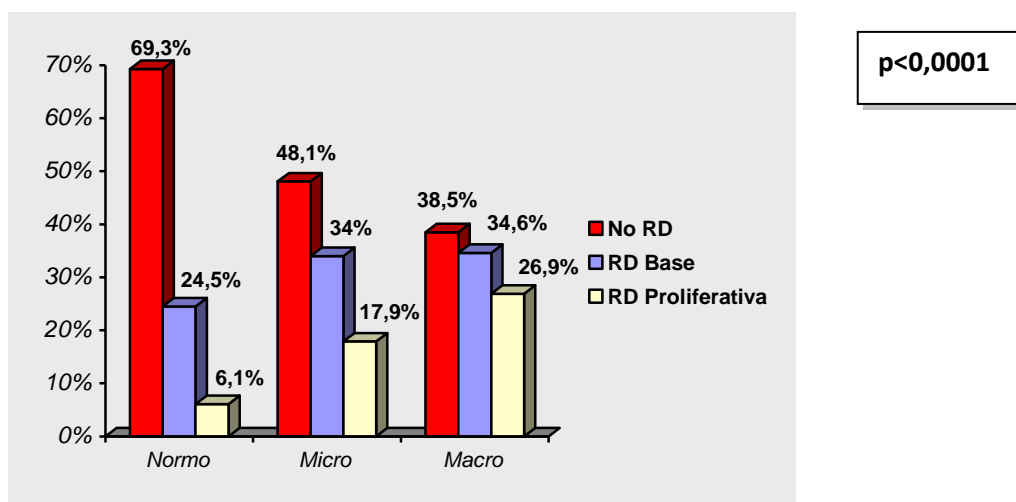
3.4. Relación entre fondo de ojo y excreción urinaria de albúmina

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la TEUA y el FO inicial.

Los pacientes con microalbuminuria: presentaban FO normal en el 48,1% de los casos, RD de base el 34% y RD proliferativa en el 17,9%

Respecto a los pacientes con macroalbuminuria presentaban FO normal en el 38,5% de los casos, RD de base en el 34,6% y RD proliferativa el 26,9% (p < 0,0001). Gráfico 18

Gráfico 18

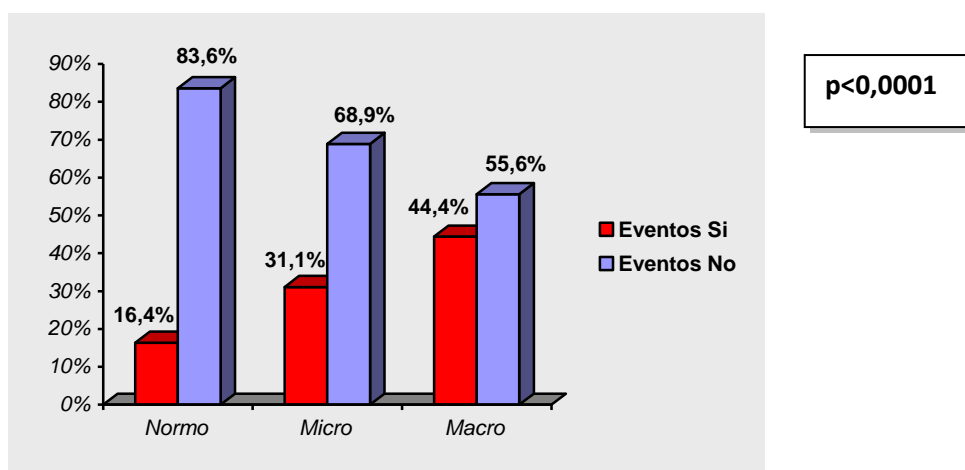


3.5. Relación entre macroangiopatía inicial y excreción urinaria de albúmina

Respecto a los eventos cardiovasculares globales se demostró en nuestro estudio una correlación estadísticamente significativa entre la presencia de macroangiopatía inicial y la EUA.

En los pacientes con normoalbuminuria, el 16,4% habían presentado algún evento macrovascular; de los pacientes con MA el 31,1% habían presentado ECV previa y de los pacientes con macroalbuminuria hasta un 44,4% habían presentado un evento cardiovascular ($p < 0,0001$). Gráfico 19.

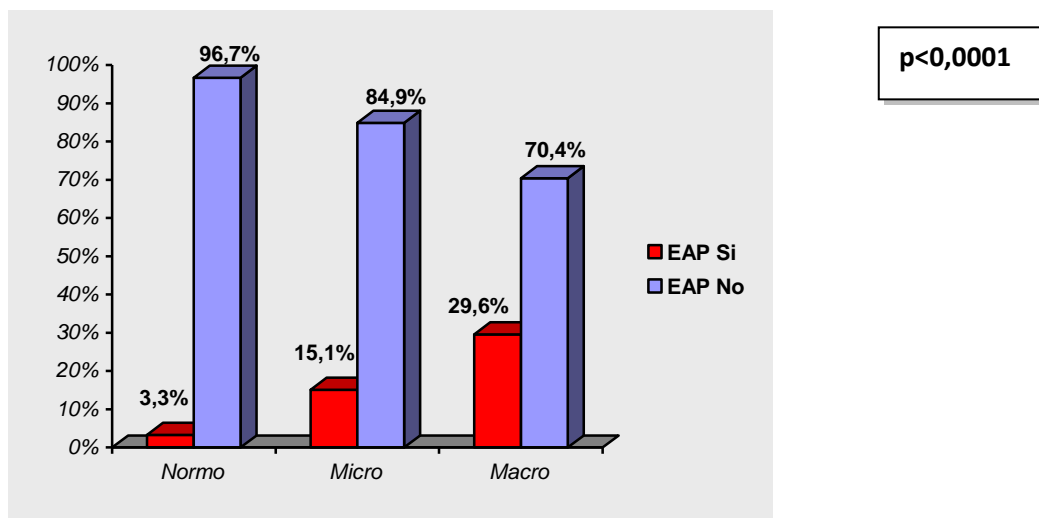
Gráfico 19



Al analizar por subgrupos la patología macrovascular y la relación con la TEUA, se obtenían los siguientes resultados:

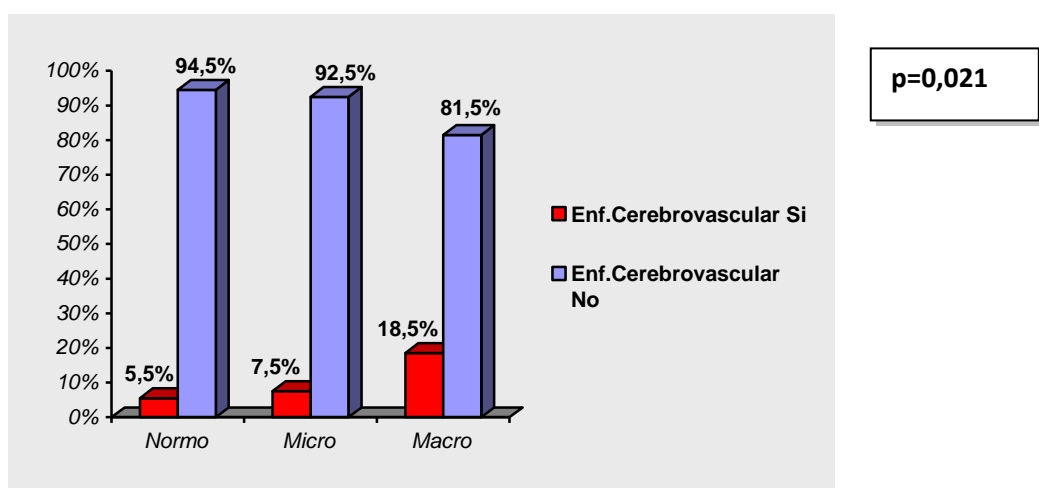
Respecto a la presencia de EAP de EEII, se encontró una asociación estadísticamente significativa con la EUA. De los pacientes con normoalbuminuria, el 3,3% habían presentado EAP de extremidades inferiores; de los pacientes con MA, el 15,1% habían presentado EAP de EEII y de los pacientes con macroalbuminuria, la habían presentado el 29,6% ($p < 0,0001$). Gráfico 20.

Gráfico 20



Respecto a la presencia de enfermedad cerebrovascular, se encontró una asociación estadísticamente significativa con la EUA. De los pacientes con normoalbuminuria, el 5,5% habían presentado enfermedad cerebrovascular; de los pacientes con MA, el 7,5% habían presentado enfermedad cerebrovascular y de los pacientes con macroalbuminuria, la habían presentado el 18,5%. ($p=0,021$). Gráfico 21.

Gráfico 21



No se encontraron diferencias significativas entre la TEUA en los pacientes con CI inicial. De los pacientes con normoalbuminuria, el 8,8% habían presentado CI previa, frente al 16% de los pacientes con MA y al 7,4% de los pacientes con macroalbuminuria. ($p=0,251$).

4. FILTRADO GLOMERULAR Y CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

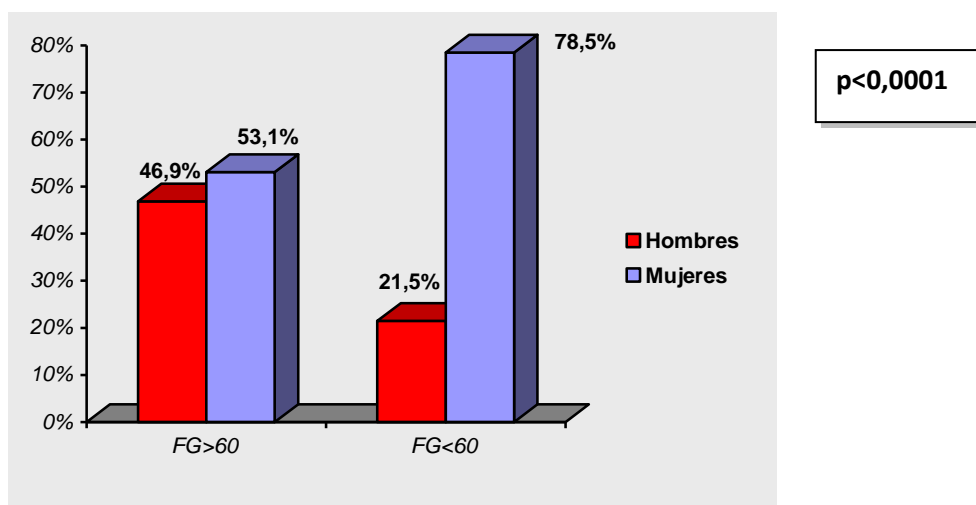
4.1. Descripción general

Se clasificaron a un total de 453 pacientes en 2 grupos según el grado de FG. Pacientes con FG > 60 ml/min, el 70,2% (n=318); pacientes con FG < 60 ml/min, el 29,8% (n=135).

La edad media en el grupo con FG > 60 ml/min era de 63,09 años (DE 9,45); en el grupo con FG <60 ml/min era de 69,30 años (DE 7,31). La diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,001$).

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa respecto a la distribución por sexo. Al inicio del estudio eran varones el 46,9% con FG > 60 ml/min y el 21,5% con FG < 60 ml/min ($p < 0,0001$). Gráfico 22.

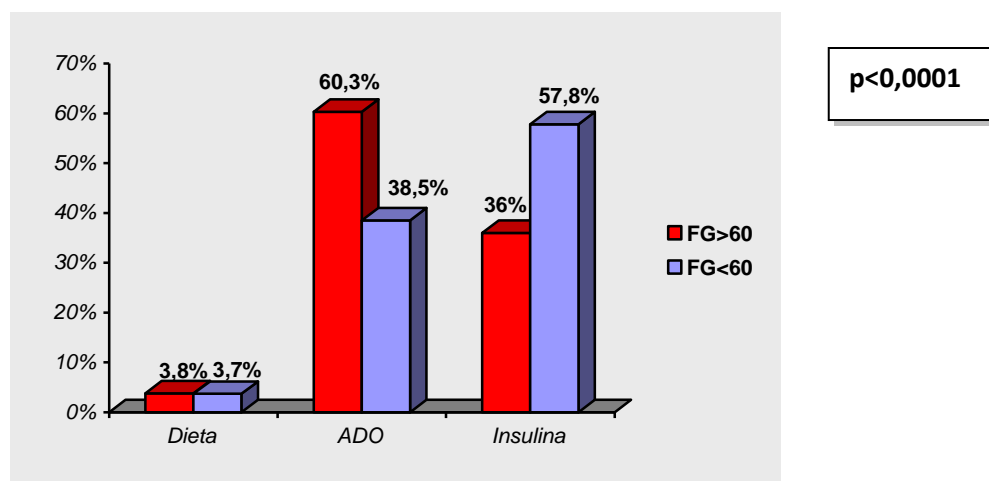
Gráfico 22



El tiempo de evolución medio de la DM fue de 9,67 años (DE 7,06) en el grupo con FG > 60 ml/min, y de 12,24 años (DE 8,27) en el grupo con FG < 60 ml/min. La diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,002$).

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de tratamiento inicial para la DM y el FG inicial. ($p < 0,0001$). Gráfico 23

Gráfico 23



La PAS inicial media fue de 143,55 en el grupo con FG > 60 ml/min (DE 20,95) y de 148,41 en el grupo con FG < 60 ml/min (DE 20,53). La diferencia fue estadísticamente significativa (p=0,024).

La PAD inicial fue de 78,75 mmHg en el grupo con FG > 60 ml/min (DE 12,08) y de 81,30 mmHg en el grupo con FG < 60 ml/min (DE 10,96). La diferencia fue estadísticamente significativa (p=0,036).

Para el resto de parámetros al inicio: IMC, CT, TG, HDL, LDL, CT/HDL, Colesterol no HDL inicial, glucemia inicial y HbA1c inicial no se demostró una diferencia significativa. Tabla 11

TABLA 11

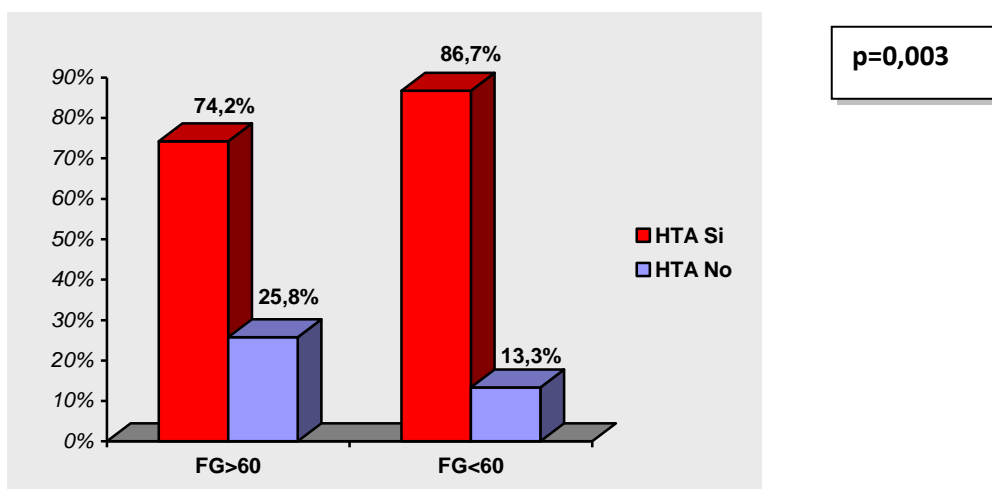
	FG > 60	FG < 60	p
Edad media	63,09	69,30	<0,0001
Evolución DM	9,67	12,24	0,002
Glucemia inicial	188,26	186,32	0,74
Hba1c	7,79	7,69	0,54
PAD inicial	78,75	81,30	0,036
PAS inicial	143,55	148,41	0,024
BMI	29,09	29,90	0,093
CT inicial	221,03	214,77	0,13
TG inicial	135,01	139,95	0,60
HDL inicial	43,10	42,98	0,92
LDL inicial	151,20	143,77	0,076
CT/HDL inicial	5,59	5,44	0,44
Colesterol no HDL inicial	179,89	174,96	0,25

4.2. Relación entre hipertensión y filtrado glomerular

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la relación entre HTA (definida por cifras > 140/90 mmHg ó el tratamiento con fármacos) y el FG.

Los pacientes con FG > 60 ml/min eran hipertensos en el 74,2% y los pacientes con FG < 60 ml/min eran hipertensos en el 86,7% ($p=0,003$). Gráfico 24.

Gráfico 24

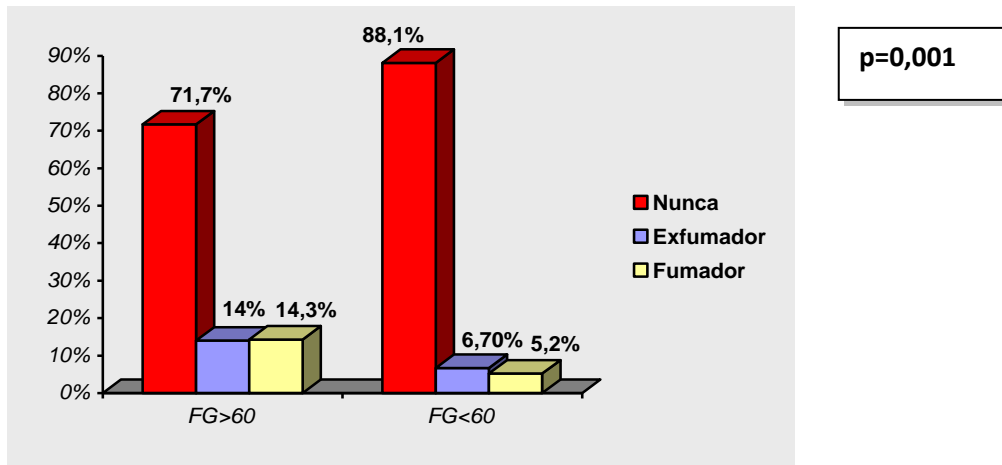


4.3. Relación entre tabaquismo y filtrado glomerular

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la relación entre el tabaquismo y el FG.

Los pacientes con FG > 60 ml/min: eran fumadores en el 14,3% de los casos, exfumadores en el 14% y nunca habían fumado en el 71,7% de los casos. Respecto a los pacientes con FG < 60 ml/min, eran fumadores el 5,2% de los casos, exfumadores el 6,7% y nunca habían fumado en el 88,1% de los casos ($p=0,001$). Gráfico 25.

Gráfico 25



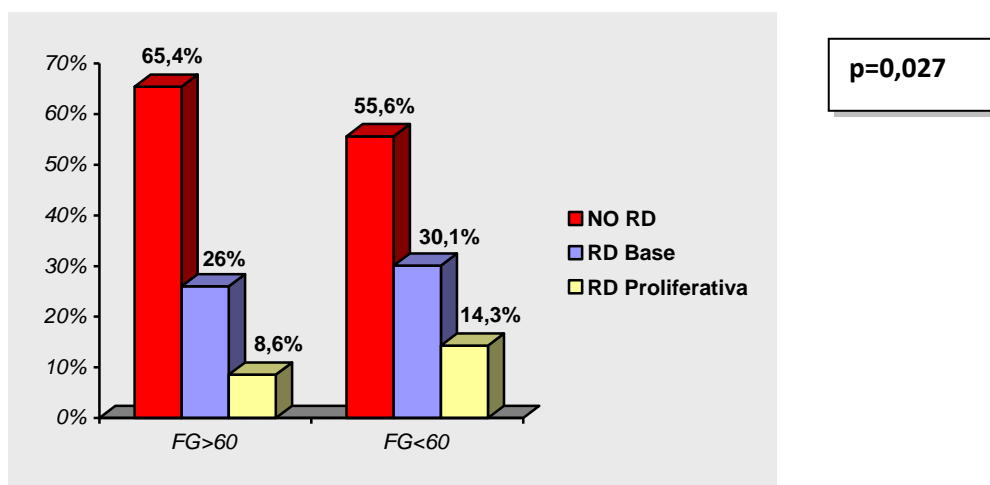
4.4. Relación entre fondo de ojo inicial y filtrado glomerular

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el FG y el FO inicial.

Los pacientes con FG > 60 ml/min: presentaban FO normal en el 65,4% de los casos, RD base el 26% y RD proliferativa en el 8,6%

Respecto a los pacientes con FG < 60 ml/min presentaban FO normal en el 55,6% de los casos, RD base en el 30,1% y RD proliferativa el 14,3% (p=0,027). Gráfico 26

Gráfico 26



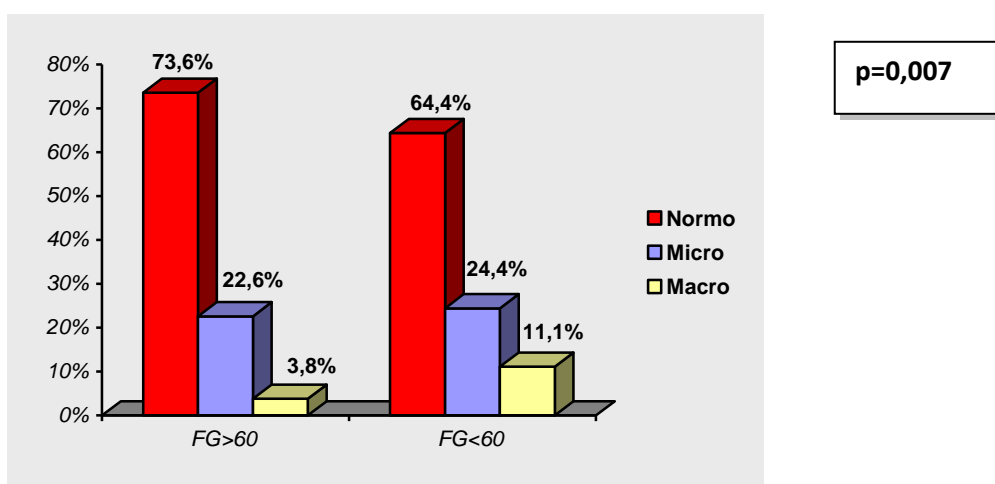
4.5. Relación entre tasa excreción de albúmina y filtrado glomerular

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la TEUA inicial y el FG.

Los pacientes con FG > 60 ml/min: presentaban MA en el 22,6 % de los casos y macroalbuminuria en el 3,8%.

Respecto a los pacientes con FG < 60 ml/min presentaban MA en el 24,4% de los casos y macroalbuminuria en el 11,1% ($p=0,007$). Gráfico 27

Gráfico 27



4.6. Relación entre macroangiopatía inicial y filtrado glomerular.

Respecto a la presencia de ECV inicial no se demostró en nuestro estudio una correlación estadísticamente significativa con el FG.

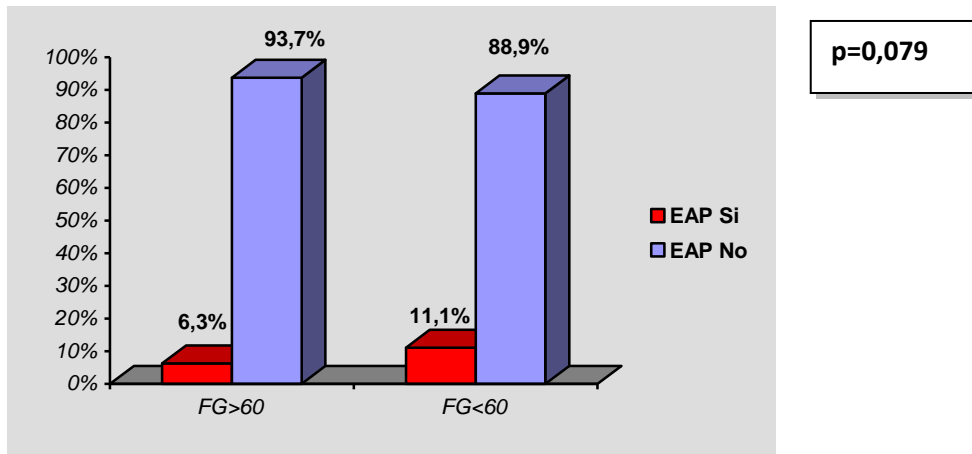
En los pacientes con FG > 60 ml/min, el 20,4% habían presentado algún evento macrovascular; de los pacientes con FG < 60 ml/min, el 24,4% habían presentado ECV previa ($p=0,34$).

Al analizar por subgrupos la patología macrovascular y el FG, se obtenían los siguientes resultados:

No se encontraron diferencias significativas entre el FG en los pacientes con CI inicial. De los pacientes con FG > 60 ml/min, el 10,1% habían presentado CI previa, frente al 11,1% de los pacientes con FG < 60 ml/min ($p=0,738$).

Respecto a la presencia de EAP de EEII, se encontró una asociación en el límite de la significación estadística con el FG. De los pacientes con $FG > 60$ ml/min, el 6,3% habían presentado EAP de EEII; de los pacientes con $FG < 60$ ml/min, el 11,1% habían presentado EAP de EEII ($p=0,079$). Gráfico 28.

Gráfico 28



No se encontraron diferencias significativas en el FG en los pacientes con enfermedad cerebrovascular previa. De los pacientes con $FG > 60$ ml/min, el 6,3% había presentado enfermedad cerebrovascular previa, frente al 8,1% de los pacientes con $FG < 60$ ml/min ($p=0,474$).

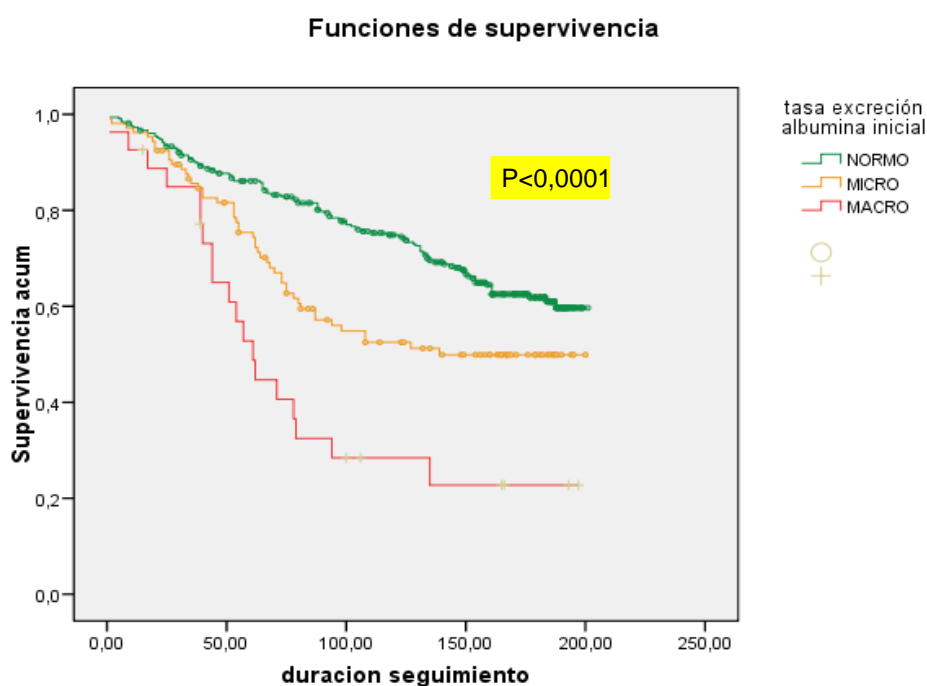
5. TASAS DE EVENTOS VASCULARES SEGUN EXCRECION URINARIA DE ALBUMINA Y FILTRADO GLOMERULAR

A continuación se detallan las tasas de eventos en los distintos grupos de pacientes clasificados según su EUA y su FG. Los gráficos reflejan la comparación de las curvas de supervivencia

5.1. Tasas según EUA

TEUA TODOS	N	Eventos	Duración años	Personas años	TI/1000
NORMO	330	111	10,56	3485,6	31,84
MICRO	106	48	8,36	887,13	54,1
MACRO	27	19	6,22	168,05	113,05

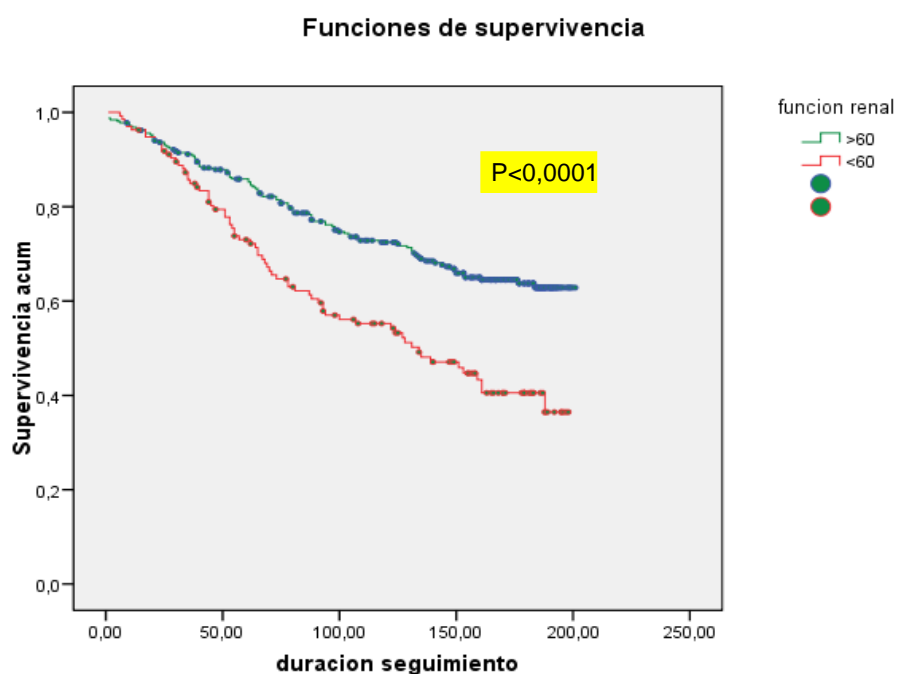
Gráfico 29: Curvas de supervivencia según EUA



5.2. Tasas según FG

FG	N	Eventos	Duración años	Personas años	TI/1000
Todos					
> 60 ml/min	318	103	10,37	3297,9	31,23
< 60 ml/min	135	70	8,43	1139,1	61,45

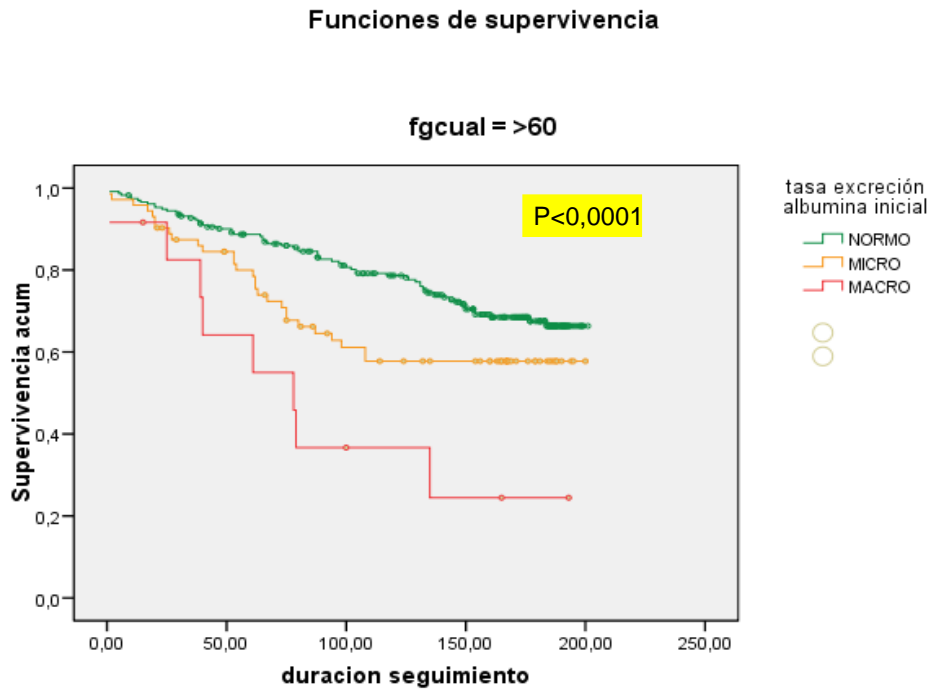
Gráfico 30: Curvas de supervivencia según FG



5.3. Tasas según EUA en pacientes con FG ≥ 60 ml/min

TEUA	N	Eventos	Duración años	Personas años	TI/1000
FG > 60					
NORMO	234	67	10,99	2571,3	26,05
MICRO	72	28	9,04	651	43,01
MACRO	12	8	6,46	77,58	103,11

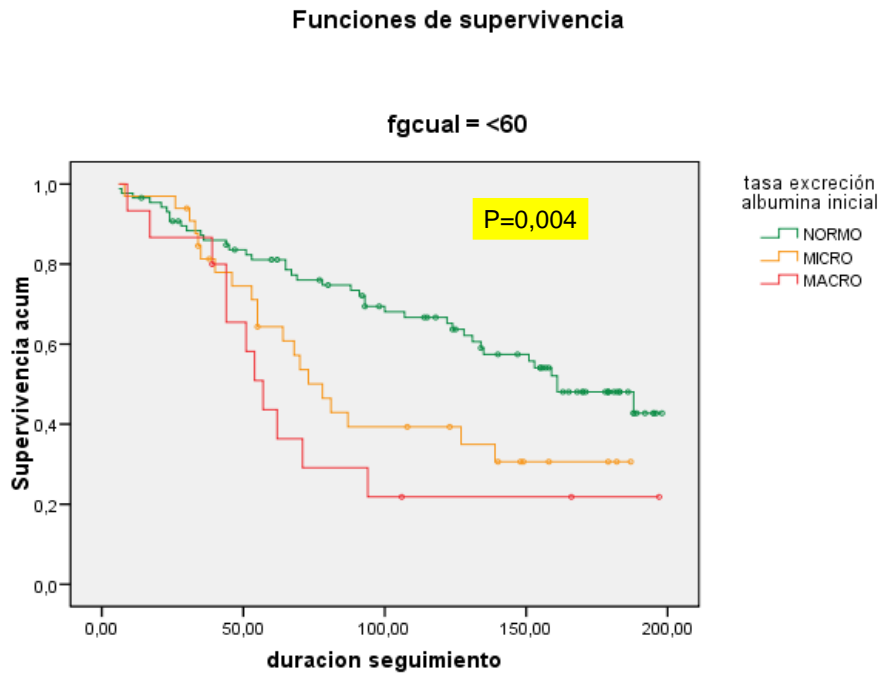
Gráfico 31: Curvas de supervivencia según EUA en pacientes con FG > 60



5.4. Tasas según EUA en pacientes con FG < 60 ml/min

TEUA FG < 60	N	Eventos	Duración años	Personas años	Tl/1000
NORMO	87	39	9,42	819,46	47,59
MICRO	33	20	6,9	227,81	87,79
MACRO	15	11	6,02	90,26	121,87

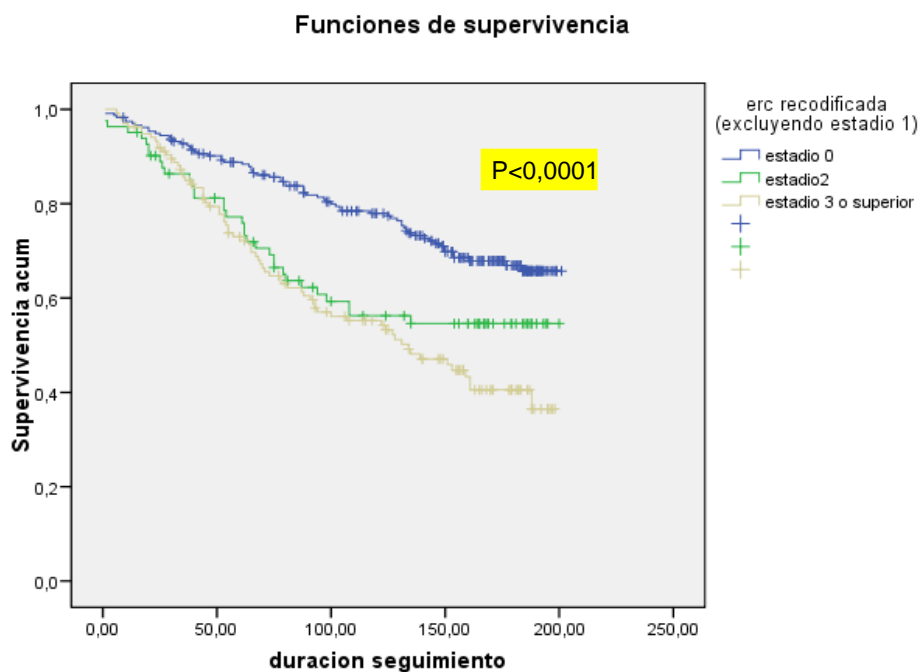
Gráfico 32: Curvas de supervivencia según EUA en pacientes con FG < 60



5.5. Tasas según estadios de ERC

ERC Todos	N	Eventos	Duración años	Personas años	TI/1000
ERC 0-1	236	69	10,9	2573	26,81
ERC 2	82	34	8,74	716,95	47,42
ERC 3-4	135	70	8,39	1132,98	61,78

Gráfico 33: Curvas de supervivencia según estadios de ERC

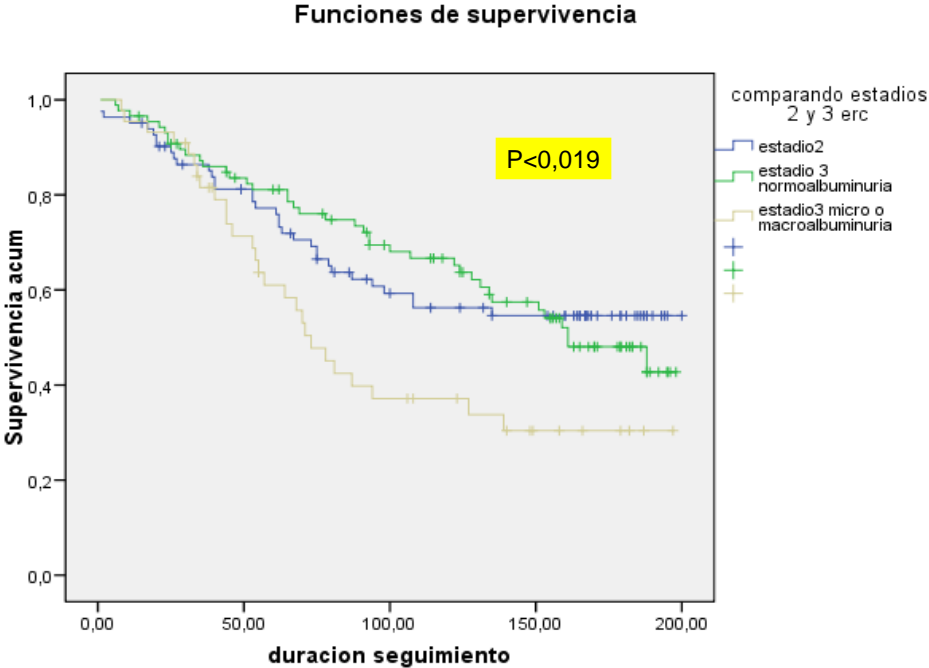


5.6. Tasas en estadios 2 y 3

Comparación ERC estadios 2 y 3	N	Eventos	Duración años	Personas años	TI/1000
ERC 2	82	34	8,74	716,95	47,42
ERC 3 NORMO	87	39	9,4	817,72	47,69
ERC 3 + ALB	44	27	6,77	298,1	90,58

Es llamativo que, a pesar de pertenecer a un estadio superior, las tasas de eventos en sujetos en estadio 2 y en estadio 3 con normoalbuminuria son idénticas.

Gráfico 34: Curvas de supervivencia en los estadios 2 y 3 según EUA



6. PREDICTORES UNIVARIANTES EN ANALISIS DE REGRESION DE COX

Los predictores univariantes de ECV incidente que alcanzaron significación estadística en el análisis de regresión de Cox fueron los siguientes:

- El riesgo aumenta un 5,5% por cada año de edad. La asociación en el límite de la significación ($p < 0,0001$).
- El riesgo aumenta casi un 30% por ser varón. La asociación es significativa ($p = 0,084$).
- El riesgo aumenta un 13% por cada unidad del cociente CT/HDL. La asociación es significativa ($p = 0,001$).
- El riesgo aumenta un 3,6% por cada año de tiempo de evolución de la DM. La asociación es significativa ($p < 0,001$).
- La presencia de ECV prevalente inicial multiplica por 2,6 veces el riesgo de eventos posteriores. La asociación es significativa ($p < 0,0001$).
- El riesgo aumentaba un 67,7% por la presencia de MA. La asociación es significativa ($p = 0,003$).
- La presencia de macroalbuminuria multiplica por 3,5 veces el riesgo de eventos. La asociación es significativa ($p < 0,0001$).
- El riesgo aumenta un 95,6% con FG inferior a 60 ml/min. La asociación es significativa ($p < 0,0001$).

	HR	IC 95%	p
Edad	1,055	1,036-1,074	<0,0001
Sexo	1,299	0,965-1,748	=0,084
CT/HDL	1,130	1,050-1,215	=0,001
Evolución	1,036	1,018-1,215	<0,0001
Macroangiopatía	2,590	1,895-3,540	<0,0001
Microalbuminuria	1,677	1,194-2,355	=0,003
Macroalbuminuria	3,530	2,162-5,765	<0,0001
FG < 60 ml/min	1,956	1,442-2,653	<0,0001

7. PREDICTORES MULTIVARIANTES EN ANALISIS DE REGRESION DE COX

1. Como hemos reseñado en el apartado anterior, en el **análisis univariante** la presencia de MA aumentaba el riesgo de aparición de eventos vasculares en un 67,7% y en el

caso de pacientes con macroalbuminuria el riesgo de eventos se multiplicaba por 3,5 veces, la asociación era estadísticamente significativa ($p = 0,03$ y $p < 0,0001$ respectivamente).

En cuanto al FG; un FG inferior a 60 ml/min aumentaba el riesgo un 95,6%; la asociación era significativa ($p < 0,0001$).

2. En el **análisis multivariante** ajustando progresivamente para potenciales factores de confusión los resultados fueron los siguientes:

7.1. Introducción simultánea en el modelo de EUA y FG

	HR	IC 95%	p
Microalbuminuria	1,714	1,217-2,413	=0,002
Macroalbuminuria	3,064	1,857-5,053	<0,0001
FG < 60 ml/min	1,801	1,321-2,456	<0,0001

Ambos siguen siendo significativos y con poca atenuación del efecto pronóstico.

No hay interacción significativa entre EUA y FG. Esto nos indica que la importancia pronóstica de la EUA no se modifica por la presencia de un FG normal ó descendido.

	HR	IC 95%	p
Microalbuminuria	1,734	1,222-2,460	=0,002
Macroalbuminuria	3,203	1,943-5,279	<0,0001
FG < 60 ml/min	1,665	1,135-2,443	=0,009
FG x Micro	1,126	0,561-2,262	0,738
FG x Macro	0,685	0,254-1,850	0,456

7.2. Ajuste para edad y sexo

Al ajustar por la edad y el sexo, la asociación entre la EUA y FG inferior a 60 ml/min y el riesgo de eventos vasculares, persistía significativamente elevada.

	HR	IC 95%	P
Edad	1,045	1,025-1,065	<0,0001
Sexo	1,539	1,120-2,115	=0,008
Micro	1,568	1,111-2,212	=0,010
Macro	2,792	1,682-4,636	<0,0001
FG < 60 ml/min	1,570	1,112-2,217	=0,010

7.3. Ajuste para edad, sexo, tiempo de evolución, cociente CT/HDL y macroangiopatía.

- El riesgo aumenta un 5,1% por cada año de edad. La asociación es significativa ($p < 0,0001$).
- El riesgo aumenta casi un 35% por ser varón. La asociación es el limite de la significación ($p = 0,080$).
- El riesgo aumenta un 2% por cada año de tiempo de evolución de la DM. La asociación es en el limite de la significación ($p = 0,065$).
- El riesgo aumenta un 15,4% por cada unidad del cociente CT/HDL. La asociación es significativa ($p = 0,001$).
- La presencia de ECV prevalente aumentaba el riesgo un 87%. La asociación es significativa ($p < 0,0001$).
- En análisis plenamente ajustado, la MA aumentaba el riesgo vascular un 37% en el limite de la significación estadística y persistieron como predictores independientes la macroalbuminuria (aumento 2,2 veces el riesgo) y el FG < 60 ml/min (aumento de un 48,8%). No obstante la atenuación del efecto en este análisis multivariante era clínicamente importante.

	HR	IC 95%	p
Edad	1,051	1,029-1,074	<0,0001
Sexo	1,352	0,965-1,895	=0,080
Evolución	1,020	0,999-1,041	=0,065
CT/HDL	1,154	1,063-1,252	=0,001
Macroangiopatía	1,871	1,328-2,635	<0,0001
Microalbuminuria	1,372	0,952-1,977	=0,090
Macroalbuminuria	2,246	1,334-3,784	=0,002
FG < 60 ml/min	1,488	1,046-2,116	=0,027

7.4. Análisis de sensibilidad con exclusión de la edad

- Debido a que en la fórmula para el cálculo del FG intervenía la edad, observamos una elevada correlación entre edad y FG, lo que podía interferir en la validez del modelo de Cox.

			FG
Rho Spearman	Edad	Coficiente de correlación	-,446
		Sig. (bilateral)	,000
		N	453

Por ello repetimos el modelo multivariante con exclusión de la edad. En este caso hubo incremento de la importancia pronóstica del FG mientras que la de la EUA permaneció prácticamente similar.

Quitando la edad por elevada correlación con FG	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Sexo varón	,319	,174	3,359	1	,067	1,376	,978	1,936
Evolución	,030	,010	8,168	1	,004	1,030	1,009	1,051
Cociente CT / HDL	,087	,040	4,796	1	,029	1,091	1,009	1,179
ECV prevalente	,610	,180	11,551	1	,001	1,841	1,295	2,618
EUA			11,998	2	,002			
Microalbuminuria	,360	,187	3,727	1	,054	1,434	,995	2,067
Proteinuria	,873	,267	10,704	1	,001	2,393	1,419	4,036
FG < 60 ml/min	,641	,176	13,295	1	,000	1,898	1,345	2,679

8. INCREMENTO DEL RIESGO SEGUN LOS DIFERENTES ESTADIOS DE ERC

Debido al limitado número de sujetos se agruparon los estadios 0 y 1 y los estadios 3 y 4.

- El riesgo aumentaba casi un 75% cuando se pasaba de un estadio 0 ó 1 a un estadio 2 de ERC. La asociación es significativa ($p=0,008$).
- La presencia de un estadio 3 o superior de ERC multiplica por 2,28 el riesgo de eventos posteriores. La asociación es significativa ($p<0,0001$).

	HR	IC 95%	p
Estadio 2	1,749	1,160-2,639	=0,008
Estadio 3 y 4	2,281	1,634-3,185	<0,0001

9. RIESGO EN ESTADIO 2 Y ESTADIO 3 DE ENFERMEDAD RENAL CRONICA CON O SIN INCREMENTO DE LA EXCRECIÓN URINARIA DE ALBÚMINA

- Al comparar un Estadio 3 normoalbuminúrico con un Estadio 2 no había incremento de riesgo.
- Sin embargo cuando comparábamos un Estadio 3 con micro-macroalbuminuria con un Estadio 2, el riesgo aumentaba casi un 88%. La asociación es significativa ($p < 0,015$).

	HR	IC 95%	p
Estadio 3 normo vs Estadio 2	1,007	0,636-1,596	=0,975
Estadio 3 micro-macr vs Estadio 2	1,878	1,130-3,122	=0,015

- Al comparar un Estadio 3 normoalbuminúrico con un Estadio 3 con micro-macroalbuminuria el riesgo aumentaba un 86%. La asociación es significativa ($p = 0,013$).

	HR	IC 95%	p
Estadio 2 vs Estadio 3 normo	1,007	0,63-1,59	=0,975
Estadio 3 normo vs Estadio 3 micro-macro	1,86	1,13-3,05	=0,013

DISCUSSION

1. INTRODUCCION

La ERC es reconocida ya como un problema de salud pública. La enfermedad afecta al 10% de la población e incrementa el riesgo de mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y, adicionalmente, en su progresión, determina la llegada de los pacientes a los programas de TRS.

La definición actual de ERC, llevada a cabo por K/DOQI de 2002 se basa fundamentalmente en que la tasa de filtración glomerular (TFG) permite estratificar la ERC y el riesgo de cada uno de sus estadios. Sin embargo y reconociendo la claridad de esta clasificación, existe una notable controversia sobre el empleo de la TFG como elemento decisivo de esta clasificación y sobre el papel que juega la albuminuria para definir dichos estadios de la ERC.

Así, algunos autores han sugerido modificaciones de dicha clasificación siendo las más relevantes las siguientes:

- Considerar ERC con TFG inferiores a 45 ml/min
- Definir niveles específicos de filtrado para edad/sexo
- Utilización de niveles de albuminuria como marcador independiente de daño renal.
- Unificar los estadios 1 y 2
- Incluir la albuminuria en cada uno de los actuales estadios de ERC

Todo ello es indicativo de que la actual clasificación de la ERC es de algún modo, insatisfactoria.

De hecho, y pese al notable avance que ha supuesto la sistematización del empleo de la fórmula MDRD para la estimación del FG, numerosos autores han cuestionado su uso dadas las limitaciones prácticas que presenta, fundamentalmente la infraestimación del FG en poblaciones sanas con TFG > 60ml/min.

Por ello y dado el carácter epidémico de la ERC ya reseñado, diversos autores han postulado fórmulas alternativas de estimación del FG basadas en la medición de cistatina y no en Cr ó modificaciones del modelo matemático.²⁰³

El grupo CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)²⁰⁴ ha publicado una nueva ecuación de estimación del FG, desarrollada a partir de una población de 8.254 individuos a los que se midió el FG mediante aclaramiento de iotalamato (media 68 ml/min/1,73 m², DE 40 ml/min/1,73 m²), y que incluye como variables la Cr sérica, la edad, el sexo y la raza, con distintas versiones en función de la etnia, el sexo y el valor de la Cr. La ecuación CKD-EPI mejoró los resultados en cuanto a exactitud y precisión de la ecuación de elección actual MDRD-IDMS (Modification of Diet in Renal Disease-Isotopic Dilution Mass Spectrometry) en especial para valores de FG superior a 60 ml/min/1,73 m².

Por otra parte la DM es igualmente un problema sanitario de primer orden, afectando a un 6-10% de la población. Como es bien conocido, se asocia con una tasa elevada de morbimortalidad CV y esta presenta una estrecha vinculación con marcadores de daño renal.

Siendo conscientes de la importancia, tanto de la TFG como de la TEUA como predictores de eventos y de mortalidad, pocos estudios han profundizado en la interrelación de estas variables y su significado clínico sobre la morbimortalidad soportada por estos pacientes.

Por ello hemos pretendido estudiar una serie de pacientes afectados de DM tipo 2, con un seguimiento medio cercano a los 10 años, analizando la prevalencia de MA/macroalbuminuria, FG y la correlación de cada una de ellas con los distintos factores de riesgo concomitantes y con la morbilidad y mortalidad CV tanto aisladamente como de forma conjunta. Finalmente consideraremos a la luz de nuestros resultados y de la literatura revisada, la oportunidad o conveniencia de incluir la TEUA conjuntamente con el FG en los distintos estadios de la ERC, optimizando el valor pronóstico de ambos indicadores a la hora de predecir la morbimortalidad CV.

2. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

Nuestro estudio incluye un total de 463 pacientes, de los cuales 182 eran varones (39,3%) y 281 eran mujeres (60,7%).

El principal hallazgo del presente trabajo ha sido confirmar, en una población española, el poder predictivo del incremento de la EUA y disminución del FG sobre la aparición de eventos CV.

2.1. Características de los pacientes según la tasa de excreción urinaria de albúmina

Se clasificaron a un total de 463 pacientes en 3 grupos según el resultado de la EUA. 330 pacientes presentaban normoalbuminuria (71,3%), 106 MA (22,9%) y 27 macroalbuminuria (5,8%).

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos respecto a las siguientes variables: edad de los pacientes, tiempo de evolución de la DM, tipo de tratamiento, FO, glucemia inicial, HbA1c inicial, TG, CT/HDL, niveles de PAS y PAD inicial, prevalencia de HTA y función renal ($FG < 60$).

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la TEUA y el FO.

Respecto a la presencia de eventos CV se demostró en nuestro estudio una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de macroangiopatía inicial y la EUA. Al analizar por subgrupos, la presencia de EAP en EEII y la enfermedad cerebrovascular presentaron una asociación significativa, mientras que la presencia de CI no alcanzó la significación estadística.

No se encontraron diferencias significativas para el resto de variables analizadas: sexo, tabaquismo, IMC, Colesterol total, HDL, LDL y Colesterol no HDL.

2.2. Características de los pacientes según el filtrado glomerular

Se clasificaron un total de 453 pacientes en 2 grupos según el grado de FG. 318 pacientes (68,7%) tenían un $FG \geq 60$ ml/min frente a 135 (29,2%) que tenían un $FG < 60$ ml/min.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos respecto a las siguientes variables: edad, sexo, tiempo de evolución de la DM, tipo de tratamiento, PAS y PAD inicial, prevalencia de HTA, tabaquismo, FO y el FG.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la HTA, tabaquismo, FO y TEUA con el FG.

Respecto a la presencia de ECV prevalente no se demostró en nuestro estudio una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de macroangiopatía inicial y el FG.

Al analizar por subgrupos, la presencia de EAP en EEII se encontró una asociación en el límite de la significación estadística, mientras que la presencia de CI y enfermedad cerebrovascular no alcanzaron la significación estadística.

No se encontraron diferencias significativas para el resto de variables analizadas; IMC, CT, TG, HDL, LDL, CT/HDL, Colesterol no HDL, glucemia y HbA1c.

2.3. Predictores de ECV incidente

En nuestro estudio los **predictores univariantes** de enfermedad cardiovascular que alcanzaron significación estadística fueron: edad, sexo, CT/HDL, evolución de la DM, presencia de macroangiopatía previa, TEUA y FG < 60 ml/min.

Al ajustar en el **análisis multivariante** para potenciales factores de confusión, la asociación entre proteinuria y FG con aparición de ECV permanecía significativa. Otros predictores independientes de riesgo fueron la edad, el cociente CT/HDL y la ECV prevalente.

3. RELACION DE LA EXCRECION URINARIA DE ALBUMINA (EUA) CON EL RIESGO VASCULAR

En nuestro trabajo hemos obtenido una prevalencia de MA del 22,9% y de proteinuria de un 5,8%.

En 1.991 **Gall et al**¹⁶⁴ analizaron 557 pacientes con DM tipo 2 de menos de 76 años de edad. Se obtuvo una prevalencia de MA del 27% y de macroalbuminuria del 14%. En normo, micro y macro albuminúricos las respectivas prevalencias de HTA (46%, 68%, 85%), CI (22%, 26%, 46%), úlceras en los pies (5%, 13%, 25%) y retinopatía (27%, 48%, 45%), se elevaron a medida que se incrementaba el grado de excreción proteica.

Klein et al¹⁶⁵ estudiaron 798 pacientes diabéticos tipo 2 participantes del WESDR. Hubo MA en el 29% de los tratados con insulina y en el 22% de los no tratados con insulina, y proteinuria en el 20,9% y el 10,2% respectivamente. Hubo MA en el 26% de los pacientes sin historia de ECV y en el 39,7% de aquellos con ella. También la prevalencia de MA aumentaba a medida que se agravaba la retinopatía.

El estudio **Olivarius**¹⁶⁶ recogió 1.267 pacientes con una edad media de 65,3 años, incluidos en el momento del diagnóstico. La prevalencia de MA, expresada como cociente albúmina creatinina, fue de un 33,6% en varones y de un 28,8% en mujeres, siendo las respectivas prevalencias de macroalbuminuria de 6,6% y 4,6%. En cada nivel progresivo de excreción de albúmina hubo aumento del porcentaje de HTA (46,7%, 59,2% y 65,9% en varones y 63,3%, 67,9% y 88,9% en mujeres), EAP de EEII (13,7%, 20,6% y 23,3% en varones y 14,1%, 26,4% y 18,5% en mujeres) y retinopatía (2,9%, 7,2% y 13,6% en varones y 3%, 6% y 19,2% en mujeres).

En otros estudios posteriores, como el de **Parving et al**¹⁶⁷, **Savage et al**¹⁶⁸ (con los pacientes incluidos en el ensayo ABCD sobre control de tensión arterial) y el estudio italiano de **Bruno et al**¹⁶⁹, se ha confirmado el aumento de la prevalencia de ECV en MA y, sobre todo, macroalbuminuria, así como un perfil de riesgo más aterogénico en los pacientes con aumento de la EUA.

La prevalencia de MA hallada en el estudio conducido por el grupo de trabajo de la Sociedad Española de Diabetes²⁰⁵ es totalmente superponible, un 23,1%. En el estudio de **Zorrilla**, realizado en la Comunidad de Madrid²⁰⁶ la prevalencia es inferior, un 13%; en este caso hay una justificación, ya que se trata de pacientes con menor tiempo de evolución de la enfermedad; en la diferente prevalencia también puede influir que en este último caso se recogieron sólo pacientes atendidos en atención primaria. La inclusión de pacientes controlados en consultas hospitalarias presenta un sesgo de referencia que hace que deba considerarse más próxima a la realidad la cifra obtenida en el Estudio de la Comunidad de Madrid²⁰⁴ que aquella obtenida por **Esmatjes**²⁰⁵, **Gall**¹⁶⁴ o por nuestro estudio, todos ellos realizados en el ámbito hospitalario.

La **prevalencia de MA** de nuestro estudio ha sido por tanto similar a la descrita en poblaciones de pacientes diabéticos de raza caucasiana de similar edad y duración de la enfermedad¹⁶⁴⁻¹⁶⁵, la cual oscila entre un 20-30%.

La **prevalencia de macroalbuminuria** fue más difícil de comparar con la de otros estudios, ya que en el nuestro se excluyeron pacientes con Cr mayor de 3 mg/dl. No obstante fue semejante a la de otros estudios españoles.²⁰⁵⁻²⁰⁶

Al analizar la relación **entre la TEUA y la enfermedad cardiovascular** hallamos en los estudios transversales revisados ¹⁶⁴⁻¹⁶⁵⁻¹⁶⁶⁻¹⁶⁸⁻²⁰⁷, un aumento de la prevalencia de ECV a medida que se elevaba la TEAU. No obstante, este hallazgo, evidente en macroalbuminúricos, no ha sido tan consistente en microalbuminúricos.

Dentro de las diferentes manifestaciones de ECV, las asociadas de modo significativo a la presencia de MA, han sido la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica de extremidades inferiores¹⁶⁶⁻²⁰⁵. Por el contrario, la presencia de CI era superior en macroalbuminúricos versus normoalbuminúricos pero no en microalbuminúricos versus normoalbuminúricos.¹⁶⁴

Nuestros hallazgos pueden considerarse superponibles: se produjo un incremento progresivo en la prevalencia de ECV global a medida que aumentaba la TEAU. Dicha asociación no se observó con la CI, pero sí con la enfermedad cerebrovascular y, sobre todo, con la EAP de EEII. Para esta última complicación la prevalencia fue 3,3% en normoalbuminúricos, 15,1% en microalbuminúricos y 29,6% en macroalbuminúricos.

Al analizar la **relación de la MA con otros factores de riesgo vascular**, nuestro estudio ha mostrado una asociación significativa con la edad, duración de la DM, valores basales de glucosa y HbA1c inicial, TG, cociente CT/HDL, cifras de PAS y PAD y FG. Por el contrario no observamos correlación con los siguientes factores: tabaquismo, IMC, valores basales de CT, HDL, LDL y colesterol no HDL.

Estos resultados son concordantes con resultados obtenidos en estudios que analizaban la correlación de MA con distintos factores de riesgo tanto en pacientes no diabéticos como diabéticos, existiendo pequeñas diferencias que detallamos. Así en el estudio de **Gubbio**²⁰⁸ se incluyeron 1.684 personas sin DM. En análisis de regresión logística se asoció la presencia de MA de modo significativo a incremento de IMC, PAS, nivel de CT, consumo de cigarrillos y aclaramiento de creatinina.

Por lo que respecta a las correlaciones en pacientes diabéticos, el estudio poblacional de Munich²⁰⁹ llevado a cabo por **Standl E.**, analizó una serie de 1.512 pacientes con diabetes

tipo 2. Entre los 68 con diagnóstico reciente se encontró asociación significativa entre EUA y PAS, aumento de TG y descenso de HDL-colesterol.

En nuestros pacientes, cabe considerar que aquellos que exhiben tasas elevadas de EUA, se caracterizan por tener mayor edad y tiempo de evolución de su enfermedad. Igualmente el control metabólico era peor en microalbuminúricos y macroalbuminúricos que en normoalbuminúricos. En cuanto a las variables lipídicas, el CT/HDL y los TG eran superiores en macroalbuminúricos respecto a los otros dos grupos. La diferencia estadística más significativa se produjo con prevalencia de HTA: 72% en normoalbuminúricos, 89,6% en microalbuminúricos y 96,3% en macroalbuminúricos. Hallazgos semejantes se han comunicado en los trabajos revisados: asociación de MA y macroalbuminuria con mayor edad y tiempo de evolución, peor control metabólico y mayor prevalencia y severidad de la HTA ¹⁶⁴⁻¹⁶⁶⁻¹⁶⁸⁻²⁰⁷⁻²¹⁰.

Al estudiar en nuestra serie la **asociación entre la TEUA y la tasa de eventos vasculares**, esta se incrementó en microalbuminúricos y, sobre todo, en proteinúricos (45,3% de los microalbuminúricos y 70,4% de los pacientes con macroalbuminuria frente a 33,6% de los normoalbuminúricos). Hallazgos similares han sido comunicados en estudios prospectivos con mayor número de pacientes y duración similar del estudio. ²⁰⁹

En el estudio de **Valmadrid CT del año 2000** ²¹¹, con un seguimiento de 12 años, se confirmó que el riesgo producido por un incremento de la EAU se mantenía entre los sujetos que sobrevivían los primeros 5 años tras el inicio del estudio, contradiciendo así a estudios previos que apuntaban a la posibilidad de que la MA fuese un predictor de mortalidad sólo a corto plazo. ²¹² **Valmadrid y colaboradores** demostraron que las personas con MA tenían un riesgo 1,8 veces mayor de mortalidad CV durante 12 años de seguimiento en comparación con individuos con normoalbuminuria.

Nuestro estudio con un seguimiento medio de casi 10 años, confirmó el impacto negativo del incremento de la EUA en el rango de proteinuria, aunque en análisis multivariante la MA quedó en el límite de la significación estadística.

Pese a lo sólido de estos datos, algunos autores han cuestionado si el incremento de la EUA es un predictor independiente de morbimortalidad CV tras ajuste para otros factores de riesgo. Así ha habido estudios ²¹¹⁻²¹³⁻²¹⁴ que han comunicado un efecto independiente y otros que no. ²¹⁵ En el metaanálisis sobre impacto pronóstico de la MA ²¹⁶, sólo el estudio de **Mcleod**

y cols²¹⁷ incluyó un RR ajustado para factores de riesgo basales. McLeod comprobó que había un gran desajuste entre los grupos de EAU para importantes potenciales factores de riesgo iniciales. En general los pacientes microalbuminúricos y macroalbuminúricos tenían mayor prevalencia de HTA, peor control metabólico y mayor tiempo de evolución de su enfermedad, (reflejado además de modo indirecto por las mayores prevalencias de tratamiento insulínico y de retinopatía) siendo por el contrario la asociación con DL menos evidente. Hallazgos similares han sido comunicados en otras poblaciones españolas.²¹⁸

En este sentido, nuestros resultados pueden considerarse semejantes a los descritos en el estudio **Hoorn**²¹⁹, en el que la MA estuvo asociada específicamente a hiperglucemia, HTA pero no a otras variables del síndrome metabólico.

Al analizar los **predictores univariantes** de enfermedad cardiovascular en análisis de regresión de Cox, el riesgo aumentaba un 67,7% por la presencia de MA, y la presencia de macroalbuminuria multiplicaba por 3,5 veces el riesgo de eventos, asociaciones todas ellas significativas.

En el **análisis multivariante** de nuestros datos ajustando progresivamente para potenciales factores de confusión (edad, sexo, tiempo de evolución, cociente CT/HDL y macroangiopatía) se observó que la MA aumentaba el riesgo un 37% en el límite de la significación estadística y persistían como predictores independientes la macroalbuminuria (aumento 2,2 veces el riesgo) y el FG < 60 ml/min (aumento de un 48,8%).

Un aspecto no resuelto en la literatura médica es la cuestión de considerar real esta **asociación independiente de la TEUA con la morbimortalidad cardiovascular**. Hay datos en la literatura que apoyan la plausibilidad biológica de considerar la MA un indicador más que un factor de riesgo de ECV. En este sentido se ha explicado la asociación argumentando que la MA no es causal en sí misma, sino que traduce un estado de disfunción endotelial.²²⁰

Por otra parte, la presencia de proteinuria se asocia al declinar progresivo de la función renal, y en trabajos previos se ha comprobado que la aparición de IR incrementa todavía más el RCV.²¹¹

En nuestros datos obtuvimos cifras más disminuidas de FG en los pacientes macroalbuminúricos con respecto a los microalbuminúricos (53 ml/min/1,73m² frente a 65,74 ml/min/1,73 m²) lo que avalaría el carácter independiente de la asociación entre MA y eventos CV.

Sin embargo, otros autores encuentran una nítida correlación entre las TEUA y la mortalidad (no ya en pacientes diabéticos si no en población general) por todas las causas y especialmente por las debidas a causa CV, independiente de otros factores de riesgo y estando ya presente dicha relación, para niveles de albuminuria actualmente considerados como normales. El estudio **PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease)**²²¹ analizó durante un periodo de 2 años una cohorte de 85.421 pacientes de la ciudad Holandesa de Groningen, con edades entre 28 y 75 años. Se pudo obtener información clínicamente relevante en un total 40.856. De forma resumida el hecho de doblar la TEUA se asoció de forma significativa e independiente con un incremento de riesgo de 16,6% para la mortalidad CV y un 12,5% para la no CV.

Tasas de mortalidad global, cardiovascular y no cardiovascular (1000 personas/año) en función de la TUEA

UAC	Mortality Status, Rate (95% CI)		
	Total Population	CV Death	Non-CV Death
0–10 mg/L	3.5 (3.1–3.9)	1.2 (1.0–1.5)	2.3 (2.0–2.8)
10–20 mg/L	4.5 (3.6–5.5)	1.3 (0.8–2.0)	3.2 (2.4–4.2)
20–200 mg/L	11.2 (9.1–13.7)	4.7 (3.2–6.6)	6.5 (4.8–8.7)
>200 mg/L	29.1 (19.3–43.7)	16.6 (8.9–29.1)	12.5 (5.9–24.7)
P for trend	<0.001	<0.001	<0.001

Hillege. H.L. y cols. *Circulation* 2002; 106:1777-1782

4. RELACION DE LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR (TFG) CON EL RIESGO VASCULAR

En numerosos estudios de morbimortalidad CV²²²⁻²²⁸, pero no en todos, se ha podido establecer una relación de los valores de Cr plasmática con los eventos CV y la mortalidad. Dado que la Cr plasmática es un indicador poco preciso de la función renal, era cuestionable si realmente ésta se correlacionaba significativamente con la morbimortalidad. En 2004 **Go y cols**²²⁹ comunicaron los datos de 1,120,295 pacientes con edad media de 52 años, 55% mujeres, libres de tratamiento renal sustitutivo con diálisis ó trasplante. En su estudio correlacionaron las TFG (obtenidas a partir de los valores de Crp y mediante la aplicación de las ecuaciones

derivadas del estudio Modification Diet Renal Disease –MDRD-), con la mortalidad y los eventos cardiovasculares. Los resultados del estudio mostraron con claridad un incremento del riesgo de mortalidad cuando la tasa de FG descendía por debajo de 60 ml/min. La HR de mortalidad fue de 1,2 para filtrados entre 45-59 ml/min; 1,8 para filtrados entre 30-45 ml/min; 3,2 para los pacientes con tasa de filtrado entre 15-29 ml/min y 5,9 en los pacientes con filtrado inferior a 15 ml/min. Por lo que hace referencia a la Hazard ratio (HR) para eventos, los valores obtenidos fueron de 1,4; 2; 2,8 y 3,4 respectivamente en las diferentes categorías de filtrado. Estos resultados pueden verse en la siguiente tabla.

TABLA 1: Resultados del estudio de Go A.S. y cols.

Estimated GFR	Death from Any Cause	Any Cardiovascular Event	Any Hospitalization
	<i>adjusted hazard ratio (95 percent confidence interval)</i>		
≥60 ml/min/1.73 m ² †	1.00	1.00	1.00
45–59 ml/min/1.73 m ²	1.2 (1.1–1.2)	1.4 (1.4–1.5)	1.1 (1.1–1.1)
30–44 ml/min/1.73 m ²	1.8 (1.7–1.9)	2.0 (1.9–2.1)	1.5 (1.5–1.5)
15–29 ml/min/1.73 m ²	3.2 (3.1–3.4)	2.8 (2.6–2.9)	2.1 (2.0–2.2)
<15 ml/min/1.73 m ²	5.9 (5.4–6.5)	3.4 (3.1–3.8)	3.1 (3.0–3.3)

N Engl J Med 2004;351:1296-305.

La conclusión del estudio es que existe una relación independiente, gradual y progresiva de la tasa de filtrado con la mortalidad, los eventos cardiovasculares y las tasas de hospitalización. Estos resultados han sido posteriormente confirmados por otros estudios.

No obstante para muchos autores no existe una certeza sobre si diferentes niveles de TFG tienen las mismas implicaciones pronósticas en pacientes jóvenes y ancianos. El grupo de **O'Hare A.M. y cols**²³⁰ han estudiado este aspecto en una cohorte de 2.583.991 pacientes del Department of Veterans Affaire (VA) con edades entre 18 y 100 años. La asociación de la TFG con la mortalidad fueron significativamente más débiles en el grupo de mayores que en el de jóvenes. Así, concluyen que las reducciones importantes en la TFG se asociaron inequívocamente con un incremento de riesgo de muerte en todos los grupos de edad. Por el contrario las reducciones discretas ó moderadas en la TFG (30-59 ml/min/1,73m² MDRD) únicamente determinaron riesgo de muerte en pacientes con edades inferiores a 65 años. Para

este grupo existe una “atenuación” de la relación de la TFG con la mortalidad dependiente de la edad. Este fenómeno es detectable tanto en hombres como en mujeres y en pacientes caucásicos y de raza negra. Por ello postulan que la estratificación del riesgo de mortalidad en los pacientes mayores, no debería establecerse en los mismos “puntos de corte” que para los pacientes jóvenes, precisando el grupo de mayor edad una más fina definición del riesgo si su TFG se sitúa entre 30 y 59 ml/min.

Riesgo de muerte en función de TFG tras estratificación por grupos de edad.

Age Group (Yr)	eGFR 50 to 59 (n = 266,421)	eGFR 40 to 49 (n = 142,257)	eGFR 30 to 39 (n = 67,659)	eGFR 15 to 29 (n = 33,213)	GFR < 15 (n = 5,300)
Unadjusted HR (95% CI)					
18 to 44 (n = 239,096)	1.80 (1.50 to 2.16)	2.85 (2.03 to 4.00)	6.34 (4.52 to 8.88)	9.01 (6.72 to 12.10)	10.73 (7.18 to 16.03)
45 to 54 (n = 501,258)	1.39 (1.30 to 1.48)	2.40 (2.21 to 2.60)	4.24 (3.87 to 4.66)	5.94 (5.41 to 6.52)	6.37 (5.47 to 7.42)
55 to 64 (n = 537,230)	1.32 (1.27 to 1.38)	2.26 (2.13 to 2.38)	3.60 (3.38 to 3.84)	5.09 (4.75 to 5.45)	6.43 (5.71 to 7.24)
65 to 74 (n = 686,702)	1.14 (1.11 to 1.16)	1.70 (1.65 to 1.74)	2.63 (2.54 to 2.72)	4.11 (3.95 to 4.27)	5.75 (5.28 to 6.26)
75 to 84 (n = 566,286)	1.09 (1.07 to 1.11)	1.41 (1.38 to 1.43)	1.95 (1.91 to 2.00)	2.99 (2.90 to 3.07)	4.81 (4.50 to 5.16)
85+ (n = 53,339)	1.06 (1.02 to 1.11)	1.20 (1.15 to 1.26)	1.55 (1.15 to 1.26)	2.20 (2.07 to 2.34)	3.76 (3.18 to 4.45)
Adjusted ^b HR (95% CI)					
18 to 44 (n = 239,096)	1.56 (1.30 to 1.88)	1.90 (1.35 to 2.67)	3.58 (2.54 to 5.05)	4.92 (3.65 to 6.63)	5.86 (3.91 to 8.80)
45 to 54 (n = 501,258)	1.27 (1.19 to 1.36)	1.89 (1.74 to 2.06)	2.89 (2.63 to 3.18)	3.95 (3.59 to 4.35)	4.47 (3.84 to 5.21)
55 to 64 (n = 537,230)	1.18 (1.13 to 1.23)	1.75 (1.65 to 1.85)	2.43 (2.27 to 2.59)	3.19 (2.97 to 3.42)	4.29 (3.81 to 4.84)
65 to 74 (n = 686,702)	1.02 (0.99 to 1.05)	1.35 (1.32 to 1.39)	1.81 (1.75 to 1.87)	2.61 (2.51 to 2.72)	3.82 (3.50 to 4.16)
75 to 84 (n = 566,286)	1.02 (0.99 to 1.04)	1.21 (1.18 to 1.23)	1.55 (1.51 to 1.58)	2.21 (2.14 to 2.27)	3.68 (3.44 to 3.95)
85+ (n = 53,339)	1.02 (0.97 to 1.06)	1.10 (1.05 to 1.15)	1.36 (1.29 to 1.44)	1.86 (1.74 to 1.98)	3.60 (3.05 to 4.26)

^aCI, confidence interval; HR, hazard ratio; eGFR, estimated GFR (ml/min per 1.73 m²) based on the Modification of Diet in Renal Disease formula. Referent category is GFR ≥60 ml/min per 1.73 m².

^bAdjusted for age, race, gender, diabetes, congestive heart failure, coronary artery disease, peripheral arterial disease, stroke, chronic obstructive lung disease, and VA medical center.

O'Hare A.M. JASN 2006; 17:846-853

Este mismo grupo en 2007²³¹, analizó los datos de una cohorte de 209.622 veteranos con ERC grados 3-5 seguidos durante una media de 3,2 años. Los pacientes con edades superiores a 75 años suponían el 47% del global de la cohorte y en este grupo se produjeron el 28% de los 9227 casos de enfermedad renal Terminal (ERT), observados durante el periodo de seguimiento. Nuevamente para los pacientes de cualquier edad las tasas de muerte y de ERT estaban inversamente relacionados con la TFG basal, al inicio del estudio. Sin embargo al analizar grupos de pacientes con niveles similares de TFG, los pacientes ancianos tenían más altas tasas de muerte y más bajas de progresión a ERT que los jóvenes. Así, el nivel de TFG por debajo del cual el riesgo de ERT sobrepasa el riesgo de muerte varía con la edad, oscilando desde 45 ml/min/1,73m² para pacientes entre 18 y 44 años de edad a 15 ml/min/1,73m² para pacientes con edades entre 65 y 84 años. En el caso de los mayores de 85 años, el riesgo de muerte excedía siempre el riesgo de ERT. Igualmente pudieron comprobar que, en el grupo de pacientes con TFG basal menor de 45 ml/min/1,73m², era mucho menos probable que los

pacientes mayores experimentasen una tasa anual de perdida de filtrado superior a 3 ml/min/1,73m² que los pacientes jóvenes. Nuevamente confirmaban que la edad ejercía un potente efecto modificador en pacientes con TFG menor de 60 ml/min/1,73m², lo que en su opinión, debería llevarnos a una reconsideración del manejo de la ERC.

Incidencia y riesgo de muerte por edad y TFG

Baseline eGFR (ml/min per 1.73 m ²)	Age Group	No. of Patients	Time at Risk (yr)	Deaths	Incidence of Death, per 100 Person-Years (95% CI) ^b	Adjusted Hazard Ratio (95% CI) ^c
≥60	18 to 44	239,265	844,574	4087	0.6 (0.59 to 0.65)	1.00 (referent)
	45 to 54	462,109	1,621,215	21,852	1.41 (1.37 to 1.44)	2.15 (2.08 to 2.22)
	55 to 64	390,676	1,363,669	23,681	1.74 (1.70 to 1.77)	2.39 (2.31 to 2.47)
	65 to 74	476,643	1,636,256	46,596	2.98 (2.89 to 3.07)	2.93 (2.84 to 3.03)
	75 to 84	307,137	1,010,044	53,023	5.43 (5.29 to 5.58)	4.55 (4.40 to 4.70)
	85 to 100	21,928	64,655	21,928	11.58 (10.80 to 12.35)	8.57 (8.23 to 8.91)
45 to 59	18 to 44	1029	3659	52	1.79 (1.02 to 2.55)	1.00 (referent)
	45 to 54	6308	22,101	583	2.83 (2.49 to 3.17)	1.48 (1.12 to 1.97)
	55 to 64	15,075	52,885	1490	2.93 (2.70 to 3.16)	1.46 (1.11 to 1.93)
	65 to 74	50,368	172,317	7396	4.31 (4.13 to 4.50)	1.93 (1.46 to 2.54)
	75 to 84	47,860	156,334	10,743	6.94 (6.70 to 7.17)	2.90 (2.21 to 3.82)
	85 to 100	4979	14,526	1928	13.43 (12.38 to 14.49)	5.29 (4.01 to 6.98)
30 to 44	18 to 44	374	1208	32	2.85 (1.38 to 4.32)	1.00 (referent)
	45 to 54	2379	7699	337	4.43 (3.71 to 5.15)	1.42 (0.99 to 2.04)
	55 to 64	5854	19,125	1020	5.55 (5.05 to 6.04)	1.57 (1.10 to 2.24)
	65 to 74	17,893	57,288	4097	7.12 (6.74 to 7.51)	1.90 (1.34 to 2.69)
	75 to 84	32,164	99,030	9656	9.85 (9.49 to 10.21)	2.61 (1.84 to 3.70)
	85 to 100	4059	11,219	1824	16.46 (15.11 to 17.81)	4.42 (3.11 to 6.27)
15 to 29	18 to 44	200	478	16	2.92 (0.02 to 5.82)	1.00 (referent)
	45 to 54	1147	2778	159	6.09 (4.72 to 7.47)	1.48 (0.89 to 2.48)
	55 to 64	2106	5247	393	7.58 (6.45 to 8.71)	1.68 (1.02 to 2.77)
	65 to 74	5828	14,939	1727	11.68 (10.64 to 12.71)	2.36 (1.44 to 3.87)
	75 to 84	7968	20,193	3099	15.39 (14.43 to 16.36)	3.11 (1.90 to 5.09)
	85 to 100	1040	2358	584	25.35 (22.17 to 34.05)	4.96 (3.01 to 8.17)
<15	18 to 44	97	92	4	2.86 (-2.04 to 7.75)	1.00 (referent)
	45 to 54	421	410	30	5.97 (2.36 to 9.59)	1.49 (0.52 to 4.23)
	55 to 64	524	540	45	9.24 (5.80 to 12.67)	1.51 (0.54 to 4.22)
	65 to 74	959	1182	193	16.60 (12.86 to 20.34)	2.72 (1.00 to 7.39)
	75 to 84	857	1045	280	27.03 (21.24 to 32.81)	4.44 (1.64 to 22.67)
	85 to 100	133	169	84	49.36 (35.20 to 63.52)	8.24 (2.99 to 22.67)

^aCI, confidence interval.
^bRates standardized to the gender-race mix of the entire study population.
^cAdjusted for race, gender, diabetes, coronary artery disease, peripheral arterial disease, congestive heart failure, cerebrovascular disease, and Charlson score.

O'Hare A.M. y cols. JASN. 2007; 18:2758-2765

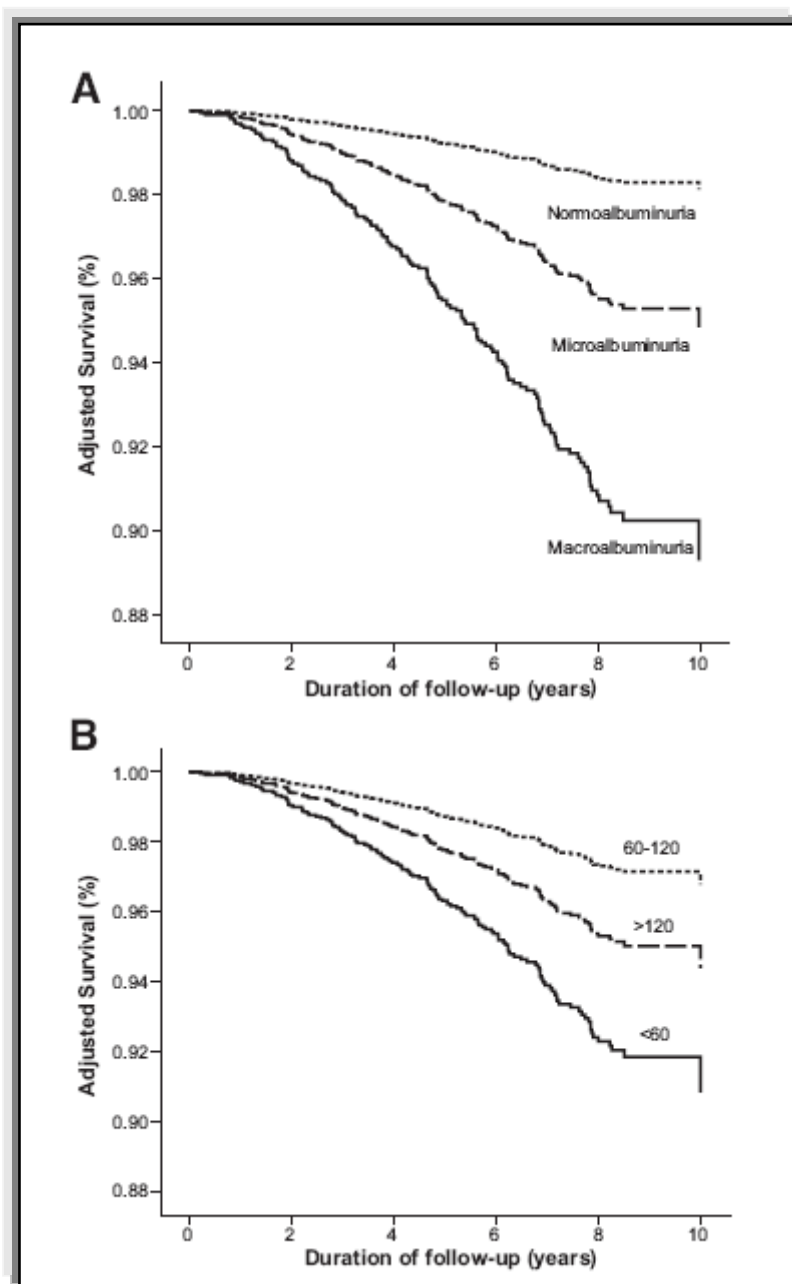
En nuestro país, recientemente el grupo de **Heras M y cols**²³² del Hospital de Segovia han comunicado el seguimiento durante cinco años de 80 pacientes ancianos con una mediana de edad de 83 años, distribuidos en dos grupos homogéneos en función de la Cr plasmática: **Grupo 1:** 38 pacientes con Cr plasmática menor de 1,1 mg/dl (rango 0,7-1,1). **Grupo 2:** 42 pacientes con Cr plasmática mayor de 1,1 mg/dl (rango 1,2-3). Del total de pacientes, permanecían vivos 39 al final del periodo de seguimiento sin existir diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a incidentes clínicos. La mortalidad fue superior en el grupo

2 (66,7% vs 34,2%; $p=0,004$). La edad de los fallecidos era mayor ($84,73 \pm 5,69$ vs $80,12 \pm 6,5$; $p=0,001$). Destacar que solo dos pacientes del grupo 2 progresaron a ERT. En este estudio la TFG de los pacientes ancianos estudiados se mantiene muy estable al cabo de cinco años de seguimiento en ambos grupos. No pudieron establecerse diferencias significativas atribuibles al FG basal en lo referente a eventos cardiovasculares de novo. La mortalidad fue mayor en el grupo 2 y estaba claramente asociada con la mayor edad de éste grupo. El seguimiento a 5 años refuerza que la función renal se deteriora lentamente en los ancianos y la gran mayoría de ellos fallecen antes de que la ERC progrese a un estadio de nefropatía terminal que requiera TRS. Por todo ello, los autores concluyen que el screening de la ERC basado únicamente en la TFG carecería de relevancia clínica en este grupo poblacional.

En el caso concreto de pacientes diabéticos tipo 2, es de destacar el estudio de **Wing Yee So y cols**²³³ en que evalúan en 4421 pacientes diabéticos tipo 2, sin enfermedad macrovascular y libres de diálisis, la significación del FG como predictor de mortalidad y de morbilidad CV. Tras ajuste para la edad, sexo, proteinuria, empleo de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona, lípidos, tensión arterial y control glucémico, las HR de mortalidad para los diferentes estadios de FG (≥ 90 ; 60-89; 30-59; y 15-29 ml/min/1,73m² MDRD) fueron respectivamente de 1,27; 2,34 y 9,82 ($p<0,001$ para el descenso progresivo del filtrado). Por lo que respecta a los eventos CV, las tasas obtenidas fueron respectivamente de 1; 1,04; 1,05 y 3,23 ($p<0,001$ para el descenso progresivo del filtrado). Estos datos han sido corroborados por otros estudios: el estudio **ADVANCE**²³⁴ (**Action in Diabetes and Vascular Disease**) Ninomiya T y cols, 2009 y los datos de **Boer IH y cols** del mismo año.²³⁵

Por lo que respecta a pacientes diabéticos tipo 1, el **estudio multicéntrico y prospectivo Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane)**²³⁶ estudió 4201 adultos con DM tipo 1 procedentes de 54 hospitales y 26 centros de atención primaria de Finlandia. Tras un seguimiento medio de 7 años, *establecieron* una clara correlación entre mortalidad y albuminuria. Por lo que respecta al filtrado, este fue nuevamente un predictor independiente para la mortalidad por todas las causas ($p<0,001$), exhibiendo un carácter progresivo a partir de tasas de filtrado menor de 60 ml/min (tasa de riesgo 1,7 para este valor). Adicionalmente los individuos con FG superiores a 120 ml/min/1,73m² mostraron igualmente un incremento de la mortalidad independiente de la presencia ó severidad de la proteinuria.

Curvas de supervivencia de las personas con diabetes tipo 1ª partir del estudio FinnDiane, estratificado por la presencia y gravedad de la albuminuria (A) y del FG estimado (B)



Diabetes 58:1651-1658, 2009.

En nuestro trabajo de un total de 453 pacientes analizados, 318 (70,2%) tenían un FG >60 ml/min, mientras que en 135 (29,8%) el FG era inferior a 60 ml/min.

En nuestros pacientes con valores de FG inferiores a 60 ml/min, el porcentaje de eventos vasculares (Angor, IAM no fatal, AIT, ACV no fatal, Amputación, IAM fatal, IC, ACV fatal, Muerte súbita, IRCT) fue superior al de pacientes con tasas de FG superiores a 60 ml/min:

51,9% de los pacientes con TFG < 60 ml/min presentaron algún evento vascular vs el 32,4% de aquellos con TFG > 60ml/min ($p=0,0001$). Esto datos vienen a avalar el criterio clínico y epidemiológico seguido para la definición de ERC por la National Kidney Foundation (Guías K DOQI) en cuanto que se establece con claridad un incremento del riesgo para un nivel de corte de TFG inferior a 60 ml/min . Pese a no haber realizado un análisis específico por intervalos de edad, existe un claro incremento de los sucesos cardiovasculares conforme se reduce la TFG en nuestros pacientes.

Los pacientes con FG < 60 ml/min, se caracterizaban por tener mayor edad (69,30 años vs 63,09 años; $p<0,001$), mayoritariamente mujeres (78,5% vs 21,5%; $p<0,0001$) mayor tiempo de evolución de su enfermedad (12,24 años vs 9,67 años; $p<0,002$), y mayor necesidad de tratamiento con insulina (57,8% vs 36%; $p<0,0001$). Así mismo la prevalencia de HTA (86,7% vs 74,2%; $p<0,003$), RD proliferativa (14,3% vs 8,6%; $p<0,027$) y macroalbuminuria (11,1% vs 3,85; $p<0,007$) fue mayor en los pacientes con FG < 60ml/min. No encontramos correlación positiva entre el consumo de tabaco y la reducción de la TFG.

Para el resto de parámetros estudiados basalmente (IMC, CT, TG, HDL, LDL, CT/HDL, colesterol no HDL, glucemia y HbA1c no se encontraron diferencias significativas. Estas diferencias están representadas en la tabla 10 en el capítulo de resultados.

Al considerar la existencia de **patología vascular previa y su relación con la TFG basal**, no encontramos diferencias relevantes: un 20,4% de los pacientes con TFG > 60 ml/min habían presentado algún evento vascular vs el 24,4% de los pacientes con TFG < 60 ml/min ($p=0,34$). El análisis discriminativo por subgrupos, no fue capaz de identificar diferencias significativas en cuanto a la CI (10,1% vs 11,1%; $p=0,738$), enfermedad cerebrovascular (6,3% vs 8,1%; $p=0,474$) y únicamente la EAP mostró datos en el límite de la significación estadística (6,3% vs 11,1%; $p=0,079$).

En resumen la TFG disminuida se encuentra en nuestros datos, en pacientes mayores, preferentemente mujeres, con mayor tiempo de evolución de la enfermedad y con cifras más elevadas de presión arterial. Adicionalmente estos pacientes son más proteinúricos que los que preservan la TFG. La existencia de enfermedad vascular previa, salvo en el caso de la EAP de EEII, no se asoció con la presencia de TFG reducido. En nuestros datos no parecen jugar papel relevante las cifras de glucemia y de lípidos ni el hábito tabáquico.

Nuestros datos confirman los hallazgos del estudio ***Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)***²³⁷ en el sentido de la asociación independiente del filtrado con nuevos eventos cardiovasculares de naturaleza aterosclerótica. En opinión de estos autores, el medio metabólico del paciente con enfermedad renal, parece comportarse como vasculotóxico. En nuestros pacientes, encontramos correlación significativa de la disminución de la TFG con la elevación de la presión arterial. Por el contrario, no encontramos correlación con los niveles de lípidos (CT y niveles reducidos de HDL colesterol) presentes en sus datos. Tanto en este estudio como en el ***NHANES II***, y el ya mencionado de ***Go y cols***, se documenta una clara relación del riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad con la disminución de la TFG. En ***ARIC*** pudo establecerse que cada 10 ml/min/1,73m² de reducción de la TFG se incrementaba el riesgo en 1,05, 1,07 y 1,06 para la ECV, la ECV de novo y ECV recurrente.

La mayoría de estos estudios epidemiológicos establecen una relación independiente y prácticamente lineal de TFG con el riesgo, que justifican los programas de detección e intervención con TFG < 60 ml/min.

Datos similares se han obtenido en análisis post hoc de cohortes de pacientes con severa ECV. En el estudio ***VALIANT (Valsartán in Acute Myocardial Infarction Trial)***²³⁸ la HR ajustada para el endpoint compuesto (muerte por ECV, ICC, IAM recurrente, resucitación tras parada cardíaca y ACV) fue de 1,1 para TFG 60-74,9 ml/min, 1,26 para TFG 45-59,9 ml/min y 1,49 para TFG <45 ml/min. Una relación similar de incremento progresivo pudo observarse para la muerte global. En el estudio ***CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity)***²³⁹ en pacientes con IC crónica con las HR para muerte cardiovascular ó hospitalización por IC fueron de 1,54 (TFG 45-60 ml/min) y 1,86 (TFG <45 ml/min). Nuevamente se observó una asociación similar entre la TFG y la mortalidad global. Es de destacar en este estudio, que la asociación de TFG con estas variables no estuvo relacionada con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

En definitiva nuestros datos muestran una estrecha correlación de la TFG con la morbimortalidad CV que es independiente de la patología vascular que presentaban al inicio y que muestra unas características similares a lo reflejado en los distintos estudios tanto en población general como en poblaciones seleccionadas.

5. ASOCIACION DE EXCRECION URINARIA DE ALBUMINA Y FILTRADO GLOMERULAR CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR

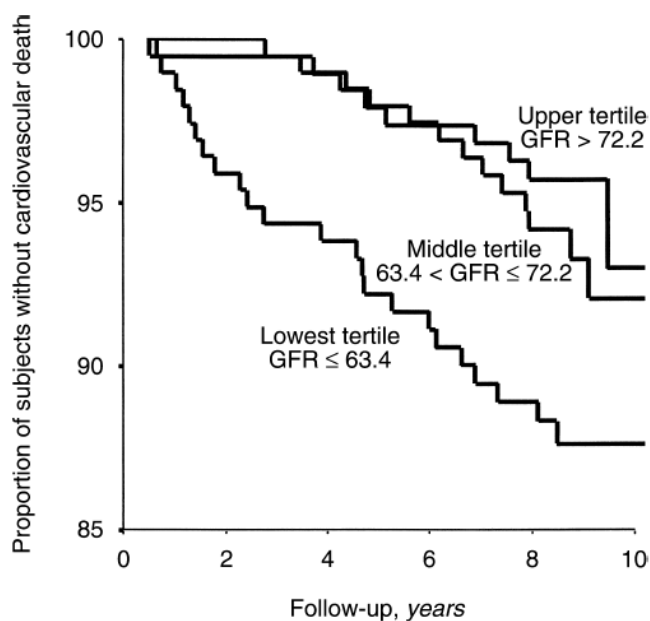
5.1. Población general

Es bien conocido que la mortalidad CV es extremadamente alta en pacientes con ERC avanzada - terminal. Por el contrario las correlaciones de los marcadores de daño renal con la morbimortalidad CV en población general son conocidas pero de forma incompleta. Puede decirse, en términos generales que la ERC incrementa el riesgo vascular, comportándose como un factor independiente y aditivo a los factores clásicos.

Este efecto puede ser mediado tanto por el incremento de la EUA como por la reducción del FG. Tanto el FG como la albuminuria son manifestaciones independientes pero complementarias de diferentes patologías.

En los últimos 10-15 años se han publicado numerosos estudios que avalan una correlación clínicamente relevante entre los marcadores de daño renal y la morbimortalidad CV.

En 2002 se comunicaron los resultados del estudio *Hoorn*²⁴⁰. En este estudio, una cohorte de 631 pacientes, de edades entre 50 y 75 años fue seguido prospectivamente 10,2 años. Se contabilizaron 117 fallecimientos, 50 de ellos de causa CV. La función renal basal se asoció inversamente con la mortalidad por todas las causas y la mortalidad CV. Cada 5 ml/min/1,73m² (medidos mediante aclaramiento de creatinina ó estimación de TFG mediante la fórmula MDRD) suponía un incremento del riesgo de 1,15 y 1,26 respectivamente. Estas asociaciones se mantuvieron significativas tras el ajuste para múltiples factores. Se obtuvieron similares resultados cuando se analizaron pacientes diabéticos e hipertensos. No se documentaron datos relativos a la proteinuria. Los resultados se representan gráficamente en la siguiente figura donde se correlaciona la supervivencia cardiovascular en función de los terciles de TFG.



En 2004, **Weiner DE y cols**²⁴¹, realizaron un estudio agrupando cuatro estudios longitudinales en población general (***Atherosclerosis Risk in Communities Study, Cardiovascular Health Study, Framingham Heart Study y Framingham Offspring Study***) estudiando la relación entre los indicadores de función renal basal y el riesgo a largo plazo de ECV y de mortalidad CV y por todas las causas. Es importante destacar que los cuatro estudios disponen de una meticulosa documentación de los eventos cardiovasculares durante sus periodos de seguimiento. Se consideró objetivo primario un conjunto de IAM, enfermedad coronaria fatal, ACV y muerte.

La población total incluida fue de 22.634 sujetos, el seguimiento medio fue de 96 meses y se pudieron documentar 3262 eventos. La existencia de ERC basal (definida como TFG: 15-60 ml/min/1,73m²) fue un factor de riesgo independiente para el objetivo primario: HR 1,19 (95% CI: 1,07-1,32), observándose diferencias significativas en los sujetos de raza negra (HR 1,76 (95% CI: 1,35-2,31) versus los de raza blanca (HR 1,13 (95% CI: 1,02-1,26). Los autores confirman que la ERC es un factor de riesgo para el objetivo compuesto por mortalidad por todas las causas y ECV en la población general. La diferencia observada en los sujetos de raza negra se atribuyó a una mayor incidencia ó severidad de enfermedad vascular subclínica vinculada a DM ó HTA.

En 2008 se comunicaron los datos epidemiológicos de seguimiento durante 13 años de una cohorte de 14.586 pacientes adultos incluidos en el ***Third National Health and Nutrition***

*Examination Survey (NHANES)*²⁴² en los que se pudo disponer de datos relativos a la mortalidad y correlacionarlos con la TFG y la EUA.

Las TFG más reducidas se asociaron con mayores riesgos de mortalidad CV y por todas las causas y ello fue así en cada nivel de EUA. Recíprocamente el incremento de la albuminuria se asoció con mayor riesgo para cada categoría de FG. Cuando se estimaron conjuntamente la TFG y la EUA, pudo documentarse que una reducción de 10 ml/min/1,73m² de TFG en personas con TFG < 60ml/min/1,73m², se asoció con un incremento del riesgo relativo de 1,29 (95% CI: 1,06-1,55) para la mortalidad CV. En el caso de la albuminuria, la duplicación de la EUA se asoció con un incremento del riesgo relativo de 1,06 (95% CI: 1,04-1,08) para la mortalidad CV. Los autores concluyen que ambos indicadores predicen eficazmente la mortalidad CV y por todas las causas en la población general. Igualmente creen justificado el incluir en la definición de ERC y su estratificación, ambos indicadores pues permitirán una mejor definición del riesgo.

Estos datos pueden verse en la siguiente tabla.

TABLA 2

TABLE 4. Adjusted* relative risk of cardiovascular and all-cause mortality, by estimated glomerular filtration rate and albuminuria, Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2000

	Estimated mean glomerular filtration rate (ml/minute/1.73 m ²)						p-trend	Total	
	≥90		60–89		15–59			RR	95% CI
	RR†	95% CI†	RR	95% CI	RR	95% CI			
Cardiovascular disease mortality									
Normal (ACR† <30 mg/g)	1.0	Referent	1.48	1.13, 1.93	2.36	1.67, 3.34	<0.001	1.0	Referent
Microalbuminuria (ACR 30–299 mg/g)	2.18	1.45, 3.29	2.19	1.55, 3.10	3.01	2.04, 4.42	0.04	1.62	1.32, 1.99
Macroalbuminuria (ACR ≥300 mg/g)	2.42	0.99, 5.93	4.38	2.32, 8.28	4.35	2.39, 7.90	0.02	2.62	1.77, 3.89
p-trend		0.001		0.002		0.003			<0.001
Total	1.0	Referent	1.37	1.07, 1.75	2.12	1.65, 2.73	<0.001		
All-cause mortality									
Normal (ACR <30 mg/g)	1.0	Referent	1.07	0.90, 1.28	1.78	1.45, 2.20	<0.001	1.0	Referent
Microalbuminuria (ACR 30–299 mg/g)	1.56	1.18, 2.06	1.55	1.21, 1.99	2.51	1.99, 3.17	0.008	1.52	1.35, 1.72
Macroalbuminuria (ACR ≥300 mg/g)	2.91	1.59, 5.34	2.89	1.77, 4.40	3.01	2.06, 4.41	0.05	2.44	1.91, 3.12
p-trend		<0.001		<0.001		0.001			<0.001
Total	1.0	Referent	1.05	0.89, 1.25	1.77	1.47, 2.13	<0.001		

* Adjusted for age, sex, race/ethnicity, previous cardiovascular disease, blood pressure category, use of antihypertensive medication, diabetes mellitus, smoking status, body mass index, physical activity level, low density lipoprotein and high density lipoprotein cholesterol, log triglyceride level, and C-reactive protein category.
 † RR, relative risk; CI, confidence interval; ACR, albumin:creatinine ratio.

En 2009 el grupo de **Eberhard Ritz y Stein Hallan**²⁴³, realizaron un estudio retrospectivo de 65.589 pacientes adultos noruegos que participaron en el estudio **HUNT 2**. Identificaron 124 pacientes que progresaron a ERCT tras un seguimiento medio de 10,3 años. En el análisis multivariable tanto TFG como la proteinuria estaban fuerte e independientemente asociados con la progresión de la ERC.

Sorprendentemente la existencia de HTA, DM, género masculino, tabaquismo, obesidad, DL, ECV, actividad física y nivel educativo no añadieron información predictiva significativa.

Tras realizar un análisis multivariante, los autores encuentran una relación lineal entre el grado de proteinuria y la posibilidad de desarrollar ERCT, existiendo esta correlación desde valores que consideramos como normoalbuminuria (EUA: 8,6 mg/g).

Cuando se consideró conjuntamente TFG y EUA la precisión diagnóstica mejoró sustancialmente. La reducción de la TFG magnifica el efecto de la MA sobre la función renal, de modo que en sujetos con TFG < 60 ml/min y MA, aumentaba de 5,4 a 81 veces la posibilidad de desarrollar ERCT, frente a los pacientes con TFG > 60 ml/min/1,73m². La probabilidad de desarrollar ERCT entre los sujetos con MA y TFG > 60 ml/min/1,73m² fue 27 veces mayor que entre pacientes con normoalbuminuria y similares niveles de TFG.

Utilizando los criterios convencionales de estratificación en base únicamente al FG para remitir a atención especializada, sería preciso evaluar al 4,7% de la población general con lo que identificaríamos el 69,4% de todos los individuos que progresarían a ERCT. La utilización de un sistema basado en TFG más proteinuria abarcaría tan solo el 1,4% de la población general y detectaría el 65,6% de todos los pacientes que alcanzarían la ERCT.

En ese mismo año 2009, se publicó un estudio²⁴⁴ de cohorte de la población de Alberta (Canadá) que incluyó a 920.985 adultos, a los que se le había determinado la existencia de proteinuria mediante tira reactiva y, en otros, la EUA mediante el cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina. Se valoró la TFG mediante la ecuación MDRD-4. Los pacientes fueron clasificados en normoproteinúricos, microproteinúricos o proteinúricos en función de los criterios establecidos, y se valoró el deterioro de la función renal según los criterios KDOQI durante un periodo medio de seguimiento de 35 meses.

Se observó que los pacientes con MA presentaron un mayor riesgo para todas las causas de mortalidad, para desarrollar IAM o para tener un evento renal (necesidad de diálisis

o duplicar los niveles de Cr). Este riesgo fue sensiblemente superior en los pacientes con proteinuria. Asimismo, se observó una importante correlación inversa entre el TFG y el riesgo de morbimortalidad CV o renal, para cualquier nivel de proteinuria, aumentando de manera considerable cuando confluyen ambas alteraciones.

La mayoría de las personas (89,1%) tenía un TFG ≥ 60 ml/min/1,73 m². Durante un seguimiento medio de 35 meses (límites 0-59 meses) fallecieron 27.959 participantes (3,0%).

La tasa ajustada de todas las causas de mortalidad fue mayor en los participantes del estudio con TFG más bajo o proteinuria más pronunciada, ya fuera esta valorada mediante tira reactiva ó mediante EUA.

La tasa de mortalidad ajustada fue más de 2 veces superior entre los individuos con proteinuria intensa mediante la tira reactiva de orina y con un TFG ≥ 60 ml/min/1,73m², en comparación con aquellos con TFG de 45 a 59,9 ml/min/1,73m² y una proteinuria normal (tasa, 7,2 [95% CI, 6.6-7.8] vs 2,9 [95% CI, 2.7-3.0] por 1000. personas años, respectivamente; odds ratio, 2,5 [95% CI, 2.3-2.7]). Resultados similares se observaron cuando la proteinuria fue medida por la EUA (15,9 [95% CI, 14.0-18.1] y 7,0 [95% CI, 6.4-7.6] por 1.000 años-persona, para la proteinuria intensa y la proteinuria ausente, respectivamente; odds ratio, de 2,3 [95% CI, 2.0-2.6]) y para los resultados de la hospitalización por IAM, ERT y la duplicación del nivel sérico de Cr.

Desde el punto de vista de mortalidad general y CV, el valor pronóstico de la proteinuria, entendida como tal una EUA > 300 mg/g, es muy alto, hasta el punto de que tener proteinuria con función renal normal supone mayor riesgo de mortalidad y de desarrollar un IAM, que tener una ERC grado 4.

Así, con respecto a la morbimortalidad CV, los autores concluyen que dada la alta prevalencia de ERC en la población general y que prácticamente el 50% se encontraría en estadios 1 ó 2, esto es con TFG normal ó casi normal, no puede ignorarse la trascendencia clínica de la proteinuria. Además, en EEUU, solo el 25% de los estadounidenses con proteinuria tienen un TFG muy reducido (< 60ml/min/1,73m²). En definitiva la proteinuria no siempre coexiste con un TFG bajo, lo que indica que la TFG y la proteinuria podrían y deberían utilizarse juntos para identificar a los individuos de alto riesgo.

El estudio analiza además la importancia de estos marcadores con respecto al riesgo de presentar eventos renales: los pacientes con MA y función renal normal tenían 1,5 más

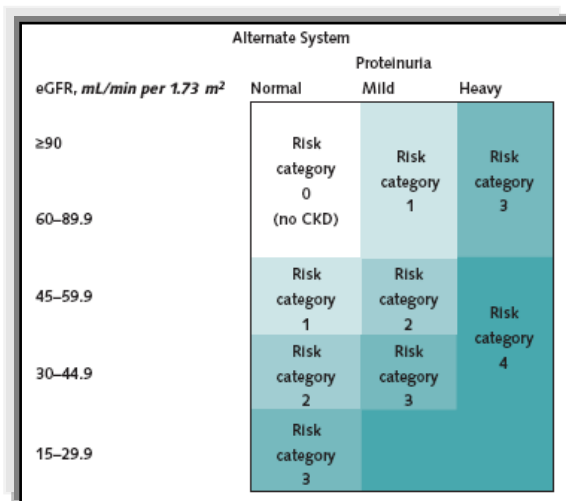
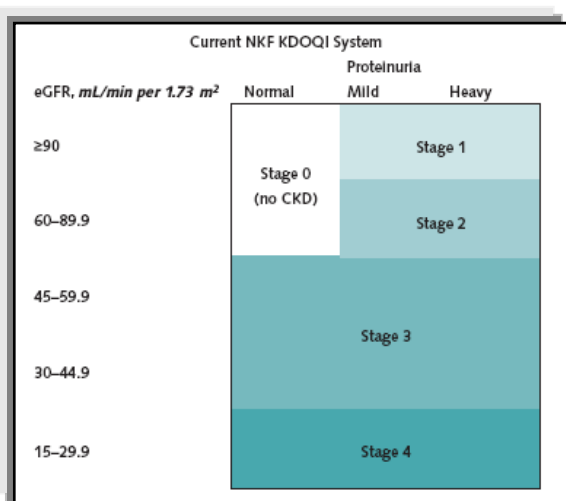
probabilidades de desarrollar ERCT y 2,8 más posibilidades de duplicar los niveles de Cr que los que tenían una EUA en niveles normales. Cuando existe proteinuria el riesgo es considerablemente mayor, de modo que un paciente con FG normal y proteinúrico tiene 40 veces más posibilidades de desarrollar ERCT que si es normoalbuminúrico y casi 14 veces más probabilidades de duplicar los niveles de Cr.

Un descenso del TFG magnifica esta tendencia, particularmente en pacientes con TFG < 44 ml/min/1,73m².

Este valor pronóstico de la proteinuria también se manifiesta para la evolución de la función renal, de modo que la presencia de proteinuria con TFG normal tiene más riesgo de desarrollar un evento renal, que tener una ERC grado 3 con normoalbuminuria.

Estas evidencias en las que se observa la magnificación del riesgo que supone la presencia de MA y proteinuria hace que numerosos autores consideren que debe revisarse las guías KDOQI en este sentido. Recientemente ha aparecido una publicación en que se propone una nueva clasificación de la ERC, considerando no sólo el grado de FG, sino también la presencia o no de proteinuria.²⁴⁵

Estos autores, intentan validar un sistema de estratificación del riesgo basado en la combinación de TFG estimado mediante MDRD y proteinuria. Para ello realizan un estudio retrospectivo de cohorte de 474.521 pacientes adultos durante un periodo medio de 38 meses, analizando la mortalidad por todas la causas, y la progresión de la ERC (duplicación de los niveles basales de Cr y la llegada a ERT). En las siguientes figuras se muestran las categorías de riesgo según el actual sistema basado en el NKF-KDOQI y el propuesto por los autores que incorpora la proteinuria.



Los autores defienden que este sistema permite una clasificación más correcta del riesgo de desarrollar los end points renales ó mortalidad. Mientras que con el sistema clásico se estima que 16,3 millones de pacientes en EEUU estarían incluidos en las categorías 3 y 4, este número se reduce a 3,9 millones con el actual sistema. La consideración de la proteinuria reclasifica acertadamente aquellos pacientes que no desarrollarán evento renal pese a encontrarse en tasas de TFG reducidos (grados 3 y 4). La reclasificación de pacientes se mostró especialmente útil y precisa en pacientes jóvenes que sí desarrollarán daño renal y en los mayores de 60 años que no lo harán. Entre sus conclusiones destacan que la precisión del sistema fue globalmente peor para la mortalidad que para los eventos renales, si bien en su opinión este hecho no limita la validez del método. Su utilización permitiría racionalizar la remisión de los pacientes a los servicios de Nefrología, limitando costes innecesarios.

En el estudio recientemente publicado en Lancet, (**Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium**) se llevo a cabo un metaanálisis de 21 estudios de población general²⁴⁶, con más de 1200000 participantes y un seguimiento de casi 8 años, demostrándose que tanto el incremento de la EUA como el descenso del FG eran predictores independientes de mortalidad CV. El riesgo se incrementaba significativamente a partir de EUA > 10 mg/g y a partir de FG < 60 ml/min.

En este estudio al que hacemos referencia, se realizó una minuciosa correlación entre 7 niveles de FG estratificados con intervalos de 15 ml/min/1,73m² (desde 15 ml/min hasta mayores de 105 ml/min) y los niveles de albúmina en cuatro categorías (EUA: cociente albúmina/creatinina: < 10 mgr/g; 10-29 mgr/g; 30-299 mgr/g y más de 300 mgr/g) y su impacto en la mortalidad por todas las causas y la mortalidad CV.

No se observó asociación de FG > de 75 ml/min con la mortalidad, empezando a establecerse tal significación con FG < de 60 ml/min, incrementándose paulatinamente conforme disminuía el FG. Así, el riesgo para pacientes con FG 30-45 ml/min es el doble que para pacientes con “función renal normal” (FG 90-104 ml/min). Se observó una leve tendencia al incremento de la mortalidad por todas las causas con TFG > 105 ml/min sin existir una clara justificación de tal hallazgo. No se observó tal asociación con la mortalidad CV.

Globalmente las asociaciones con la mortalidad por todas las causas y CV tendían a ser mayores en pacientes jóvenes que en ancianos, aunque las morfologías de las curvas de supervivencia fueran similares. Igualmente se observó que las tasas reducidas de FG mostraron una asociación más estrecha con eventos adversos en población de color. Estos datos

concuerdan con las actuales guías K DOQI que establecen una TFG < 60 ml/min como umbral para el incremento de riesgo de mortalidad.

La EUA mostró una relación lineal con la mortalidad por todas las causas y CV sin existir ningún efecto umbral, todo ello concordante con numerosos estudios previos en la literatura. Los pacientes con MA mostraban globalmente, un riesgo dos veces superior que los pacientes con EUA dentro de la normalidad. La mortalidad asociada al incremento de la EUA por encima del umbral de la MA, estaba patente en todos los niveles de FG, excepto en los más bajos.

La potencia de predicción de la EUA se mostró mayor que el incremento de riesgo entre categorías adyacentes de ERC definidas por FG, lo que sugiere que la EUA añade información pronóstica significativa más allá del valor del FG aislado.

Cuando se consideraron conjuntamente las 28 posibilidades de asociación de los siete niveles de estratificación del FG con las cuatro categorías de EUA, se observó que los niveles de FG < 60 ml/min mostraban una asociación con el riesgo de mortalidad similar en todos los niveles de EUA y viceversa, sugiriendo que ambos factores se comportan como independientes y aditivos para la mortalidad. Este efecto fue patente tanto en pacientes jóvenes como mayores. Estos datos pueden verse en la siguiente tabla.

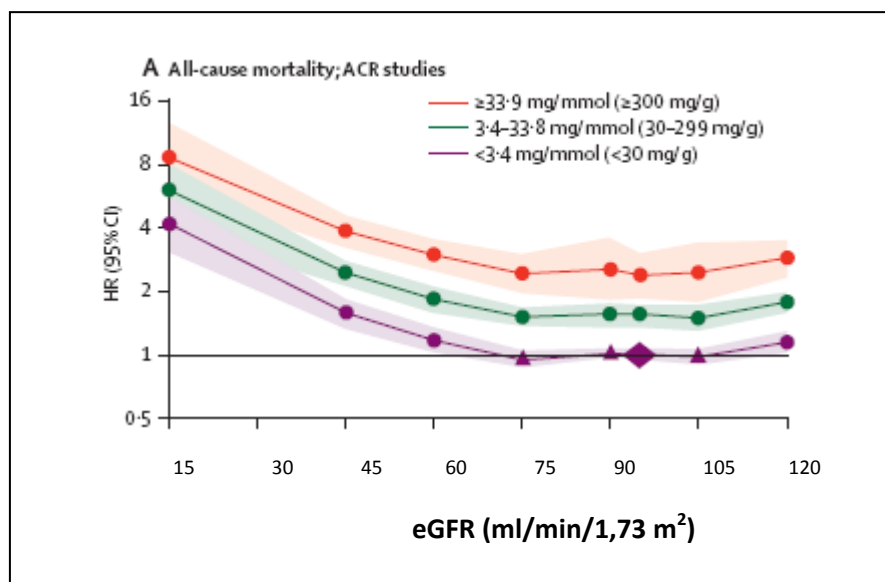
TABLA 3

	ACR			
	<1.1 mg/mmol (<10 mg/g)	1.1-3.3 mg/mmol (10-29 mg/g)	3.4-33.8 mg/mmol (30-299 mg/g)	≥33.9 mg/mmol (≥300 mg/g)
All-cause mortality				
≥105 mL/min/1.73 m ²	1.14 (1.02-1.27)	1.52 (1.28-1.81)	2.32 (2.00-2.70)	5.26 (2.80-9.85)
90-104 mL/min/1.73 m ²	Reference	1.48 (1.29-1.69)	1.61 (1.39-1.87)	3.65 (2.13-6.27)
75-89 mL/min/1.73 m ²	1.00 (0.91-1.09)	1.40 (1.26-1.55)	1.78 (1.58-2.01)	2.50 (1.89-3.31)
60-74 mL/min/1.73 m ²	1.02 (0.92-1.15)	1.49 (1.34-1.66)	1.95 (1.67-2.27)	3.09 (2.56-3.72)
45-59 mL/min/1.73 m ²	1.28 (1.05-1.57)	1.95 (1.73-2.20)	2.51 (2.16-2.90)	4.10 (3.39-4.95)
30-44 mL/min/1.73 m ²	1.97 (1.59-2.43)	2.65 (2.19-3.22)	3.66 (2.91-4.60)	5.08 (4.20-6.15)
15-29 mL/min/1.73 m ²	5.39 (3.30-8.80)	3.66 (2.43-5.50)	4.85 (3.26-7.21)	6.96 (5.28-9.19)
Cardiovascular mortality				
≥105 mL/min/1.73 m ²	0.93 (0.74-1.16)	1.33 (1.04-1.72)	2.46 (1.88-3.23)	2.69 (1.36-5.32)
90-104 mL/min/1.73 m ²	Reference	1.63 (1.20-2.19)	1.82 (1.36-2.45)	4.77 (3.16-7.22)
75-89 mL/min/1.73 m ²	1.03 (0.85-1.24)	1.48 (1.23-1.78)	1.73 (1.29-2.32)	4.01 (2.62-6.14)
60-74 mL/min/1.73 m ²	1.09 (0.92-1.29)	1.58 (1.31-1.91)	2.18 (1.58-3.02)	4.23 (2.95-6.06)
45-59 mL/min/1.73 m ²	1.52 (1.18-1.97)	2.38 (1.91-2.96)	3.13 (2.32-4.22)	4.97 (3.70-6.66)
30-44 mL/min/1.73 m ²	2.40 (1.80-3.21)	3.07 (1.73-5.44)	4.12 (2.84-5.98)	6.10 (4.08-9.10)
15-29 mL/min/1.73 m ²	13.51 (4.89-37.35)	7.99 (1.95-32.81)	5.60 (3.66-8.57)	9.49 (4.97-18.10)

eGFR=estimated glomerular filtration rate. ACR=urine albumin-to-creatinine ratio. Hazard ratios and 95% CIs adjusted for age, ethnic origin, sex, history of cardiovascular disease, systolic blood pressure, diabetes, smoking, and total cholesterol concentration.

Table 2: Pooled estimates of adjusted hazard ratios (95% CI) for all-cause and cardiovascular mortality according to categories of eGFR (listed in the left column) and ACR

Estos resultados pueden verse representados en la siguiente figura, en que el efecto aditivo sobre la mortalidad por todas las causas de la TFG y la EUA, se manifiesta en un gráfico de líneas paralelas



El análisis conjunto de estos resultados sugiere que la albuminuria debería incorporarse a los criterios de definición de los estadios de la ERC. No existe en el momento actual un criterio preciso sobre que niveles de FG y EUA deberían ser utilizados para estratificar la ERC. Esta hipotética definición tendría consecuencias no solo clínicas sino epidemiológicas y económicas en los criterios de evaluación e intervención sobre aquella.

5.2. Población de alto riesgo

Los estudios **ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)** Y **TRASCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease)**²⁴⁷ incluyeron 27.620 pacientes de edad superior a 55 años, con ECV documentada, o DM más otros factores de riesgo y que fueron seguidos durante un periodo de 4,6 años.

El análisis de los datos renales ha permitido comprobar que, tanto una TFG < 60 ml/min/1,73 m² como un incremento de la EUA > 10 mg/g se asociaron de forma significativa con la aparición de nuevas complicaciones cardiovasculares. Los ítems analizados fueron la

mortalidad por todas las causas, muerte CV, IAM, ACV, hospitalización por IC, tratamiento con diálisis y duplicación de Cr sérica.

Pese a la fortaleza de la asociación de los marcadores renales con los “end points” señalados, los autores concluyen que la incorporación de TFG y EUA a los modelos clásicos de estratificación del RCV, añade escasa información clínicamente relevante (siempre y cuando se disponga de una adecuada información sobre los factores de riesgo tradicionales). Por contra, tanto la TFG como la EUA se asociaron fuertemente con el riesgo de precisar tratamiento con diálisis y mejoraron los modelos predictivos de desarrollo de ERCT.

Estos datos, pese a la fuerte asociación observada, reducen la trascendencia clínica de los marcadores de daño renal cuando la ECV esta muy avanzada, pero resaltan indirectamente su importancia en las fases precoces del daño CV.

5.3. Población diabética

Esta firmemente establecida la asociación entre DM y morbimortalidad CV y global. Sin embargo el análisis de los ensayos randomizados muestra diferentes tasas que varían significativamente, sin duda en función de las características del estudio, reclutamiento de los pacientes, periodos de seguimiento etc.

En una reciente revisión del *Journal of the American Heart Association* del 2012 del grupo de Pfeffer²⁴⁸, se analizaron 22 ensayos randomizados de pacientes diabéticos, que incluyeran al menos 1000 pacientes, reportasen la mortalidad global y tuvieran un seguimiento mínimo de un año. Las tasas de mortalidad anual oscilaron desde 0,28 a 8,24 exitus/100 pacientes/año. Tras estudiar 91.842 pacientes incluidos en los ensayos y un total de 6.837 fallecimientos, los datos se estratificaron en cuatro categorías de acuerdo con las tasas de mortalidad anual.

La edad avanzada y la duración de la diabetes fueron más prevalentes en el grupo de mayor mortalidad. Igualmente se observó que los pacientes con ECV previa mostraron una tasa de mortalidad superior.

Al analizar el poder predictivo de los marcadores renales, tanto la proteinuria como la reducción de la TFG se asociaron estrecha e inequívocamente con las tasas de mortalidad más elevadas. Sorprendentemente la HTA no permitió discriminar a los pacientes con mayor riesgo

de fallecimiento. De forma similar, el hábito tabáquico y los niveles de lipoproteína de baja densidad fueron más bajos en las categorías de mayor mortalidad.

Los autores señalan la necesidad del empleo clínico de estos marcadores, proteinuria y TFG, para una adecuada estratificación del riesgo en esta población por encima de otros factores de riesgo tradicionales.

La estratificación del riesgo vascular en el paciente con DM tipo 2 no es igual que en la población general. Por ello se ha propuesto utilizar tablas de riesgo generales sumando 15 años de edad al paciente con DM ó bien la utilización de tablas específicas para este grupo de pacientes siendo las más conocidas las derivadas del estudio **UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)**.

De una forma práctica, podríamos identificar a los pacientes diabéticos de riesgo muy alto (Riesgo de enfermedad cardiovascular total en 10 años > 30%) cuando estén presentes algunos de los siguientes rasgos:

- Presencia de enfermedad cardiovascular previa establecida
- Presencia de ERC
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Tiempo de evolución de la DM mayor de 15 años y ó presencia de retinopatía

Por lo que respecta a los marcadores renales, el análisis epidemiológico del estudio **FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)**²⁴⁹ publicado en 2011 muestra que los pacientes con MA ó macroalbuminuria tienen prácticamente un riesgo mayor del 30% en 10 años para la presentación de ECV. Del mismo modo, puede observarse que el número de eventos que son fatales se incrementa a medida que se reduce la TFG. Estos datos pueden verse en la siguiente tabla:

TABLA 4: Incidencia de ECV total y de mortalidad CV según valores de EUA y TFG

TI/1000 ECV	FG > 90	FG 30-60	FG < 30	TI/1000 MCV	FG > 90	FG 30-60	FG < 30
NORMO	18,8	23,6	34,6	NORMO	2,8	4	10,4
MICRO	29,4	39,6	54,8	MICRO	7	7,6	20,6
MACRO	35	59,2	70,8	MACRO	11,2	20,6	40

En nuestros datos, la presencia de MA aumentaba el riesgo de aparición de eventos vasculares en un 67,7% (IC: 1,194-2,355) y en el caso de pacientes con macroalbuminuria el riesgo de eventos se multiplicaba por 3,5 veces (IC: 2,162-5,765); la asociación era estadísticamente significativa ($p=0,03$ y $p<0,0001$ respectivamente). Estos datos son coherentes con la mayoría de los estudios analizados.

En cuanto al FG; un FG inferior a 60 ml/min aumento el riesgo un 95,6% (IC: 1,442-2,653); la asociación era significativa ($p<0,0001$).

Al realizar el análisis multivariante ajustando progresivamente para potenciales factores de confusión no encontramos interacción significativa entre EUA y FG.

	HR	IC 95%	p
Microalbuminuria	1,734	1,222-2,460	=0,002
Macroalbuminuria	3,203	1,943-5,279	<0,0001
FG < 60	1,665	1,135-2,443	=0,009
FG x Micro	1,126	0,561-2,262	0,738
FG x Macro	0,685	0,254-1,850	0,456

El efecto de la MA, proteinuria y TFG < 60ml/min persistió tras realizar ajustes para edad y sexo y también cuando los resultados se ajustaron para edad, sexo, tiempo de evolución, cociente CT/HDL y ECV prevalente.

En este análisis multivariante y ajustado para los mencionados factores de confusión la MA aumento el riesgo un 37%, en el límite de la significación estadística, y persistieron como predictores independientes la macroalbuminuria (aumento 2,2 veces el riesgo) y el FG < 60 ml/min (aumento de un 48,8%).

De todo ello puede considerarse conveniente la incorporación de ambos marcadores a la clasificación de la ERC dado que ambos tienen valor predictivo independiente y permitirían una mejor definición del riesgo en esta población.

En nuestros datos hemos realizado comparaciones entre los distintos estadios de la ERC en pacientes diabéticos, considerando la presencia ó no de proteinuria. La presencia de proteinuria confería un riesgo muy superior al mero hecho de cambio de un estadio a otro. Así, al comparar un Estadio 3 normoalbuminúrico con un Estadio 2 se veía que el riesgo era similar.

Sin embargo cuando comparábamos un Estadio 3 con micro-macroalbuminuria con un Estadio 2, el riesgo aumentaba casi un 88%, siendo estadísticamente significativo ($p < 0,015$).

	HR	IC 95%	p
Estadio 3 normo vs Estadio 2	1,007	0,636-1,596	=0,975
Estadio 3 micro-macr vs Estadio 2	1,878	1,130-3,122	=0,015

Dentro de un mismo estadio de la ERC, la presencia de micro/macroalbuminuria modifica sustancialmente el riesgo. Al comparar los pacientes con estadio 3 sin proteinuria con aquellos en el mismo estadio con micro-macroalbuminuria el riesgo aumentaba un 86%. La asociación es nuevamente significativa ($p = 0,013$).

	HR	IC 95%	p
Estadio 2 vs Estadio 3 normo	1,007	0,63-1,59	=0,975
Estadio 3 normo vs Estadio 3 micro- macro	1,86	1,13-3,05	=0,013

Los estudios poblacionales llevados a cabo en EEUU (NHANES) sobre la incidencia de la ERC muestran que la inmensa mayoría de los sujetos con ERC se sitúan en el estadio 3. De hecho se estimó que en 2002, existía en EEUU una población de 19,2 millones de personas con criterios de ERC. De ellos 11 millones pertenecían al estadio 3. Datos similares se han publicado en poblaciones europeas.

Parece especialmente útil evaluar el papel discriminador que la EUA puede tener en este numeroso grupo poblacional, con el objeto de diseñar las mejores pautas de actuación preventiva y de intervención. No obstante es preciso recordar que la mayoría de estudios prospectivos tienen un seguimiento inferior a 10 años, por lo que será útil definir el papel de estos marcadores en seguimiento a largo ó muy largo plazo. Nuestra muestra es homogénea y fue seguida durante un periodo medio de 117,18 meses.

Distintos autores han criticado la heterogeneidad del grupo de pacientes con ERC estadio 3, entendiendo que numerosos pacientes podrían ser catalogados de alto riesgo de forma inadecuada. Debe tenerse en cuenta que en estudios poblacionales en nuestro entorno hasta un 30% de los sujetos > de 60-65 años pueden mostrar tasas de FG < 60 ml/min/1,73m². Así, se han propuesto distintas estrategias para optimizar la asignación de RCV en esta extensa población. Dentro de ellas figura:

- Subdividir este grupo en ERC grado A (FG 45-60 ml/min/1,73m²) y ERC grado B (FG 30-45 ml/min/1,73m²). Ello obedece a que la fiabilidad de la estimación del filtrado por las ecuaciones desarrolladas en el estudio MDRD, son notablemente superiores en el segundo grupo y por el contrario pierden especificidad en el primero de ellos. Esto permitiría destinar la atención clínica y la asignación de los recursos al grupo con mayor riesgo por reducción del filtrado.
- Incluir la EUA como elemento discriminador dentro de este grupo con ERC grado 3 tan numeroso poblacionalmente. Posiblemente esta opción permitirá optimizar el perfil de riesgo cardiovascular de este grupo de pacientes, dado el enorme potencial como marcador de riesgo de la proteinuria.

Como hemos mostrado, existe una tendencia creciente a estratificar el riesgo usando ambas estrategias. Así, dentro del estadio 3, el paciente de mayor riesgo será el que muestre FG < 45 ml/min/1,73m² y una elevada EUA. Por el contrario los pacientes mayores ó ancianos con filtrados cercanos a 60 y proteinuria negativa parecen soportan un RCV muy inferior y acaso no muy diferente de la población general de sus características.

CONCLUSIONES

1. La ERC es un problema de salud pública, tanto por su elevada incidencia y prevalencia, como por su importante morbi-mortalidad y coste socioeconómico. Estos pacientes presentan un RCV elevado y sufren una elevada morbimortalidad cardiovascular y global. Además, la ERC tiene un carácter potencialmente progresivo que determina que un porcentaje significativo de pacientes -no todos- alcancen la situación de ERC Terminal precisando TRS mediante diálisis ó trasplante.
2. Dadas las limitaciones del tratamiento de la ERC establecida y el elevado coste del TRS, es fundamental el desarrollo de un programa estructurado, coste-efectivo, de acciones preventivas en población general. La elaboración de tal programa, obliga a una precisión cada vez más fina en la evaluación del riesgo poblacional e individual que permita la racionalización de la asistencia clínica y el uso de los recursos.
3. La ERC puede detectarse mediante dos pruebas sencillas y baratas: estimación de TFG mediante ecuaciones (MDRD y otras) basadas en la Cr plasmática y análisis de la EUA.
4. La clasificación de al ERC exclusivamente mediante TFG (tal y como propone las Guías KDOQI) ha constituido sin duda un avance notable desde su difusión en 2002, permitiendo un mejor conocimiento de la dimensión del problema de salud pública que constituye la ERC. Sin embargo numerosos datos están cuestionado la continuidad de esta metodología al entender que muchos pacientes con riesgo bajo (especialmente los pacientes mayores en los que la ERC es altamente prevalente por criterios de FG) son asignados inadecuadamente a una categoría de riesgo superior. La utilización conjunta de ambas herramientas, TFG y EUA permite mejorar la asignación de categorías de riesgo y optimizar los recursos para su atención, reduciendo el número de exploraciones y consultas no necesarias. Numerosos estudios revisados y nuestros propios datos avalan incuestionablemente la bondad de este enfoque.
5. En nuestro estudio sobre el valor clínico de los marcadores renales (EUA y TFG) analizamos los datos de 463 pacientes con DM tipo 2 seguidos durante un periodo medio de 117 meses. La EUA se asoció significativamente a la prevalencia de

enfermedad vascular en el momento inicial del estudio. Por el contrario, la enfermedad vascular y la TFG en el momento inicial no mostraron una asociación significativa con excepción de la EAP que se encuentra en el límite de la significación estadística ($p=0,079$). Estos datos refuerzan la importancia de la EUA como marcador de daño vascular.

6. El análisis de nuestros datos establece claramente una fuerte asociación entre la EUA y el desarrollo de eventos vasculares en esta población. Esta tiene un carácter lineal y progresivo desde el nivel de la normoalbuminuria. Al considerar la TFG y comparar los pacientes con tasas inferiores a 60 ml/min con los que presentaban una cifra superior a 60 ml/min, pudimos documentar una mayor incidencia, estadísticamente significativa, del conjunto de muerte cardiovascular y eventos vasculares (51,9% Vs 32,4%; $p=0,0001$). Estos resultados no son justificables por la existencia de patología vascular previa.
7. En nuestro datos y en el seguimiento a largo plazo, la adición de la EUA al criterio de clasificación de la ERC mediante TFG, modifica de forma sustancial el riesgo del paciente, hasta el punto que creemos que la existencia de proteinuria comporta un riesgo de morbimortalidad CV y renal notablemente superior que el mero descenso del TFG. Por ello creemos que debe incorporarse necesariamente en todos los pacientes para llevar a cabo una adecuada asignación de categoría de riesgo.
8. El análisis conjunto de ambos marcadores, EUA y TFG, subraya el carácter independiente de los mismos. Por ello creemos que, en la categorización de la ERC, es recomendable la incorporación de la EUA al actual sistema (NFK-KDOQI) para una adecuada estratificación del riesgo. Esta actuación y a tenor de la bibliografía revisada, sería extensible a la población general afecta de ERC y debería permitir una mejor planificación de los recursos preventivos y asistenciales para el abordaje de aquella tanto como entidad clínica como problema de salud pública.

ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebro vascular

ADA: American Diabetes Association

ADO: antidiabéticos orales

AEE: agentes estimuladores de la eritropoyesis.

AIT: accidente isquémico transitorio

ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II.

CI: cardiopatía isquémica

ClCr: aclaramiento de creatinina

Cr : creatinina

CT: colesterol total

CV: cardiovascular

DE: desviación estándar

DL: dislipemia

DM: diabetes mellitus

EAP: enfermedad arterial periférica

ECV: enfermedad cardiovascular

EEII: extremidades inferiores

ERC: enfermedad renal crónica

ERT: enfermedad renal terminal

EUA: excreción urinaria de albúmina

FG: filtrado glomerular

Hb: hemoglobina

HbA1c: hemoglobina glicada

HDL: lipoproteínas de alta densidad

HR: hazard ratio

HTA: hipertensión arterial

HVI: hipertrofia ventricular izquierda

IAM: infarto agudo de miocardio

IC: insuficiencia cardiaca

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva

IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

IMC: índice de masa corporal

IR: insuficiencia renal

IRCT: Insuficiencia renal crónica Terminal

K/DOQI : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

LDL: lipoproteínas de baja densidad

Lp: lipoproteína a

MA: microalbuminuria

mg/dl: miligramos/decilitro

ml/min: mililitros/minuto

mmol/l: milimoles/litro

mmHg: milímetros de mercurio

ND: nefropatía diabética

NFK: National Kidney Foundation

PA: presión arterial

PAS: presión arterial sistólica

PAD: presión arterial diastólica

PCR: proteína C reactiva

PTH: hormona paratiroidea

RCV: riesgo cardiovascular

RD: retinopatía diabética

RI: resistencia a la insulina

RR: riesgo relativo

SM: síndrome metabólico

SRAA: bloqueantes del sistema renina angiotensina aldosterona

TEUA: tasa de excreción urinaria de albúmina

TFG: tasa de filtración glomerular

TG: triglicéridos

TRS: tratamiento renal sustitutivo

BIBLIOGRAFIA

1. Eknoyan G, Jameir N, Barsoum R y cols. Thburden of Kidney disease: Improveing global outcomes. *Kidney Int* 2004; 66: 1310-1314.
2. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y y cols. Definition and classfication of chronic Kidney disease. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67:2089-2100
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Cardiovascular disease in chronic renal disease: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*: 32 (Suppl 3): S112-S119, 1998
4. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on logn-term dialysis. *N Engl J Med*: 339:799-805,1998.
5. Keane WF, Eknoyan G: Proteinuria, albuminuria risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 33: 1004-1010, 1999
6. K/DOQI clinical practice guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidnei Dis*: 41 (Suppl 3): S1-S89, 2003
7. Coresh J, Astor BC, Greence T, Eknoyan G, Levey A. Prevalence of chronic Kidney disease and decreased Kidney function in the adults US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am Kidney Dis* 2003;41(1):1-12
8. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic Kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 17: S2-S7, 2002
9. Rossert J, Fouqueray B, Jacques Boffa J. Anemia management and delay of chronic renal failure progression. *J Am Soc Nephrol* 14: S173-S177, 2003
10. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, y cols. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Amm Intern Med*: 139: 137-147, 2003.
11. Registros de la Sociedad Española de Nefrología <http://www.senefro.org/>.
12. Coresh J, Astor BC, Greence T, Eknoyan G, Levey A. Prevalence of chronic Kidney disease and decreased Kidney function in the adults US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am Kidney Dis* 2003;41(1):1-12.
13. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic Kidney disease in the United Status. *JAMA* 2007;298(17):2038-47
14. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ. Atkins Prevalence of Kidney damage in Australian adults: The AusDiab Kidney study. *J Am Soc Nephrol* 2003;l:14(7)2:S131-8
15. Hallan SI, Dahl K, Oien CM y cols. Screening strategies for chronic Kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006; 333: 1047-1050
16. Simal F, Martín JC, Bellido J, Arzúa D, MENA FJ, González I, et al. Prevalencia de la enfermedad renal crónica leve y moderada en población general. *Nefrología* 2004;24:329-37.

17. Francisco ALM, Otero A. Insuficiencia renal oculta: Estudio EPIRCE. *Nefrología* 2005;25(4):66-71
18. Otero A, Gayoso P, García F, de Francisco AL; on behalf of the EPIRCE study group Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Suppl* 2005;(99):S16-9
19. De Francisco ALM, de la Cruz JJ, Cases A, et al. Prevalencia e insuficiencia renal en centros de Atención Primaria de España. Estudio EROCAP. *Nefrología* 2007;27:300-12
20. Vara-González L, Martín E, Ureña T, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en hipertensos seguidos en los centros de salud de España y grado de control de su presión arterial (estudio DISEHTAE). *Aten Primaria* 2008;40(5):241-5
21. Hallan SI, Coresh J, Astor BC y cols. Internacional comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2275-2284.
22. American Diabetes Association. Diagnosis and classification de diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2006; 29 (suppl. 1): S43-S48.
23. Danaei G, Lawes CMM, Vander Hoorn S, et al. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet* 2006;368:1651-59.
24. Lawes CM, Parag V, Bennett DA, et al. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Diabetes Care* 2004;27:2836-42.
25. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 to 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 87:4-14.
26. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2-7 million participants. *Lancet* 2011 Jul 2; 378(9785):31-40.
27. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26 Suppl 1 (2003); pp:S5-S20.
28. Global Burden of Diabetes 1995-2025: Prevalence, Numerical Estimates and Projections (Impacto global de la Diabetes 1995-2025: Prevalencia, Estimaciones cuantitativas y Previsiones futuras).
29. Valdes S, Rojo-Martinez G, Soriguer F. Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population. *Med Clin (Barc)* 2007 Sep 15;129 (9);352-5.
30. *Gaceta sanitaria* 2006 Mar; 20 Suppl 1:15-24.
31. Cuñat A. Diabetes mellitus: epidemia silenciosa. *Semergen* 2001; 27:115. Vol 27 núm 03.
32. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Dia@bet.es Study. *Diabetologia*. 2011 Oct 11.
33. Carstensen B, Borch-Johnsen K. Register-based studies of diabetes. *Scand J Public Health* 2011 Jul; 39(7 Suppl):175-9.

34. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin* 2010;60:207-21
35. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic Kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305
36. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, Landefeld CS, Sen S, Mehta K, et al. Mortality risk stratification in chronic Kidney disease: One size for all ages? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:846-54
37. Pavkov ME, Knowler WC, Bennet PH, Looker HC, Krakoff K, Nelson RG. Increasing incidence of proteinuria and declining incidence of end-stage renal disease in diabetic Pima Indians. *Kidney Int* 2006;70:1840-7
38. International Society of Nephrology Commission for the Global Advancement of Nephrology Study Group 2004: Prevention of chronic Kidney and vascular disease: toward global health equitythe Bellagio 2004 Declaration. *Kidney Int* 2005; (Supl 98): S1-S6.
39. De Zeeuw D, Hillege HL, De Jong PE. The Kidney, a cardiovascular risk marker, and a new target for therapy. *Kidney Int* 2005; (Supl 98): S25.S29
40. Alcázar R, De Francisco AL. Acción estratégica de la SEN frente a la enfermedad renal. *Nefrología* 2006; 26:1-4
41. Marín R, Gorostidi M, Pobes A: Hipertensión arterial y enfermedad vascular renal: nefroangioesclerosis. *Nefrología* 22 (suppl): 36-45, 2002
42. Marín R, Gorostidi M. Nefroesclerosis. EN: Hernando L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Ejido J, Lamas S, eds. *Nefrología clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana: 221-232, 2003
43. Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J, Cheung CM, McElduff P, Gibson JM, et al. The unrecognized prevalence of chronic Kidney disease in diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:88-92.
44. Ruggenti P, Gambará V, Perna A, Bertani T, Remuzzi G. The nephropathy of non-insulin-dependent diabetes; predictors of outcomes relative to diverse patterns of renal injury. *J Am Soc Nephrol* 1998,9:2336-43
45. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al, for the HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-6
46. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91
47. Bloomgarden MD. Diabetic Nephropathy. *Diabetes care* 2005; 28:745-52
48. Mogensen CE. Microalbuminuria Predicts Clinical Proteinuria and Early Mortality in Maturity Onset Diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310:356-60
49. Viverti GC, Hill RD, Jarret RJ,Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical Nephropathy in Insulin-Dependent Diabetes. *Lancet* 1982; 47:1786-92
50. Mattock MB, Barnes DJ, Viberti JC, Keen H, Burt D, Hughes JM, Fitzgerald AP. Microalbuminuria and Coronary Heart Disease in NIDDM. *Diabetes* 1998: 47:1786-92

51. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on the Diagnosis of Coronary Heart Disease in People with Diabetes Care 1998; 21:1551-55
52. Bakris GL, Stein JH. Diabetes Nephropathy Disease a month 1993; 39573-612
53. American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes. Position statement. Diabetes Care 27: S79-S82, 2004
54. Ng WY, Lui KF, Thai AC: Evaluation of a rapid screening test for microalbuminuria with spot measurement of urine albumin-creatinine ratio. Ann Acad Med Singapore 29: 62-65, 2000
55. Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatía diabética en España. Sociedades españolas de Diabetes, Endocrinología-Nutrición, Medicina Familiar y Comunitaria, Nefrología 2002;22:521-30
56. Ritz E, Stefanski A: Diabetic nephropathy in type II diabetes. Am J Kidney Dis 27: 167-194, 1996
57. Borch-Johnsen K: Epidemiology of microangiopathy in type 1 diabetes mellitus. A review. Diabete- Metab 19: 133-137, 1993
58. Andersen AR, Sandahl Christiansen J, Andersen LK, Kreiner S, Deckert T (1983) Diabetic nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. Diabetología 25:496-501
59. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T (1985) The effect of proteinuria on relative mortality in the type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetología 28:590-596
60. S.M. Marshall. Diabetic nephropathy in type I diabetes: has the outlook improved since the 1980s? .Diabetología (2012) 55:2301-2306.
61. Harris MI, Klein R, Welbom TA, Knudman MW: Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yers before clinical diagnosis. Diabetes care 15: 815-819, 1992
62. Parving HH, Osterby R, Anderson PW, Hsueh WA. Diabetic nephropathy. In Brenner BM, Rector, eds. The Kidney, vol 2, 5th edn. Philadelphia: WB Saunders 1864-1892, 1996
63. Hillege HL, Jansen WMT, Bak AAA y cols: Microalbuminuria is comun also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and a independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. J Intern Med 249: 519-526, 2001
64. Christensen PK, Larsen S, Hom T, Olsen S, Parving HH: Causes of albuminuria in patients with type 2 diabetes without diabetic retinopathy. Kidney Int 58: 1719-1731, 2000
65. Ritz E. Nephropathy in Type 2 diabetes. J Intern Med 245: 111-126, 1999
66. Górriz JL, Sancho A, Pallardó LM, Amoedo ML, Martín M, Sanz P, y cols. Significado pronóstico de la dialysis programada en pacientes que inician tratamiento sustitutivo renal. Un studio multicéntrico español. Nefrología 22: 49-59, 2002
67. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, y cols. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn study. Kidney Int 62: 1.402-1.407, 2002

-
68. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL y cols. Kidney Disease as a Risk 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*: 108: 2.154-2169, 2003
 69. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean KMA, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation* 2002; 105:1202-1207
 70. Tracy RE, Strong JP, Newman WP III, Malcom GT, O'Leary MH, Gaziano MA. Renovascular pathologies of nephrosclerosis in relation to atherosclerosis at ages 25-54 years. *Kidney Int* 1996;49:564-70
 71. Locatelli F, Bommer J, London GM, Martín-Malo A, Wanner C, Yaqoob M, y cols. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 16: 459-468, 2001.
 72. Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure. *Am J Med Sci* 325: 209-213, 2003
 73. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl*: 63 (Suppl 85): S105-S110, 2003.
 74. Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J. The Prevalence of non-traditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 140: 9,17, 2004
 75. Tyralla K, Amann K, Morphology of the heart and arteries in renal failure. *Kidney Int Suppl*:63 (Suppl 84): S80-S83, 2003.
 76. Amann K, Tyralla K, Gross ML, Eifert T, Adamczak M, Ritz E. Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 60 (Suppl 1): S13-21, 2003.
 77. Safar ME, London GM, Plante GE. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension* 43: 163-168, 2004.
 78. London GM. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Suppl 1): 29-36, 2002.
 79. Campistol JM. Uremic myopathy. *Kidney Int* 63: 1.901-1.913, 2002.
 80. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial* 16: 85-94, 2003
 81. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;291(19):2560-72
 82. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, et al. HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria; results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003;42(5):936-42

83. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(2):218-25
84. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Levy D, Fox CS. Chronic Kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2008;102:47-53
85. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Eng J Med* 2004;351:1296-305
86. Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cardiovascular risk factor profiles and Kidney function stage in the US general population: the NHANES III study. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1270-7
87. Buckalew VM, Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:811-21
88. Portaluppi F, Montanari L, Massani M, Di Chiara V, Cappana M. Loss of nocturnal decline of blood pressure in hypertension due to chronic renal failure. *Am J Hypertens* 1991; 4 (1 Pt 1): 20-6
89. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and non-traditional risk factors predict coronary heart disease in chronic Kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 529-538
90. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C y cols. Cardiovascular mortality risk in chronic Kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA*.2005; 293: 1737-1745
91. Weiner DE, Tighiouart H, Levey AS, Elsayed E, Griffith JL, Salem DN, Sarnak MJ. Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic Kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 960-6
92. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, y cols. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 2170-9
93. Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Philips RA y cols. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48: 739-51.
94. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WI, Shahinfar S y cols. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulations* 2004; 110:921-7
95. Ibsen H, Olsen MH, WachtellK, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE y cols. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45:198-202
96. Alcázar R, De Francisco AL. Acción estratégica de la SEN frente a la enfermedad renal. *Nefrología* 2006;26:1-4

-
97. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-2158
 98. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic Kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (Supl. 1): S1-290
 99. Chobanian A, Bakris GL, Black HR, Cushman W, Green LA, Izzo JL y cols. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560-72
 100. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R y cols. Preserving renal function in a adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000: 36: 646-61
 101. Peralta CA, Hicks LS, Chertow GM y cols. Control of hypertension in adults with chronic Kidney disease in the US. *Hypertension* 2005; 45: 1119-24
 102. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Zoccali C, Castellino P, Donadio C y cols. Global approach to cardiovascular risk in chronic Kidney disease reality and opportunities for intervention. *Kidney Int* 2006; 69:538-45
 103. Brotons C, Royo-Bordonaba MA, Álvarez –Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al. Adaptación de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. *Nefrología* 24: 312-328, 2004.
 104. Morales E, Valero MA, León M, Hernández E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:319-27
 105. Pechter U, Maarros J, Mesikepp S, Veraksits A, Ots M. Regular lowintensity aquatic exercise improves cardio-respiratory functional capacity and reduces proteinuria in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:645-5
 106. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S for the HOPE Investigators. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Int Med* 2001; 134: 629-36
 107. Solomon SD, Rice MM, Jablonski KA, José P, Domanski M, Sabatine M y cols. Renal function and effectiveness of angiotensina-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of E vents with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation* 2006; 114:26-31
 108. Orth SR. Smoking and the Kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1633-72
 109. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and non-traditional risk factors predict coronary heart disease in chronic Kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:529-538
 110. Chauhirun T, Weeson DE. Cigarette smoking predicts faster progression of type 2 established diabetic nephropathy despite ACE inhibition. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 376-82

-
111. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Stopping smoking slows accelerated progression of renal failure in primary renal disease. *J Nephrol* 2002; 15: 270-4
112. Cheung AK, Sarnak MJ, Yang D, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV y cols. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 58: 353-62, 2000.
113. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney Int* 66: 441-7, 2004
114. Kasiske BL, Klinger D: Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 11: 753-759, 2000
115. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG: Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 347: 305-313, 2002
116. Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, Liu J, da Silva AA, Kuo JJ, y cols. Is obesity a major cause of chronic kidney disease. *Adv Renal Replac Ther* 11: 41-54, 2004
117. Schmidt AM, Yan SD, Wautier J-L, Stem D. Activation of receptor by advanced glycation end products; A mechanism of chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Cir Res* 1999; 84:489-497
118. Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, Halter H, Morath C, Ritz E, et al. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1091-1098
119. Kenchala S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG: Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:305-313
120. Luk AOY, So WY, Ma RW, Kong APS, No VSW, Yi LWY, et al. Metabolic syndrome predicts new onset of chronic kidney disease in 5,829 patients with type 2 diabetes. *Diab Care* 2008;31(12):2357-61
121. Kwan BCH, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein Metabolism and Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1256-1261
122. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, et al. HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria; results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003;42(5):936-42
123. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(2):218-25
124. Munter P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Kidney Int* 2000; 58: 293-301
125. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011.
126. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107:363-369

-
127. Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J. The prevalence of non-traditional risk factors of coronary heart disease in patients with chronic Kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 140:9-17
128. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004; 50:3-32
129. Mezzano D, Pais EO, Aranda E, Panes O, Downey P, Ortiz M. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int* 2001; 60: 1844-1850
130. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kid Dis*; 32 (S3), 112-119, 1998.
131. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, et al. Elevation of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003; 107: 87-92
132. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and non-traditional risk factors predict coronary heart disease in chronic Kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:529-538
133. Cannata JB, Díaz López JB. Alteraciones hematológicas en la insuficiencia renal crónica. In Llach F, Valderrábano F, Ed *Insuficiencia renal crónica*. Madrid: Norma 1997; 423-447
134. Al-Ahmed A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, et al. Reduced Kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 (4): 955-962
135. Hanna Abboud, William L, Henrich et al. Stage IV. Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2010;362:56-65
136. Block GA, Raggi P, Bellesi A y cols. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007
137. Goodman WG, London, Amann K y cols. Vascular calcification in chronic Kidney disease. *Am J Kidney disease* 2004; 43: 572-579
138. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic Kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: S1-201
139. Phelan PJ, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon PJ. The importance of serum albumin and phosphorus as predictors of mortality in ESRD patients. *Ren Fail* 2008;30(4):423-9.
140. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, y cols. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289: 2.560-2.572, 2003.
141. Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 21: 1.011-1.053, 2003

-
142. Comentarios a las guías de práctica clínica sobre manejo de las dislipemias de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis 2011. Un informe del Grupo de Trabajo del Comité de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(12):1090-1095
143. Culeton BF, Larson MG, Evans JC, Wilson PWF, Barrett BJ, Parfrey PS, y cols. Prevalence and correlates of serum creatinina levels. The Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 159:1785-1790, 1999.
144. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA: Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int* 61: 1486-1494, 2002
145. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK: Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States, *J Am Soc Nephrol* 13: 745-753, 2002.
146. Henry RMA, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, y cols. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn study. *Kidney Int* 62: 1402-1407, 2002
147. Abramson JL, Jurkowitz CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W: Chronic Kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int* 64: 610-615, 2003
148. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF, y cols. For the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Risk factors for 5-year mortality in older adults. The cardiovascular Health Study. *JAMA* 279: 585-592, 1998
149. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL y cols. Level of Kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 63: 1121-1129, 2003
150. Fried LP, Shlipak MG, Crump C, Bleyer AJ, Gottdiener JS, Kronmal RA, y cols. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 41: 1364-1372, 2003
151. Shlipak MG, Fried LP, Stehman-Breen C, Siscovick D, Newman AB: Chronic renal insufficiency and cardiovascular events in the elderly; findings from the Cardiovascular Health Study. *Am J Geriatr Cardiol* 13: 81-90, 2004
152. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic Kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 164: 659-663, 2004
153. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, y cols. Prognostic value of serum creatinina and effect of treatment of hypertension on renal function: results from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Hypertension* 13(5 Suppl):180-93, 1989
154. Flack J, Neaton J, Daniels B, Esusnge P: Ethnicity and renal disease: lessons from the Multiple Risk Factor Intervention Trial and the Treatment of Mild Hypertension Study. *Am J Kidney Dis* 21(4 Suppl 1): 31-40, 1993.

-
155. Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P: High-normal serum creatinine concentrations is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. *Arch Intern Med* 161: 886-891, 2001
156. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, y cols. For the HOT study group: Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351: 1755-1762, 1998
157. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, y cols. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 19: 1149-1160, 2001
158. Ruilope KM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H y cols. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 12: 218-225, 2001
159. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older person with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 265: 3255-3264, 1991
160. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabadzisz GG, Birkenhager WH, y cols. For the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators: Randomised doubleblind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 350: 757-764, 1997.
161. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L, for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group: Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Arch Intern Med* 160:211-220, 2000
162. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 134: 629-636, 2001
163. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 310: 356-360, 1984.
164. Gall MA, Rossing P, Skott P, Damsbo P, Vaag A, Bech K, Dejgaard A, Lauritzen M, Lauritzen E, Hougaard P, Beck-Nielsen H, Parving HH: Prevalence of micro and microalbuminuria arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 34: 655-661, 1991.
165. Klein R, Klein BEK, Moss SE: Prevalence of microalbuminuria in older-onset diabetes. *Diabetes Care* 16: 1.325-1.329, 1.993.
166. Olivarius N, Andreasen AH, Keiding N, Mogensen CE: Epidemiology of renal involvement in newly-diagnosed middle aged and elderly diabetic patients: cross-sectional data from the population based study "Diabetes care in general practice", Denmark. *Diabetologia* 36: 1.007-1.016, 1993.
167. Parving H, Gall M, Nielsen F: Dyslipidaemia and cardiovascular disease in non insulin dependent diabetic patients with and without diabetic nephropathy. *J Intern Med* 1994, 236 (S.736): 89-94.

-
168. Savage S, Estacio R, Jeffers B, Schrier R: Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes Care* 19:1.243-1.248, 1996
169. Bruno G, Cavallo-Perin P, Barger G: Prevalence and risk factors for micro and macroalbuminuria in an Italian population based cohort of NIDDM subjects. *Diabetes Care* 19:43-47, 1996.
170. Poinier Zuny SJ. New Mexico: Preserving the Diabetic Kidney. *The Am J of Family Practice* 1998; 46: 21-7.
171. Hillege, HL, Fidler, V, Diercks, GF, VAN Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, y cols. for the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 106: 1.777-1.782, 2002.
172. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancina G, Rosenthal T, y cols. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 356: 366-372, 2000.
173. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Proteinuria: an underappreciated risk factor in cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 4:458-462, 2002
174. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, y cols. for the LIFE study group: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359: 995-1.003, 2002
175. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, y cols. for the LIFE study group: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359: 1.004-1.010, 2002.
176. Wachtell K, Ibsen H, Oslen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, y cols. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE Study. *Ann Intern Med* 139:901-906, 2003.
177. Gerstein HC, Mann JFF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, y cols. for the HOPE study Investigators: Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 286: 421-426, 2001
178. Vogt I, Navis G, de Zeeuw D. Renoprotection: A matter of blood pressure reduction or agent-characteristics. *J Am Soc Nephrol* 13; S202-S207, 2002
179. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy: The Collaborative Study Group. *N Eng J Med* 329:1456-62, 1993
180. Lebovitz HE, Wiegman TB, Cnaan A, Shahinfar S, Sica DA, Broadstone V, y cols. Renal protective effect of enalapril in hypertensive NIDDM: Role of baseline albuminuria. *Kidney Int* 45 (Suppl): S150-S155; 194

181. Laffel LMB, Mc Gill J, Gans D. The beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am J Med* 99:497-503; 1995.
182. Radiv M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin dependent diabetes mellitus: A 7 year follow-up study. *Arch Intern Med* 156: 286-289; 1996
183. Zucchelli P, Zuccala A, Borghi M, Fusaroli M, Sasdelli M, Stallone C, y cols. Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 42: 452-458, 1992
184. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B, Esper NE, Fournier A, Godin M, y cols: Randomised controlled trial of enalapril and b blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ* 309: 833-837, 1994
185. Marín R, Ruilope LM, Aljama P, Aranda P, Segura J, Díez J, on behalf of the investigators of the ESPIRAL study: A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertension* 19:1871-1876, 2001
186. Himmelmann A, Hansson L, Hansson BG, Hedstrand H, Skogstrom K, Ohvrik J, y cols. ACE inhibition preserves renal function better than beta-blockade in the treatment of essential hypertension. *Blood press* 4:85-90, 1995
187. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Montolese M y cols. And the Angiotensin-converting-enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency study group: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 334: 939-945, 1996
188. The GISEN group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia): Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 349: 1857-1863, 1997
189. Ihle BU, Whitworth JA, Shahinfar S, Cnssn A, Kincaid-Smith PS, Becker GJ: Angiotensin-converting enzyme inhibition in nondiabetic progressive renal insufficiency: a controlled double-blind trial. *Am J Kidney Dis* 27: 489-495, 1996
190. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 870-8, 2001
191. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB y cols. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851-860, 2001
192. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH y cols. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345 (12): 861-9, 2001
193. Viberti G, Wheeldon NM; for the MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL) Study Investigators: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. A blood pressure-independent effect *Circulation* 106: 672-678, 2002

-
194. Barnett AH, Bain SC, Bouter Pet al. for the Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensinreceptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-61
195. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J et al. ROADMAP Trial Investigators. Preemptive olmesartan for delay or prevention of microalbuminuria in diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364:907-17
196. Enyu Imai, Sadayoshi Ito, Masakazu Haneda, Juliana C N Chan and Hirofumi Makino, for the ORIENT Investigators. Hypertension Research (2006) 29, 703-709
197. Ruggenti P, Fassi A, I Lieva AP et al. for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351:1941-51
198. Lino Y, Hayashi M, Kawamura T, Shiigai T, Tomino Y, Yamada K, y cols. Japanes Losartan Theraphy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study Investigators. Interim evidence of the renoprotective effect of the angiotensina II receptor antagonist Losartan versus the calcium channel blockers amlodipine in patients with chronic Kidney disease and hypertension: a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study. *Clin Exp Nephrol* 7:221-230; 2003
199. Jacobsen P, Andersen S, Jensen BR, Parving HH, Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14:992-999
200. Telmisartan , ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. The ONTARGET Investigators. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-59.
201. World Health organization Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. (Tech Rep. Ser; nº 727). Ginebra, World Health Org; 1985.
202. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145 (4): 247-54.
203. Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15:610-6.
204. Levay 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):604-12
205. Esmatjes E, Goicolea I, Cachol L et al: Nefropatía en la diabetes mellitus tipo II: Prevalencia en España. *Av.Diabetol* 1997, 13:29-35
206. Zorrilla B, Cantero JL, Bueno R. et al: Prevalencia de afectación renal en la población con diabetes mellitus tipo II en la Comunidad de Madrid. *Av. Diabetol*, 1998; 14:103-112
207. Lee K, Park J, Kim S et al: Prevalence and associated features of albuminuria in Koreans with NIDDM. *Diabetes Care* 18: 793-799, 1995

-
208. Cirillo M, Senigalliesi L, Laurenzi M: Microalbuminuria in non-diabetic adults. Relation of blood pressure, body mass index plasma cholesterol levels and smoking. The Gubbio Population Study. *Arch Intern Med* 1.998; 158:1.933-1.939.
209. Standl E, Stiegler H: Microalbuminuria in a random cohort of recently diagnosed type 2 diabetic patients living in the Greater Munich Area. *Diabetologia* 1.993, 36: 1.017-1.020.
210. Dasmahapatra A, Bale A, Raghuvanshi M et al: Incipient and overt diabetic nephropathy in African Americans with NIDDM. *Diabetes Care* 17, 297-303, 1.994
211. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE: The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000; 160:1093-100.
212. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Prognostic value of urinary albumin excretion rate and other risk factors in elderly diabetic patients and non diabetic control subjects surviving the first 5 years after assessment. *Diabetologia* 1993;36:1030-6
213. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JK, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all cause mortality, especially among hypertensive subjects: five year follow up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1999;19:617-24.
214. Casiglia E, Zanette G, Mazza A, Donadon v, Donada C, Pizziol A, et al. Cardiovascular mortality in non insulin dependent diabetes mellitus. A controlled study among 683 diabetics and 683 age and sex matched normal subjects. *Eur J Epidemiol* 2000;16:677-84
215. De Grauw WJ, van de Lsdonk EH, van Gerwen WH, Verstappen M, van de Hoogen HJ, Willems JL, et al. Microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus from general practice: course and predictive value. *Diabet Med* 2001;18:139-43
216. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non insulin dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157:1413-8.
217. Macleod JM, Lutatle J, Marshall SM. Albumin excretion and vascular deaths in NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:610-6
218. Relimpio F, Pumar A, Losada F, Molina J, Maynar A, et al. Urinary albumin excretion rate and cardiovascular disease in Spaniard type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;36:127-34
219. Jager A, Kostense PJ, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CDA. Microalbuminuria is strongly associated with NIDDM and hypertension, but not with the insulin resistance syndrome: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1998;41:694-700.
220. Mattock MB, Barnes DJ, Viberti G, Keen H, Burt D, Hughes JM, et al. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM. *Diabetes* 1998;47:1786-92.
221. Hans L.Hillege, Vaclav Fidler, Gilles F.H. Diercks, Wife H et al.; for the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary Albumin Excretion Predicts Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality in General Population. *Circulation*, 2002;106:1777-1782.

-
222. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 1990;300:297-300
223. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Serum creatinina concentration and risk of cardiovascular disease: a possible marker for increased risk of stroke. *Stroke* 1997;28:557-63.
224. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214-9.
225. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218-25.
226. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-36
227. Langford HG, Stamler J, Wassertheil-Smoller S, Prineas RJ. All-cause mortality in the Hypertension Detection and Follow-up Program: findings for the whole cohort and for persons with less severe hypertension, with and without other traits related to risk of mortality. *Pro Cardiovas Dis* 1986;29:Suppl 1:29-54
228. Drey N, Roderick p, Mullee M, Rogerson M. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:677-84.
229. Alan S. Go, M.D., Glenn M. Chertow, M.D., M.P.H., Dongjie Fan, M.S.P.H., Charles E. McCulloch, Ph.D., and Chi-yuan Hsu, M.D. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305
230. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, Landefeld CS et al. Mortality Risk Stratification on Chronic Kidney in Chronic Kidney Disease: One Size for All Ages?. *J Am Soc Nephrol* 17:846-853, 2006
231. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, et al. Age Affects Outcomes in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 18:2758-2765, 2007
232. Heras M, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Guerrero M.T, Molina A et al. Ancianos con enfermedad renal crónica: ¿qué ocurre a los cinco años de seguimiento?. *Nefrología* 2010;32(3):300-5
233. Wing Yee So, Alice P.S.Kong, Ronald C.W.Ma, Risa Ozaki, Check Chum Szeto. Glomerular Filtration Rate, Cardiorenal End Points, and All-Cause Mortality in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 29:2046-2052, 2006.
234. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. Albuminuria and Kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1813-1821.
235. De Boer IH, Katz R, Cao JJ, et al. Cystatin C, albuminuria, and mortality among older adults with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1833-1838
236. Per-Henrik Groop, Merlin C. Thomas, John L. Moran, Johan Waden, Lena M. Thorn. The Presence and Severity of Chronic Kidney Disease Predicts All-Cause Mortality in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 58: 1651-1658, 2009

-
237. Mark J. Sarnad, Andrew S. Levey, Anton C. Schoolwerth, Josef Coresh, Bruce Culleton. 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.
238. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285-1295
239. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671-678.
240. Ronald M.A. Henry, Piet J. Kostense, Griet Bos, Jacqueline M. Dekker, Giel Nijpels et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney International*, Vol 62(2002), pp. 1402-1407.
241. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC et al. Chronic Kidney Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Pooled Analysis of Community-Based Studies. *J Am Soc Nephrol* 15: 1307-1315, 2004.
242. Astor BC, Hallan SI, Miller III ER, Yeung E and Coresh J. Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in the US Population. *Am J Epidemiol* 2008;167:1226-1234
243. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1069-77.
244. Hemmelgarn B, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al. Relation between Kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303(5):423-9
245. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, for the Alberta Kidney Disease Network. Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med* 2011; 154:12-21.
246. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073-81
247. Clase CM, Gao P, Tobe SW, McQueen MJ, Grosshenning A, Teo KK, Yusuf S, Mann JFE, on behalf of the ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Estimated Glomerular Filtration Rate and Albuminuria as Predictors of Outcomes in Patients With High Cardiovascular Risk A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2011; 154:310-318
248. Barkoudah E, Skali H, Uno H, Solomon SD and Pfeffer MA. Mortality Rates in Trials of Subjects With 2 Diabetes. *J Am Heart Assoc* 2012, 1:8-15
249. Drury PL, Ting R, Zannino D et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors of cardiovascular events and death in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2011; 54:32-43.