

**Universidad de Ciencias Médicas de la Habana**  
Instituto Nacional de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López"



# **Factores pronósticos de enfermedad renal crónica en consulta externa. INEF. 2012-2015**

*Tesis presentada en opción al título de especialista de primer grado en Nefrología*

**Autora:**

**Dra. Andrea Verónica Carranza Zambrano**

**Tutor:**

Dr. C. M. Jorge F. Pérez-Oliva Díaz.  
Máster en Epidemiología.  
Especialista 1ro y 2do grados en Nefrología.  
Profesor Titular. Investigador Auxiliar.

**Asesor:**

Prof. Aux. Dr. Maicel Eugenio Monzón Pérez, M Sc.  
Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos  
Especialista de primer grado de Bioestadística

**LA HABANA, 2016**

## Resumen

**Introducción:** La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema frecuente de salud, cuya evolución natural es la progresión hacia etapas avanzadas y necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal.

**Objetivo:** Identificar la progresión de la enfermedad renal crónica y los factores relacionados con ello.

**Método:** Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo con 159 pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica atendidos en la consulta externa del INEF. Los pacientes fueron analizados retrospectivamente durante un periodo de tres años estimando el filtrado glomerular anual a través de la fórmula predictiva CKD-EPI. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, color de piel, índice de masa corporal, filtrado glomerular, causa de la ERC, antecedentes patológicos personales, tratamiento farmacológico, evolución de la función renal, complicaciones cardiovasculares, proteinuria anual, progresión a diálisis y muerte.

**Resultados:** No se observó diferencias en la distribución de género (*hombres* 50,9% vs. *mujeres* 49,1%). La media de edad fue de 57,2 años (DE 17,0 años). El índice de masa corporal promedio fue de 25,5 Kg/m<sup>2</sup> (5,17 Kg/m<sup>2</sup>). La causa más frecuente de la ERC fue la diabetes mellitus (27,1%), seguido por la hipertensión arterial (20,56%) y el trasplante renal (15,89%). Se encontró que el 50,3% de los pacientes tuvo progresión de la ERC. El estadio inicial de la ERC ( $p < 0,001$ ), el sexo femenino ( $p = 0,002$ ) y la historia de cardiopatía ( $p = 0,014$ ) se relacionó con un mayor estadio de la ERC al final del seguimiento. La diabetes mellitus tipo 1 (OR 3,81; 95% IC 1,06 – 12,2;  $p = 0,042$ ) y el uso de  $\geq 2$  fármacos anti-hipertensivos (OR 0,33; 95% IC 0,09 – 0,99;  $p = 0,047$ ) se relacionaron con la progresión hacia el estadio cinco. En el análisis multivariado de regresión logística el sexo masculino ( $p = 0,029$ ) fue un factor de riesgo independiente de necesidad de diálisis, mientras que la ausencia de proteinuria inicial fue un factor de protección ( $p = 0,020$ ).

**Conclusiones:** La Enfermedad Renal Crónica tiene una alta incidencia en la población. El control de los factores que se asocian con esta situación puede contribuir a disminuir su riesgo.

**Palabras claves:** Enfermedad renal crónica, progresión, diálisis, hipertensión arterial, diabetes mellitus.

## **DEDICATORIA**

Dedico esta tesis a los residentes de Nefrología que están en formación, para que mantengan el espíritu de sabiduría, de avidez de conocimientos, y hagan de esta especialidad joven, una herramienta útil con nuevos avances que mejoren la calidad de vida y el bienestar de los pacientes.

A los profesores del INEF, para que continúen con la vocación de enseñanza y puedan ser los portadores de sapiencias necesarias para el surgimiento de esta especialidad.

## AGRADECIMIENTOS

Todo sacrificio tiene su recompensa, y este trabajo es parte de esa meta alcanzada con esfuerzo y esmero.

Nada de esto fuera posible si en mi vida no existiesen personas que hacen que mis objetivos y propósitos tengan sentido, personas que me llenan el alma y me impulsan a seguir día a día, a ustedes; mi familia; mi agradecimiento eterno y espiritual, sin su apoyo incondicional no habría motivos. Este sacrificio también es de ustedes, a los que durante más de tres años no les quedo más opción que postergar mi presencia en la mesa de nuestro hogar con un solo plan; mi superación; para ustedes; con amor.

Agradezco a mi tutor, Dr. Jorge F. Pérez-Oliva Díaz, quién me ha guiado y apoyado a lo largo de la especialidad, transmitiéndome sus conocimientos, experiencias, y amor por la Nefrología.

Por último, agradezco a Fausto Giler, mi apoyo moral, sentimental, incondicional, con tu forma de ser, tu paciencia y tu amor hiciste este, un tiempo de júbilo y felicidad.

## Índice

Introducción	1
Objetivos	9
Capítulo I. Marco teórico	10
Capítulo II. Material y Método. .	21
II.1 Contexto y clasificación de la investigación.	21
II.2 Universo y muestra.	22
II.3 Operacionalización de variables.	22
II.4 Ética.	23
II.5 Técnicas y procedimientos.	23
Capítulo III. Resultados y discusión	25
Conclusiones	47
Recomendaciones	48
Referencias bibliográficas	49
Anexos	73

## Introducción

### Problema de investigación

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un problema mayor de salud pública y está asociado con una elevada morbilidad y mortalidad (1,2). Múltiples factores de riesgo como la diabetes, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y el hábito de fumar juegan un rol importante en la progresión de la ERC (3). En el Reino Unido existen 15,4 millones de personas con ERC; en Estados Unidos se reportaron 339 casos nuevos de ERC Terminal (ERCT) por millón de habitantes en el año 2004 (4). Países como Israel, Korea, Hong Kong, Taiwan, Filipinas, Japón, Estados Unidos y Nueva Zelanda tienen una incidencia de ERCT del 40-50% (5).

También se deben considerar los costos de salud asociados con la ERC. Por ejemplo, se han reportado costos de diálisis de hasta 66 650 USD por año (6). Un mejor entendimiento de las implicaciones de la ERC podrá ayudar en su prevención, posibilitando una mayor generación de conciencia al respecto y cambios en el estilo de vida de las personas.

La diabetes mellitus es una de las enfermedades más prevalentes en todo el mundo; en la actualidad ha adquirido, junto a la obesidad, carácter epidémico (5,7). Debido a ello, la nefropatía diabética es una de las causas más frecuentes de ERC en muchos países. En tal sentido, la diabetes mellitus fue la primera causa de ERCT en alrededor del 60% de los pacientes con ERC en Malasia, México y Singapore (8). La incidencia de ERCT debido a diabetes también se

incrementa con la edad. En el 2011 la incidencia de ERCT por diabetes en Estados Unidos fue de 44, 266 y 584 casos por millón de habitantes de 20-44, 45-64 y 65-74 años de edad, respectivamente (8). Probablemente, la razón de esta alta incidencia de ERCT asociada a la diabetes sea el incremento de la prevalencia de la diabetes y el envejecimiento poblacional.

En Cuba el panorama no es muy diferente, se ha reportado una prevalencia de ERC en pacientes mayores de 60 ingresados en sala de geriatría hasta del 98,8% (9). Además, desde el año 2000 hasta el 2009, el uso de los métodos dialíticos se han incrementado en un 214% (10), lo que demuestra una mayor diversificación de estos métodos terapéuticos en los pacientes con ERC, así como también una detección precoz de la ERCT.

Es reconocida la importancia de la remisión precoz al nefrólogo para mejorar el pronóstico de estos pacientes y prepararlos para las terapias de reemplazo renal, ya que el envío tardío se puede relacionar con una mayor mortalidad y hospitalización.

A pesar de estas cifras alarmantes, algunos aspectos de los pacientes con ERC no se han estudiado suficientemente, como la evolución a lo largo plazo, las características de los enfermos que progresan y los factores relacionados con la progresión.



## Antecedentes y situación actual del problema

En la actualidad, la ERC se considera por la presencia de marcadores en imágenes o en orina compatibles con daño renal, o la disminución del FGe, lo cual se confirma en dos o más ocasiones en al menos tres meses, con repercusión para la salud (11). Según las recomendaciones más recientes de las guías clínicas del "Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group", la magnitud estimada del filtrado glomerular se debe calcular usando la creatinina sérica y con la ecuación de la colaboración epidemiológica de la enfermedad renal crónica (CKD-EPI, por sus siglas en inglés) (12). Igualmente, la valoración de la proteinuria se debe determinar preferentemente por la razón albúmina/ creatinina urinaria o por la cuantificación de las concentraciones de albúmina en la orina (12).

Basado en estas determinaciones, los pacientes con ERC se categorizan en cinco niveles de filtrado glomerular y tres niveles de proteinuria (12), lo que permite no solo establecer un sistema de gradación de la severidad del trastorno, sino también posibilitar la estratificación pronóstica y el sitio de atención médica.

Un elemento importante en la evaluación de un paciente con ERC es el estado evolutivo de la enfermedad, o sea, si se mantiene estable, si mejora o existe progresión. Según las recientes guías de la KDIGO, se considera progresión de la ERC si se aprecia aumento en la categoría de severidad del trastorno o si la TFGe desciende  $\geq 25\%$  respecto al nivel basal (13). Una

progresión rápida se define como un descenso sostenido en la TFG e mayor que 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por año (13).

Se ha precisado, que no solo es importante determinar la progresión o no de la ERC, sino que se deben evaluar los posibles factores de riesgo a fin de minimizar sus efectos y frenar la progresión de la enfermedad. Los principales factores de riesgo reconocidos de progresión de la ERC son la proteinuria, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la enfermedad cardiovascular, el tabaquismo, la obesidad, la raza negra o asiática, el tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroideos y la enfermedad obstructiva del tracto urinario (14-16).

Es bien conocido que los pacientes con ERC tienen un alto riesgo de enfermedad cardiovascular (17); sin embargo, se ha visto que el riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular en estos pacientes no sólo puede ser explicado por la presencia de los factores de riesgo tradicionales como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, existiendo en la ERC factores que multiplican dicho riesgo, tales como la aterosclerosis acelerada secundaria a la micro inflamación crónica, las manifestaciones bioquímicas y hormonales de la enfermedad renal ósea, el incremento de los niveles de homocisteína y de estrés oxidativo, la anemia, etc.

Se ha observado que la afectación de la función renal puede incrementar de dos a cuatro veces el riesgo de enfermedad cardiovascular (18). Varios estudios

han demostrado que bajas tasas de filtrado glomerular estimado (TFGe) y el incremento de la albuminuria se asocian con una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular. La mortalidad cardiovascular en pacientes con etapa 3 de la ERC es dos veces mayor y es cuatro veces mayor cuando la ERC alcanza la etapa 4, comparado con individuos con función renal normal (19,20).

El riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva, fibrilación atrial, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria y enfermedad arterial periférica se incrementa al doble en enfermos con filtrado glomerular estimado inferior a  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (17). En recientes meta-análisis se ha demostrado que la afectación de la función renal se puede considerar como un factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad cardiovascular (21,22).

Se ha establecido la necesidad apremiante de establecer fórmulas predictivas de la progresión del daño renal a etapas más avanzadas incluyendo el posible inicio en diálisis. Existen en la misma clasificación de la ERC elementos que tratan de evaluar el riesgo de progresión en función de la magnitud del daño renal y de la albuminuria-proteinuria, así como calculadores para conocer el daño renal.

Las dos fórmulas matemáticas de cálculo de la TFGe más empleadas internacionalmente muestran limitaciones, por lo cual en edades o pesos extremos, amputaciones, etc., no son útiles. La ecuación de Cockcroft-Gault sólo considera el peso y la edad; por lo que no debería usarse (23), sin dejar de

reconocer que puede ser práctica en caso de no tener disponibles calculadores automáticos disponibles a través de conexiones inalámbricas a Internet o aplicaciones móviles. La MDRD requiere métodos de estandarización de la creatinina y al ser comparada con la CKD-EPI, demuestra menos valor pronóstico para determinar la llegada a diálisis o los eventos cardiovasculares (24), que al fin y al cabo son la causa principal de la morbilidad y mortalidad de los pacientes portadores de ERC en cualquier etapa evolutiva.

Se insiste en que cada país debe tener sus propias formulas predictivas nacionales ajustadas a su población para el cálculo de la TFGe. Son pocos los países del mundo que han emprendido ésta tarea, para ello se requiere tener un gran número de pacientes estudiados, tanto de población sana como con ERC en las diferentes etapas de daño renal conocidas y establecidas.

El INEF, en su laboratorio de estudio metabólico y fisiopatología renal, con más de 40 años de experiencia y una base de datos de pacientes con litiasis renal y diferentes grados de ERC, en 1989 desarrolla la primera fórmula predictiva nacional de cálculo de la TFG, conocida como Mañalich I, elaborada por Fraxeda y el Dr. Reyes. En el 2004, en colaboración con el Instituto de Investigaciones Renales de Italia, uno de los líderes de la Nefrología mundial, el Dr. Remuz y su departamento de estadística epidemiológica, introducen todos los pacientes de la base de datos y se obtiene la fórmula para estimar la TFG para la población cubana, llamada Mañalich II. El contar para nuestra población con una ecuación

de estimación de la TFG posibilita realizar predicciones más precisas y con un menor margen de error.

### **Preguntas de investigación**

El problema de investigación del siguiente trabajo queda formalizado a través de las siguientes interrogantes:

¿Qué características clínicas y demográficas distinguen a los pacientes con ERC atendidos en consulta externa?

¿Cuáles es el ritmo de progresión de la ERC en los pacientes afectados?

¿Cuáles son los factores pronósticos que incrementan el riesgo de llegada a las etapas más avanzadas de la ERC?

### **Justificación del estudio**

El incremento de la población con ERC en el mundo y en Cuba se asocia con una mayor tasa de progresión de la enfermedad, necesidad de terapia de remplazo renal y afectación de la calidad de vida, lo que tiene una gran repercusión en el orden familiar y social. Ello hace imprescindible la realización de estudios que determinen cuáles son las características de esta población e identifiquen los factores pronósticos, lo que permite ejecutar planes de prevención y así minimizar las consecuencias negativas de la progresión de la ERC.

En el orden científico es necesario conocer la tasa de progresión de la ERC, para luego identificar los factores pronósticos más importantes. Este conocimiento es indispensable para establecer indicadores fiables de evaluación de estos pacientes y poder realizar posteriormente las acciones de salud adecuadas.

La determinación de los factores pronóstico de progresión de la ERC posibilita enfocar aspectos biológicos y sociales distintivos, factores que permiten reducir el riesgo de complicaciones, crear planes de atención, incluso en el propio hogar, así como ejecutar otras medidas encaminadas a brindar acciones terapéuticas a los pacientes que requieran hospitalización y tratamiento dialítico, elevándose de esta forma la calidad de vida y bienestar de este grupo de personas.

La progresión de la ERC también tiene importantes implicaciones sociales y económicas, ya que la mayoría de estos pacientes, en especial los que requieren terapia de remplazo renal, requieren una atención médica especializada y el uso de equipos médicos caros. Por otra parte, en estos pacientes se afecta la dinámica familiar, con consecuencias psíquicas y económicas que pueden ser graves.

## **Objetivos**

1- Describir las características clínico demográficas de la población objeto de estudio. (T1 a la T3)

2- Identificar la progresión de la ERC en los pacientes y etapas evolutivas según variables seleccionadas (T4 a la T6).

3- Estimar los factores pronósticos que incrementan el riesgo de llegada a estadio ERC 5, diálisis y pérdida de la función renal. (T7 y T8).

## Capítulo I. Marco teórico

La supresión de la causa de la progresión de la ERC, tales como el control de hipertensión arterial y el uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, ha reducido la velocidad del deterioro de la función renal; sin embargo, con el pasar del tiempo la progresión hacia la ERCT es inevitable.

Descubrimientos recientes sobre los mecanismos vinculados con la progresión de la ERC ha abierto la puerta para un mejor entendimiento de la fisiopatología de esta progresión y el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento. El rol de la quimiocinas en el reclutamiento de las células inflamatorias dentro de los riñones en una variedad de enfermedades ha ofrecido alternativas promisorias de modalidades terapéuticas (25,26). Los estudios hechos con el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) y el factor Klotho y sus roles en el control renal del fosfato, así como sus propiedades anti-envejecimiento renal (27), han revelado un dato apreciable relacionado con sus acciones en la calcificación vascular (28), la hipertrofia cardíaca (29), la transformación de las células mesenquimales y epiteliales tubulares renales (30) y de el incremento de la fibrosis intersticial (31).

Las últimas décadas también han sido testigo del rol del intestino en la patogénesis de la inflamación sistémica asociada a la ERC (32-34). Este estatus inflamatorio crónico actúa directamente, mediante la absorción de toxinas y la interacción con el gen Klotho, sobre el riesgo de calcificación vascular y la



progresión de la ERC (35). De las intervenciones terapéuticas manipulando estos factores, además de la introducción reciente del tolvaptan para el tratamiento de la enfermedad renal poliquística autosómica dominante (36), la IgG terapéutica anti-SAP para el tratamiento de la amiloidosis (37) y el anti-micro ARN para la fibrosis intersticial y/ glomerulosclerosis progresiva (38), podrán esperarse mejorías en el combate de la progresión de la ERC.

### **Epidemiología de la progresión de la enfermedad renal crónica**

La ERC es una enfermedad inevitablemente progresiva debido al descenso consistente en la tasa de filtrado glomerular, conllevando finalmente a la ERCT. En el año 2002, las guías clínicas de la *United States National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* definió a la ERC como daño renal o una tasa de filtración glomerular inferior a  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  o la presencia de una excreción de albúmina urinaria incrementada por tres meses o más; igualmente propuso un esquema de clasificación basado en la tasa de filtración glomerular (39). El importante impacto de la albuminuria en la progresión de la ERC (40) hizo que la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group on Evaluation and Management of CKD* incluyera a la albuminuria en la clasificación revisada en el años 2012 (41).

La prevalencia de la ERC estimada es de un 8% a un 16% (42). La ERC fue la causa número 18 de muerte en el 2010 a nivel mundial (16,3 muerte por cada 100000 habitantes) (43). La mortalidad global a los 10 años en pacientes con

nefropatía diabética es cerca de cinco veces la tasa de muerte en sujetos no diabéticos con igual sexo y edad y triplica la tasa de muerte de pacientes diabéticos sin enfermedad renal (44). El riesgo de muerte se incrementa con un descenso en la tasa de filtrado glomerular a valores inferiores a  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ : la razón de peligro (HR) ajustada de muerte es de 1,2 en pacientes con ERC estadio 3a, 1,8 en estadio 3b, 3,2 en estadio 4 y 5,9 en el estadio 5. El HR ajustado para eventos cardiovasculares también se incrementa inversamente al descenso en la tasa de filtrado glomerular, siendo de 1,4, 2,0, 2,8 y 3,4 para los mencionados estadio de la ERC, respectivamente. El riesgo ajustado de hospitalización muestra un patrón similar según el descenso de la tasa de filtrado glomerular (45).

Estos resultados indican el serio impacto de la progresión de la ERC en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con ERC. Esto también explica las marcadas discrepancias observadas en la distribución de la prevalencia de las complicaciones entre los distintos estadios de la ERC. La proteinuria es un factor adicional tanto para la progresión de la ERC (46) como para el riesgo de muerte global o de origen cardiovascular (47).

### **Patogénesis de la progresión de la enfermedad renal crónica**

Los mecanismos de la progresión de la ERC tiene que ver con la acción de las citocinas en las funciones hemodinámicas, glomerulares y tubulares de los riñones. La característica patológica de la ERC es la infiltración glomerular e

intersticial por macrófagos (48). La angiotensina II contribuye a los cambios glomerulares y hemodinámicos después de la agresión renal inicial. Esta contribución resulta en progresión de la enfermedad glomerular. La hipertensión glomerular que sigue a la agresión inicial conlleva a un incremento de la actividad de la angiotensina II, la que activa al factor transformador del crecimiento- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), la proteína quimotáctica de macrófago 1 (MCP-1) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) dentro de los glomérulos. Por demás, la acumulación de macrófagos y linfocitos garantiza un incremento sostenido de interleucina (IL) 1, factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y MCP-1 (27).

Las citocinas causan daño glomerular progresivo por la afectación de los podocitos. Aunque el VEGF juega un papel central en la formación y mantenimiento de la barrera de filtración glomerular, altos niveles de VEGF se asocian con hipertrofia e hiperfiltración glomerular y proteinuria (49). Las citocinas también actúan sobre las células mesangiales induciendo su proliferación o transformación con un fenotipo fibroblástico (48). Las células mesangiales con fenotipo fibroblástico secretan componentes de la matriz extracelular con la consecuente esclerosis glomerular (48).

Las células endoteliales generan endotelina, TGF- $\beta$  y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) en respuesta al estrés tensional y la hipertensión glomerular. Las citocinas y los factores de crecimiento también pueden contribuir a la esclerosis glomerular progresiva. Las células endoteliales pueden generar IL-1, TNF-alfa y MCP-1, que resulta en atracción y proliferación de células inflamatorias

(27). La molécula de adhesión intercelular (ICAM) 1 secretada por las células endoteliales facilita la adhesión de neutrófilos y facilita la infiltración por macrófagos (27).

Aunque la esclerosis glomerular es el elemento central en la progresión de la ERC, el daño túbulo-intersticial se correlaciona mejor con la progresión del trastorno que el daño glomerular en sí (27). La inflamación túbulo-intersticial conlleva a daño túbulo-intersticial. Esta inflamación comienza como consecuencia de la hipertensión e hipertrofia glomerular (48). La infiltración intersticial de células inflamatorias ocurre en las primeras fases de la enfermedad renal, independientemente de cuál sea el agente agresivo. Existe un reclutamiento primario de macrófagos y linfocitos T y B en el intersticio a punto de partida la liberación de quimioquinas y la expresión de moléculas de adhesión generada por el epitelio tubular dañado (50).

La proteinuria se ha postulado vinculada a la relación que existe entre el daño glomerular y tubular. La proteinuria puede dañar los lisosomas tubulares e incrementar la liberación de MCP-1 por las células del epitelio tubular proximal (27). La MCP-1 recluta y activa a los macrófagos para liberar TGF- $\beta$ , lo que permite el inicio y la progresión de la fibrosis túbulo-intersticial, donde se ha visto que los fibroblastos mantienen activado este fenotipo incluso cuando el insulto inicial ya no existe (51).

Las células tubulares dañadas por los linfocitos y las citocinas intentan regenerarse mediante el remplazo de las células agredidas. Esta regeneración necesita la transición de células epiteliales saludables dentro de las células mesenquimales, proceso denominado transición epitelio-mesénquima (TEM). Mediante la proliferación de las células mesenquimales se obtienen por medio de una transformación, el epitelio tubular sin las condiciones microambientales son convenientes, tal como ocurre después de una necrosis tubular aguda. Por otra parte, si la inflamación permanece, las células mesenquimales se transforman en fibroblastos, lo que hace persistir y continuar el proceso de fibrosis intersticial (52).

La proteína anti-senescente, Klotho, favorece la regeneración epitelial e inhiben el fenotipo fibroblástico durante el proceso de TEM (53). La inflamación (28,54), la angiotensina II (55-57), la hiperfosfatemia y la deficiencia de vitamina D (58) suprimen el gen Klotho. La deficiencia de la actividad de Klotho realza la fibrosis túbulo-intersticial.

Los intentos por reparar el daño comienzan desde que se inicia el reclutamiento de las células inflamatorias, pero finalizan con antes que haya terminado la respuesta inflamatoria, lo que activa las células productoras de matriz extracelular favoreciendo la apoptosis de las células tubulares, una cicatriz irreversible, pérdida de la función renal y en consecuencias, la ERCT (59).

La extensión del daño, más que la causa de la enfermedad subyacente, es el principal determinante de la evolución. La fibrosis progresiva es la responsable de

la disrupción de la arquitectura glomerular y tubular. La inhibición de los mayores mediadores de la acumulación de matriz extracelular podría detener o enlentecer la progresión de la ERC. El soporte de esta hipótesis radica en los resultados de algunos estudios en modelos animales de ERC, en donde la inhibición de los factores que promueven la fibrosis, tales como el TGF- $\beta$ , el factor de crecimiento del tejido conectivo y la activación de los miofibroblastos (60,61), o la estimulación de los factores que atenúan la fibrosis como la proteína morfogenética de hueso y el factor de crecimiento hepatocítico (62,63), mejoran la arquitectura y/o la función renal.

Los datos actuales indican que el TGF- $\beta$  es el mayor regulador de los eventos moleculares que generan fibrosis renal; no obstante y lamentablemente, ensayos clínicos que han usado anticuerpos anti-TGF- $\beta$  no han mostraron resultados satisfactorios (64).

### **Manejo de la progresión de la enfermedad renal crónica**

Se han observado que la restricción proteica no afecta significativamente la progresión de la ERC e incluso, esta estrategia terapéutica podría ser perjudicial (65).

El control de la presión arterial disminuye significativamente la velocidad de descenso del filtrado glomerular en los pacientes con ERC sin diálisis. Los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona se deben emplear para este propósito en los pacientes diabéticos y no diabéticos con

proteinuria, ya que disminuyen el decline en la tasa de filtración glomerular y la proteinuria (66,67). Estas acciones están causadas por sus efectos hemodinámicos en la presión glomerular, la inhibición de la sobreproducción de citocinas (68), el incremento de la angiotensina 1-7 sérica y tisular (69,70) y la estimulación del gen Klotho en los pacientes con ERC (57).

La adición de antagonistas de la aldosterona, ya sean no selectivos (espironolactona) o selectivos (epleronona o fineronona), al tratamiento antihipertensivo ofrece mejores resultados en el control de la presión arterial y la proteinuria en los pacientes con ERC de ligera a moderada (71-73).

La hiperpotasemia no es infrecuente en los pacientes que utilizan medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El uso de laxantes como el bisacodilo, de ligadores no absorbibles de potasio como el patiromer o el ciclosilicato de zirconio sódico pueden controlar la hiperpotasemia en estos pacientes (74,75). Estos agentes no se asocian con eventos adversos potencialmente serios.

De acuerdo con las guías KDIGO, la presión arterial debe mantenerse en valores inferiores a los 130/80 mmHg (76). Sin embargo, cifras más bajas de presión arterial (menores a 110/75 mmHg) se asocian con una menor tasa de daño renal según el reciente estudio HALT-PKD (77).

El control estricto de la glicemia tiene un impacto positivo en la supervivencia de los pacientes diabéticos con ERC. Este control también podría retrasar la progresión de la ERC y posponer la necesidad de diálisis (78,79).

Las estatinas reducen el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en los pacientes con ERC; sin embargo, los ensayos clínicos realizados sugieren que las estatinas tienen un pobre efecto en la progresión de la ERC (80).

La asociación entre los altos niveles de ácido úrico y la progresión de la ERC se sugirió por estudios de pacientes en estadio 1 y 2 (81,82). En un estudio reciente con pacientes en estadio 3, 4 y 5, no se observó tal asociación (83). En cambio, la hiperuricemia se encontró como un factor de riesgo independiente de progresión de la ERC en niños y adolescentes (84).

El tratamiento de pacientes con una tasa de filtrado glomerular estimado de 40,6 ml/min (DE 11,3 ml/min) con alopurinol (100 mg/día) se asoció con un descenso significativo en los eventos renales (necesidad de diálisis, incremento del doble en la creatinina sérica o reducción del filtrado glomerular > 50%) y de los eventos cardiovasculares en relación al grupo control de pacientes con ERC sin tratamiento hipouricemiante (85). Además, un reciente meta-análisis mostró un efecto favorable del alopurinol en el descenso del filtrado glomerular (86).

La corrección de la acidosis metabólica crónica se recomienda en los pacientes con ERC para inhibir el catabolismo proteico excesivo y la movilización de calcio fuera del hueso. En un reciente ensayo clínico, se encontró una mejoría



significativa en el descenso de la tasa de filtrado glomerular en pacientes con ERC estadio 4 tratados con bicarbonato de sodio para mantener el bicarbonato sérico en niveles de 22 mmol/L o superior (87).

Altos nivel de fosforo se ha sugerido como un potencial factor de riesgo de descenso en la función renal en pacientes con ERC. La tasa de progresión de la ERC se incrementó en los pacientes con hiperfosfatemia en estadio 5 de la ERC comparado con los pacientes en igual estadio pero sin hiperfosfatemia (88). La hiperfosfatemia también se ha asociado con un incremento en la mortalidad en pacientes con ERC (89).

El incremento en las concentraciones de fosfato conlleva a la formación de cristales de fosfato cálcico, proceso denominado nucleación. Si este proceso se deja sin atención, estos cristales se someten a un proceso de agregación a formas intermedias para después finalizar en hidroxapatita. La exposición del endotelio vascular a estos cristales hace que se incremente la producción de especies reactivas del oxígeno y se induce la apoptosis (90). La muerte de las células endoteliales expone a las células musculares lisas subyacentes a un ambiente de fosfato elevado.

La Fetuina-A es una alfa glicoproteína que liga los cristales de fosfato cálcico e inhibe el crecimiento y polimerización de los cristales. El complejo Fetuina-A y fosfato cálcico se denomina partículas de calciproteínas (PCP). En comparación con la hidroxapatita, las PCP inducen de forma significativamente menor la

secreción de citocinas cuando los macrófagos se exponen a concentraciones equimolares de hidroxapatita y PCP (91). A pesar del aparente efecto protector de las PCP, el incremento de los niveles séricos de estas partículas refleja un incremento del entorno de procalcificación (92). Por tanto, altos niveles de PCP se asocian con una reducción de la función renal, altos valores del calcio vascular, rigidez aórtica e incremento en la mortalidad (93).

Cuando los ingresos de fosfato se restringen, la tasa en el descenso del aclaramiento de creatinina también disminuye. La restricción en los ingresos de fosfatos debe comenzar tempranamente en el curso de la ERC, antes del aumento evidente del fosfato sérico. Esta restricción se debe iniciar limitando los alimentos ricos en ingredientes de fósforo inorgánico, tales como preservantes, que se encuentran en refrescos y alimentos procesados (94).

Los ligadores de fosfato solo deben usarse cuando los niveles de fósforo superan el límite de la normalidad. El empleo muy temprano de los ligadores de fosfato puede asociarse a la progresión del calcio vascular (95). Los ligadores de fosfato con base cálcica son muy útiles para el control de la hiperfosfatemia, pero pueden llevar a hipercalcemia y/o calcificación vascular (96).

## Capítulo II. Material y Método.

### II.1 Contexto y clasificación de la investigación.

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo con 159 pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica atendidos en la consulta externa del INEF. Los pacientes fueron analizados retrospectivamente durante un periodo de tres años estimando el filtrado glomerular anual a través de la fórmula predictiva CKD-EPI. Consideramos regresión cuando el filtrado glomerular aumentó 3 o más ml/min, estabilidad cuando el filtrado glomerular se mantuvo dentro del rango de +/- 2 ml/min y progresión cuando el filtrado glomerular disminuyó 3 o más ml/min sobre su filtrado glomerular anterior. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, color de piel, índice de masa corporal, (La superficie corporal se calculó de acuerdo a la ecuación de DuBois:  $SC (m^2) = 0,20247 \times Altura (m)^{0,725} \times Peso (kg)^{0,4252}$ ), filtrado glomerular, causa de la ERC, antecedentes patológicos personales, tratamiento farmacológico, evolución de la función renal, complicaciones cardiovasculares, proteinuria anual (mayor o igual a 500 mg/24 horas), progresión a diálisis y muerte.

Desde enero del 2012 hasta enero del 2015 se reclutaron los pacientes atendidos en la consulta externa de ERC del Instituto de Nefrología. Los pacientes fueron tomados de las historias clínicas que reposan en el archivo de la institución.

## II.2 Universo y muestra.

### Criterios de inclusión

Pacientes atendidos en la consulta externa del INEF con diagnóstico de enfermedad renal crónica y que tuvieron seguimiento por el periodo de tres años a partir de la fecha de estudio.

### Criterio de exclusión

Se excluyeron los pacientes que no cumplían el criterio de tres años de seguimiento.

## II.3 Operacionalización de variables.

Variables	Clasificación	Objetivo que Cumplimenta	Descripción	Nivel de Medición
Edad	Cuantitativa discreta	1	Según los años de vida cumplidos	En años
Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	1	Según el sexo biológico	Masculino o Femenino
Color de Piel	Cualitativa Nominal Politómica	1	Según el color de la piel	Blanco, Negro o Mestizo
Índice de Masa Corporal	Cualitativa Nominal Politómica	1	Según superficie corporal (Dubois)	Normopeso, Sobrepeso, Obesidad I,II,III.
Antecedentes Patológicos Personales	Cualitativa Nominal Politómica	1	Según el antecedente patológico personal	Dislipidemia, Hiperuricemia, DM 1 y 2.
Tratamiento Farmacológico	Cualitativa Nominal Politómica	1	Según tipo de medicamento administrado	Antihipertensivos, Hipolipemiantes, Multivitaminas,

				Diuréticos, Inmunosupresores.
Causa de la ERC	Cualitativa Nominal Politómica	1	Según la causa de la ERC	DM, HTA, Glomerulopatías, ERPAD, Trasplante renal, Idiopáticas, Otras
Evolución de la Función Renal	Cualitativa Nominal Politómica	2	Según los cambios anuales en la TFGe: $\leq 3$ ; $\pm$ 2 y $\geq 3$ ml/min.	Progresión, Estabilidad, Regresión
Filtrado Glomerular	Cualitativa Nominal Politómica	2 y 3	Según CKD-EPI	En ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Complicaciones Cardiovasculares	Cualitativa Nominal Politómica	3	Según el tipo de complicación	ICC, Enfermedad Arterial Coronaria, HTA, Otras
Proteinuria	Cualitativa Nominal Dicotómica	3	Según los valores anuales ( $\geq 500$ mg/24 horas)	Sí o No
Muerte	Cualitativa Nominal Dicotómica	3	Según el paciente fallezca en el tiempo de seguimiento	Sí o No
Evento Renal de Progresión de la ERC	Cualitativa Nominal Dicotómica	3	Según el paciente inicie Terapia de Reemplazo Renal	Sí o No

#### II.4 Ética.

. La investigación se realizó con el ánimo de beneficencia y nunca maleficencia.

Bajo ningún concepto se revelará la identidad de los pacientes en ningún foro científico o publicación. En todo momento se garantizará la confidencialidad de los enfermos, por lo que los datos fueron manejados a través de las iniciales de los mismos.

#### II.5 Técnicas y procedimientos.

Como medidas resúmenes se utilizó la media y desviación estándar para variables cuantitativas frecuencia absoluta y porcentajes para las cualitativas. Por

su parte se emplearon las pruebas de significación estadística anova de una vía para los datos cualitativos y prueba T para la diferencia de media para los cuantitativos. Para esta última se comprobaron los supuestos de normalidad a través de la prueba Shapiro-Francia y Bartlett para igualdad de varianzas. Se aplicó una regresión logística binaria múltiple para estimar la llegada a enfermedad renal grado 5 e inicio en diálisis. Para estimar el comportamiento de la fracción de filtrado glomerular perdido se aplicó un modelo mixto jerárquico de regresión lineal múltiple para datos longitudinales.

## Capítulo III. Desarrollo de la investigación

### III.1 Resultados

Se analizaron 159 pacientes con una relación casi igual entre hombres y mujeres (*hombres* 50,9% vs. *mujeres* 49,1%). La edad en todos los sujetos tuvo una media de 57,2 años (DE 17,0 años), sin diferencias significativas entre ambos sexos ( $p= 0,259$ ) (tabla 1). El peso corporal fue significativamente mayor entre los hombres respecto a las mujeres ( $p < 0,001$ ), al igual que la talla ( $p < 0,001$ ); sin embargo, el IMC no fue diferente entre ambos sexos ( $p= 0,464$ ) (tabla 1). Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de las causas de la ERC entre hombres y mujeres ( $p= 0,001$ ), aunque no hubo diferencias al analizar cada causa por separado (tabla 1).

**Tabla 1.** Características de base de los pacientes según el sexo.

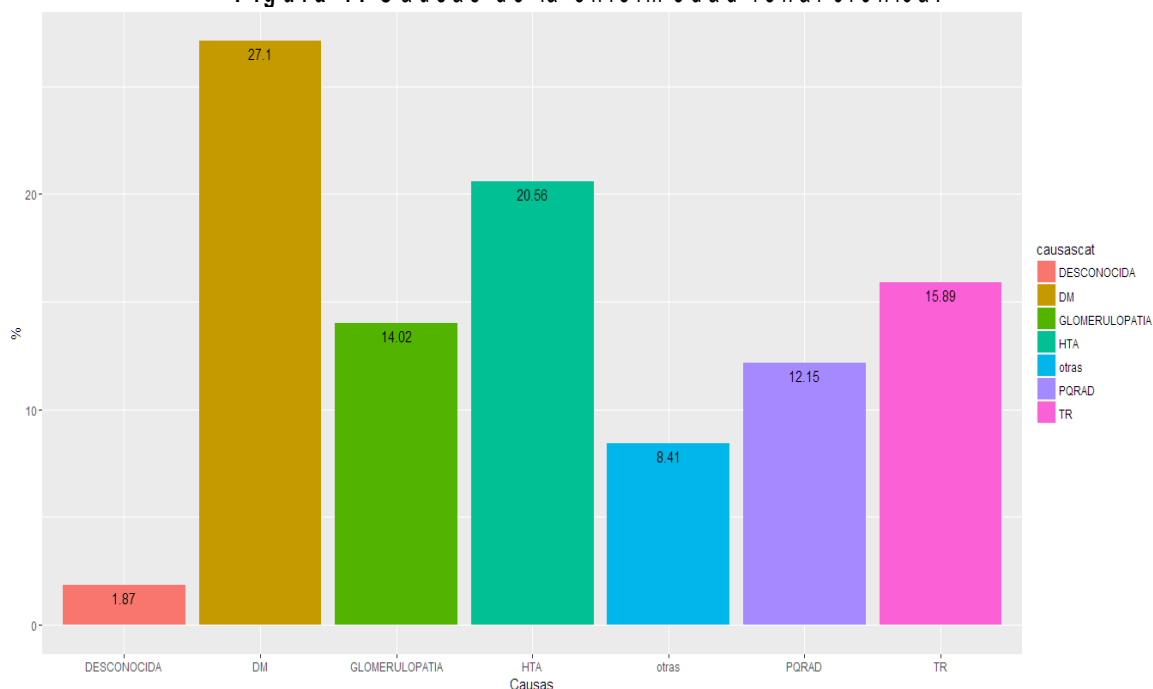
Sexo	Total N = 159	Femenino N = 78	Masculino N = 81	p	OR	P
Edad (DE)	57.2 (17.0)	58.8 (16.9)	55.7 (17.1)	0.259	0.99 [0.97;1.01]	0.258
Edad, categorías (%)				0.303		
61 – 65 años	17 (10.7%)	7 (8.97%)	10 (12.3%)		Ref.	Ref.
55 – 60 años	18 (11.3%)	6 (7.69%)	12 (14.8%)		1.38 [0.34;5.81]	0.652
> 65 años	58 (36.5%)	33 (42.3%)	25 (30.9%)		0.54 [0.17;1.62]	0.271
< 55 años	66 (41.5%)	32 (41.0%)	34 (42.0%)		0.75 [0.24;2.22]	0.606
Color de la piel				0.307		
Blanco	124 (78.0%)	64 (82.1%)	60 (74.1%)		Ref.	Ref.
Negro	35 (22.0%)	14 (17.9%)	21 (25.9%)		1.59 [0.74;3.49]	0.233
Peso (DE)	70.3 (15.0)	65.8 (12.5)	74.6 (16.0)	<0.001	1.05 [1.02;1.08]	<0.001
Talla (DE)	1.66 (0.10)	1.60 (0.09)	1.72 (0.08)	<0.001	6.77606224 [904005; 507906567294]	<0.001
IMC (DE)	25.5 (5.17)	25.8 (5.60)	25.2 (4.74)	0.464	0.98 [0.92;1.04]	0.461
Llegada a diálisis				0.215		
No	143 (89.9%)	73 (93.6%)	70 (86.4%)		Ref.	Ref.
Sí	16 (10.1%)	5 (6.41%)	11 (13.6%)		2.25 [0.76;7.62]	0.144

Causa de ERC				0.001	
Desconocida	5 (3.14%)	1 (1.28%)	4 (4.94%)	Ref.	Ref.
Diabetes mellitus	34 (21.4%)	23 (29.5%)	11 (13.6%)	0.14 [0.00;1.14]	0.067
Glomerulopatía	18 (11.3%)	13 (16.7%)	5 (6.17%)	0.12 [0.00;1.09]	0.060
HTA	38 (23.9%)	16 (20.5%)	22 (27.2%)	0.38 [0.01;3.10]	0.401
Otras	13 (8.18%)	7 (8.97%)	6 (7.41%)	0.25 [0.01;2.46]	0.255
ERPQ	19 (11.9%)	12 (15.4%)	7 (8.64%)	0.17 [0.01;1.54]	0.123
TR	32 (20.1%)	6 (7.69%)	26 (32.1%)	1.17 [0.04;10.6]	0.906

DE, desviación estándar; ERC, enfermedad renal crónica; ERPQ, enfermedad renal poliquística; HTA, hipertensión arterial; IMC, índice de masa corporal; TR, trasplante renal.

En la figura 1 se muestra la distribución de las causas de la enfermedad renal crónica. Se encontró que la causa más frecuente fue la diabetes mellitus con un 27,1%, seguido por la hipertensión arterial (20,56%) y el trasplante renal (15,89%).

Figura 1. Causas de la enfermedad renal crónica.



Fuente: tabla 1.

DM, diabetes mellitus; HTA, hipertensión arterial; PQRAD, enfermedad renal poliquística autosómica dominante; TR, trasplante renal.



Al analizar la historia de enfermedades crónicas, se encontró un predominio de las cardiopatías (51,6%) y la hipertensión arterial con necesidad de más de dos fármacos anti-hipertensivos (46,5%). Se observó una mayor prevalencia de cardiopatía a medida que los sujetos tienen más edad ( $p < 0,001$ ). No se encontró diferencias en el resto de las enfermedades crónicas de acuerdo a la edad (tabla 2).

**Tabla 2.** Antecedentes patológicos personales según la edad de los pacientes.

Antecedentes	Total N= 159	< 55 años N= 66	55-60 años N= 18	61-65 años N= 17	> 65 años N= 58	p
Cardiopatía	82 (51.6%)	18 (27.3%)	9 (50.0%)	12 (70.6%)	43 (74.1%)	<0.001
Dislipidemia	36 (22.6%)	16 (24.2%)	2 (11.1%)	5 (29.4%)	13 (22.4%)	0.591
Uso > 2 fármacos anti-hipertensivos	74 (46.5%)	33 (50.0%)	7 (38.9%)	7 (41.2%)	27 (46.6%)	0.816
DM tipo 1	19 (11.9%)	5 (7.58%)	3 (16.7%)	3 (17.6%)	8 (13.8%)	0.419
DM tipo 2	1 (0.63%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.72%)	0.585
Hiperuricemia	60 (37.7%)	22 (33.3%)	7 (38.9%)	8 (47.1%)	23 (39.7%)	0.735

DM, diabetes mellitus.

Los medicamentos que con mayor frecuencia consumían los pacientes fueron la furosemida (50%), el enalapril (47%), ácido fólico (46%), el polivit (45%), la atorvastatina (42%), el mofetil micofenolato (41%) y la ciclosporina (40%). En relación a la edad, se apreció una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, con un mayor consumo en las personas más jóvenes de polivit ( $p=0,002$ ), ácido fólico ( $p=0,002$ ) y carvedilol ( $p= 0,025$ ), mientras que las personas más añosas tuvieron un mayor consumo de hierro ( $p= 0,026$ ), nitrosorbide ( $p=0,032$ ), mofetil micofenolato ( $p < 0,001$ ) y ciclosporina ( $p < 0,001$ ) (tabla 3).

Tabla 3. Terapéutica según la edad.

Tratamiento	Total N = 159	61-65 años N = 17	55-60 años N = 18	> 65 años N = 58	< 55 años N = 66	P
Polivit	0.28 (0.45)	0.41 (0.51)	0.44 (0.51)	0.38 (0.49)	0.12 (0.33)	0.002
Ácido fólico	0.30 (0.46)	0.47 (0.51)	0.39 (0.50)	0.40 (0.49)	0.14 (0.35)	0.002
Hierro	0.17 (0.38)	0.12 (0.33)	0.28 (0.46)	0.26 (0.44)	0.08 (0.27)	0.026
Insulina	0.12 (0.33)	0.18 (0.39)	0.17 (0.38)	0.14 (0.35)	0.08 (0.27)	0.521
Glibenclamida	0.01 (0.08)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.02 (0.13)	0.00 (0.00)	0.632
ASA	0.09 (0.29)	0.06 (0.24)	0.06 (0.24)	0.17 (0.38)	0.05 (0.21)	0.088
Nitrosorbide	0.17 (0.38)	0.29 (0.47)	0.00 (0.00)	0.24 (0.43)	0.12 (0.33)	0.032
Carvedilol	0.04 (0.21)	0.18 (0.39)	0.00 (0.00)	0.05 (0.22)	0.02 (0.12)	0.025
Carbonato cálcico	0.04 (0.19)	0.06 (0.24)	0.00 (0.00)	0.05 (0.22)	0.03 (0.17)	0.728
Captopril	0.01 (0.08)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.02 (0.12)	0.707
Enalapril	0.32 (0.47)	0.35 (0.49)	0.33 (0.49)	0.33 (0.47)	0.30 (0.46)	0.978
Amiodipino	0.18 (0.39)	0.24 (0.44)	0.17 (0.38)	0.14 (0.35)	0.21 (0.41)	0.686
Nifedipino	0.14 (0.35)	0.06 (0.24)	0.11 (0.32)	0.21 (0.41)	0.11 (0.31)	0.279
Hidroclorotiazida	0.03 (0.16)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.06 (0.24)	0.124
Clortalidona	0.03 (0.16)	0.00 (0.00)	0.06 (0.24)	0.03 (0.18)	0.02 (0.12)	0.667
Espironolactona	0.01 (0.08)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.02 (0.13)	0.00 (0.00)	0.632
Furosemida	0.55 (0.50)	0.47 (0.51)	0.44 (0.51)	0.57 (0.50)	0.59 (0.50)	0.628
Pentoxifilina	0.01 (0.11)	0.06 (0.24)	0.00 (0.00)	0.02 (0.13)	0.00 (0.00)	0.255
Atorvastatina	0.23 (0.42)	0.29 (0.47)	0.11 (0.32)	0.22 (0.42)	0.24 (0.43)	0.598
Sildenafil	0.01 (0.08)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.02 (0.13)	0.00 (0.00)	0.632
Imuran	0.01 (0.11)	0.00 (0.00)	0.06 (0.24)	0.00 (0.00)	0.02 (0.12)	0.304
Micofenolato mofetilo	0.21 (0.41)	0.00 (0.00)	0.22 (0.43)	0.02 (0.13)	0.42 (0.50)	<0.001
Ciclosporina	0.20 (0.40)	0.00 (0.00)	0.22 (0.43)	0.02 (0.13)	0.41 (0.50)	<0.001

ASA, ácido acetil salicílico.

Al analizar la evolución de los pacientes con ERC, en la tabla 4 se muestra que el 50,3% de los enfermos progresaron. En el 26,4% de los sujetos se encontró estabilidad de la ERC y en el 23,3% hubo una regresión del trastorno.

**Tabla 4.** Comportamiento evolutivo de los pacientes a los 3 años.  
**Filtrado glomerular estimado (CKD/EPI) N= 159 Porcentaje**

<b>Regresión (<math>\geq 3</math> ml/ minuto)</b>	37	23,27
<b>Estabilidad (<math>\pm 2</math> ml/ minuto)</b>	42	26,42
<b>Progresión (<math>\leq 3</math> ml/ minuto)</b>	80	50,31

En la tabla 5 se muestran los factores asociados con el estadio de la ERC a los tres años de seguimientos. Se observó que el estadio inicial de la ERC se relacionó con un mayor estadio a los tres años ( $p < 0,001$ ), al igual que el sexo femenino ( $p = 0,002$ ) y la historia de cardiopatía ( $p = 0,014$ ).

**Tabla 5.** Estadio de la ERC a los tres años de seguimiento.

Variables	Total N= 116	Estadio 2 N= 9	Estadio 3a N= 13	Estadio 3b N= 25	Estadio 4 N= 49	Estadio 5 N= 20	P
<b>TFGe inicial (CKDEPI)</b>							<i>&lt; 0.001</i>
Estadio 2	6 (5.17%)	2 (22.2%)	2 (15.4%)	1 (4.00%)	1 (2.04%)	0 (0.00%)	
Estadio 3a	12 (10.3%)	0 (0.00%)	3 (23.1%)	5 (20.0%)	3 (6.12%)	1 (5.00%)	
Estadio 3b	34 (29.3%)	0 (0.00%)	3 (23.1%)	9 (36.0%)	20 (40.8%)	2 (10.0%)	
Estadio 4	37 (31.9%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.00%)	21 (42.9%)	15 (75.0%)	
Estadio 5	27 (23.3%)	7 (77.8%)	5 (38.5%)	9 (36.0%)	4 (8.16%)	2 (10.0%)	
<b>Sexo</b>							<i>0.002</i>
Femenino	62 (53.4%)	0 (0.00%)	5 (38.5%)	12 (48.0%)	33 (67.3%)	12 (60.0%)	
Masculino	54 (46.6%)	9 (100%)	8 (61.5%)	13 (52.0%)	16 (32.7%)	8 (40.0%)	
<b>Edad</b>							<i>0.229</i>
61 - 65 años	11 (9.48%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (8.00%)	6 (12.2%)	3 (15.0%)	
55 - 60 años	9 (7.76%)	1 (11.1%)	2 (15.4%)	3 (12.0%)	2 (4.08%)	1 (5.00%)	
> 65 años	44 (37.9%)	0 (0.00%)	5 (38.5%)	8 (32.0%)	22 (44.9%)	9 (45.0%)	
< 55 años	52 (44.8%)	8 (88.9%)	6 (46.2%)	12 (48.0%)	19 (38.8%)	7 (35.0%)	
<b>Cardiopatía</b>							<i>0.014</i>
No	57 (49.1%)	8 (88.9%)	10 (76.9%)	10 (40.0%)	22 (44.9%)	7 (35.0%)	
Sí	59 (50.9%)	1 (11.1%)	3 (23.1%)	15 (60.0%)	27 (55.1%)	13 (65.0%)	
<b>Hiperuricemia</b>							<i>0.076</i>

No	67 (57.8%)	5 (55.6%)	12 (92.3%)	15 (60.0%)	25 (51.0%)	10 (50.0%)	
Sí	49 (42.2%)	4 (44.4%)	1 (7.69%)	10 (40.0%)	24 (49.0%)	10 (50.0%)	
<b>Dislipidemia</b>							0.593
No	82 (70.7%)	8 (88.9%)	10 (76.9%)	15 (60.0%)	35 (71.4%)	14 (70.0%)	
Sí	34 (29.3%)	1 (11.1%)	3 (23.1%)	10 (40.0%)	14 (28.6%)	6 (30.0%)	
<b>DM tipo 1</b>							0.205
No	101 (87.1%)	9 (100%)	12 (92.3%)	24 (96.0%)	41 (83.7%)	15 (75.0%)	
Sí	15 (12.9%)	0 (0.00%)	1 (7.69%)	1 (4.00%)	8 (16.3%)	5 (25.0%)	
<b>DM tipo 2</b>							1.000
No	115 (99.1%)	9 (100%)	13 (100%)	25 (100%)	48 (98.0%)	20 (100%)	
Sí	1 (0.86%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (2.04%)	0 (0.00%)	
<b>Uso de &gt; 2 fármacos anti-hipertensivos</b>							0.295
No	46 (39.7%)	3 (33.3%)	6 (46.2%)	9 (36.0%)	16 (32.7%)	12 (60.0%)	
Sí	70 (60.3%)	6 (66.7%)	7 (53.8%)	16 (64.0%)	33 (67.3%)	8 (40.0%)	

DM, diabetes mellitus; ERC, enfermedad renal crónica; TFGe, tasa de filtrado glomerular estimado.

Cuando se evaluaron los factores relacionados con la progresión hacia el estadio 5 de la ERC, se encontró que la causa de la ERC se relacionó con la progresión ( $p = 0,034$ ) (tabla 6). La diabetes mellitus tipo 1 (OR 3,81; 95% IC 1,06 – 12,2;  $p = 0,042$ ) también se relacionó de forma significativa con la progresión hacia el estadio 5, al igual que la historia de hipertensión arterial con uso de más de dos fármacos anti-hipertensivos, con un OR de 0,33 (95% IC 0,09 – 0,99;  $p = 0,047$ ) (tabla 6).

**Tabla 6.** Factores relacionados con la progresión hacia la etapa 5 de la ERC.

VARIABLES	Total N = 159	No N = 142	Sí N = 17	p	OR	p
<b>Edad</b>				0.257		
61 – 65 años	17 (10.7%)	13 (9.15%)	4 (23.5%)		Ref.	Ref.
55 – 60 años	18 (11.3%)	16 (11.3%)	2 (11.8%)		0.43 [0.05;2.73]	0.377

<b>&gt; 65 años</b>	58 (36.5%)	54 (38.0%)	4 (23.5%)	0.25 [0.05;1.23]	0.085
<b>&lt; 55 años</b>	66 (41.5%)	59 (41.5%)	7 (41.2%)	0.39 [0.10;1.72]	0.200
<b>Sexo</b>				0.345	
<b>Femenino</b>	78 (49.1%)	72 (50.7%)	6 (35.3%)	Ref.	Ref.
<b>Masculino</b>	81 (50.9%)	70 (49.3%)	11 (64.7%)	1.86 [0.66;5.76]	0.244
<b>Causa de ERC</b>				0.034	
<b>DESCONOCIDA</b>	5 (3.14%)	2 (1.41%)	3 (17.6%)	Ref.	Ref.
<b>DM</b>	34 (21.4%)	29 (20.4%)	5 (29.4%)	. [;.]	.
<b>GLOMERULOPATIA</b>	18 (11.3%)	18 (12.7%)	0 (0.00%)	. [;.]	.
<b>HTA</b>	38 (23.9%)	35 (24.6%)	3 (17.6%)	. [;.]	.
<b>Otras</b>	13 (8.18%)	11 (7.75%)	2 (11.8%)	. [;.]	.
<b>ERPQ</b>	19 (11.9%)	17 (12.0%)	2 (11.8%)	. [;.]	.
<b>TR</b>	32 (20.1%)	30 (21.1%)	2 (11.8%)	. [;.]	.
<b>Cardioipatía</b>				1.000	
<b>No</b>	77 (48.4%)	69 (48.6%)	8 (47.1%)	Ref.	Ref.
<b>Sí</b>	82 (51.6%)	73 (51.4%)	9 (52.9%)	1.06 [0.38;3.02]	0.910
<b>Hiperuricemia</b>				0.628	
<b>No</b>	99 (62.3%)	87 (61.3%)	12 (70.6%)	Ref.	Ref.
<b>Sí</b>	60 (37.7%)	55 (38.7%)	5 (29.4%)	0.67 [0.20;1.95]	0.475
<b>Dislipidemia</b>				1.000	
<b>No</b>	123 (77.4%)	110 (77.5%)	13 (76.5%)	Ref.	Ref.
<b>Sí</b>	36 (22.6%)	32 (22.5%)	4 (23.5%)	1.08 [0.28;3.36]	0.899
<b>DM tipo 1</b>				0.035	
<b>No</b>	140 (88.1%)	128 (90.1%)	12 (70.6%)	Ref.	Ref.
<b>Sí</b>	19 (11.9%)	14 (9.86%)	5 (29.4%)	3.81 [1.06;12.2]	0.042
<b>DM tipo 2</b>				1.000	
<b>No</b>	158 (99.4%)	141 (99.3%)	17 (100%)	Ref.	Ref.
<b>Sí</b>	1 (0.63%)	1 (0.70%)	0 (0.00%)	. [;.]	.
<b>Uso &gt; 2 fármacos anti-hipertensivos</b>				0.079	
<b>No</b>	85 (53.5%)	72 (50.7%)	13 (76.5%)	Ref.	Ref.
<b>Sí</b>	74 (46.5%)	70 (49.3%)	4 (23.5%)	0.33 [0.09;0.99]	0.047

DM, diabetes mellitus; ERC, enfermedad renal crónica; ERPQ, enfermedad renal poliquística; HTA, hipertensión arterial; TR; trasplante renal.

En 16 pacientes (10,1%) se requirió algún método dialítico. Sin embargo, se apreció que solo la causa de la ERC fue un factor que se relacionó con la necesidad de diálisis en el análisis univariado (tabla 7).

**Tabla 7.** Análisis univariado sobre los factores relacionados con la necesidad de diálisis.

Variables	Total N = 159	No N = 143	Sí N = 16	p	OR	p
<b>Edad</b>				0.233		
61 – 65 años	17 (10.7%)	13 (9.09%)	4 (25.0%)		Ref.	Ref.
55 – 60 años	18 (11.3%)	16 (11.2%)	2 (12.5%)		0.43 [0.05;2.73]	0.377
> 65 años	58 (36.5%)	54 (37.8%)	4 (25.0%)		0.25 [0.05;1.23]	0.085
< 55 años	66 (41.5%)	60 (42.0%)	6 (37.5%)		0.33 [0.08;1.50]	0.142
<b>Sexo</b>				0.215		
Femenino	78 (49.1%)	73 (51.0%)	5 (31.2%)		Ref.	Ref.
Masculino	81 (50.9%)	70 (49.0%)	11 (68.8%)		2.25 [0.76;7.62]	0.144
<b>Causa de ERC</b>				0.020		
DESCONOCIDA	5 (3.14%)	3 (2.10%)	2 (12.5%)		Ref.	Ref.
DM	34 (21.4%)	28 (19.6%)	6 (37.5%)		. [;.]	.
GLOMERULOPATIA	18 (11.3%)	18 (12.6%)	0 (0.00%)		. [;.]	.
HTA	38 (23.9%)	34 (23.8%)	4 (25.0%)		. [;.]	.
Otras	13 (8.18%)	11 (7.69%)	2 (12.5%)		. [;.]	.
ERPQ	19 (11.9%)	17 (11.9%)	2 (12.5%)		. [;.]	.
TR	32 (20.1%)	32 (22.4%)	0 (0.00%)		. [;.]	.
<b>Cardiopatía</b>				0.896		
No	77 (48.4%)	70 (49.0%)	7 (43.8%)		Ref.	Ref.
Sí	82 (51.6%)	73 (51.0%)	9 (56.2%)		1.23 [0.43;3.67]	0.705
<b>Hiperuricemia</b>				1.000		
No	99 (62.3%)	89 (62.2%)	10 (62.5%)		Ref.	Ref.

<b>Sí</b>	60 (37.7%)	54 (37.8%)	6 (37.5%)	1.00 [0.32;2.89]	0.997
<b>Dislipidemia</b>				0.760	
<b>No</b>	123 (77.4%)	111 (77.6%)	12 (75.0%)	Ref.	Ref.
<b>Sí</b>	36 (22.6%)	32 (22.4%)	4 (25.0%)	1.18 [0.30;3.72]	0.791
<b>DM tipo 1</b>				0.104	
<b>No</b>	140 (88.1%)	128 (89.5%)	12 (75.0%)	Ref.	Ref.
<b>Sí</b>	19 (11.9%)	15 (10.5%)	4 (25.0%)	2.87 [0.71;9.69]	0.130
<b>DM tipo 2</b>				1.000	
<b>No</b>	158 (99.4%)	142 (99.3%)	16 (100%)	Ref.	Ref.
<b>Sí</b>	1 (0.63%)	1 (0.70%)	0 (0.00%)	. [.:]	.
<b>Uso &gt; 2 fármacos anti-hipertensivos</b>				0.304	
<b>No</b>	85 (53.5%)	74 (51.7%)	11 (68.8%)	Ref.	Ref.
<b>Sí</b>	74 (46.5%)	69 (48.3%)	5 (31.2%)	0.50 [0.15;1.46]	0.210

DM, diabetes mellitus; ERC, enfermedad renal crónica; ERPQ, enfermedad renal poliquística; HTA, hipertensión arterial; TR; trasplante renal.

En el análisis multivariado de regresión logística (tabla 8), el sexo masculino ( $p= 0,029$ ) fue el único factor que se relacionó de forma independiente con la necesidad de diálisis en estos pacientes, mientras que la ausencia de proteinuria inicial ( $p= 0,020$ ) actuó como un factor de protección.

**Tabla 8.** Análisis multivariado de regresión logística para la necesidad de diálisis.

	B	Error estándar	z	P
<b>Sexo masculino</b>	1.667	0.7629	2.186	0.02885
<b>Edad</b>	-0.03614	0.02225	-1.624	0.1043
<b>Raza negra</b>	-0.5776	0.7849	-0.7359	0.4618
<b>Proteinuria inicial negativa</b>	-2.974	1.277	-2.328	0.01989
<b>Proteinuria inicial positiva</b>	-0.7623	1.178	-0.6469	0.5177
<b>prot.tONA</b>	-0.7555	0.7842	-0.9634	0.3353
<b>Causas de ERC</b>				
<b>DM</b>	-0.176	1.492	-0.118	0.906
<b>GLOMERULOPATIA</b>	-19.07	2354	-0.008101	0.9935
<b>HTA</b>	-1.432	1.281	-1.118	0.2634

Otras	-1.712	1.369	-1.25	0.2112
ERPQ	-1.364	1.418	-0.9624	0.3359
TR	-19.28	1710	-0.01127	0.991
Cardiopatía	-0.3511	0.8688	-0.4041	0.6861
Hiperuricemia	-0.4844	0.6825	-0.7097	0.4779
Dislipidemia	0.2379	0.8207	0.2898	0.7719
DM tipo 1	0.2122	1.104	0.1923	0.8475
DM tipo 2	-14.67	10754	-0.001364	0.9989
Uso > 2 fármacos anti-hipertensivos	-0.02195	0.7388	-0.02972	0.9763
(Intercepción)	1.783	1.859	0.959	0.3376

DM, diabetes mellitus; ERC, enfermedad renal crónica; ERPQ, enfermedad renal poliquística; HTA, hipertensión arterial; TR; trasplante renal.



### III. 2 Discusión

En este estudio de pacientes con ERC atendidos ambulatoriamente, se encontró que la relación entre hombre y mujeres fue similar y que predominaron los pacientes mayores de 65 años de edad. La mayoría de los pacientes estaba discretamente sobre peso. Predominó la diabetes mellitus y la hipertensión arterial como causa de la ERC.

Otros autores también han encontrado que no existen grandes diferencias en la distribución de género en los pacientes con ERC. En un estudio prospectivo realizado por Faller y cols. en Francia con pacientes ancianos que presentaban ERC avanzada (estadio 3b-5), la relación entre hombres y mujeres fue de 1: 1 (97). En un meta-análisis realizado por Mahmoodi y cols. para evaluar los efectos del daño renal sobre la ERCT y la mortalidad, en la mayoría de los 45 estudios la relación entre hombres y mujeres fue similar (98). Zyoud y cols. informaron, que en un estudio de pacientes en diálisis, la relación hombre: mujer fue muy similar (*hombres 52,1% vs. mujer 47,9%*) (99). Estos resultados confirman nuestros hallazgos.

En un meta-análisis de 45 estudios realizado por Fox para evaluar los efectos de la diabetes mellitus sobre la mortalidad y la ERCT en pacientes con daño renal, en 31 de los estudios incluidos la edad promedio fue superior a los 60 años (100), lo que evidencia la alta prevalencia de la ERC entre los ancianos, similar a lo encontrado por nosotros.

Cuando se analiza específicamente la subpoblación de pacientes ancianos con ERC, la edad promedio es superior a los 70 años. En su estudio, Faller y cols. apreciaron que la edad promedio de los ancianos con ERC fue de 85 años (97). Salvador González y cols. observaron en un estudio para determinar la prevalencia y clasificación de los pacientes ancianos con ERC en la atención primaria, que la edad promedio fue de 70 años (101). En un estudio realizado por Brown y cols. para evaluar la supervivencia y calidad de vida de ancianos con ERC, los autores reportaron una edad promedio de 72 años (102).

Los efectos negativos del sobre peso/ obesidad, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial sobre la función renal es un tema ampliamente documentado. En un estudio de 6500 pacientes no diabéticos, Burton y cols. apreciaron que un mayor IMC y de la circunferencia abdominal se asoció con una reducción en la tasa de filtrado glomerular e incremento de la ERC (103). En análisis secundario del estudio de Framingham, se apreció que los individuos con riñones grasos (altos niveles de grasa peri-renal) tenían un mayor riesgo de hipertensión arterial y de ERC (104). Berthoux y cols. evaluaron el riesgo de progresión a diálisis o muerte en pacientes con nefropatía IgA (105). Los autores encontraron que un mayor IMC al diagnóstico se asoció con mayor hipertensión arterial, proteinuria y severidad del daño renal. También hubo un mayor riesgo de progresión a la diálisis y de muerte entre los pacientes obeso o sobre pesos. Los pacientes obeso/ sobre pesos tuvieron una menor tasa de filtrado glomerular y un estadio más avanzado de la ERC.

La hipertensión es altamente prevalente entre los pacientes con ERC y puede ser tanto la causa como la consecuencia de este trastorno (98). Además de ser un factor de riesgo cardiovascular, la hipertensión arterial ha mostrado tener una correlación positiva con el daño renal (106-108). Esta relación pudiera explicarse por el daño vascular causado por la disfunción endotelial, así como la transmisión directa de la alta presión a los glomérulos en los riñones (108). Por demás, la hipertensión arterial no controlada, o sea, cifras de presión arterial mantenida por encima de 140/ 90 mm Hg, se ha relacionado con progresión de la ERC (109). Particularmente, la rigidez arterial evaluada por el índice de rigidez arterial y la presión del pulso, se asocian con una menor tasa de filtrado glomerular y una mayor razón albúmina/ creatinina urinaria (110).

La diabetes mellitus es otra de las grandes causas de la ERC a nivel mundial. Junto a las glomerulopatías, esta enfermedad es de las primeras responsables de ERCT (111). Los niveles de glicemia se han correlacionado muy bien con marcadores de daño renal como la razón albúmina/ creatinina urinaria (112). En estudios epidemiológicos se ha informado que más del 20% de los pacientes que reciben tratamiento dialítico son diabéticos (113). En diferentes estudios donde se han creado modelos predictivos de progresión de la ERC, tanto la hipertensión como la diabetes mellitus se han definido como poderosos factores asociados con una mala evolución (114,115).

En el estudio se encontró que la mayoría de los pacientes tenía historia de cardiopatía e hipertensión arterial y que la cardiopatía se correlacionó con la edad.

La hipertensión arterial es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la población. En los sujetos con ERC esta prevalencia puede alcanzar al 60% (116), datos que sustentan la alta prevalencia de pacientes con HTA en nuestro estudio. Por otra parte, es importante mencionar que el tratamiento de la HTA no solo es crítico en la prevención de la ERC, sino también para reducir la progresión de la enfermedad y la aparición de complicaciones cardiovasculares, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos (116-118).

Gismondi y cols. (119), observaron que el patrón de presión arterial sistólica y diastólica no difiere entre los pacientes hipertensos con ERC y sin ERC; sin embargo, el índice de rigidez arterial medido ambulatoriamente (IRAA) fue superior en los pacientes con ERC ( $p < 0,05$ ) y se correlacionó positivamente con la edad ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,01$ ) y con la presión del pulso ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,01$ ). Los autores también apreciaron que el IRAA fue significativamente mayor entre los pacientes con una tasa de filtrado glomerular inferior a 30 ml/min. Estos hallazgos indican que los pacientes con ERC hipertensos presentan una mayor rigidez arterial, lo que en parte puede justificar el riesgo de eventos cardiovasculares en esta población.

En un estudio de pesquisa realizado por Yoon y cols. en Korea del Sur (108), los autores apreciaron que la tasa de filtrado glomerular fue significativamente menor entre los pacientes con hipertensión arterial respecto a los no hipertensos, lo que se observó tanto en los sujetos obesos ( $p < 0,001$ ) como en los no obesos ( $p < 0,001$ ). En este estudio también se observó que la

HTA se asoció significativamente con la razón albúmina: creatinina urinaria ( $p=0,005$ ). Los pacientes hipertensos no obesos con una circunferencia abdominal normal tienen un mayor riesgo de microalbuminuria (OR 3,20) y de macroalbuminuria (OR 3,09); los sujetos hipertensos obesos y con una circunferencia abdominal normal también se relacionaron con la microalbuminuria (OR 3,10) y con la macroalbuminuria (OR 21,75). Este estudio revela la importancia que tienen la hipertensión y la obesidad sobre la función renal.

Las enfermedades cardiovasculares causan más de 17 millones de muertes cada año (30% de todas las muertes) a nivel mundial, 80% de las cuales se producen en países de bajos o medios ingresos, panorama que se espera incremente a unos 23,6 millones de muertes para el año 2030 (120). Las enfermedades isquémicas del corazón causaron ellas solas siete millones de muertes en todo el mundo en el año 2010, lo que representó un incremento del 35% respecto a 1990 (121).

Los pacientes con ERC, particularmente aquellos con etapas avanzadas (3a a 5), presentan un riesgo cardiovascular más elevado al resto de la población, por lo que deben ser considerados como pacientes de riesgo cardiovascular alto. La albuminuria se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (122). El riesgo de sufrir una complicación cardiovascular mayor aumenta desde un 43% en la ERC grado 3a hasta > 300% en los grados 4-5 con respecto a individuos sin ERC; de hecho, los pacientes con ERC presentan más riesgo de muerte

cardiovascular que de llegar a necesitar tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis o trasplante renal (123).

La ERC no solo es un importante factor de riesgo de eventos cardiovasculares, sino también se asocia con una mayor mortalidad entre los pacientes que presentan dicha complicación. En un estudio realizado en el reino Unido de 100686 pacientes con un síndrome coronario agudo para validar diferentes modelos pronósticos, por Gale y cols. encontraron que la ERC dentro del modelo GRACE, el único que incluye a este tipo de pacientes dentro de los modelos evaluados, se asoció con una mayor mortalidad hospitalaria (OR 1,57) y a los seis meses (OR 2,01) (125).

El riesgo de muerte cardíaca súbita es alto entre los pacientes con ERC, riesgo que se incrementa con la progresión de la disfunción renal. Las causas más frecuentes de la muerte cardíaca súbita en estos pacientes son: taquicardia ventricular y otras taquiarritmias ventriculares, torsión de la punta, fibrilación ventricular y bradiarritmias. La diálisis tiene una importante influencia en el sistema cardiovascular, causando alteraciones hemodinámicas, así como desórdenes electrolíticos que afectan la electrofisiología miocárdica (124).

Se observó que los medicamentos que más consumieron los pacientes fueron los diuréticos, los antihipertensivos, los hipolipemiantes y los inmunosupresores; también existieron diferencias en el patrón de consumo de medicamentos de acuerdo a la edad.

Los diuréticos son un grupo de medicamentos empleados frecuentemente en los pacientes con ERC, ya sea para garantizar un volumen adecuado de orina, especialmente en los pacientes con enfermedad avanzada, como para el control de la presión arterial (126,127). Los diuréticos también constituyen una importante herramienta terapéutica para los pacientes con disfunción renal e insuficiencia cardiaca congestiva asociado a una fracción de eyección reducida (128). En nuestro estudio se encontró una alta prevalencia de pacientes con HTA y con patologías cardiovasculares, por lo que el alto uso de diuréticos está justificado.

La hipertensión arterial se ha asociado con progresión de la ERC (109,116-118), recomendándose mantener las cifras de presión arterial por debajo de 140-90 (129). Una alta proporción de los pacientes estudiados eran hipertensos, por lo que es de esperar que los medicamentos anti-hipertensivos sean de los más empleados en estos sujetos.

La HTA, la diabetes mellitus, la obesidad y la dislipidemias son poderosos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (130). La ERC es un factor de riesgo adicional de daño cardiovascular (122,123). Las enfermedades cardiovasculares se presentaron en una alta proporción de los pacientes estudiados, por lo que el uso de estatinas como tratamiento de prevención secundaria tuvo una indicación formal en estos pacientes (131).

El uso de inmunosupresores en un porcentaje elevado de los pacientes analizados estuvo dado por la etiología de la ERC, ya que los sujetos con

glomerulopatías primarias y con trasplante renal representaron 31,4% de los individuos de la muestra, entidades donde el tratamiento con inmunosupresores es de primera línea (132).

Se encontró una alta tasa de progresión de la ERC entre los pacientes estudiados, cifra elevada respecto a lo reportados por otros autores. En un análisis retrospectivo desde el 2006 al 2012 de pacientes con estadio 3 de la ERC, Chase y col. identificaron que solo el 24% de los pacientes progresó a estadios superiores (133).

En un estudio prospectivo realizado por Ricardo y col., los autores encontraron que de 3006 pacientes con ERC, solo progresaron 353, lo que representó el 11,7% de la cohorte de pacientes estudiados (134).

En un estudio de pacientes con enfermedad renal poliquística autosómica dominante, Blanchette y cols. observaron que el 42,5% de los sujetos presentó un descenso en su función renal (135), cifra similar a la nuestra. Este estudio también pone de manifiesto que la causa de la ERC puede influir en la tasa de progresión.

En tal sentido, la alta incidencia de progresión de la ERC en nuestro estudio puede estar debida, entre otras razones, a la etiología de la ERC, ya que aunque en nuestra cohorte predominaron los sujetos con etiología hipertensiva o diabética, también fueron frecuentes los pacientes que tenía enfermedad renal poliquística autosómica dominante o se había trasplantado. Nosotros no evaluamos el control metabólico o de la presión arterial, pero un grupo importante de individuos



consumía dos o más fármacos anti-hipertensivos (variable confusora), por lo que un mal control de la presión arterial o de la glicemia pudieron, así mismo, ser factores relacionados con la alta tasa de progresión encontrada.

Se apreció que la tasa de filtrado glomerular estimado al inicio, el sexo femenino y la historia de cardiopatía se relacionó significativamente con una etapa más avanzada de la ERC a los tres años de seguimiento de los pacientes.

En un estudio recientemente publicado por Chang y col. (136), se encontró que en pacientes con ERC estadio 3-4, la tasa de filtrado glomerular disminuyó  $2,83 \pm 4,04$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por año en los hombres y  $1,66 \pm 3,23$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por año en las mujeres. Los autores también observaron que un menor filtrado glomerular al inicio se asocia con deterioro más acelerado de la función renal, resultado que coincide con los nuestros.

En este mismo estudio se identificó al sexo masculino, la nefropatía diabética, la proteinuria, el fosfato sérico y la presión arterial sistólica como factores asociados con un mayor deterioro de la función renal (136). Nosotros apreciamos que fue el sexo femenino el que se asoció con un peor deterioro renal, lo que evidencia que no existe un patrón demográfico definido en este aspecto.

Otros autores también han relacionado el filtrado inicial con la progresión de la ERC. Coresh y col. informaron recientemente en un estudio procedente de una base de datos de más de 1,7 millones de pacientes con ERC, que un peor filtrado glomerular inicial se asocia con ERCT y la mortalidad (137).

Solo la diabetes mellitus tipo 1 y el uso de más de dos fármacos antihipertensivos se asoció significativamente con la progresión hacia la etapa cinco de la ERC.

En el estudio realizado por Coresh y col. (137), los autores encontraron que además de una tasa de filtrado glomerular baja, la edad y la albuminuria, la diabetes mellitus fue un factor que se asoció de forma poderosa con la ERCT. Estos resultados soportan los nuestros en cuanto al papel de la diabetes mellitus en la progresión de la ERC.

La diabetes mellitus no solo es un factor que se relaciona con la progresión de la ERC, la velocidad con que se deteriora la función renal también es una variable a tener en cuenta en estos pacientes. En sujetos con diabetes mellitus tipo 1 y proteinuria con ERC, Skupien y cols. identificaron que la velocidad de deterioro de la tasa de filtrado glomerular, específicamente un deterioro anual de más de  $3,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , se relacionó con la aparición de ERCT (138).

La influencia de la hipertensión arterial en la progresión de la ERC es un tema bien establecido en la literatura. Altemtam y cols. identificaron que la presión arterial elevada en los pacientes con nefropatía diabética es un factor que se relaciona con la progresión hacia las etapas más avanzadas de la enfermedad (139), lo que confirma los efectos deletéreos de la hipertensión arterial sobre los riñones, semejante a nuestros resultados.

En el análisis multivariado se encontró que el sexo masculino fue un factor de riesgo independiente de necesidad de diálisis, mientras que la proteinuria inicial negativa fue un factor de protección.

Otros autores como Chase y cols., no han encontrado diferencias de género en la evolución de los pacientes hacia etapas avanzadas y necesidad de diálisis en sujetos con ERC (133). Sin embargo, otros estudios han mostrado resultados similares a los nuestros. Chang y cols. observaron que durante un periodo de seguimiento de dos años de pacientes con ERC, el sexo masculino fue un factor de riesgo independiente de progresión hacia la ERCT con necesidad de diálisis (140).

Esta diferencia en el riesgo de género para evolucionar hacia las etapas más avanzadas de la ERC es un hecho que se debe tener siempre en cuenta, ya que otro autor diferente, pero con el mismo apellido Chang, y sus colaboradores, identificaron que dentro de cada género pueden existir factores particulares que se relacionan con la progresión de la ERC (141).

La proteinuria se ha relacionado consistentemente con la progresión de la ERC (27,41); sin embargo, no es usual reportar que la ausencia de proteinuria inicial puede ser un factor de protección, tal y como nosotros encontramos, lo cual puede ser importante al evaluar el pronóstico de los pacientes. Otros autores han informado resultados similares. Durante el seguimiento de los pacientes por dos años, Chang y cols. al igual que nosotros, encontraron que la ausencia de

proteinuria es un factor que protege contra la evolución de la ERC hacia las etapas más avanzadas.

## Conclusiones

1- La distribución de género es similar en los pacientes con ERC y la mayoría de los pacientes se encuentra entre la quinta y séptima década de la vida. El sobrepeso es una situación frecuente en estos pacientes. La diabetes mellitus, la hipertensión arterial y el trasplante renal son las causas más usuales de la ERC. La mayoría de los pacientes tiene como antecedentes la cardiopatía y la hipertensión arterial. Los diuréticos, los anti-hipertensivos, los suplementos vitamínicos y nutricionales, los hipolipemiantes y los inmunosupresores son los medicamentos más consumidos por estos pacientes.

2- Existe una alta tasa de progresión de la enfermedad renal crónica. El estadio inicial de la ERC, el sexo femenino y la historia de cardiopatía son los factores relacionados con una peor etapa de la ERC al final del seguimiento.

3- La causa de la ERC, la diabetes mellitus tipo 1 y el uso de dos o más fármacos anti-hipertensivos son factores que se relacionaron con la progresión hacia el estadio 5 de la ERC. El sexo masculino es un factor de riesgo independiente para la necesidad de diálisis, mientras que la ausencia de proteinuria inicial es un factor de protección.

## **Recomendaciones**

Recomendamos realizar otros estudios, preferiblemente prospectivos, para determinar con precisión los factores relacionados con la progresión de la enfermedad renal crónica, así como con las complicaciones cardiovasculares y la mortalidad. Ello permitiría realizar intervenciones preventivas, identificar los pacientes con alto riesgo y ejecutar un mejor control de los enfermos.

## Referencias bibliográficas

1- Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013; 382: 158-69.

2- Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013; 382: 260-72.

3- Campbell RC, Sui X, Filippatos G, Love TE, Wahle C, Sanders PW, et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008; 24: 186-193.

4- Junaid Nazar CM, Kindratt TB, Ahmad SMA, Ahmed M, Anderson J. Barriers to the successful practice of chronic kidney diseases at the primary health care level; a systematic review. *J Renal Inj Prev*. 2014; 3 (3): 61-67.

5- Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2011. Disponible en: [http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs\\_2011.pdf](http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf). Revisado en Octubre 25, 2014.

6- Chen N, Wang W, Huang Y, Shen P, Pei D, Yu H, et al. Community-based study on CKD subjects and the associated risk factors. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009; 24: 2117-23.

7- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013. Disponible en: [http://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf). Revisado en Octubre 25, 2014.

8- Andy KH Lim. Diabetic nephropathy – complications and treatment. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2014; 7: 361-81.

9- Gámez Jiménez AM, Montell Hernández OA, Ruano Quintero V, Alfonso de León JA, Hay de la Puente Zoto M. Enfermedad renal crónica en el adulto mayor. *Rev Méd Electrón [Revista de Internet]*. 2013 Jul-Ago [citado: 2014 Nov 02]; 35 (4). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202013/vol4%202013/tema01.htm>

10- Pérez-Oliva Díaz Jorge F, Portal Miranda José Angel. Enfermedad renal crónica: estrategia nacional para enfrentar este importante problema de salud. *Rev Haban Cienc Méd [revista de Internet]*. 2010 Jun [citado: 2014 Nov 02]; 9 (2): 140-2. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2010000200001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2010000200001&lng=es).



11- Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013; 382: 158-69.

12- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group. KDIGO clinical practice guideline for evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 2: 419-428.

13- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group. KDIGO clinical practice guideline for evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3: 63-72.

14- Levey A, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2011; 14; 379: 165-8.

15- 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.

16- Duran-Perez EG, Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Campos-Barrera E, Muñoz-Hernandez L, Gomez-Perez FJ. Treatment of metabolic syndrome slows progression of diabetic nephropathy. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011; 9: 483-9.

17- Said S, Hernandez GT. The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *J Nephropathol*. 2014; 3 (3): 99-104.

18- Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013; 382: 339-52.

19- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium<sup>1</sup>, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375: 2073-81.

20- van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011; 79: 1341-52.

21- Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: A meta-analysis of 1 024 977 individuals. *Lancet*. 2012; 380:1662-73.

22- Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet*. 2012; 380: 1649-61.

23- Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Nefrología. 2014; 34: 243-62.

24- Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations for estimating GFR levels above 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Am J Kidney Dis. 2010; 56: 486-95.

25- Haller H. CCL2 inhibition with emapticap pegol (NOXE36) in type 2 diabetic patients with albuminuria. Late breaking clinical trials. The ERA-EDTA 51st congress, 2014, Sunday, June 1st. Disponible en: <http://www.era-edta2014.org/en-US/symposium-1>.

26- De Zeeuw D. CCR2 inhibitor CCX140 effective in phase 2 clinical trial in diabetic nephropathy. Late breaking clinical trials. The ERAEDTA 52nd congress, 2015, Friday, May 29th. Disponible en: <http://www.era-edta2015.org/en-US/symposium-6>.

27- El Din UAAS, Salem MM, Abdulazim DO. Stop chronic kidney disease progression: Time is approaching. World J Nephrol. 2016; 5 (3): 258-73.

28- Nasrallah MM, El-Shehaby AR, Salem MM, Osman NA, El Sheikh E, Sharaf EI, et al. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to

aortic calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 2679-85.

29- Faul C, Amaral AP, Oskoueï B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011; 121: 4393-408.

30- Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. The emerging role of Klotho in clinical nephrology. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 2650-7.

31- Sugiura H, Yoshida T, Shiohira S, Kohei J, Mitobe M, Kurosu H, et al. Reduced Klotho expression level in kidney aggravates renal interstitial fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012; 302: F1252-F1264.

32- Pahl MV, Vaziri ND. The Chronic Kidney Disease - Colonic Axis. *Semin Dial*. 2015; 28: 459-63.

33- Lau WL, Kalantar-Zadeh K, Vaziri ND. The Gut as a Source of Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2015; 130: 92-8.

34- Mafra D, Lobo JC, Barros AF, Koppe L, Vaziri ND, Fouque D. Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Future Microbiol*. 2014; 9: 399-410.

35- Nasrallah MM, El-Shehaby AR2, Osman NA1, Fayad T1, Nassef A3, Salem MM, et al. The Association between Fibroblast Growth Factor-23 and

Vascular Calcification Is Mitigated by Inflammation Markers. *Nephron Extra*. 2013; 3: 106-12.

36- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2407-18.

37- Richards DB, Cookson LM, Berges AC, Barton SV, Lane T, Ritter JM, et al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1106-14.

38- Gomez IG, MacKenna DA, Johnson BG, Kaimal V, Roach AM, Ren S, et al. Anti-microRNA-21 oligonucleotides prevent Alport nephropathy progression by stimulating metabolic pathways. *J Clin Invest*. 2015; 125: 141-56.

39- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-266.

40- Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Coresh J, Gansevoort RT. 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.

41- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: 1-150.

42- Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013; 382: 260-72.

43- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012; 380: 2095-128.

44- Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 302-8.

45- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1296-305.

46- Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN). *Kidney Int.* 1998; 53: 1209-16.

47- Culetton BF, Larson MG, Parfrey PS, Kannel WB, Levy D. Proteinuria as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in older people: a prospective study. *Am J Med.* 2000; 109: 1-8.

48- Noronha IL, Fujihara CK, Zatz R. The inflammatory component in progressive renal disease--are interventions possible? *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 363-8.

49- Eremina V, Quaggin SE. The role of VEGF-A in glomerular development and function. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004; 13: 9-15.

50- Kliem V, Johnson RJ, Alpers CE, Yoshimura A, Couser WG, Koch KM, et al. Mechanisms involved in the pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis in 5/6-nephrectomized rats. *Kidney Int.* 1996; 49: 666-78.

51- Bechtel W, McGoochan S, Zeisberg EM, Müller GA, Kalbacher H, Salant DJ, et al. Methylation determines fibroblast activation and fibrogenesis in the kidney. *Nat Med.* 2010; 16: 544-50.

52- Chen YX, Li Y, Wang WM, Zhang W, Chen XN, Xie YY, et al. Phosphoproteomic study of human tubular epithelial cell in response to transforming growth factor-beta-1-induced epithelial-to-mesenchymal transition. *Am J Nephrol.* 2010; 31: 24-35.

53- Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Kuro-o M, Moe OW. Klotho deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective. *Kidney Int.* 2010; 78: 1240-51.

54- Shimizu H, Bolati D, Adijiang A, Adelibieke Y, Muteliefu G, Enomoto A, et al. Indoxyl sulfate downregulates renal expression of Klotho through production of ROS and activation of nuclear factor- $\kappa$ B. *Am J Nephrol.* 2011; 33: 319-24.

55- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2407-18.

56- Karalliedde J, Maltese G, Hill B, Viberti G, Gnudi L. Effect of renin-angiotensin system blockade on soluble Klotho in patients with type 2 diabetes, systolic hypertension, and albuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 1899-905.

57- Yoon HE, Choi BS. The renin-angiotensin system and aging in the kidney. *Korean J Intern Med.* 2014; 29: 291-5.

58- Komaba H, Fukagawa M. Vitamin D and secreted Klotho: a long awaited panacea for vascular calcification? *Kidney Int.* 2012; 82: 1248-50.

59- Chuang PY, Menon MC, He JC. Molecular targets for treatment of kidney fibrosis. *J Mol Med (Berl).* 2013; 91: 549-59.



60- Guan Q, Li S, Gao S, Chen H, Nguan CY, Du C. Reduction of chronic rejection of renal allografts by anti-transforming growth factor- $\beta$  antibody therapy in a rat model. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013; 305: F199-F207.

61- Williams SJ, Zammitt SC, Cox AJ, Shackelford DM, Morizzi J, Zhang Y, et al. 3',4'-Bisdifluoromethoxycinnamoylanthranilate (FT061): an orally-active antifibrotic agent that reduces albuminuria in a rat model of progressive diabetic nephropathy. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013; 23: 6868-73.

62- Negri AL. Prevention of progressive fibrosis in chronic renal diseases: antifibrotic agents. *J Nephrol*. 2004; 17: 496-503.

63- Zeisberg M, Kalluri R. Reversal of experimental renal fibrosis by BMP7 provides insights into novel therapeutic strategies for chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23: 1395-8.

64- Declèves AE, Sharma K. Novel targets of antifibrotic and anti-inflammatory treatment in CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10: 257-67.

65- Menon V, Kopple JD, Wang X, Beck GJ, Collins AJ, Kusek JW, et al. Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis*. 2009; 53: 208-17.

66- Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int.* 2003; 63: 2254-61.

67- Bakris GL. Slowing nephropathy progression: focus on proteinuria reduction. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3 (Suppl 1): S3-10.

68- Capettini LS, Montecucco F, Mach F, Stergiopoulos N, Santos RA, da Silva RF. Role of renin-angiotensin system in inflammation, immunity and aging. *Curr Pharm Des.* 2012; 18: 963-70.

69- Zimmerman D, Burns KD. Angiotensin-(1-7) in kidney disease: a review of the controversies. *Clin Sci (Lond).* 2012; 123: 333-46.

70- Velkoska E, Dean RG, Burchill L, Levidiotis V, Burrell LM. Reduction in renal ACE2 expression in subtotal nephrectomy in rats is ameliorated with ACE inhibition. *Clin Sci (Lond).* 2010; 118: 269-79.

71- Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 4: CD007004.

72- Hirsch JS, Drexler Y, Bomback AS. Aldosterone blockade in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2014; 34: 307-22.

73- Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015; 314: 884-94.

74- Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. N Engl J Med. 2015; 372: 211-21.

75- Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. N Engl J Med. 2015; 372: 222-31.

76- KDIGO Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. Kidney Int. 2012; 2 (Suppl): 337-414.

77- Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2014; 371: 2255-66.

78- Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar SR, Klarenbach S, Manns B, et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. Arch Intern Med. 2011; 171: 1920-7.

79- Lee CL, Li TC, Lin SY, Wang JS, Lee IT, Tseng LN, et al. Dynamic and dual effects of glycated hemoglobin on estimated glomerular filtration rate in type 2 diabetic outpatients. *Am J Nephrol*. 2013; 38: 19-26.

80- Haynes R, Wanner C. Chronic kidney disease: Statins in chronic kidney disease: time to move on? *Nat Rev Nephrol*. 2015; 11: 262-3.

81- Altemtam N, Russell J, El Nahas M. A study of the natural history of diabetic kidney disease (DKD). *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 1847-54.

82- Shi Y, Chen W, Jalal D, Li Z, Chen W, Mao H, et al. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney Blood Press Res*. 2012; 35: 153-60.

83- Nacak H, van Diepen M, Qureshi AR, Carrero JJ, Stijnen T, Dekker FW, et al. Uric acid is not associated with decline in renal function or time to renal replacement therapy initiation in a referred cohort of patients with Stage III, IV and V chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30: 2039-45.

84- Rodenbach KE, Schneider MF, Furth SL, Moxey-Mims MM, Mitsniefes MM, Weaver DJ, et al. Hyperuricemia and Progression of CKD in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66: 984-92.

85- Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, Verde E, Macias N, Santos A, et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events:

long-term follow-up of a randomized clinical trial. Am J Kidney Dis. 2015; 65: 543-9.

86- Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol. 2015; 16: 58.

87- Jeong J, Kwon SK, Kim HY. Effect of bicarbonate supplementation on renal function and nutritional indices in predialysis advanced chronic kidney disease. Electrolyte Blood Press. 2014; 12: 80-7.

88- Lezaic V, Tirmenstajn-Jankovic B, Bukvic D, Vujisic B, Perovic M, Novakovic N, et al. Efficacy of hyperphosphatemia control in the progression of chronic renal failure and the prevalence of cardiovascular calcification. Clin Nephrol. 2009; 71: 21-9.

89- Da J, Xie X, Wolf M, Disthabanchong S, Wang J, Zha Y, et al. Serum Phosphorus and Progression of CKD and Mortality: A Meta-analysis of Cohort Studies. Am J Kidney Dis. 2015; 66: 258-65.

90- Six I, Maizel J, Barreto FC, Rangrez AY, Dupont S, Slama M, et al. Effects of phosphate on vascular function under normal conditions and influence of the uraemic state. Cardiovasc Res. 2012; 96: 130-9.

91- Smith ER, Hanssen E, McMahon LP, Holt SG. Fetuin-A-containing calciprotein particles reduce mineral stress in the macrophage. *PLoS One*. 2013; 8: e60904.

92- Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, Rajkumar C, McMahon LP, Holt SG. Phosphorylated fetuin-A-containing calciprotein particles are associated with aortic stiffness and a procalcific milieu in patients with pre-dialysis CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 1957-66.

93- Smith ER. The Isolation and Quantitation of Fetuin-A-Containing Calciprotein Particles from Biological Fluids. *Methods Mol Biol*. 2016; 1397: 221-40.

94- Adema AY, de Borst MH, Ter Wee PM, Vervloet MG. Dietary and pharmacological modification of fibroblast growth factor-23 in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2014; 24: 143-50.

95- Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel DM, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23: 1407-15.

96- Locatelli F, Del Vecchio L, Violo L, Pontoriero G. Phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease patients on dialysis: a comparison of safety profiles. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13: 551-61.

97- Faller B, Beuscart JB, Frimat L, on behalf of the 'Association des néphrologues de l'Est'. Competing-risk analysis of death and dialysis initiation among elderly ( $\geq 80$  years) newly referred to nephrologists: a French prospective study. BMC Nephrology. 2013; 14: 103.

98- Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. Lancet. 2012; 380: 1649-61.

99- Zyoud SH, Daraghme h DN, Mezyed DO, Khdeir RL, Sawafta MN, Ayaseh NA, et al. Factors affecting quality of life in patients on haemodialysis: a cross-sectional study from Palestine. BMC Nephrology. 2016; 17: 44.

100- Fox CS. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. Lancet. 2012; 380: 1662-73.

101- Salvador-González B, Rodríguez-Latre LM, Güell-Miró R, Álvarez-Funes V, Sanz-Ródenas H, Tovillas-Morán FJ. Estimación del filtrado glomerular según MDRD-4 IDMS y CKD-EPI en individuos de edad igual o superior a 60 años en Atención Primaria. Nefrología. 2013; 33: 552-63.

102- Brown MA, Collett GK, Josland EA, Foote C, Li Q, Brennan FP. CKD in elderly patients managed without dialysis: survival, symptoms, and quality of life. Clin J Am Soc Nephrol. 2015; 10: 260-8.

103- Burton JO, Gray LJ, Webb DR. Association of anthropometric obesity measures with chronic kidney disease risk in a non-diabetic patient population. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27: 1860-6.

104- Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. Hypertension. 2011; 58: 784-90.

105- Berthoux F, Mariat C, Maillard N. Overweight/ obesity revisited as a predictive risk factor in primary IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2013; (28 Suppl 4): iv160-iv166.

106- Liu X, Wang K, Wang L, Tsilimigras D. Microalbuminuria, macroalbuminuria and uncontrolled blood pressure among diagnosed hypertensive patients: the aspect of racial disparity in the NHANES study. Hypertens Res. 2013; 36: 1100-6.

107- Tanaka S, Takase H, Dohi Y, Kimura G. The prevalence and characteristics of microalbuminuria in the general population: a cross-sectional study. BMC Res Notes. 2013; 6: 256.



108- Yoon S-J, Kim D-H, Nam G-E, Yoon Y-J, Han K-D, Junget D-W al. Prevalence and Control of Hypertension and Albuminuria in South Korea: Focus on Obesity and Abdominal Obesity in the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012. PLoS ONE. 2014; 9: e111179.

109- Choi HJ. Blood pressure variability and its management in hypertensive patients. Korean J Fam Med. 2012; 33: 330-5.

110- Wang Y, Hu Y, Li Y, Li H, Chu S, Zhu D, et al. Association of renal function with the ambulatory arterial stiffness index and pulse pressure in hypertensive patients. Hypertens Res. 2012; 35: 201-6.

111- Sipahi S, Gungor O, Gunduz M, Cilci M, Demirci MC, Tamer A. The effect of oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine and glutamine on wound healing: a retrospective analysis of diabetic haemodialysis patients. BMC Nephrology. 2013; 14: 8.

112- Tanaka S, Takase H, Dohi Y, Kimura G. The prevalence and characteristics of microalbuminuria in the general population: a cross-sectional study. BMC Research Notes. 2013; 6: 256.

113- Gupta A, Gupta P, Biyani M. Targeted therapies in diabetic nephropathy: an update. J Nephrol. 2011; 24: 686-95.

114- Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. JAMA. 2011; 305: 1553-9.

115- Halbesma N, Jansen DF, Heymans MW, Stolk RP, de Jong PE, Gansevoort RT. Development and validation of a general population renal risk score. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6: 1731-8.

116- Garimella PS, Uhlig K. Current issues in the management and monitoring of hypertension in chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2013; 22: 599-606.

117- Martins D, Agodoa L, Norris KC. Hypertensive chronic kidney disease in African Americans: Strategies for improving care. Cleve Clin J Med. 2012; 79: 726-34.

118- Pirkle JL, Freedman BI. Hypertension and chronic kidney disease: controversies in pathogenesis and treatment. Minerva Urol Nefrol. 2013; 65: 37-50.

119- Gismondi RA, Neves MF, Oigman W, Bregman R. Ambulatory Arterial Stiffness Index Is Higher in Hypertensive Patients with Chronic Kidney Disease. Intern J Hyperten. 2012; 2012. Article ID 178078 [6 pages]. Doi:10.1155/2012/178078.

120- Wong ND. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. Nat Rev Cardiol. 2014; 11: 276-89.

121- Lozano R. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2095-128.

122- Chang A, Van Horn L, Jacobs DR, Liu K, Muntner P. Lifestyle- Related Factors, Obesity, and Incident Microalbuminuria: The CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) Study. *Am J Kidney Dis*. 2013; 62: 267.

123- Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrologia*. 2014; 34: 302-16.

124- Franczyk-Skóra B, Gluba-Brzózka A, Wranicz JK, Banach M, Olszewski R, Rysz J. Sudden cardiac death in CKD patients. *Int Urol Nephrol*. 2015; 47: 971-82.

125- Gale CP, Manda SOM, Weston CF, Birkhead JS, Batin PD, Hall AS. Evaluation of risk scores for risk stratification of acute coronary syndromes in the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart*. 2009; 95 :221-7.

126- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of

Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013. Doi:10.1093/eurheartj/eh1151.

127- Aronow W S, Fleg J L, Pepine C J, Artinian N T, Bakris G, Brown A S, et al. of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly: A Report Consensus Documents. Circulation. 2011; 123: 2434-506.

128- Yancy C W, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey D E Jr, Drazner M H, et al. Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Force on Practice Guidelines. Circulation 2013; 128: xxx-xxx. Doi:

<http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/06/03/CIR.0b013e31829e8807.citation>.

129- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group. KDIGO clinical practice guideline for evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013; 3: 73-90.

130- Deaton C, Froelicher E S, Wu L H, Ho C, Shishani K. The global burden of cardiovascular disease. J Cardiovasc Nurs. 2011; 26: S5-14.

131- Eisen A, Giugliano R P, Braunwald E. Updates on Acute Coronary Syndrome: A Review. JAMA Cardiol. 2016. Doi:10.1001/jamacardio.2016.2049.

132- Thiruchelvam PTR, Willicombe M, Hakim N, Taube D, Papalois V. Renal transplantation. *BM J*. 2011; 343. Doi: 10.1136/bmj.d7300.

133- Chase HS, Hirsch JS, Mohan S, Rao MK, Radhakrishnan J. Presence of early CKD-related metabolic complications predict progression of stage 3 CKD: a case-controlled study. *BMC Nephrology*. 2014; 15: 187.

134- Ricardo AC, Anderson CA, Yang W, Zhang X, Fischer MJ, Dember LM, et al. Healthy Lifestyle and Risk of Kidney Disease Progression, Atherosclerotic Events, and Death in CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2015; 65: 412-24.

135- Blanchette CM, Liang C, Lubeck DP, Newsome B, Rossetti S, Gu X, et al. Progression of autosomal dominant kidney disease: measurement of the stage transitions of chronic kidney disease. *Drugs in Context*. 2015; 4: 212275.

136- Chang WX, Arai S, Tamura Y, Kumagai T, Ota T, Shibata S, et al. Time-dependent risk factors associated with the decline of estimated GFR in CKD patients. *Clin Exp Nephrol*. 2016; 20: 58-70.

137- Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA*. 2014; 311: 2518-31.

138- Skupien J, Warram JH, Smiles AM, Niewczas MA, Gohda T, Pezzolesi MG, et al. The early decline in renal function in patients with type 1 diabetes and

proteinuria predicts the risk of end stage renal disease. *Kidney Int.* 2012; 82: 589-97.

139- Altem tam N, Russell J, El Nahas M. A study of the natural history of diabetic kidney disease (DKD). *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 1847-54.

140- Chang W X, Asakawa S, Toyoki D, Nemoto Y, Morimoto C, Tamura Y, et al. Predictors and the Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease – Usefulness of 30% Decline in Estimated GFR over 2 Years. *PLoS ONE.* 2015; 10: e0132927.

141- Chang PY, Chien LN, Lin YF, Wu MS, Chiu WT, Chiou HY. Risk factors of gender for renal progression in patients with early chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e4203.

## Anexos

- ID:
- Historia Clínica:
- Edad:
- Sexo:
- Color de Piel:
- Peso:                      - Talla:                      - IMC:
- Causa de ERC (cuál):
- Antecedentes patológicos personales:
- Tratamiento Farmacológico:
  
- Evolución de la ERC:
  - . Creatinina Inicial:
  - . Creatinina 1 año:
  - . Creatinina 2 años:
  - . Creatinina 3 años:
  
- Proteinuria Inicial:
  - . Proteinuria 1 año:
  - . Proteinuria 2 años:
  - . Proteinuria 3 años:
  
- Filtrado Glomerular Estimado Inicial:
  - . CKD-EPI:                      .
  
- Filtrado Glomerular Estimado 1 Año:
  - . CKD-EPI:                      .
  
- Filtrado Glomerular Estimado 2 Años:
  - . CKD-EPI:                      .
  
- Filtrado Glomerular Estimado 3 Años:
  - . CKD-EPI:                      .
  
- Complicaciones Cardiovasculares (cuáles):
  
- Muerte:
  
- Causa de Muerte:
  
- Terapia Reemplazo Renal: