



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Máster

**ESTUDIO DE LA FUNCIÓN RENAL Y EVOLUCIÓN DEL FILTRADO  
GLOMERULAR EN LA POBLACIÓN DE ARAGON WORKER'S HEALTH  
STUDY (AWHS).**

*RENAL FUNCTION STUDY AND GLOMERULAR FILTRATION EVOLUTION IN THE ARAGON WORKER'S HEALTH  
STUDY COHORT*

Autor

Hilda Mercedes Villafuerte Ledesma

Director

Dr. Pablo Iñigo Gil

FACULTAD DE MEDICINA

Año 2016

## **Resumen:**

**Introducción:** La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se está convirtiendo en un importante problema de salud. Se estimó que 10% de la población adulta en España presenta ERC, siendo importante su identificación precoz para retrasar la progresión y modificar los factores de riesgo. La medición de la función renal permite clasificación de la ERC y la utilización de ecuaciones estima la tasa de filtrado glomerular (TFG). El objetivo ha sido determinar la evolución de la función renal según TFG en la población de Aragon Worker's Health Study (AWHS), identificando los factores de riesgo para el deterioro de la TFG, así mismo, estimar el porcentaje de enfermedad renal oculta a través de las ecuaciones de Cockcroft-Gault (CG), CKD-EPI y MDRD.

**Material y métodos:** 4870 trabajadores de General Motors en Figuerelas-España (AWHS) el año 2009 y en 3471 el año 2014, cuyo diseño y metodología han sido previamente publicados. Estimación del filtrado glomerular mediante 3 ecuaciones, clasificación en ERC establecida, ERC oculta y sin ERC y posibles variables clínicas que influyen en la evolución de la función renal.

**Resultados:** El 2009, 4494 hombres y 286 mujeres, con una media de edad  $47,93 \pm 8,87$ . La prevalencia de hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes fue 35.8, 71.4 y 5%, respectivamente. La prevalencia de ERC oculta en la muestra del año 2009 con MDRD-4 fue 1.19%, CKD-EPI 0.13% y de 0.23% con CG. Al valorar la evolución de la función renal, la TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fue 0.3, 1.4 y 0.2 % según CKD-EPI, MDRD y CG, respectivamente, en el año 2009. Un aumento en el porcentaje de personas con TFG  $< 60$  en el año 2014 a 1.0, 2.0 y 0.4% según CKD-EPI, MDRD y CG, respectivamente.

**Conclusiones:** Aumento de la prevalencia de personas con enfermedad renal (TFG  $< 60$ ) en 5 años de estudio en adultos trabajadores. Los factores de riesgo que predisponen al deterioro de la función renal pueden ser la hipertensión, diabetes y dislipemia manifestado por un aumento en su prevalencia del año 2009 al 2014.

**Palabras clave:** Enfermedad Renal Crónica, Evolución, Hipertensión, Diabetes, Hipercolesterolemia, CKD-EPI, MDRD, Cockcroft-Gault.

## **Abstract**

**Background:** Chronic Kidney Disease (CKD) is becoming a major health problem. It was estimated that 10% of the adult population has CKD in Spain, is important its early identification to delay progression and modify risk factors. The measurement of renal function allows classification of CKD and the use of equations estimated glomerular filtration rate (GFR). The objective was to determine the evolution of renal function according GFR in Aragon Worker's Health Study (AWHS), identifying risk factors for decline of the GFR, also, to estimate the percentage of "hidden" CKD through the Cockcroft-Gault (CG) MDRD and CKD-EPI.

**Material and methods:** 4870 General Motors's workers in Figuerelas-Spain (AWHS) in 2009. 3471 workers in 2014. Design and methodology have been previously published. Estimated glomerular filtration rate by 3 equations, classification: CKD, "hidden" CKD and without CKD and possible clinical variables that influence the evolution of renal function.

**Results:** In 2009, 4494 men and 286 women, mean age  $47.93 \pm 8.87$ . The prevalence of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes was 35.8, 71.4 and 5%, respectively. The prevalence of CKD hidden in 2009 with MDRD-4 was 1.19%, 0.13% CKD-EPI and 0.23% with CG. In assessing the progression of kidney function, GFR  $<60$  ml / min /  $1.73$  m<sup>2</sup> was 0.3, 1.4 and 0.2% according CKD-EPI, MDRD and CG, respectively in 2009. An increase in the percentage of people with GFR  $<60$  in 2014 to 1.0, 2.0 and 0.4% by CKD-EPI, MDRD and CG, respectively.

**Conclusions:** Increased prevalence of CKD (GFR  $<60$ ) in 5 years of study in adult workers. Risk factors that predispose to impaired renal function may be hypertension, diabetes and dyslipidemia manifested by an increase in prevalence since 2009 until 2014.

**Keywords:** Chronic Kidney Disease, Evolution, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, CKD-EPI, MDRD, Cockcroft-Gault.

# **ESTUDIO DE LA FUNCIÓN RENAL Y EVOLUCIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR**

## **EN LA POBLACIÓN DE ARAGON WORKER'S HEALTH STUDY (AWHS).**

### ***RENAL FUNCTION STUDY AND GLOMERULAR FILTRATION EVOLUTION IN THE ARAGON WORKER'S HEALTH STUDY COHORT***

#### **INTRODUCCION**

La enfermedad renal crónica (ERC) se considera actualmente un problema de salud pública en todo el mundo , y el número aumenta a nivel mundial<sup>1</sup>, hasta el punto que se llega a considerar como una “epidemia” , que además tiene un elevado coste sanitario, suponiendo el coste del TSR (tratamiento sustitutivo renal) una parte importante del presupuesto sanitario. Los pacientes que alcanzan el estadio V de la ERC son el 0,01% de la población pero consumen del 1 al 2% de los recursos<sup>2</sup>.

En el año 2002, la National Kidney Foundation de EEUU publicó a través del proyecto Kidney Disease Outcomes Quality Initiative(KDOQI) una serie de guías de práctica clínica sobre la evaluación, clasificación y estratificación de la ERC, lo que originó un cambio drástico en el manejo y conocimiento de la ERC <sup>3</sup>.

#### **Definición**

Todas las guías posteriores incluyendo las guías KDIGO 2012 (Kidney Disease Improving Global Outcomes) y las publicadas en 2013 han confirmado la definición de ERC (independientemente del diagnóstico clínico), como la presencia durante al menos tres meses de al menos una de las siguientes situaciones:

A. Daño Renal: se define por anomalías estructurales o funcionales del riñón, con o sin una disminución de TFG (tasa de filtrado glomerular), que se manifiesta mediante:

- Anomalías anatomo-patológicas:
  - Enfermedades glomerulares
  - Enfermedades vasculares
  - Enfermedades tubulointersticiales
- Marcadores de daño renal, incluidas las anomalías en:
  - Sangre: aumento de creatinina, trastornos electrolíticos atribuidos a tubulopatías.
  - Orina: hematuria, microalbuminuria, proteinuria, cilindruria.
  - Pruebas de imagen: poliquistosis, hidronefrosis, cicatrices corticales, masa o infiltración renal, estenosis de la arteria renal, disminución del tamaño renal o riñones hiperecogénico (en los estadios finales de la enfermedad renal crónica)

B. Tasa de filtrado glomerular menor de 60 ml/min por 1.73m<sup>2</sup> con o sin daño renal.

En 2003 se fundó la organización Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) como grupo de expertos internacional e independiente, con participación española, para el desarrollo de iniciativas para la prevención y manejo de la ERC. En 2005 se publicó la primera guía KDIGO que constituye la actualización de las guías K/DOQI de 2002<sup>4</sup>.

En las primeras guías de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) se adoptó la Clasificación K/DOQI de la ERC<sup>5,6</sup>. En 2008 la S.E.N. y la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) elaboraron el Documento de Consenso S.E.N.-semFYC sobre la ERC, que estableció las bases de la prevención y el manejo conjunto de la enfermedad renal entre Atención Primaria y Nefrología<sup>7</sup>. La SEN con el objetivo de definir la realidad epidemiológica en España sobre la ERC ha puesto en marcha muchos estudios<sup>8</sup>, uno de cuyos principales exponentes es el estudio EPIRCE (Estudio

Epidemiológico de la Insuficiencia Renal en España), en el que se observó que la prevalencia de ERC en población general es del 9,16 %, siendo del 6,8% para los estadios 3-5 aunque existían diferencias importantes con la edad (3,3% entre 40-64 años y 21,4% para mayores de 64 años)<sup>9</sup>.

Se publican unas nuevas guías KDIGO en 2012 y 2013 sobre diagnóstico, clasificación y manejo de la ERC que confirman la definición previa de ERC y la clasifican en estadios basados en los valores de FG y grado de albuminuria (Tabla 1)<sup>10,11</sup>:

Categorías del FG		
Categoría	FG <sup>b</sup>	Descripción
G1	≥ 90	Normal o elevado
G2	60-89	Ligeramente disminuido
G3a	45-59	Ligera a moderadamente
G3b	30-44	Moderada a gravemente
G4	15-29	Gravemente disminuido
G5	< 15	Fallo renal

Categorías		
Categoría	Cociente A/C <sup>c</sup>	Descripción
A1	< 30	Normal a ligeramente
A2	30-300	Moderadamente
A3	> 300	Muy elevada <sup>d</sup>

Tabla 1: Clasificación en grados de la enfermedad renal crónica:

La clasificación de la ERC se basa en la causa<sup>a</sup> y en las categorías del FG y de la albuminuria

Grado de recomendación: aunque la división en tramos del FG y de la albuminuria es una recomendación sin grado, la recomendación de clasificar la ERC en grados de FG y albuminuria se considera de nivel 1B. A/C: albúmina/creatinina; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular.

**a** La causa se establecerá según la presencia o ausencia de una enfermedad sistémica o según un diagnóstico anatomopatológico observado o presunto. **b** TFG, filtrado glomerular, en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. **c** La albuminuria en la tabla se expresa como cociente albúmina/creatinina en mg/g en muestra aislada de orina como determinación más recomendada; las equivalencias en mg/mmol son A1 < 3, A2 3-30 y A3 > 30, y en albuminuria en orina de 24 horas son A1 < 30, A2 30-300 y A3 > 300 mg/24 horas. **d** Esta categoría incluye el síndrome nefrótico en el que la albuminuria suele ser > 2200 mg/g (> 220 mg/mmol o > 2200 mg/24 horas).

En el *estadio 1*, daño renal con FG normal o aumentado (≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la ERC se establece por la presencia de alguno de los datos de daño renal. Situaciones representativas de este estadio son los casos con microalbuminuria o proteinuria

persistente con TFG normal o aumentado o el hallazgo ecográfico de una enfermedad poliquística con TFG normal o aumentado.

El *estadio 2* corresponde a situaciones de daño renal acompañadas de una reducción ligera de la TFG (60 -89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La detección de una TFG ligeramente disminuido puede ser frecuente en ancianos. El hallazgo de una TFG levemente reducido debe llevar a descartar datos de daño renal, fundamentalmente microalbuminuria o proteinuria mediante la realización del cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina y alteraciones en el sedimento urinario mediante el análisis sistemático clásico. También se valorará la existencia de situaciones de riesgo de ERC, fundamentalmente HTA y diabetes.

El *estadio 3* de la ERC es una disminución moderada de la TFG (30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Los datos de daño renal pueden estar ausentes o presentes pues ya no se constituyen en parámetros necesarios para el diagnóstico de este estadio. A partir del 2008, el *National Institute of Health and Clinical Excellence* (NICE), del Reino Unido, propuso dividir el estadio 3 en dos subestadios: 3A, con un filtrado glomerular de 45-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y 3B, con un filtrado glomerular de 30-44 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. En este estadio se observa un riesgo claramente aumentado de progresión de la ERC (sobre todo en estadio 3B) y de complicaciones cardiovasculares y pueden aparecer las complicaciones clásicas de la insuficiencia renal como la anemia o las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico. Los pacientes con ERC en estadio 3 deben ser evaluados de forma global desde el punto de vista cardiovascular y renal y deben recibir tratamiento adecuado para la prevención a ambos niveles y, en su caso, para las complicaciones que se detecten.

El *estadio 4* es una disminución grave de la TFG (15 - 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Tanto el riesgo de progresión de la insuficiencia renal al estadio 5, como el riesgo de que aparezcan complicaciones cardiovasculares son muy elevados.

El *estadio 5* de la ERC es una TFG < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y se denomina también fallo renal. En el 2005 , el grupo KDIGO sugirió añadir dos categorías complementarias : La T

en cualquier estadio , si el paciente había recibido trasplante renal , y la D – en el estadio 5 – si el paciente recibía tratamiento con diálisis.

## **Epidemiología**

La ERC se está convirtiendo en un importante problema de salud pública en todo el mundo. La carga actual de la enfermedad podría ser debido a un cambio en la patogenia subyacente de la ERC, así como por el envejecimiento de la población, el incremento de la prevalencia de sus factores de riesgo y por el diagnóstico precoz de la misma<sup>12</sup>.

La información más sólida proviene de la ERC en estadio 5 (diálisis y trasplante), mientras que la epidemiología en estadios más precoces es peor conocida. La correcta valoración en los primeros estadios es de vital importancia, no sólo por el riesgo de progresión sino por el riesgo cardiovascular que la ERC conlleva. Como consecuencia de lo anteriormente expuesto se han puesto en marcha múltiples campañas de detección y prevención de ERC<sup>13</sup>.

## ***Enfermedad Renal crónica en Estados Unidos***

En la población norteamericana, el seguimiento del estudio NHANES( National Health and Nutrition Survey) que incluyó 15 625 participantes de 20 años de edad a más y se llevó acabo, entre 1988 y 1994, por el National Center of Health Statistics (NCHS, Centro Nacional de Estadística de la Salud) de los Centers of Disease Control and Prevention (Centro de Control y Prevención de Enfermedades) , reveló que la prevalencia de la Enfermedad Renal Crónica de los estadios 1 al 4 han ido aumentando del 10 % en el primer estudio ( 1988-1994)<sup>14</sup> al 13.1% en la base NHANES de los años 2003- 2006<sup>15</sup>. Este aumento en la prevalencia en Estados Unidos se debe al aumento de factores de riesgo como Hipertensión Arterial, Obesidad, y Síndrome Metabólico, además del envejecimiento de la población.

No existe acuerdo sobre si la ERC clasificada en estadio 3 de las personas de mayor edad se trata de una verdadera enfermedad o de la disminución del filtrado glomerular propia



del envejecimiento (el filtrado glomerular desciende una media de 8.5 ml/min/década en individuos de raza blanca)<sup>13</sup>.

### ***Enfermedad Renal Crónica en la Unión Europea***

En Italia, se tienen estudios de cohortes de pequeño tamaño, no representativos de la población italiana sobre la magnitud de la ERC. Un primer estudio conducido con 4,680 personas de uno u otro sexo, con edades mayores de 17 años, incluidas en el estudio poblacional de Gubbio<sup>16</sup> reveló una prevalencia del 6.0% de la ERC<sup>17</sup>. Se ha reportado en el estudio INCIPE (*Prevalence of Chronic Kidney Disease in Northeastern Italy*) una prevalencia del 13.2% de la ERC<sup>18</sup>. Los resultados han justificado el lanzamiento del Estudio CARHES (*por Cardiovascular Risk in Renal Patients of the Italian Health Examination Survey*) orientado a estimar la prevalencia nacional de la ERC<sup>19</sup>. Para ello, se seleccionaron 9,020 sujetos con edades entre 35 – 79 años radicados en cualquiera de las regiones que componen el país. Los resultados iniciales observados con la mitad de la muestra sugieren que la prevalencia de la ERC pudiera ser menor que la reportada para otros países europeos.

Francia no cuenta con estimados de la prevalencia de la ERC. La ausencia de un Registro Nacional de las Enfermedades Renales Crónicas, y la escasez de estudios epidemiológicos nacionales han impedido tener una comprensión de la magnitud de esta enfermedad en el país. Se tiene el antecedente de un estudio limitado a los servicios de Nefrología y las unidades de diálisis de un área urbana que reveló una tasa de 260 casos nuevos de ERC por cada millón de habitantes<sup>20</sup>. El estudio MONA LISA evaluó por primera vez en Francia la prevalencia de ERC en personas de 35-75 años y fue del 8.2%, sin embargo, esta prevalencia probablemente subestima la ERC debido al sesgo de selección presente<sup>21</sup>. Ante estas realidades, y los cambios observados en la estructura demográfica de la población francesa, con presencia cada vez mayor de ancianos, y la emergencia de la Diabetes mellitus y la hipertensión arterial como las nuevas causas de morbimortalidad dentro del cuadro de salud del país, se ha implementado la Red Francesa CKD-REIN de Información y Epidemiología Renal sobre la Enfermedad Renal Crónica 22. Se espera que

este esfuerzo nacional resulte en una mejor comprensión de la incidencia y la progresión de la ERC.

Alemania tampoco cuenta con estudios nacionales confiables de la prevalencia de la ERC. En el estudio SHIP (Study of Health in Pomerania) situada al Noreste de Alemania con 6,054 participantes de 31 a 82 años determinó que la prevalencia de la ERC fue del 17.3% , siendo mayor a la calculada en *Cooperative Health Research* en Augsburg (KORA F4) estudio realizado en el sur de Alemania , explicado por las diferencias regionales en la prevalencia de los principales factores de riesgo de enfermedad renal crónica<sup>23</sup>. A los fines de mejorar el diagnóstico y tratamiento de la ERC en el país, se ha echado a andar el Registro Alemán de Enfermedad Renal Crónica. Los primeros resultados han sido expuestos recientemente<sup>24</sup>. Consistente con los hallazgos reportados en otros países, la hipertensión arterial y la Diabetes mellitus constituyen las primeras causas de pérdida de la función renal<sup>25</sup>. Se espera que de la actividad del Registro se pueda obtener un estimado confiable de la prevalencia de la ERC en el país.

En Inglaterra, para supervisar el estado de la opinión pública en Inglaterra, la Unidad Central de Supervisión del estado dentro del Departamento de Salud del Reino Unido encargó un informe de examen de salud anual, que se conoció como *Health Survey for England* (HSE). La primera encuesta se completó en 1991. El HSE cubre toda Inglaterra y es una muestra representativa a nivel nacional. El estudio HSE en 2009 reportó < 2 % de los adultos participantes un diagnóstico de enfermedad renal crónica; todos aquellos con insuficiencia renal etapas 4 y 5 habían sido diagnosticados pero el 95 % de aquellos con estadios 2 o 3 de la enfermedad eran no diagnosticadas<sup>26</sup>. Un estudio completado con 130,226 adultos radicados en las regiones de Kent, Manchester, y Surrey, con edades mayores de 17 años, reveló que la prevalencia de la ERC fue del 8.5%<sup>27</sup>. La Encuesta Nacional de Salud de Inglaterra devolvió un estimado de prevalencia de la ERC del 6.0%<sup>28</sup>. Un estudio aparecido recientemente ha confirmado los resultados obtenidos con la Encuesta Nacional de Salud<sup>29</sup>.

El estudio Suizo CoLaus realizado en Laussana entre 2003- 2006 en hombres y mujeres de 35-75 años determinó una prevalencia de ERC de 10 %. La edad, la obesidad, HTA, Diabetes, así como niveles de Triglicéridos, ac. úrico y de homocisteína fueron determinantes independientes de ERC en hombres<sup>30</sup>.

En Groningen, Holanda, el estudio PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease) reportó una prevalencia del 10,6 % de enfermedad renal crónica en una muestra de población de entre 28 y 75 años de edad<sup>31</sup>.

En Noruega, completada la Segunda Encuesta de Salud HUNT II (Health Survey of Nord-Trondelag County) del condado Nord-Tronlag, donde se encuestaron 65,181 sujetos mayores de 20 años, la prevalencia de la ERC fue del 11.2%<sup>32</sup>.

### ***Enfermedad Renal Crónica en Asia***

Kang YU, et al. realizaron un estudio transversal basado en el screening nacional de salud con 11 828 803 participantes  $\geq 20$  años del Korean National Health Screening database 2011. Las personas con Síndrome metabólico (SM) tenían una alta prevalencia de ERC en comparación con las personas sin SM (10.48% vs. 4.91%,  $P \leq 0.001$ )<sup>33</sup>.

### ***Enfermedad Renal Crónica en América Latina***

La SLANH Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión mantiene el RLATRD Registro Latinoamericano de Trasplante Renal y Diálisis como un esfuerzo cooperativo e integracionista dirigido a reunir datos desde 1991 de 20 países (Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Puerto Rico, República Dominicana, Venezuela y Uruguay) sobre tendencias epidemiológicas de la insuficiencia renal crónica terminal ( $FG < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) y su correlación con las variables socioeconómicas<sup>34</sup>. Sin embargo, los estimados locales y regionales de prevalencia de la ERC (dados por valores del FG entre 16

– 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) son todavía incompletos y precarios, y dependientes de encuestas sobre segmentos demográficos pre-definidos, o extrapolados de encuestas nacionales de salud<sup>35</sup>.

### ***Estado de la Enfermedad Renal Crónica en España***

En España, el estudio publicado en Nefrología a finales de 2007, sobre 7.202 pacientes que acuden a los centros de atención primaria en España (estudio EROCAP) demostró que la prevalencia de un filtrado glomerular estimado e inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fue del 21,3%. El 33,7% de los pacientes mayores de 70 años que acudió a los centros de atención primaria tenían un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min. También se demostró que del total de pacientes con un filtrado glomerular estimado inferior a 60 ml/min, el 37,3% tenían niveles normales de creatinina sérica, es decir, que existe una importante población con enfermedad renal crónica oculta, con disminución importante del filtrado glomerular, aunque presente unos valores de creatinina sérica normales. Por tanto estos pacientes tienen más probabilidades de morir por una complicación secundaria a la ERC que de entrar en un programa de diálisis<sup>36</sup>.

Entre mayo y junio de 2007 se realizó un estudio con 14.758 pacientes adultos, mayores de 18 años, hospitalizados en 10 centros diferentes de España para la valoración de enfermedad renal en la población española ingresada en centros hospitalarios (estudio ERPHOS)<sup>37</sup>. En éste se observó que el MDRD4 inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (estadios 3-5) estuvo presente en el 28,3% de los pacientes hospitalizados (24,2% en el varón y 33,2% en la mujer). El 14,2% presentaron un FG inferior a 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (estadio de ERC 3B, 4 y 5). Teniendo en cuenta la edad, el porcentaje de pacientes con un FG inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fue del 23,8% en el rango de 60-69 años de edad, del 39% en el rango 70-79 años y del 54,6% en los mayores de 80 años .

Según los resultados publicados en 2010 del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España) diseñado para conocer la prevalencia de la ERC y promovido por la Sociedad Española de Nefrología (SEN) con el apoyo del Ministerio de Sanidad y Consumo, entre enero 2004 y enero 2008, se estimó que aproximadamente el 10% de la población adulta sufría de algún grado de ERC<sup>9</sup>, siendo del 6,8% para los estadios 3-5. En concreto, 5.4% de la población tenía una TFG entre 45-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (estadio 3A); 1.1% entre 30-44 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (estadio 3B); 0.27% entre 15- 29 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (estadio 4) y un 0,03% tenían una TFG menor de 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (estadio 5). En pacientes seguidos en atención primaria con enfermedades tan frecuentes como la hipertensión arterial (HTA) o diabetes mellitus (DM), la prevalencia de ERC alcanzaba cifras del 35-40%<sup>7</sup>.

Según el Registro Español de Enfermos Renales (REER) a fecha de 31 de diciembre de 2013, en España existían 50566 pacientes con ERC estadio 5D (42,8% en hemodiálisis y 5,5% en diálisis peritoneal) y 26041 pacientes trasplantados (51,7%)<sup>38</sup>.

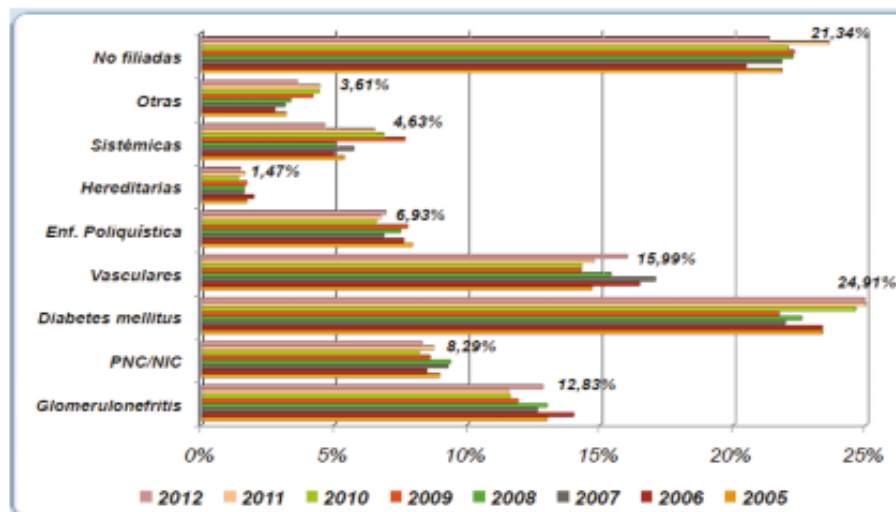
### **Etiología**

La lista de causas potenciales de ERC es casi equivalente a la de enfermedades renales, aunque la frecuencia de los procesos causantes presenta diferencias geográficas y cronológicas.

Las glomerulonefritis eran una de las principales causas de enfermedad renal hace varias décadas. Hoy en día, las infecciones se han convertido en una causa menos importante de daño renal, al menos en el mundo occidental<sup>39</sup>. La corriente actual sugiere que la patología vascular y la diabetes son las dos principales causas de enfermedad renal en todo el mundo<sup>40</sup>.

Los datos referentes a la enfermedad renal primaria del Informe de diálisis y trasplante correspondiente al año 2012 del REER, se recogen en la figura 1.

Figura 1. Causas de enfermedad renal primaria global. REER 2012.



Etiología de la Enfermedad Renal crónica en pacientes incidentes en tratamiento Renal sustitutivo en España durante los años 2005-2012. NIC: Nefritis intersticial crónica; PNC: pielonefritis crónica. Tomada del Informe de Diálisis y Trasplante 2012 del Registro Español de Enfermos Renales (REER)

El diagnóstico de etiología no filiada es más frecuente en España que en Estados Unidos constituyendo la segunda causa en frecuencia 21.34 %, porque probablemente se incluyan a pacientes de edad avanzada con nefropatía vascular.

El crecimiento y cambio de la etiología de la ERC observada en los últimos años se atribuye fundamentalmente al envejecimiento progresivo de la población en los países desarrollados y a la mayor prevalencia de HTA, Diabetes Mellitus y obesidad como consecuencia de cambios en los estilos de vida. Aunque se conocen las causas de precisar Trasplante sustitutivo renal, no existe información sobre cuáles son los diagnósticos etiológicos para ERC en los estadios previos, aunque si describen, con resultados diversos, cuales son los factores de riesgo asociados más importantes.

### Factores de riesgo de ERC

En las Tablas 2 y 3 se exponen situaciones y factores que confieren un riesgo aumentado de ERC. Estos las clasifican como:<sup>41</sup>

- Factores de susceptibilidad a ERC: son los que aumentan la posibilidad de desarrollar ERC.
- Factores iniciadores: son los que pueden iniciar directamente el daño renal.
- Factores de progresión: son los que pueden empeorar y acelerar el deterioro de la función renal.

Tabla 2: Situaciones de riesgo aumentado de ERC

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad <math>\geq</math> 60 años</li> <li>• Hipertensión arterial</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Otros factores de riesgo cardiovascular como obesidad, dislipemia y tabaquismo</li> <li>• Enfermedad cardiovascular</li> <li>• Antecedentes familiares de enfermedad renal crónica</li> <li>• Trasplante renal</li> <li>• Masa renal reducida</li> <li>• FG o CCr estimados levemente disminuidos, entre 60 y 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>• Enfermedades autoinmunes</li> <li>• Infecciones sistémicas</li> <li>• Infecciones urinarias</li> <li>• Litiasis urinarias</li> <li>• Enfermedades obstructivas del tracto urinario</li> <li>• Toxicidad por fármacos, sobre todo antiinflamatorios no esteroideos</li> <li>• Bajo peso al nacer</li> <li>• Nivel socioeconómico bajo</li> <li>• Minorías raciales</li> </ul>
--

CCr, aclaramiento de creatinina; FG, filtrado glomerular.

Tabla 3: Factores de riesgo para ERC

<b>Factores de susceptibilidad</b>	Factores que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad &gt; 60 años</li> <li>- Historia familiar de enfermedad renal</li> <li>- Masa renal disminuida</li> <li>- Bajo peso al nacer</li> <li>- Raza afroamericana</li> <li>- Diabetes*</li> <li>- Hipertensión arterial*</li> </ul>
<b>Factores iniciadores</b>	Factores implicados en el inicio del daño renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedades autoinmunes</li> <li>- Infecciones urinarias</li> <li>- Fármacos nefrotóxicos</li> <li>- Diabetes*</li> <li>- Hipertensión arterial*</li> </ul>
<b>Factores de progresión</b>	Factores que determinan la progresión de la enfermedad renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proteinuria persistente</li> <li>- HTA mal controlada*</li> <li>- Diabetes con mal control*</li> <li>- Tabaco*</li> <li>- Dislipemia*</li> <li>- Anemia</li> <li>- Enfermedad cardiovascular asociada</li> <li>- Diferir el envío al especialista de Nefrología</li> </ul>

Modificada de Levey y cols.<sup>23</sup>  
\*Factores de riesgo cardiovasculares "potencialmente" modificables.

Algunos factores de riesgo pueden ser a la vez susceptibilidad, iniciadores y de progresión, como por ejemplo la HTA. De los citados, son factores de riesgo potencialmente modificables: Diabetes, obesidad, HTA, tabaquismo y dislipemia.

El control de estos factores puede evitar el inicio de daño renal, incluso puede favorecer la regresión de la enfermedad en fases muy iniciales y ralentizar su progresión cuando ya está establecida.

A continuación se expone los factores de riesgo más relevante:

*Edad:* Es muy conocido el deterioro de la función renal con la edad. Esto ha sido de conocimiento desde que los trabajos de pioneros de Shock y Deivis comenzaron en 1945. En su estudio original de 70 hombres saludables, ellos encontraron que el promedio de deterioro de la tasa de filtrado glomerular (TFG) era 0.96 ml/min/año o 10 ml/min/década<sup>42</sup>. Desde entonces numerosos estudios publicados tienen como punto probable el deterioro de la función renal con la edad<sup>43-45</sup>. Otros autores en cambio, basados en estudios que muestran que no en todas las personas el filtrado glomerular disminuye con la edad, piensan que se trata de una verdadera enfermedad, atribuyéndola al envejecimiento vascular y a enfermedades que afectan al riñón como la aterosclerosis o la isquemia renal progresiva<sup>13</sup>.

En España, según EPIRCE, la prevalencia en ERC estadíos 3 a 5 entre los 40 y 65 años es el 3.3% y del 21.4 % en mayores de 65 años<sup>9</sup>.

*Sexo:* Es un factor de riesgo adicional para la aparición y la progresión de determinados tipos de ERC, sin embargo algunos estudios muestran una prevalencia similar de ERC en varones y mujeres<sup>43</sup>, e incluso algunos estudios es discretamente mayor en mujeres, en el NHANES la prevalencia de varones era del 11.1 % y en mujeres, del 15 %<sup>14</sup>.

*Raza:* Existen diferencias en relación al grado de progresión de ERC según la raza. Se explica según los datos aportados por USRDS (United States Renal Data System) de 2012 muestra que la incidencia en Estados Unidos de ERC estadio 5 en personas de raza negra e hispanos es de 3.6 y 1.5 veces superior a la de personas de raza blanca no hispanos<sup>46</sup>. El estudio NHANES, no muestra diferencia en la prevalencia de ERC según la raza<sup>14</sup>.

*Obesidad:* Estudios epidemiológicos recientes sitúan a la obesidad y al sobrepeso como factores de riesgo para ERC. La obesidad es una causa reconocida de proteinuria y de glomeruloesclerosis secundaria. Estudios en individuos obesos muestran una vasodilatación preglomerular con aumento de la presión hidrostática intraglomerular, cambios que desaparecen con la pérdida de peso<sup>14</sup>. La prevalencia de la obesidad y el síndrome metabólico (SM) se ha incrementado en las últimas décadas y se espera que siga aumentando<sup>47</sup>. Se ha descrito una interesante coincidencia entre obesidad, síndrome



metabólico y enfermedad renal, al mismo tiempo que la susceptibilidad de padecer insuficiencia renal aumenta con el número de componentes de síndrome metabólico<sup>33,48,49</sup>.

Un novedoso factor de riesgo que ha sido el foco de la investigación reciente en la enfermedad renal es la adiponectina. La adiponectina, una hormona de los adipocitos, se ha postulado que es un biomarcador para el síndrome metabólico. Sus niveles, que se encuentran disminuidos en sujetos obesos, han sido asociados a la existencia de diabetes, hipertensión, aterosclerosis y disfunción endotelial, a través de la inducción de cambios en el grosor de la íntima y la compliance arterial, jugando un papel activo en la fisiopatología de la enfermedad vascular aterosclerótica<sup>50</sup>. Por otro lado, existen estudios que han mostrado, contrariamente a lo esperado, que en la enfermedad renal crónica los niveles de adiponectina se correlacionan inversamente con la función renal y niveles altos podrían asociarse a progresión pudiendo dar cuenta de un estado de “resistencia a la adiponectina”<sup>51,52</sup>.

*Tabaco:* En los pacientes renales se ha demostrado la relación del tabaco con morbilidad y mortalidad cardiovascular, así como con la progresión de ERC en pacientes estadios 2,3 y 4 y en trasplantados renales<sup>53-54</sup>. En análisis secundarios de estudios como el Framminghan Heart Study y CHS (Cardiovascular Health Study), se ha establecido correlación entre tabaco e insuficiencia renal<sup>55</sup>.

*Alcohol:* Clásicamente, el riesgo de ERC aumenta con el consumo de alcohol diario superior a 30 g/día<sup>13</sup>, expuesto en los resultados obtenidos por Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study (AusDiab) en personas adultas seguidas por 5 años donde los investigadores australianos mostraron un aumento significativo en el riesgo de desarrollar la albuminuria entre los menores de 65 años de edad con el consumo diario de 30 g o más de alcohol<sup>56</sup>. Otros estudios no confirman este hecho<sup>13</sup>.

*Consumo de analgésicos:* Una de las epidemias clásicas de ERC fue asociada con el uso de analgésicos combinados, específicamente los que contienen fenacetina (un precursor del

acetaminofén), descrito por Sandler DP, 1989<sup>57</sup>. En un estudio basado en NHANES - 2008 no mostró que los adultos americanos consumidores habituales de analgésicos la prevalencia de ERC o de albuminuria fuera mayor<sup>58</sup>.

*Hipertensión arterial:* Existe una estrecha relación entre enfermedad renal e HTA. En un estudio de cohorte prospectivo, la ERC ha sido considerada en la categoría de presión arterial normal-alta como factor de riesgo para desarrollo de HTA<sup>59</sup>. En el estudio español COPARENAL, realizado con 2501 pacientes con ERC, se observó una elevada prevalencia de HTA (presión arterial > 130/80 mmHg), ya que estaba presente en el 83% de los pacientes<sup>60</sup>.

En otros estudios, la disfunción renal se ha asociado con un aumento de los niveles de factores inflamatorios<sup>60,61</sup>, los niveles de apolipoproteína anormales, homocisteína elevado<sup>60</sup>, el aumento de la coagulabilidad<sup>61</sup>, anemia, hipertrofia ventricular izquierda, el aumento de la calcificación arterial, disfunción endotelial y la rigidez arterial<sup>62,63</sup>. Estos factores pueden contribuir a la presión arterial elevada.

Por otro lado, la National Heart and Lung Institute en Estados Unidos, mostraron que las elevaciones de la presión arterial son un factor de riesgo independiente para la enfermedad renal en fase terminal<sup>64</sup>. En comparación con la presión arterial óptima, la hipertensión es un factor de riesgo para la enfermedad renal en fase terminal. Los niveles altos de la presión arterial disminuye la función renal y la TFG disminuido aumenta la presión arterial. En otras palabras, el aumento de la presión arterial y disminución de la función renal se agravan entre sí.

*Diabetes Mellitus:* Es la principal causa de enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad renal en etapa terminal en Estados Unidos. Copenhagen Heart Study o el INTERHEAT han llevado a considerar a la diabetes como una auténtica enfermedad vascular<sup>65</sup>. La hiperglucemia es un importante factor de riesgo para el desarrollo de micro y macroangiopatía y el estricto control de la glucemia protege frente la Enfermedad cardiovascular<sup>66</sup>. En el riñón, la hiperglucemia estimula de manera directa factores de crecimiento, como angiotensina II y

TGF- $\beta$ , en las células tubulares y a nivel glomerular en probable relación con el estrés oxidativo<sup>67</sup>.

### **Riesgo Cardiovascular asociado a Enfermedad Renal crónica: Estudios en población general:**

En un análisis del Framingham Heart Study la presencia de estos factores de riesgo, especialmente la edad, HTA, diabetes, HDL-colesterol bajo y el consumo de tabaco fueron predictores de aparición de ERC durante el seguimiento de 18,5 años de duración de una cohorte de base poblacional de individuos sin ERC en el inicio de la observación<sup>68</sup>.

En un análisis del estudio HOPE (Heart Outcomes and Prevention Evaluation), que incluyó pacientes de alto riesgo cardiovascular establecido por la presencia de una enfermedad cardiovascular previa o de diabetes asociada a otros factores de riesgo, la presencia de éstos predijo la aparición de microalbuminuria y el empeoramiento de una ERC previa evaluada como paso de microalbuminuria a proteinuria<sup>69</sup>.

Recientemente, se ha puesto de manifiesto que entre el 30% y el 40% de los pacientes con ERC presentan cardiopatía isquémica en ausencia de estenosis hemodinámicamente significativas de las arterias coronarias subepicárdicas. Los mecanismos potencialmente implicados en esta situación son dos: por una parte, las placas ateroscleróticas de los enfermos con ERC se calcifican con mayor frecuencia que las de la población general<sup>70</sup>.

En el *Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)* también se evaluó la morbimortalidad cardiovascular, en concreto por accidente cerebrovascular, relacionada con la presencia de enfermedad renal. Un aclaramiento de creatinina, estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault,  $< 60$  ml/min se utilizó para definir la enfermedad renal. La edad media inicial de los 13.716 participantes en el estudio fue 54,1 años y el tiempo medio de observación fue 9 años. Los individuos con enfermedad renal presentaron un riesgo elevado de ictus que fue independiente de otros factores predictores de

enfermedad cerebrovascular (riesgo relativo ajustado 1,81; IC 95% 1,26- 2,20). Este riesgo se hizo especialmente patente en los casos con enfermedad renal y anemia (riesgo relativo ajustado 5,43; IC 95% 2,04-14,41), lo que podría relacionarse con una mayor duración o con una mayor gravedad de la enfermedad renal<sup>71</sup>.

El *Cardiovascular Health Study* constituye otra fuente de información sobre el pronóstico asociado al nivel de función renal. Este estudio se diseñó para determinar los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos de edad avanzada, mayores de 65 años. En el primer análisis, tras 5 años de observación, se comunicó que la creatinina sérica elevada, definida por un valor > 1,2 mg/dl, era una de las variables asociadas de forma independiente con la mortalidad<sup>72</sup>. Estos resultados se han corroborado en análisis posteriores y también cuando la función renal se valoró mediante la estimación del TFG: cada 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de descenso en la TFG se observó una elevación del riesgo de eventos cardiovasculares (riesgo relativo ajustado 1,05, IC 95% 1,02-1,09), tanto de novo como recurrentes, y de muerte por cualquier causa (riesgo relativo ajustado 1,06; IC 95% 1,00-1,12)<sup>73-75</sup>.

En resumen, diversos estudios de base poblacional han mostrado una relación entre la función renal disminuida, evaluada tanto por cifras de creatinina sérica como aclaramiento de creatinina o por TFG estimados, y la morbimortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa.

La principal limitación de la mayoría de estos estudios es que son análisis posteriores de bases de datos desarrolladas con otros objetivos. Sin embargo, el gran número de individuos analizados y la calidad del diseño de los estudios originales otorgan un alto nivel de evidencia a la relación entre la función renal disminuida y la morbimortalidad en la población general. (Tabla 4)

Tabla 4: Principales estudios sobre la insuficiencia renal como factor de riesgo cardiovascular y de muerte en población general.

Primer autor, año, ref.	N	Características básicas del estudio	Conclusiones principales
Fried, 1998 <sup>213</sup>	5.201	Datos del <i>Cardiovascular Health Study</i> sobre factores de riesgo en personas de edad > 65 años	Riesgo aumentado de mortalidad total en las personas con creatinina > 1,2 mg/dl independiente de otros factores
Culleton, 1999 <sup>207,208</sup>	6.233	Datos del estudio de Framingham Insuficiencia renal ligera definida por creatinina 1,5-3 mg/dl en varones y 1,4-3 mg/dl en mujeres	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbilidad cardiovascular en varones pero no en mujeres
Garg, 2002 <sup>209</sup>	2.352	Datos de la NHANES I Insuficiencia renal moderada definida por creatinina 1,34-1,95 mg/dl en varones y 1,14-1,6 mg/dl en mujeres (correspondientes a FG estimado de 30 a 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Riesgo aumentado de mortalidad total y cardiovascular pero no independiente de factores de riesgo clásico
Muntner, 2002 <sup>210</sup>	6.534	Datos de la NHANES II Comparación del pronóstico de casos con FG estimado < 70 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (fórmula abreviada del estudio MDRD) con el de casos con ≥ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Riesgo aumentado de mortalidad total y cardiovascular independiente de otros factores
Henry, 2002 <sup>211</sup>	631	Datos del estudio Hoom Comparación del pronóstico relacionado con la función renal evaluada por creatinina, CCr estimado por fórmula de Cockcroft-Gault y FG estimado por fórmula abreviada del estudio MDRD	Riesgo aumentado de mortalidad total y cardiovascular detectable para cada aumento de 0,05 mg/dl en la creatinina y para cada descenso de 5 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> en el FG o CCr estimados
Abramson, 2003 <sup>212</sup>	13.716	Datos del estudio ARIC Comparación del riesgo de ictus según la función renal estimada por CCr calculado por fórmula de Cockcroft-Gault	Riesgo aumentado de ictus en los individuos con CCr estimado < 60 ml/min independiente de otros factores y potenciado por la presencia de anemia
Manjunath, 2003 <sup>214</sup> Fried, 2003 <sup>213</sup> Shlipak, 2004 <sup>216</sup>	5.201	Análisis posteriores del <i>Cardiovascular Health Study</i> sobre factores de riesgo en personas de edad > 65 años.	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbilidad cardiovascular detectable con cada descenso en 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> en el FG estimado por fórmula abreviada del estudio MDRD
Keith, 2004 <sup>209</sup>	27.998	Estudio sobre el pronóstico vital y renal de personas con un FG < 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> estimado por fórmula abreviada del estudio MDRD	Riesgo aumentado de mortalidad total en cada descenso en los estadios NKF de la enfermedad renal crónica; el pronóstico vital ligado a estos estadios es mucho más desfavorable que el pronóstico renal

ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities Study; CCr, aclaramiento de creatinina; FG, filtrado glomerular; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; NKF, National Kidney Foundation.

## Dificultades del diagnóstico precoz de la enfermedad renal. Evaluación de la función renal:

El riñón realiza varias funciones interrelacionadas: regulación del metabolismo hidrosalino y ácido-base, control de la presión arterial, depuración de productos nitrogenados, producción de eritropoyetina, activación de vitamina D, que dependen de

la tasa de filtración glomerular, la unidad de evaluación de la función renal y es reflejo de la masa renal funcionante.

La tasa de Filtración Glomerular (TFG) se define como el volumen de plasma depurado de una sustancia ideal por unidad de tiempo (expresada en ml/minuto). La sustancia ideal es la que filtra libremente a través del glomérulo y no se secreta ni reabsorbe en el túbulo renal<sup>76</sup>, habitualmente determinada como aclaramiento de inulina, a pesar de que es poco sensible para detectar el daño inicial del parénquima renal<sup>77</sup>.

El valor normal de la TFG, que se relaciona a la edad, sexo y superficie corporal, es 130 y 120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (180 l/día) (el 20% del gasto cardíaco), en el hombre y la mujer joven, respectivamente. Estos valores declinan con la edad a razón de aproximadamente 1 ml/min por año después de los 30 años<sup>78</sup>.

La medición confiable de la función renal es de gran importancia clínica porque es la base de la nueva DEFINICIÓN y clasificación de la enfermedad renal crónica<sup>3</sup>.

### **Marcadores de Filtración Exógenos**

Sabemos que el clearance de inulina es el mejor marcador, sin duda alguna, porque la inulina es una sustancia ideal que se elimina exclusivamente por filtración, que no es reabsorbida ni excretada y que no se metaboliza. Por estas cualidades se la considera un "gold standard". Las limitaciones para su uso residen en que al ser un marcador exógeno es necesario administrarla por vía endovenosa en forma continuada durante dos a tres horas para poder ponerla a una concentración plasmática constante, que debe ser detectada por métodos de cierta complejidad y que su costo es elevado. Otras sustancias exógenas, con marcadores nucleares, que se distribuyen rápidamente en el espacio extracelular, razón por la cual no requieren una infusión constante, son útiles para medir el filtrado glomerular con una inyección única endovenosa. Después de dicha inyección de volumen conocido, sólo es necesario tomar tres muestras a un tiempo dado, para permitir extrapolar la concentración plasmática del marcador al tiempo cero de inyección y así calcular el filtrado glomerular. Estas sustancias entre las que se encuentra el <sup>99m</sup>Tc

DTPA, 51 Cr-EDTA y el 125 I-iotalamato parecen no ser modificadas sustancialmente por el riñón<sup>13</sup>. Estos métodos son complejos, caros y difíciles de realizar en la práctica médica cotidiana, por lo que su uso se restringe a investigación y a situaciones especiales.

## **Marcadores de Filtración Endógenos**

### **Concentración sérica de creatinina**

La creatinina sérica ha sido muy comúnmente usada como marcador de función renal. La creatinina sérica es producto del metabolismo del tejido muscular. Su tasa de producción está relacionado con la cantidad de masa muscular de modo que las concentraciones de intraindividuales son relativamente constantes. Sin embargo, la creatinina sérica está afectada por la edad y el género.

La creatinina sérica se filtra libremente por el glomérulo y no se reabsorbe, sino que se secreta en cantidades pequeñas. Un aumento en la creatinina sérica conduce a un aumento en la secreción tubular de creatinina en suero, lo que indica que el nivel de creatinina sérica no aumenta hasta que la TFG se ha reducido moderadamente (alrededor de 40 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>)<sup>79</sup>. Estos hallazgos indican que la creatinina sérica es insensible con respecto a la detección de una pequeña disminución en el filtrado glomerular, lo que sugiere la existencia de un área de creatinina TFG ciega (40-70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

Por tanto, a la hora de interpretar la creatinina plasmática es muy importante tener en cuenta la edad, el sexo y el tamaño corporal para poder interpretarla adecuadamente. El ejemplo característico son los pacientes añosos que con creatinina plasmática normal o sólo ligeramente elevada pueden presentar una insuficiencia renal grave, posiblemente por disminución en la producción de creatinina. Es bien conocido que, a pesar del descenso en el aclaramiento de creatinina que se produce en sujetos sanos, con el envejecimiento no hay un aumento paralelo de la creatinina plasmática, siendo los valores normales de creatinina los mismos a los 20 que a los 80 años. La filtración glomerular puede reducirse hasta valores tan bajos como 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a pesar de

una concentración sérica de creatinina normal. Sólo un 60 % de los pacientes con descenso del filtrado glomerular tienen elevada la creatinina<sup>3</sup>. De esta manera, la medida de creatinina plasmática no determina con precisión la función renal. En la fase inicial de la enfermedad la creatinina puede ser normal a pesar de una reducción importante en la TFG, debido a la secreción tubular. En la insuficiencia renal avanzada, el aumento en el metabolismo y el descenso en la generación de creatinina neutralizan la elevación de la creatinina plasmática a pesar del descenso de la TFG. Un aumento de Cr debe hacer pensar en que la TFG se ha deteriorado, mientras que si permanece estable no indica necesariamente que la función renal lo esté. Puede ocurrir que la creatinina sérica esté dentro de los límites normales y la TFG esté disminuido (< 60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Esta situación se denomina enfermedad renal oculta<sup>5</sup>.

Como conclusión debemos resaltar que la medida aislada de la creatinina no debe utilizarse para valorar el nivel de función renal y así se ha reconocido en distintos documentos de consenso recientemente publicados<sup>80</sup>.

### **Clearance de creatinina**

El aclaramiento de creatinina se calculó a partir de la creatinina urinaria, el volumen de orina, y creatinina sérica a través la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned} &\text{creatinine clearance (ml/min)} \\ &= \frac{[\text{urine creatinine (mg/dl)} \times \text{urine volume (ml)}]}{[\text{serum creatinine (mg/dl)}]} \end{aligned}$$

Esta fórmula resuelve el problema de la variación interindividual que sufre la creatinina plasmática<sup>76</sup> dependiente de la masa muscular. Sus principales problemas son la recogida de la orina y la variación en la secreción tubular, que pueden infravalorar o sobrevalorar la TFG. La recogida incorrecta de la orina hace impreciso el cálculo del aclaramiento de creatinina. El coeficiente de variación de día en día de la excreción de creatinina llega a ser hasta del 70 %, mientras que si se eliminan los errores en la recogida varía entre un 3 y un 14 %<sup>77</sup>.



Debido a la secreción tubular, en situación de insuficiencia renal avanzada, el aclaramiento de creatinina sobrevalora la TFG, con tal variación que hace imposible aplicar ningún factor corrector para conocerlo. Cambios sistemáticos y progresivos en la secreción tubular de Cr en cada paciente conduce a una infra o sobrevaloración de la variación del filtrado glomerular. De ello se deduce que la creatinina y su aclaramiento no son buenos parámetros para valorar la progresión de la insuficiencia renal<sup>3</sup>. La evidencia científica indica que el aclaramiento de creatinina sobrestima el verdadero valor del filtrado glomerular, sin proporcionar, en general, un cálculo más preciso respecto al obtenido mediante el uso de ecuaciones<sup>14</sup>.

### **Cistatina C**

La búsqueda de mejores marcadores analíticos endógenos de función renal ha llevado al estudio de diversas moléculas de bajo peso molecular, entre las que se encuentra la cistatina C (CC). Es una molécula de 13,3 kDa, inhibidora de las cisteína-proteinasas, generada por todas las células nucleadas del organismo, dado que su gen es uno encargado de la homeostasis<sup>81</sup>. La CC participa en el sistema inmunitario mediante la inhibición de la quimiotaxis de los polinucleares<sup>82</sup>.

Debido a su bajo peso molecular y a su carga positiva a pH fisiológico, se filtra libremente por el glomérulo y no se secreta por los túbulos siendo reabsorbida y catabolizada prácticamente en su totalidad en el túbulo proximal, por lo que no retorna al torrente sanguíneo. Estas características la convierten en un marcador ideal de función renal. Sin embargo, existe eliminación extrarrenal de cistatina, que si bien se considera mínima, es de magnitud desconocida<sup>83</sup>.

Sus valores plasmáticos no dependen de la altura, la edad, el sexo ni de la composición corporal y tampoco es un reactante de fase aguda. Los valores de CC permanecen constantes desde el primer año hasta los 50 años de edad<sup>81</sup>.

Entre los inconvenientes de la determinación plasmática de la CC, además de su mayor coste económico, se ha descrito la variación individual y la interferencia con hormonas y

otras moléculas plasmáticas; así, su concentración puede verse sobrestimada en el hipertiroidismo o subestimada en el hipotiroidismo y cetoacidosis diabética<sup>84,85</sup>. Con los glucocorticoides los resultados son contradictorios<sup>86</sup>. Diversos estudios han evaluado la utilidad de CC como marcador de la TFG. Aunque en algunos se observaba la mayor sensibilidad de CC para detectar el deterioro inicial de la TFG, en otros no se detectaban diferencias significativas<sup>87,88</sup>. El metanálisis<sup>84</sup>(año 2007) dejó constancia de que las elevaciones de CC se producían (dependiendo del punto de corte empleado), cuando se daban descensos de la TFG entre 60-79 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (tomando como referencia la Inulina), dejando clara la superioridad de la CC frente a la Cr para detectar leves descensos de la TFG.

Estas mejoras con respecto a la Cr son particularmente importantes en individuos que tienen disminuida la producción de Cr, como son los pacientes con cirrosis, obesos o con poca masa muscular<sup>89,90</sup> pacientes ancianos la CC es mejor marcador de disfunción renal que la Cr<sup>91</sup>, y más sensible para detectar leve alteración renal<sup>92</sup>.

Por otro lado, recientemente han surgido diversas publicaciones en las que se observa una asociación entre valores elevados de CC y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria<sup>93</sup>. Por tanto, parece desvelarse que este marcador no funciona exclusivamente como un marcador puro de función renal, sino que puede reflejar además un cierto componente de riesgo vascular.

### **Ecuaciones para estimar la TFG**

Debido a las limitaciones del cálculo de la TFG mediante el aclaramiento de las sustancias anteriormente mencionadas, se han desarrollado una serie de ecuaciones que tratan de estimar la TFG en la mayoría de los casos a partir de la creatinina sérica y determinadas variables antropométricas y demográficas.

Las fórmulas más utilizadas son Cockcroft-Gault, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) y CKD-EPI.

La correcta interpretación de los resultados de estas fórmulas exige estabilidad en la función renal, puesto que pequeños cambios en el valor de creatinina sérica pueden significar variaciones importantes en el FG. Por otro lado, al ser ecuaciones estimativas, entre ellas hay diferencias dependientes del método estadístico utilizado en su desarrollo y validación, las variables incluidas y el rendimiento, sobre todo en función de las poblaciones en que se apliquen<sup>3</sup>.

### **Ecuación de Cockcroft y Gault (CG)**

Tradicionalmente la más utilizada.

Cockcroft and Gault formula (2):  
[estimated creatinine clearance (ml/min)]  
= [(140 – age (y)) × weight (kg)\*]  
/ [72 × serum creatinine (mg/dl)]  
\*for women, ×0.85

Esta ecuación se derivó del estudio publicado en 1976 de 236 pacientes sin enfermedad renal y se diseñó para predecir el aclaramiento de Creatinina<sup>94</sup>. Aunque presentaba buena correlación con la TFG calculado con iotalamato y con 99mTcDTPA, sobrevaloraba el filtrado glomerular en los valores bajos y presentaba gran dispersión de los datos<sup>95</sup>. Además de sobrestimar el filtrado glomerular en un 23 %, el cálculo mediante la fórmula de Cockcroft presenta una alta variabilidad. Sin embargo, está demostrado que el aclaramiento de creatinina con recogida de orina de 24 horas es menos preciso para estimar el filtrado glomerular (variabilidad: 22 %) que la estimación mediante la fórmula de Cockcroft (variabilidad: 10 %)<sup>96</sup>.

### **Ecuación MDRD**

A principios de la década de los 90 se realizó en Estados Unidos un estudio multicéntrico para evaluar el efecto de la restricción proteica en la dieta sobre la progresión de la enfermedad renal: MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). El objetivo fue obtener una ecuación que estimara la TFG y mejorara la exactitud de la fórmula Cockcroft-Gault.

Se estudió retrospectivamente una población de 1.628 individuos adultos, de ambos sexos, con predominio de raza blanca y afectos de enfermedad renal crónica (TFG media de 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> medido por el aclaramiento 125I-Iotalamato). En su inicio, la fórmula incluía seis variables (MDRD-6): concentraciones séricas de urea, creatinina y albúmina, la edad, el sexo y la etnia<sup>94</sup>. Posteriormente, Levey desarrolló una fórmula abreviada (MDRD-4) que incluye sólo el valor de creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza<sup>97</sup>. Más adelante, y tras la estandarización de la medida de la creatinina, la ecuación recomendada fue la MDRD-4 IDMS con las mismas variables que la anterior, pero que introduce un factor de corrección cuando el método de medida de la creatinina presenta trazabilidad respecto al método de referencia de espectrometría de masas con dilución isotópica (IDMS)<sup>98,99</sup>.

Fueron excluidos en este estudio los pacientes mayores de 70 años, diabéticos en tratamiento con insulina, pacientes con creatinina superior a 7 mg/dl y aquellos con otras comorbilidades. Por este motivo, no se recomienda utilizar esta ecuación en ancianos, hospitalizados y diabéticos, ya que se sobrestima significativamente la TFG con respecto al calculado mediante el aclaramiento medio de creatinina<sup>98,100</sup>.

Ecuación MDRD-4 IDMS
$eFG = 175 \times (creatinina/88,4)^{-1,154} \times (edad)^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$

eFG= filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73m ). Creatinina en mg/dL. Edad en años. MDRD: Modification of Diet in Renal Disease. IDMS: IDMS: espectrometría de masas-dilución.

### **Ecuación CKD-EPI**

El Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) es un grupo de investigación dependiente del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease creado para desarrollar ecuaciones de estimación de la TFG a partir de datos procedentes de diferentes estudios.

En el año 2009, el grupo publicó una nueva ecuación elaborada a partir de una población de 8254 individuos, provenientes de diez estudios diferentes incluido el MDRD, de quienes

se contaba con una medición directa del filtrado glomerular mediante aclaramiento de iotalamato. Esta nueva ecuación (CKD-EPI) logró mejorar la precisión y exactitud frente a la medida directa de la TFG, respecto de lo observado con MDRD, en especial para valores de TFG superiores a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Por otra parte, creemos importante destacar que en varios estudios la ecuación CKD-EPI se asocia a una mejor clasificación pronóstica respecto a MDRD-IDMS respecto a mortalidad global, episodios cardiovasculares y enfermedad renal terminal. Por este motivo, sus autores sugieren que MDRD, podría ser sustituida por CKD-EPI en la práctica clínica<sup>101</sup>.

Esta ecuación, conocida como CKD-EPI, es recomendada actualmente por las nuevas Guías KDIGO 2013 para valores altos de filtrado glomerular, dado que presenta una mayor exactitud que MDRD-IDMS, aunque mantiene una imprecisión elevada, por lo que no es útil para clasificar la ERC en los estadios 1 y 2, precisándose además en estos de signos de lesión renal<sup>11</sup>. De hecho en el «Documento de Consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica» recientemente publicado y en el que han participado diez sociedades científicas bajo la dirección de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.), se recomienda el uso de esta nueva ecuación<sup>102</sup>.

Ecuación CKD-EPI
Etnia negra : mujeres
creatinina ≤ 0.7 mg/ml; FGe = 166 × (creatinina/ 0.7) <sup>-0.329</sup> × (0.993) <sup>edad</sup> creatinina > 0.7 mg/ml; FGe = 166 × (creatinina/ 0.7) <sup>-1.209</sup> × (0.993) <sup>edad</sup>
Etnia negra : hombres
creatinina ≤ 0.9 mg/ml; FGe = 163 × (creatinina/0.9) <sup>-0.411</sup> × (0.993) <sup>edad</sup> creatinina > 0.9 mg/ml; FGe = 163 × (creatinina/ 0.9) <sup>-1.209</sup> × (0.993) <sup>edad</sup>
Etnia blanca : mujeres
creatinina ≤ 0.7 FGe = 144 × (creatinina/0.7) <sup>-0.329</sup> × (0.993) <sup>edad</sup> creatinina > 0.7 FGe = 144 × (creatinina/ 0.7) <sup>-1.209</sup> × (0.993) <sup>edad</sup>
Etnia blanca hombres
creatinina ≤ 0.9 FGe = 141 × (creatinina/ 0.9) <sup>-0.411</sup> × (0.993) <sup>edad</sup> creatinina > 0.9 FGe = 141 × (creatinina/0.9) <sup>-1.209</sup> × (0.993) <sup>edad</sup>

Dado que buscar intervenciones terapéuticas para aumentar la dotación de nefronas es improbable, al menos en un futuro cercano, la identificación de pacientes de riesgo renal puede permitirnos optimizar el estilo de vida para minimizar los riesgos de enfermedad. La identificación de potenciales indicadores de hiperfiltración precoz, que demuestren una reserva renal dañada y un aclaramiento de solutos reducido, constituirían las herramientas para detectar la reducción en el número de nefronas, o de glomérulos en desuso, siendo por tanto marcadores de riesgo renal. Sin embargo, hasta la fecha no existe ningún método para la detección precoz de reducción de nefronas.

Desde este contexto, se considera de potencial interés valorar la evolución de la función renal y comparar el filtrado glomerular, según las diferentes ecuaciones conocidas.

#### **OBJETIVO GENERAL:**

- Determinar la evolución/progresión de la función renal según la tasa de filtración glomerular en la población de Aragon Worker's Health Study (AWHS).

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Determinar los factores de riesgo relacionados con el deterioro de la tasa del Filtrado glomerular.
- Determinar el porcentaje de pacientes con enfermedad renal oculta a través de las ecuaciones de Cockcroft-Gault (CG), CKD-EPI y/o MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-4.
- Comparar la validez de las diferentes estimaciones para calcular la Función Renal en esta población (CKD-EPI, MDRD, Cockcroft)

## MATERIALES Y MÉTODO

### **Población Objetivo:**

**Población muestral:** El análisis se llevó a cabo sobre una muestra de población del estudio The Aragon Worker's Health Study (AWHS), cuyo diseño y metodología han sido previamente publicados<sup>103</sup>. Se trata de un estudio de cohorte prospectivo de factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica basado en los exámenes de salud de los trabajadores de la factoría de General Motors en Figuerelas-España. Cada año, aproximadamente un tercio de los 2.978 trabajadores adultos > 19 años, son seleccionados para llevar a cabo exámenes complementarios de aterosclerosis subclínica por imagen básica, la cumplimentación de cuestionarios de dieta y estilos de vida así como una anamnesis clínica y analítica complementaria.

Para el presente estudio se realizó un análisis transversal de los voluntarios estudiados durante los tres primeros años.

### **Criterios de Inclusión:**

- Trabajadores adultos que hayan completado el estudio analítico y cuestionario de factores de riesgo cardiovascular.

### **Criterios de exclusión:**

- Trabajadores que no hayan asistido a los exámenes anuales durante el primer año o que inician su trabajo después del primer año de estudio.
- Pacientes con Enfermedad Renal crónica clínica.
- Pacientes con Enfermedad que limite la supervivencia < 3 años.

### **Descripción de Variables**

**Variables clínicas y antropométricas.** AWHS<sup>103</sup>: La medida de la presión arterial se llevó a cabo tras reposo físico de al menos cinco minutos con un oscilómetro digital

OMRON M10-IT (OMRON Healthcare Co Ltd; Japan) calculándose el promedio de tres lecturas consecutivas.

Se midieron peso, talla y perímetro de cintura y se calculó el índice de masa corporal (IMC).

Los sujetos aportaron además información referente a su historia clínica, incluyendo antecedentes familiares o personales de enfermedad cardiovascular precoz, toma de medicamentos o el diagnóstico previo de hipertensión arterial, diabetes mellitus o dislipemia.

Las determinaciones de glucosa, Colesterol total, triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) se llevaron a cabo mediante análisis enzimáticos con el equipo ILab 650 de Instrumentation Laboratory. La insulina ultrasensible se determinó mediante inmunoanálisis de quimioluminiscencia con el equipo Access de Beckman Coulter. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se determinó mediante intercambio de cationes en columna de fase inversa usando el equipo ADAMS A1c HA-810 de Arkray Factory.

Las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) se calcularon usando la fórmula de Friedewald cuando los valores de triglicéridos eran  $<400$  mg/dl<sup>104</sup>.

La determinación de la creatinina sérica y urinaria: cuantificada en suero y orina, respectivamente, en analizador ILAB650 (Instrumentation Laboratory, UK) usando técnica de espectrofotometría basada en método Jaffe. La microalbuminuria fue cuantificada en analizador IMMAGE 800 (Beckman Coulter, USA) usando técnica de nefelometría basada en reacción antígeno-anticuerpo.

El cálculo del filtrado glomerular se realizará mediante la fórmula de MDRD4, CKD-EPI y la de CG corregida para la superficie corporal.



### ***Definición de factores de riesgo cardiovascular.***

Para el diagnóstico de hipertensión arterial se define un valor de presión arterial superior a 140/90 mmHg ( 130/80 en diabéticos) y/o tratamiento antihipertensivo en curso.

La hipercolesterolemia se define con concentraciones de colesterol total  $\geq 190$  mg/dL y/o tratamiento hipolipemiente en curso.

Se consideró diabéticas a las personas con niveles de glucosa en ayunas  $\geq 126$  mg/dL en al menos una determinación y/o diagnóstico de diabetes en la historia clínica previa y/o toma de medicación antidiabética y/o HbA1c  $\geq 6.5\%$ .

La obesidad se define como los valores de IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, según clasificación de la OMS.

Se consideró fumador a quien fuma en el momento del examen o si había transcurrido menos de un año desde el abandono tabáquico, exfumador a quien consume al menos 50 cigarrillos a lo largo de su vida y ha transcurrido más de un año desde el consumo del último cigarrillo y no fumadores a los que no han fumado nunca o han fumado menos de 50 cigarrillos.

Para determinar la función renal se estimó la TFG, según las diferentes fórmulas: CKD-EPI, MDRD4 y CG. Se clasificó el grado de ERC según las recomendaciones de la guía de la National Kidney Foundation. Se definió la presencia de ERC oculta como aquellos casos en los que la Creatinina fue normal y la TFG fue inferior a 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Se consideró como valores normales de creatinina cifras inferiores a 1,3mg/dl en las mujeres e inferiores a 1,4mg/dl en los varones. Los

individuos tenían ERC establecida cuando su valor de creatinina era  $\geq 1,3$  mg/dl en mujeres y  $\geq 1,4$  mg/dl en hombres y con una TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>105</sup>.

### **Análisis estadístico**

Los datos necesarios para nuestro estudio proporcionados por AWHs<sup>101</sup> serán tabulados en hojas de cálculo de Microsoft Excel y se analizarán mediante el paquete estadístico SPSS versión 22.0.

Todos los datos cuantitativos se presentaron como la media  $\pm$  desviación estándar y todos los datos categóricos se presentaron como n y como porcentajes.

Se realizaron 3 grupos: pacientes sin ERC, con ERC establecida y con ERC oculta.

Se analizaron las variables mediante estadística descriptiva, se calculó la media y su desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas y el porcentaje en las categóricas.

Se realizaron comparaciones diferentes: ERC vs. ERC establecida vs. ERC oculta. Se comparó las variables implicadas en el cálculo de la TFG entre los individuos con ERC oculta. Las diferencias de medias en las variables continuas se calculó mediante la prueba de t de Student .

## RESULTADOS

### Características de la muestra

Inicialmente, durante el año 2009 fueron reclutados 5 098 trabajadores, de los cuales sólo 4 780 presentaron todos los criterios para el análisis final (4 494 varones y 286 mujeres). La principal razón de eliminación fueron datos incompletos de los laboratorios que impedían el cálculo de fórmulas de TFG. Pacientes, con una media de edad de 47.931 ± 8,87 años, siendo el 6 % mujeres (edad media: 40,48 años frente a 48,40 años en los varones). Las principales características de los individuos incluidos se muestran en la tabla 1. Respecto a las patologías, un 35.8 % eran hipertensos, el 5 % diabéticos, el 71.4% presentaba hipercolesterolemia.

<b>TABLA 1. Características generales de la población estudiada 2009</b>			
	Hombre (n= 4494)	Mujer (n=286)	Total (n=4780)
	media(DE) o n(%)	media(DE) o n(%)	media(DE) o n(%)
Edad (años)	48,40 ( 8,46)	40,48 (11,45)	47,93 (8,87)
Peso (Kg)	81,09(11,6)	66,38 (12,83)	80,21 (12,19)
IMC(Kg/m2)			
Bajo peso	24 (0,5)	6 (2,1)	30 (0,6)
Normal	1000 (22,3)	160 (55,9)	1160 (24,3)
Sobrepeso	2404 (53,5)	71 (24,8)	2475 (51,8)
Obesidad	1066 (23,7)	49 (17,1)	1115 (23,3)
PAS(mmHg)	126,93 (14,89)	110,84 (13,32)	125,97 (15,28)
PAD(mmHg)	83,89(10,18)	75,87 (9,77)	83,41 (10,33)
Colesterol total (mg/dl)	208,79 (36,9)	201,57 (38,62)	208,36 (37,04)
HDL-Colesterol (mg/dl)	50,66 (10,68)	64,92 (13,78)	51,52 (11,41)
Triglicéridos (mg/dl)	153,86 (107,322)	91,73 (61,827)	150,14 (106,18)
Glucemia (mg/dl)	93, 70 (19,45)	88,33 (9,23)	93,38 (19,03)
Creatinina (mg/dl)	0,97 (0,16)	0,79 (0,11)	0,95 (0,16)
Hábito tabaquico			
No fumador	1344 (29,91)	109 (38,11)	1453 (30,4)
Fumador	1623(36,1)	125 (43,71)	1748 (36,57)
Ex fumador	1527 (33,98)	52 (18,18)	1579 (33,03)
Hipertensión	1680 (37,4)	31 (10,8)	1711 (35,8)
Hipercolesterolemia	3240 (72,1)	174 (60,8)	3414 (71,4)
Diabetes	237 (5,3)	2 (0,7)	239 (5)

Cinco años después la muestra a valorar fue 4288, sin embargo, sólo 3471 presentaron todos los criterios para el análisis final. La prevalencia del sexo femenino oscila alrededor del 6 %. La prevalencia de la hipertensión fue de 38,3% y 11.6% en hombres y mujeres, respectivamente. El 6.5 % de la población presentó diabetes y el 75.7 % hipercolesterolemia.

<b>TABLA 2. Características generales de la población 2014</b>			
	Hombre (n= 3255)	Mujer (n=216)	Total (n=3471)
	media(DE) o n(%)	media(DE) o n(%)	media(DE) o n(%)
Edad (años)	52.1 ( 7,93)	45,26 (10,76)	51,59 (8,29)
Peso (Kg)	82,08(11,81)	64,63 (10.81)	80,99 (12,48)
IMC(Kg/m2)			
Bajo peso	2(0,1)	2 (0.9)	4 (0,1)
Normal	689 (22,2)	132 (61,1)	821 (23,7)
Sobrepeso	1777 (54,6)	62 (28,7)	1839 (53,0)
Obesidad	787 (24,2)	20 (9,3)	807 (23,2)
PAS(mmHg)	124,26 (14,36)	108,54 (13,57)	123,29 (14,81)
PAD(mmHg)	79,92 (9,46)	73,55 (8,93)	79,52 (9,6)
Colesterol total (mg/dl)	206,31 (34,87)	203,87 (34,32)	206,16 (34,83)
HDL-Colesterol (mg/dl)	54,17 (11,38)	66,06 (14,30)	54,91 (11,93)
Triglicéridos (mg/dl)	136,24 (99,16)	84,22 (44,56)	133,01 (97,48)
Glucemia (mg/dl)	96,50 (18,99)	91,03 (9,8)	96,24 (18,61)
Creatinina (mg/dl)	0,98 (0,13)	0,79 (0,10)	0,96 (0,13)
Hábito tabaquico			
No fumador	767 (23,6)	76 (35,2)	843 (24,3)
Fumador	1033 (31,7)	81 (37, 5)	1114 (32,1)
Ex fumador	1455 (44,7)	59 (27,3)	1514 (43,6)
Hipertensión	1248 (38,3)	25 (11,6)	1273 (36.7)
Hipercolesterolemia	2488 (76,4)	141 (65,3)	2629 (75,7)
Diabetes	225 (6,9)	1 (0,5)	226 (6,5)

En el año 2009 se inicia el estudio con 4780 personas, 5 años después, la muestra a analizar es de 3471 personas que cumplen con los requisitos necesarios para valorar la

evolución de la función renal, en el análisis se considera el mismo número de muestra en ambos grupos Año 2009 y Año 2014, contando con 3471 cada grupo.

El porcentaje de personas con TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el año 2009 fue de 0.3, 1.4 y 0.2 % según la ecuación CKD-EPI, MDRD y CG, respectivamente en el año 2009. Un claro aumento en el porcentaje de personas con TFG <60 en el año 2014 a 1, 2 y 0.4% según la ecuación CKD-EPI, MDRD y CG, respectivamente. Además, según la tabla 3, existe un aumento en el porcentaje de personas con Diabetes, hipercolesterolemia e hipertensión del año 2009 al 2014.

<b>Tabla 3. Evolución de la Función renal 2009-2014</b>		
Año	2009	2014
<b>CKD-EPI</b>		
TFG>=60	3459(99,7%)	3436(99%)
TFG<60	12 (0.3%)	35 (1%)
<b>MDRD-4</b>		
TFG>=60	3421 (98,6%)	3401(98%)
TFG<60	50(1,4%)	70(2%)
<b>CG</b>		
TFG>=60	3463 (99,8%)	3457(99%)
TFG<60	8(0.2%)	14 (0.4%)
<b>HTA</b>	1125(32.4%)	1273(36,7%)
<b>Diabetes</b>	122(3,5)	226 (6,5%)
<b>Hipercolesterolemia</b>	2445(70,4)	2629(75,7%)

En la tabla 4 la prevalencia en el año 2009 con una muestra de 4780 personas con ERC (TFG <60) es 0. 4% de la población, cuando se mide con CKD-EPI, 0.3% con Cockcroft-Gault y el 1.4 % si se utiliza MDRD.

Tabla 4. Distribución de los grados de ERC, según diferentes ecuaciones. Año 2009 y 2014												
TFG	CKD-EPI				MDRD-4				Cockcroft-Gault			
	2009		2014		2009		2014		2009		2014	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
≥ 90	2712	56,7	1470	50,1	1496	31,3	859	24,7	3744	78,3	2542	73,2
60-89	2047	42,8	1696	48,9	3215	67,3	2542	73,2	1018	21,3	915	26,4
45-59	16	,3	30	0,9	63	1,3	63	1,8	15	,3	13	0,4
30-44	3	,1	4	0,1	4	,1	6	0,2	2	,0	0	,0
15-29	1	,0	1	,0	1	,0	1	,0	1	,0	1	,0
<15	1	,0	0	,0	1	,0	0	,0	0	,0	0	,0
TOTAL	4780		3471		4780		3471		4780		3471	

### Características clínicas según la función renal

En la tabla 5,6,7 se presentan las características clínicas de los pacientes estratificadas según los 3 grupos creados a partir de los valores de Creatinina y la TFG.

En la Tabla 5, el grupo con creatinina normal y TFG reducida estimada según la ecuación CKD-EPI (ERC Oculta) , comparado con el grupo con creatinina normal y TFG normal (Sin ERC), presentó una edad más avanzada, menor frecuencia de mujeres y valores de creatinina más elevados. El grupo con creatinina elevada y TFG reducida, comparado con el grupo sin IRC, presentó también una edad más avanzada, mayor frecuencia de varones, valores de creatinina más elevados. Se observó que la PAS aumentaba progresivamente a medida que empeoraba la función renal.

**Tabla 5. Características de los participantes según los valores de creatinina plasmática y el filtrado glomerular estimado según la fórmula de CKD-EPI**

Variables		Sin ERC	ERC establecida	ERC oculta
EDAD	Media	47.91	51	55,5
	Desviación típica	8.89	3.78	3.83
PESO	Media	80.21	81.85	79.88
	Desviación típica	12.19	10.21	9.54
SEXO	Hombre	Recuento (%) 4474 (99.55%)	15 (0.33%)	5 (0.11%)
	Mujer	Recuento (%) 285 (99.65%)	0 (0,00%)	1(0.35%)
HIPERTENSION	Sin HTA	Recuento (%) 3063 (99.80%)	4 (0.13%)	2(0.07%)
	HTA	Recuento (%) 1696 (99.12%)	11(0.64%)	4(0.23%)
DIABETES	Sin DM2	Recuento (%) 4523(99.6%)	13(0.29%)	5(0.11%)
	Diabetes	Recuento (%) 236(98.74%)	2(0.84%)	1(0,42%)
HIPERCOLESTEROLEMIA	Sin hipercolesterolemia	Recuento (%) 1364(99.85%)	1(0.07%)	1(0.07%)
	Hipercolesterolemia	Recuento (%) 3395(99.44%)	14(0.41%)	5(0.15%)
CREATININA	Media	0.95	1.98	1.32
	Desviación típica	0.14	1.09	0.11
COLESTEROL	Media	208.27	230.93	224
	Desviación típica	36.99	46,89	24,59
COLESTEROL-HDL	Media	51.52	46.67	57.5
	Desviación típica	11.4	10.25	13.37
TRIGLICERIDOS	Media	150.07	176.4	140.5
	Desviación típica	106.27	93.49	50.67
GLUCEMIA	Media	93.36	98.53	96
	Desviación típica	18.94	39.15	19.82
PAS	Media	125.94	137.4	122
	Desviación típica	15.25	22.27	9.36
PAD	Media	83.39	90.33	83
	Desviación típica	10.33	10.87	5.02

En la Tabla 6, al comparar los grupos Enfermedad renal oculta con ausencia de enfermedad renal según TFG estimada con MDRD, se aprecia que la media de edad, peso, creatinina, colesterol y triglicéridos es mayor en el grupo con ERC oculta ( 2009).

**Tabla 6. Características de los participantes según los valores de creatinina plasmática y el filtrado glomerular estimado según la fórmula de MDRD**

Variables			Sin ERC	ERC establecida	ERC oculta
EDAD	Media		47.86	51	52.61
	Desviación típica		8.91	3.78	3.84
PESO	Media		80.2	81.85	80.95
	Desviación típica		12.22	10.21	10.04
SEXO	Hombre	Recuento	4427	15	52
		%	98.51%	0.33%	1.16%
	Mujer	Recuento	281	0	5
		% )	98.25%	0.00%	1.75%
HIPERTENSION	Sin HTA	Recuento	3032	4	33
		%	98.79%	0.13%	1.08%
	HTA	Recuento	1676	11	24
		%	97.95%	0.64%	1.40%
DIABETES	Sin DM2	Recuento	4473	13	55
		%	98.50%	0.29%	1.21%
	Diabetes	Recuento	235	2	2
		%	98.33%	0.84%	0.84%
HIPERCOLESTEROLEMIA	Sin hipercolesterolemia	Recuento	1355	1	10
		%	99.19%	0.07%	0.73%
	Hipercolesterolemia	Recuento	3353	14	47
		%	98.21%	0.41%	1.38%
CREATININA	Media		0.95	1.98	1.3
	Desviación típica		0.14	1.09	0.93
COLESTEROL	Media		208.18	203.93	217.4
	Desviación típica		36.97	46.89	37.69
COLESTEROL-HDL	Media		51.54	46.67	50.61
	Desviación típica		11.42	10.25	10.58
TRIGLICERIDOS	Media		149.96	176.4	158.46
	Desviación típica		106.43	93.49	87.42
GLUCEMIA	Media		93.34	98.53	95.42
	Desviación típica		18.99	39.15	13.94
PAS	Media		125.95	137.4	125.12
	Desviación típica		15.27	22.27	12.99
PAD	Media		83.38	90.33	84.32
	Desviación típica		10.34	10.87	9.4



**Tabla 7. Características de los participantes según los valores de creatinina plasmática y el filtrado glomerular estimado según la fórmula de CG**

Variables			Sin ERC	ERC establecida	ERC oculta
EDAD	Media		47.91	51	55,5
	Desviación típica		8.89	3.78	3.83
PESO	Media		80.21	81.85	79.88
	Desviación típica		12.19	10.21	9.54
SEXO	Hombre	Recuento	4480	7	7
		%	99.70%	0.20%	0.20%
	Mujer	Recuento	282	0	4
		% )	98.60%	0.00%	1.40%
HIPERTENSION	Sin HTA	Recuento	3057	2	10
		%	99.600%	0.100%	0.300%
	HTA	Recuento	1705	5	1
		%	99.600%	0.300%	0.100%
DIABETES	Sin DM2	Recuento	4524	6	11
		%	99.60%	0.10%	2.00%
	Diabetes	Recuento	238	1	0
		%	99.60%	0.40%	0.00%
HIPERCOLESTEROLEMIA	Sin hipercolesterolemia	Recuento	1363	0	3
		%	99.80%	0.00%	0.20%
	Hipercolesterolemia	Recuento	3399	7	8
		%	99.60%	0.20%	0.20%
CREATININA	Media		0.95	2.56	1.05
	Desviación típica		0.14	1.44	0.21
COLESTEROL	Media		208.35	221.71	205.09
	Desviación típica		37.04	45.06	34.73
COLESTEROL-HDL	Media		51.49	46	65.45
	Desviación típica		11.36	12.5	19.82
TRIGLICERIDOS	Media		150.29	151.14	85.82
	Desviación típica		106.29	72.19	35.37
GLUCEMIA	Media		93.38	105-29	87.82
	Desviación típica		18.94	58.21	9.89
PAS	Media		141.86	116.09	125.97
	Desviación típica		26	16.37	15.28
PAD	Media		91	74.45	83.41
	Desviación típica		12.54	7.76	10.33

Cuando hacemos las mismas comparaciones teniendo en cuenta el cálculo de la TFG según CG, los individuos con ERC oculta comparado con los otros 2 grupos, presentan una media de edad superior y una media de peso menor.

Respecto a los individuos con ERC establecida, el porcentaje de los valores de Colesterol total y HDL-colesterol eran superiores. (Tabla7)

La tabla 8 muestra que las únicas variables en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos (MDRD vs.CG) fueron la edad, el peso y la creatinina. Los casos de ERC oculta detectados por CG y no por MDRD-4 tenían una media de edad, peso y creatinina menor.

En el grupo (MDRD vs CKD-EPI) todos los pacientes diagnosticados de ERC oculta por CKD-EPI también fueron diagnosticados usando la ecuación de MDRD.

Finalmente en el grupo (CKD-EPI vs CG) se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la creatinina y el peso, pero no en la edad. Los casos de ERC oculta detectados por CKD-EPI y no por CG tenían una media de edad, peso y creatinina mayor.

**Tabla 8 Comparación de las variables implicadas en el cálculo de la TFG entre los individuos con ERC oculta que no coinciden en el diagnóstico cuando se utilizan las diferentes fórmulas**

Variables	Clasificación	Statistic	Bootstrap		p	
			Intervalo de confianza al 95%			
			Inferior	Superior		
EDAD	MDRD - CG+	N	9			.001
		Media	52.33	43.90	57.43	
		Desviación estándar	10.618	.895	16.449	
		Error típ. de la media	3.539			
	MDRD + CG-	N	55			
		Media	52.56	51.48	53.56	
		Desviación estándar	3.780	3.196	4.259	
		Error típ. de la media	.510			

PESO	MDRD - CG+	N	9			.001
		Media	49.522	45.300	53.133	
		Desviación estándar	5.8296	2.0239	7.8801	
	MDRD + CG-	N	55			
		Media	81.525	79.078	84.278	
		Desviación estándar	9.7065	7.8708	11.3549	
CREATININA	MDRD - CG+	N	9			.020
		Media	.988889	.862293	1.114975	
		Desviación estándar	.1741009	.0705645	.2472025	
	MDRD + CG-	N	55			
		Media	1.279091	1.253636	1.302145	
		Desviación estándar	.0939912	.0584703	.1226698	
PESO	MDRD - CKD-EPI +	N	0			No puede calcularse T porque al menos uno de los grupos está vacío.
		Media	.	.	.	
		Desviación típ.	.	.	.	
	MDRD + CKD-EPI -	N	51			
		Media	81.071	78.228	83.831	
		Desviación típ.	10.1828	7.9886	12.0764	
CREATININA	MDRD - CKD-EPI +	N	0			No puede calcularse T porque al menos uno de los grupos está vacío.
		Media	.	.	.	
		Desviación típ.	.	.	.	
	MDRD + CKD-EPI -	N	51			
		Media	1.2761	1.2496	1.2984	
		Desviación típ.	.09053	.05033	.12074	
		Error típ. de la media	.01268			

EDAD	MDRD - CKD-EPI +	N	0			No puede calcularse T porque al menos uno de los grupos está vacío.
		Media	.	.	.	
		Desviación típ.	.	.	.	
	Error típ. de la media	.				
	MDRD + CKD-EPI -	N	51			
		Media	52.27	51.22	53.31	
		Desviación típ.	3.731	3.066	4.261	
Error típ. de la media		.522				
EDAD	CKD-EPI + CG -	N	6			.189
		Media	55.50	52.40	58.00	
		Desviación estándar	3.834	.678	5.196	
		Error típ. de la media	1.565			
	CKD-EPI - CG+	N	10			
		Media	52.00	44.14	56.80	
		Desviación estándar	10.066	1.660	14.788	
		Error típ. de la media	3.183			
CREATININA	CKD-EPI + CG -	N	6			.004
		Media	1.321667	1.223333	1.380000	
		Desviación estándar	.1105290	.0070711	.1562050	
		Error típ. de la media	.0451233			
	CKD-EPI - CG+	N	10			
		Media	1.023000	.901671	1.140863	
		Desviación estándar	.1964151	.0952380	.2625371	
		Error típ. de la media	.0621119			
PESO	CKD-EPI + CG -	N	6			.000
		Media	79.883	72.400	87.575	
		Desviación estándar	9.5353	1.6348	11.7006	
		Error típ. de la media	3.8928			
	CKD-EPI - CG+	N	10			
		Media	50.670	46.126	54.486	
		Desviación estándar	6.5865	3.2043	8.7667	
		Error típ. de la media	2.0828			

## DISCUSION

En nuestro estudio valoramos la evolución de la función renal en pacientes trabajadores de la factoría de General Motors en Figuerelas-España que inicia en el año 2009. Al 2014 se aprecia un deterioro de la función renal con TFG estimada por (CKD-EPI, MDRD y CG). El porcentaje de personas con TFG < 60 estimada con las 3 ecuaciones es mayor en el año 2014. La razón por la que la tasa de filtrado glomerular declina no está clara.

La detección de la ERC oculta tiene importantes repercusiones clínicas. La disminución de la TFG se ha asociado a un aumento de la mortalidad, de los episodios cardiovasculares y de las hospitalizaciones, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular.<sup>69</sup> La tasa de ERC “oculta” (GFR < 60 ml/min y creatinina normal) en el 2009, oscila entre el 0.23% de la población cuando se utiliza la fórmula de Cockcroft-Gault, 1.19% con MDRD y 0.13% CKD-EPI. Esta discrepancia puede ser debido a que para las mismas tasas de creatinina plasmática, la fórmula de CG sobrestima el filtrado glomerular en los valores más bajos.<sup>100</sup>

El cálculo de la TFG mediante CKD-EPI en el año 2009 determinó la prevalencia global de ERC con TFG < 60 en 0.4 %, usando la ecuación MDRD 1.4% y CG 0.3%. El 2014 la TFG<60 fue 1% calculada con CKD-EPI, 2% MDRD y 0.4% con CG. Por otro lado, en un estudio realizado en Centros de Atención Primaria en Barcelona , la prevalencia global de TFG < 60 disminuyó del 15 % al aplicar la ecuación MDRD-4 IDMS al 14,2 % con CKD-EPI, el descenso se produjo básicamente a expensas de las mujeres, donde pasó del 16,5 % al 15 %, sin apenas variación en los varones.<sup>106</sup> En otros estudios observa una reducción de la prevalencia global con CKD-EPI que varía del 2 % al 28 % en función de las características de la población.<sup>101,107</sup> La disminución encontrada en la prevalencia de TFG < 60 con CKD-EPI, al igual que en otros estudios, se concentró en el estadio más moderado, el estadio 3.

Los porcentajes de reclasificación con CKD-EPI de estadio 3 a TFG  $\geq$  60 varían en los distintos estudios del 7,5 % al 43,5 %.<sup>107</sup>

La prevalencia de ERC oculta varía de acuerdo con el tipo de muestra. En nuestro estudio se detectaron 57 casos(1.19%) de ERC oculta con MDRD , 11 casos (0.23%) con CG y 6 casos (0.13%) con CKD-EPI. Nuestros resultados son inferiores a los mostrados por otros estudios. Es posible que la diferencia de prevalencia se deba a la menor proporción de mujeres en nuestra muestra; como se ha detectado de forma reiterada, las mujeres tienen mayor prevalencia de ERC oculta que los varones<sup>36,108,109</sup>. Como el realizado en Badajoz, tanto en la estimación de la TFG con la fórmula de Cockcroft-Gault (el 73,9 mujeres frente al 26,1% hombres;  $p < 0,001$ ) como en la realizada mediante la ecuación MDRD (el 86,7 mujeres frente al 13,3% hombres;  $p < 0,001$ )<sup>110</sup>. Los motivos de esta mayor prevalencia pueden ser diversos: en primer lugar, las mujeres tienen menos masa muscular que los varones, por lo que, a igualdad de condiciones, presentan valores más bajos de creatinina. En este sentido, para una misma edad, los varones necesitan valores de creatinina superiores para presentar una TFG disminuida.<sup>36</sup>

Llisterri et al<sup>109</sup> estimaron una prevalencia de ERC oculta del 16,2% en una población de pacientes con dislipidemia, en nuestro estudio la prevalencia de hipercolesterolemia es 0.15% según CKD-EPI.

Los hipertensos con cifras normales de creatinina plasmática y sin diagnóstico recogido en su historia clínica de insuficiencia renal, presentan cifras de TFG  $< 60$ , definido en nuestro estudio como ERC oculta. Así, se observan ERC oculta en el 1.4% de los pacientes hipertensión si se les realiza una estimación del TFG mediante la ecuación de MDRD y en el 0.23% si la fórmula utilizada es el CKD-EPI. La prevalencia en nuestro estudio es baja a diferencia de otros donde la prevalencia llega al 37 % con CG y 27 % con MDRD. <sup>110</sup>Estas cifras confirman la prevalencia de ERC entre los hipertensos de edad avanzada con cifras

normales de creatinina plasmática. Nuestros resultados son inferiores porque nuestro grupo etáreo son adultos jóvenes siendo la media  $47,93 \pm 8,87$ .

También en los diabéticos se conoce que hay un alto porcentaje de enfermedad renal oculta que puede llegar al 40,5% y que justifica plenamente el empleo de estas fórmulas<sup>40,88,110</sup>. Actualmente se aconseja realizar como parte del protocolo de seguimiento anual a los DM2, la determinación de la TFG. En nuestro estudio se determinó ERC oculta en diabético según TFG con CKD-EPI del 0.42%, la baja prevalencia se debe que nuestra muestra poblacional sólo es diabética es aproximadamente 5%.

La disminución de la TFG es un factor de riesgo establecido de enfermedad cardiovascular y renal terminal, además es importante determinar qué ecuación discrimina mejor este riesgo. En los estudios ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)<sup>71</sup>, la ecuación CKD-EPI se asoció a una mejor clasificación pronóstica respecto a MDRD-4 IDMS en individuos de mediana edad respecto a mortalidad global, episodios cardiovasculares y enfermedad renal terminal.

En nuestro estudio no se ha realizado la medida de la TFG por un método de referencia; esto puede considerarse como una limitación, aunque el objetivo del estudio fue evaluar la validez de la TFG, no se ha podido realizar, sin embargo hemos estudiado las diferencias entre las ecuaciones CKD-EPI, MDRD y Cockcroft-Gault para detectar ERC oculta. Finalmente no se ha tenido en cuenta la variable raza, si bien la caucásica es predominante en nuestro medio, especialmente en centro de trabajo de Figueruelas.

## CONCLUSIONES

- Los datos nos muestran aumento de la prevalencia de personas con enfermedad renal (TFG < 60) en los trabajadores de la factoría de General Motors en Figuerelas-España, probablemente debido al envejecimiento poblacional o comorbilidades como Hipertensión, diabetes o dislipemia.

-Los factores de riesgo que predisponen al deterioro de la función renal pueden ser la hipertensión, diabetes y dislipemia dado que se aprecia un aumento de la prevalencia estas enfermedades al comparar los datos del año 2009 y 2014.

-El porcentaje de pacientes con enfermedad renal oculta a través de las ecuaciones de Cockcroft-Gault (CG), CKD-EPI y MDRD es de 0.23%, 0.13% y 1.19, respectivamente.

-La medida de la TFG no se ha realizado con un método "gold estándar" por este motivo no ha sido posible estudiar la validez de las distintas ecuaciones de cálculo de TFG, sin embargo, se han hecho comparaciones entre las fórmulas para detectar ERC oculta.



## BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Levey AS, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007; 72, 247-259.
3. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S266.
4. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-100.
5. Marín R, Goicoechea MA, Gorostidi M, eds. Guías SEN. Riñón y enfermedad cardiovascular. *Nefrología* 2004;24(6):S1-235.
6. Marín R, Goicoechea M, Gorostidi M, Cases A, Díez J, Escolar G, et al.; en representación del Comité de Expertos de la Guía de la Sociedad Española de Nefrología. Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre riñón y enfermedad vascular. Versión abreviada. *Nefrología* 2006;26:31-44
7. Alcazar R, Egocheaga MI, Orte L, et al. [SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease]. *Nefrología* 2008; 28(3):273-282.
8. Alcázar R, de Francisco ALM. Acción estratégica de la SEN frente a la enfermedad renal. *Nefrología* 2006;26:1-4.
9. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, on behalf of the EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología* 2010;30:78-86.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:337-414.

11. 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
12. Barsoum RS: Chronic kidney disease in the developing world. *N Engl J Med* 2006, 354:997-999.
13. Avendaño H, et al. *Nefrología clínica*. 4a ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2014.
14. Coresh J, Brad CA, Greene T, Eknoyan G, Levey A. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adults US population. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J kidney Dis* 2003; 41(1):1-12.
15. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298: 2038-47.
16. Laurenzi M, Cirillo M, Angeletti M, Buongiorno A, Morisi G, Panarelli W, et al. Gubbio Population Study: Baseline findings. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1991;1:S1-S18.
17. Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, Lombardi C, de Santo NG. Low glomerular filtration rate in the population: Prevalence, associated disorders, and awareness. *Kidney International* 2006;70:800-6.
18. Gambaro G, Yabarek T, Graziani MS, Gemelli A, Abaterusso C, Frigo AC, et al. Prevalence of CKD in northeastern Italy: Results of the INCIPE study and comparison with NHANES. *Clin J Amer Soc Nephrol* 2010:CJN-02400310.
19. De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, Lo NC, De Curtis A, Palmieri L, et al. Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: current state and contribution of the CARHES study. *G Ital Nefrol* 2010;28:401-7.
20. Jungers P, Chauveau P, Descamps-Latscha B, Labrunie M, Giraud E, Man NK, et al. Age and gender-related incidence of chronic renal failure in a French urban area: A prospective epidemiologic study. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1542-6.
21. Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D et al. Assessment and characteristics of chronic kidney disease in France. *Ann Cardiol Angeiol* 2012; 61: 239–244

22. Stengel B, Combe C, Jacquelinet C, Briançon S, Fouque D, Laville M, et al. The French Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) cohort study. *Íbidem* 2014;29:1500-7.
23. Aumann N, Baumeister S, E, Rettig R, Lieb W, Werner A, Döring A, Peters A, Koenig W, Hannemann A, Wallaschofski H, Nauck M, Stracke S, Völzke H, Meisinger C, Regional Variation of Chronic Kidney Disease in Germany: Results From Two Population-Based Surveys. *Kidney Blood Press Res* 2015;40:231-243
24. Kleophas W, Bieber B, Robinson BM, Duttlinger J, Fliser D, Lonnemann G, et al; for the FNDN Study Group. Implementation and first results of a German chronic kidney disease registry. *Clin Nephrol* 2013;79:184-91.
25. Zhang QL, Koenig W, Raum E, Stegmaier C, Brenner H, Rothenbacher D. Epidemiology of chronic kidney disease: Results from a population of older adults in Germany. *Prev Med* 2009;48:122-7.
26. Mindell J, Biddulph J, Hirani V, Stamatakis E, Craig R, Nunn S, Shelton N. Cohort Profile: The Health Survey for England *Int. J. Epidemiol.* (2012) 41 (6): 1585-1593
27. Stevens PE, O'donoghue DJ, De Lusignan S, Van Vlymen J, Klebe B, Middleton R, et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney International* 2007;72:92-9.
28. Roderick P, Roth M, Mindell J. Prevalence of chronic kidney disease in England: Findings from the 2009 health survey for England. *J Epidemiol Commun H* 2011;65(Suppl 1):A12.
29. Kearns B, Gallagher H, de Lusignan S. Predicting the prevalence of chronic kidney disease in the English population: A cross-sectional study. *BMC Nephrol* 2013;14:49.
30. Ponte B, Pruijm M, Marques-Vidal P et al. Determinants and burden of chronic kidney disease in the population-based CoLaus study: A cross-sectional analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2329–2339

31. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE; PREVENT Study Group. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int* 2005;67:1967-73.
32. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romunstad S; et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and end-stage renal disease risk. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2275-84.
33. Kang YU, Kim HY, Choi JS, et al. Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease in an Adult Korean Population: Results from the Korean National Health Screening. Targher G, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e93795.
34. Cusumano A. M., Bedat M. C. G., García-García G., et al. Latin American dialysis and renal transplant registry: 2008 report (data 2006) *Clinical Nephrology*. 2010;74(supplement 1):S3–S8.
35. Cusumano AM, Bedat MCG. Chronic kidney disease in Latin America: Time to improve screening and detection. *Clin J Am Soc Nephrology* 2008;3:594-600
36. Martín de Francisco AL, De la Cruz JJ, Cases A, et al. Prevalence of kidney insufficiency in primary care population in Spain: EROCAP study. *Nefrología* 2007; 27(3):300-312.
37. Martín de Francisco AL, Piñera C, Gago M, et al. Epidemiología de la enfermedad renal crónica en pacientes no nefrológicos. *Nefrología* 2009; 29(5):101-105.
38. [Http://www.registrorenal.es/](http://www.registrorenal.es/). REER: Registro Español de Enfermos Renales. 2014
39. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, et al. Progression of kidney dysfunction in the communitydwelling elderly. *Kidney Int* 2006; 69:2155-2161.
40. Perneger TV, Brancati FL, Whelton PK, et al. End-stage renal disease attributable to diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1994; 121:912-918.
41. Soriano Cabrera S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2004; 24:27-34

42. Davies DF, Shock NW . Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest.* 1950; 29:496–507
43. Cohen E, et al. A longitudinal assesment of the natural rate of decline in renal function with age. *J Nephrol.* 2014;27(6):635-41
44. Heras M, García-Cosmes P, Fernández-Reyes M, Sánchez R. Evolución natural de la función renal en el anciano: análisis de factores de mal pronóstico asociados a la enfermedad renal crónica. *Nefrologia* 2013;33(4):462-9
45. Baba M, Shimbo T, Horio M, et al. Longitudinal Study of the Decline in Renal Function in Healthy Subjects. Abe H, ed. *PLoS ONE.* 2015;10(6):e0129036.
46. U.S. Renal Data System, *USRDS 2012 Anual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institute of Health, National Institute Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda 2012.
47. Rikki M. Tanner, Todd M. Brown, Paul Muntner. Epidemiology of obesity, the metabolic syndrome, and chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14(2):152-9
48. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, et al. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2364–2373
49. Iseki K, Ikemiya Y, Finjo K, et al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004; 65: 1870-1878
50. Shargorodsky M, Boaz M, Goldberg Y, Matas Z, Gavish D, Fux A, et al. Adiponectin and vascular properties in obese patients: is it a novel biomarker of early atherosclerosis? *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 553-8.
51. Kim H, Bae E, Ma S, Chae D, Choi K, Kim Y, Hwang Y, Ahn C, Kim S. Association of serum adiponectin level with albuminuria in chronic kidney disease patients. *Clin Exp Nephrol.* 2016;20(3):443-9.

52. Kollerits B, Fliser D, Heid IM, Ritz E, Kronenberg F. Gender-specific association of adiponectin as a predictor of progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease Study. *Kidney Int* 2007; 71: 1279-86
53. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Smoking and Cardiovascular outcomes in dialysis patients: the United States Renal Data System Wave 2 study. *Kidney Int* 2003; 63: 1462 -67.
54. Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal trasplants recipients.*J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 753-59
55. Muntner P, He J, Astor B, Folsom A, Coresh J. Traditional and non-traditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 529-538.
56. White SL, Polkinghorne KR, Cass A, Shaw JE, Atkins RC, Chadban SJ. Alcohol consumption and 5-year onset of chronic kidney disease: the AusDiab study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2464-72.
57. Sandler DP, Smith JC, Weinberg CR, y otros. Analgesic use and chronic renal disease. *N Engl J Med*. 1989; 320(19):1238-43.
58. Plantinga L, Grubbs V, Sarkar U, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use Among Persons With Chronic Kidney Disease in the United States. *Annals of Family Medicine*. 2011;9(5):423-430.
59. Kokubo Y, Nakamura S, Watanabe M, Kamide K, Kawano Y, Kawanishi K, et al: Cardiovascular risk factors associated with incident hypertension according to blood pressure categories in non-hypertensive population in the Suita Study: an urban cohort study. *Hypertension* 2011;58:e100
60. Marin R, Fernández Vega F, Gorostidi M, et al. Blood Pressure Control in patients with chronic renal insufficiency in Spain: a cross sectional study. *Hypertension* 2006; 24: 395-402
61. Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J: The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;140: 9–17.

62. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, et al: Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003; 107:87–92.
63. Feldman HI, Appel LJ, Chertow GM, Cifelli D, Cizman B, Daugirdas J, et al: The chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study: Design and methods. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:S148–S153.
64. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334:13–18.
65. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effects of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART Study): case-control study. *Lancet* 2004; 362: 937-952.
66. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Metaanalysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421-431.
67. Lee SH, Bae JS, Park SH; et al. Expression of TGF- $\beta$  induced matrix protein betaig h-3 is up regulated in the diabetic rat kidney in human proximal tubular epithelial cells treated with high glucose. *Kidney Int* 2003; 64: 1012-1021.
68. Culeton BF, Larson MG, Evans JC, Wilson PWF, Barrett BJ, Parfrey PS, et cols. Prevalence and correlates of serum creatinine levels. The Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 1999;159: 1785-90
69. Mann JFE, Gerstein HC, Yi QL, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, et cols. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomised study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 641-647
70. Amann K, Tyralla K, Gross ML, Eifert T, Adamczak M, Ritz E: Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 60 (suppl 1): S13-21.
71. Abramson JL, Jurkowitz CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W: Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int* 2003; 64: 610-615

72. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF, y cols. for the Cardiovascular Health Study 169 Collaborative Research Group: Risk factors for 5-year mortality in older adults. The Cardiovascular Health Study. *JAMA* 1998;279: 585-592.
73. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, y cols. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003;63: 1121-1129.
74. Fried LP, Shlipak MG, Crump C, Bleyer AJ, Gottdiener JS, Kronmal RA, y cols. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1364-1372.
75. Shlipak MG, Fried LP, Stehman-Breen C, Siscovick D, Newman AB: Chronic renal insufficiency and cardiovascular events in the elderly: findings from the Cardiovascular Health Study. *Am J Geriatr Cardiol* 2004;13: 81-90
76. Traynor J, Mactier R, Geddes CC, Fox JG. How to measure renal function in clinical practice. *BMJ* 2006; 333: 733-7.
77. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey A. Assessing kidney function - Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-83.
78. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: New insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38: 1933-53.
79. Tanaka A, Suemaru K, Araki H. A new approach for evaluating renal function and its practical application. *J Pharmacol Sci.* 2007 Sep;105(1):1-5
80. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL, Orte LM. Documento de Consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología* 2006; 26: 658-65
81. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR. History, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005; 38: 1-8.



82. Leung-Tack J, Tavera C, Martínez J, Colle A. Neutrophil chemotactic activity is modulated by human cystatin C, an inhibitor of cysteine proteases. *Inflammation*. 1990;14:247-58.
83. Sjostrom P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005;65:111-24.
84. Roos JF, Jenny Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CMJ. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children -A meta-analysis. *Clin Biochem*. 2007;40:383-91
85. Manetti L, Pardini E, Genovesi M, Campomori A, Grasso L, Morselli LL, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest*. 2005;28:346-9.
86. Bökenkamp A, Van Wijk JAE, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and  $\beta$ 2-microglobulin concentrations. *Clin Chem*. 2002;48:1123-6.
87. Coll E, Botey A, Álvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, et al. Serum cystatin as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 29-34.
88. Oddoze C, Morange S, Portugal H, Berland Y, Dussol B. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 310-6.
89. Orlando R, Mussap M, Plebani M, Piccoli P, De Martin S, Floreani M, Padriani R, Palatini P: Diagnostic value of plasma Cystatin C as a glomerular filtration marker in descompensated liver cirrhosis. *Clin Chem* 2002;48: 850-858.
90. Nitta R, Hayashi T, Uchida K, Honda K, Tsukada M, Sekine S, Itaboshi M, Yumura W, Nihei H. Serum cystatin c concentration as a marker of glomerular filtration rate in patients with various renal disease. *Intern Med*. 2002; 41(11): 931-5.

91. Wasen E, Isoaho R, Mattila K, Vahlberg T, Kivela SL, Irjala K: Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: a comparison of creatinine-based formulae with serum cystatin C. *J Intern Med* 2004;256 (1): 70-8.
92. O'Riordan SE, Webb MC, Stowe HJ, Simpson DE, Kandarpa M, Coakley AJ, Newman DJ, Saunders JA, Lamb EJ. Cystatin C improves the detection of mild renal dysfunction in older patients. *Ann Clin Biochem* 2003;40: 648-55.
93. Cepeda J, Tranche-Iparraguirre S, Marín-Iranzo R, Fernández-Rodríguez E, Riesgo-García A, García-Casas J, et al. Cistatina C y riesgo cardiovascular en población general. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:415-22.
94. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
95. Rolin HA, May PM, Wei R: Inaccuracy of estimated creatinine clearance for prediction of iothalamate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 1984; 4: 48-54.
96. Coresh J, Toto RD, Kirk KA, Whelton PK, Massry S, Jones C, Agodoa L, van Lente F. Creatinine clearance as a measure of GFR in screenees for the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension pilot study. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 32-42.
97. Levey AS, Greene T, Kusek. The Modification of Diet in Renal Disease Study: design, methods and results from the feasibility study. *Am J Kidney Dis* 1992;20:18-33.
98. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54
99. Gracia-García S, Montañés-Bermúdez R, Morales-García LJ, Díez- de Los Ríos MJ, Jiménez-García JÁ, Macías-Blanco C, et al. Current use of equations for estimating glomerular filtration rate in Spanish laboratories. *Nefrologia* 2012;32(4):508-16

100. Nyman U, Grubb A, Sterner G, Björk J. The CKD-EPI and MDRD equations to estimate GFR validation in the Swedish Lund-Malmö Study Cohort. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71:129-38
101. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
102. Documento de Consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica. 27 Noviembre 2012. Available at:  
[http://www.senefro.org/modules/news/images/v.\\_5.doc\\_consenso\\_final\\_\\_\\_131212\\_copy1.pdf](http://www.senefro.org/modules/news/images/v._5.doc_consenso_final___131212_copy1.pdf) [Accessed: June 2, 2013]
103. Casasnovas JA, Alcaide V, Civeira F, Guallar E, Ibanez B, Borreguero JJ, et al. Aragon workers' health study--design and cohort description. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012; 12:45.
104. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18:499-502.
105. Dalmau MR, Boira M, López C, Pepio JM, Aguilar C, Forcadell E. Diferencias entre MDRD-4 y CG en la prevalencia de la insuficiencia renal y sus variables asociadas en pacientes diabéticos tipo 2. *Aten Primaria* 2016.
106. Salvador-González B, Rodríguez-Latre L, Güell-Miró R, s Álvarez-Funes R, et al. 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(4):552-63
107. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al.; for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012;307(18):1941-51
108. Rodrigo MP, Andrés MR. Evaluation of "hidden" renal insufficiency by abbreviated-MDRD equation. *Nefrología*. 2006;26(3):339-43.

109. Llisterri JL, Caro JL, Gorriz FJ, Alonso M, Manzanera G, Rodríguez V, Barrios A. Prevalencia de la enfermedad renal crónica oculta en la población dislipémica asistida en atención primaria. Estudio LIPICAP Med Clin (Barc), 130 (2008), pp. 127-132.
110. Pozuelos G, Molina L, Romero J, Díaz N, Cañón L, Buitrago F. Prevalencia de insuficiencia renal oculta estimada mediante fórmulas de cálculo del grado de función renal en hipertensos mayores de 60 años, remitidos para medición ambulatoria de la presión arterial. Aten Primaria. 2007;39(5):247-53