



Enfermedad renal crónica oculta (ERCO), y factores de riesgo vascular (FRV) asociados. Estudio epidemiológico

A. Otero*, A. Abelleira y P. Gayoso**

*Servicio de Nefrología. **Unidad de Investigación. Complejo Hospitalario de Ourense.

RESUMEN

Las enfermedades vasculares son la primera causa de muerte en el mundo occidental, en España representan el 35,5% del total de fallecimientos y son juntamente con la Nefropatía Diabética, la primera causa de inclusión de pacientes en depuración extrarrenal. En estadios precoces de insuficiencia renal y como consecuencia del estado inflamatorio que genera, ya existe daño vascular, pero su prevención es difícil ya que de forma habitual se evalúa el GFR mediante la tasa plasmática de creatinina, lo que impide detectar de forma adecuada la prevalencia de enfermedad renal.

Objetivo: Evaluar la prevalencia de ERCO y su asociación a factores de riesgo vascular (FRV) convencionales.

Material y métodos: Estudio epidemiológico, en una muestra aleatoria al azar en una población mayor de 18 años ($n = 1.059$), se determinó GFR por fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD y se correlacionó con los FRV.

Resultados: La media de edad de la población estudiada es $50,49 \pm 16,28$ años y la tasa de ERCO Grado III (GFR < 60 ml/min) es 13,1% (MDRD) con una media de edad de 66,27 años y 17,8% (C-G) y edad 68,73 años. El Grado IV (GFR: 15-30 ml/min) es 0,7 (MDRD) con edad de $69,43 \pm 12,58$ años y 1,5% (C-G) y $76,25 \pm 10,64$ años. En la población general, la prevalencia de hipertensión es: 31,5%, diabetes: 7,5%, obesidad: 21,9%, dislipemia: 35,62%, anemia: 1,4%. El GFR, independiente del método de medida se correlaciona significativamente con la TAS ($< 0,0001$), presión del pulso ($< 0,0001$), Hb ($< 0,0001$), obesidad ($< 0,0001$), Colesterol total ($< 0,0001$), Triglicéridos ($< 0,0018$), c-HDL ($< 0,0001$), c-LDL ($< 0,0001$) e hiperuricemia ($< 0,0001$).

La disparidad del GFR en función de la fórmula utilizada es debido a que el C-G sobrestima por peso y tiene una mayor dispersión para valores más bajos de función renal y MDRD lo hace por la edad, y tiene menor variabilidad.

En conclusión, la prevalencia de ERCO es elevada, en una población envejecida y con tasa elevada de FRV, lo que les confiere un alto riesgo vascular y sería preciso adoptar medidas de intervención a fin de evitar la progresión de la enfermedad renal y su alta morbi-mortalidad.

Palabras clave: **Epidemiología. Enfermedad renal oculta. Factores de riesgo vascular.**

Recibido: 7-VI-2004

En versión definitiva: 8-XI-2004

Aceptado: 8-XI-2004.

Correspondencia: Dr. Alfonso Otero
Servicio de Nefrología
Complejo Hospitalario de Ourense
E-mail: alfonso.otero.gonzalez@sergas.es

OCCULT CHRONIC KIDNEY DISEASE (OCKD), AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS. EPIDEMIOLOGIC STUDY

SUMMARY

Vascular diseases are the first cause of mortality within the occidental world. In Spain, they represent 35.5% within the total of deceases. Vascular diseases, jointly with Diabetic Nephropaty, are the first cause of inclusion of patients in dialysis . In precocious stages of renal disease, and as a consequence of the inflammatory condition generated already exists vascular damage. But its prevention is difficult, because habitually GFR is evaluated by means of plasmatic creatinin rate impeding the suitable detection of renal disease prevailing.

Objective: The purpose of this study is to evaluate the prevailing of Occult Chronic Kidney Disease (OCKD) and its association with conventional vascular risk factors (VRF).

Material and methods: The epidemiologic study was made in a randomly selected population elder than 18 years. GFR was calculated using Cockcroft-Gault and MDRD methods, and the results were correlated with VRF.

Results: The studied population mean age is 50.49 ± 16.28 years, hypertension prevailing is 31.5%, diabetes: 7.5%, obesity: 21,9%, dislipènic: 35,62%, anemia: 1,4%. IV degree IRCO rate (GFR: 15-30 ml/min) is 0.7 (MDRD) with 69.43 ± 12.58 years of age, and 1.5% (C-G) with 76.25 ± 10.64 years of age. GFR, independently on the method used in its calculation, is significantly correlated with TAS (< 0.0001), pulse pressure ($< 0,0001$), Hb ($0,0001$), obesity ($< 0,0001$), Total Cholesterol ($< 0,0001$), triglycerides ($< 0,0018$), c-HDL ($< 0,0001$), c-LDL ($< 0,0001$) e hiperuricemic ($< 0,0001$).

GFR disparity depends on the equation used. It could be explained because C-G overestimate by «weight» and it has higher deviation in lower renal function values. Whereas, using MDRD equation there is an overestimation by «age» and it has lower variability.

Conclusions: In an aged population, the prevailing of OCKD and the rate of VRF are high conferring high vascular risk. It will be necessary to adopt intervention measures in order to avoid renal disease progress and its high morbid-mortality.

Key words: *Epidemiology. Renal disease. Vascular risk factors.*

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de pacientes con Insuficiencia renal crónica en depuración extrarrenal es creciente, debido a una mayor incidencia, y en menor medida a un discreto aumento de la supervivencia¹ estimada en un 12,9% a los 10 años a pesar de los avances técnicos en el tratamiento dialítico y presumiblemente es debido a que el 50% de los pacientes tienen una media de tres factores de riesgo de comorbilidad asociados, esencialmente patología cardiovascular, como consecuencia de la edad avanzada, mayor prevalencia de enfermedad diabética, y posiblemente también por un diagnóstico tardío debido a una evaluación deficiente de la función renal.

Se ha considerado que el parámetro que mejor evalúa la función renal es la tasa de filtración glomeru-

lar (GFR) medida como aclaramiento de inulina² pero es una técnica engorrosa y de difícil aplicación en la clínica diaria y por ello de forma habitual, el GFR se evalúa mediante la concentración plasmática de Creatinina (Crp) por su sencillez y rapidez, pero implica diferentes problemas, como los derivados de la deficiente recogida de orina, los cromógenos que interfieren en la reacción colorimétrica de la creatinina, aumentándola hasta un 20%³ o la disminución de la producción de Crp⁵ debido a la reducción de la masa muscular en personas de edad avanzada, en las que además el descenso del GFR que se produce con la edad, no se correlaciona con un aumento de la Cr plasmática⁵ y finalmente, en situación de insuficiencia renal, una fracción importante de Crp se excreta por vía extrarrenal, y puede modificar el GFR en 2 mil/min para una persona de 70 kg^{5,6}.

En población general Fernández Fresnedo y cols.⁷ en una muestra de 1.053 pacientes y 6.541 determinaciones de Crp, compararon esta con el ClCr medido por la fórmula de Cockcroft-Gault⁸ y en el grupo de mujeres con Crp < 1,1 mg/dl el 22% de ellas y con edades entre 60-70 años tenían un GFR inferior a 50 ml/min, y los varones del mismo grupo etario, el 11,3% tenían enfermedad renal crónica datos similares a los documentados por otros autores^{9,10} y en el NHANES III¹¹ en una muestra de 15.625 personas, la prevalencia de enfermedad renal en la población adulta era del 11%.

Por todo ello en la clínica habitual el GFR debe estimarse por fórmulas matemáticas basadas en la Crp tal como Cockcroft-Gault⁸ o MDRD n.º 7 o la fórmula abreviada¹² excepto en situaciones especiales como malnutrición o enfermedades musculoesqueléticas. Cuando se valora el GFR con medidas más precisas, como uso de compuestos radiactivos (:^{99m}Tc-dietylenetriamine-pentaacetic acid) o contrastes radiológicos (¹²⁵I-iothalamate), la fórmula MDRD abreviada es más precisa para el cálculo del GFR que Cockcroft-Gault¹³.

Esta enfermedad renal leve-moderada o Enfermedad Renal Crónica Oculta (ERCO) se define como «la alteración estructural o funcional renal y proteinuria con o sin descenso del GFR (< 60 ml/min) o con descenso del GFR pero sin otra evidencia de alteración renal y que no precisa depuración extrarrenal»¹¹. Esta población, por su desconocimiento plantea múltiples problemas, son un grupo polimedicado que interfieren seriamente en los mecanismos de adaptación renal para mantener el GFR y tiene además gran comorbilidad, esencialmente vascular, puesto que muchas de las complicaciones de la ERCO se establecen en fases tempranas. Con un GFR menor de 50-60 ml/min se inicia el proceso inflamatorio: las tasas plasmáticas de citocinas proinflamatorias se elevan¹⁴⁻¹⁶, aumenta la resistencia a la Insulina¹⁷, se estimulan moléculas de adhesión¹⁵, se inhibe la síntesis de Óxido Nítrico (ON)¹⁸ y de células Stem^{19,20} colaborando en el desarrollo de anemia y de Hipertrofia ventricular izquierda²¹. En definitiva, se induce disfunción endotelial²², arterioesclerosis^{23,24} y Malnutrición²¹.

Los datos epidemiológicos existentes así lo reflejan. El Estudio HOT²⁵ demuestra como la Crp superior a 1,3 mg/dl fue el predictor más potente de eventos cardiovasculares, y en el HOPE²⁶ los pacientes con enfermedad renal crónica grado 2 (Crp > 1,4 mg/dl y GFR: 60-89 ml/min) con respecto a la población con función renal normal, tienen mayor incidencia de eventos cardiovasculares primarios (22,2% vs 15,1%) mortalidad cardiovascular y global (11,4% vs 6,5% y 17,8% vs 10,6%), datos similares a los documentados en el estudio Framing-

han²⁷. Recientemente Anevarkar²⁸ y Go²⁹ demuestran como la enfermedad renal es un factor de riesgo independiente de muerte, de eventos cardiovasculares y hospitalización por lo que puede ser considerada la ERCO como un verdadero factor de riesgo vascular (FRV).

Curiosamente, en el año 1836³⁰ Richard Bright describió por vez primera la relación entre «daño renal» y tensión arterial elevada o hipertensión (HTA) entendiéndolo como tal, «la que inducía crecimiento, fallo cardíaco, e ictus». Se inició así un amplio camino de investigación inicialmente clínica y actualmente básica, en búsqueda de la fisiopatología de la enfermedad renal como causa de la patología vascular. A la luz de los conocimientos actuales, los datos epidemiológicos, clínicos y la fisiopatología de la nosología nefrológica indican que lo vascular y lo renal están relacionados.

En conclusión, la prevalencia de ERC «oculta», es desconocida y en consecuencia no se adoptan las medidas de prevención primaria o secundaria a fin de evitar la progresión de la insuficiencia renal y el desarrollo de enfermedad vascular.

OBJETIVO

Estimar en población general mayor de 18 años, la prevalencia de ERC «oculta» y los FRV coexistentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio epidemiológico transversal, mediante un muestreo aleatorio simple y a partir del censo electoral, se seleccionó a una muestra de 1.059 personas de una población diana de 328.936 habitantes de edad igual o superior a 18 años. El tamaño muestral necesario se ha estimado con un error máximo atribuible a la muestra, para el caso más desfavorable, de $\pm 0,02$ para un nivel de confianza del 95%, y para compensar las posibles pérdidas se tomó una muestra un 30% superior. A los individuos seleccionados se les citó por vía postal en su centro de Atención Primaria correspondiente, y personal especialmente entrenado para el estudio, se desplazó a todos los centros de muestreo para la obtención in situ de todos los datos precisos.

A todos ellos se realizó una encuesta epidemiológica (edad, sexo, raza y hábitat (Rural/Urbano), toma de medicación habitual y determinación de parámetros antropométricos: TA (Brazo dcho.; Brazo izdo.) sentado, con manómetro digital y se utilizó la media de tres tomas. Peso, Talla, IMC.

A. OTERO y cols.

Por métodos habituales se determinaron: Ht^o, Hb; Glucosa, Urea, Cr; Ac. Úrico; CT, TG.C-HDL; C-LDL y Cálculo del GFR mediante la fórmula de Cockcroft-Gault y MDRD (fórmula simplificada).

Las definiciones operativas, son:

Hipertensión arterial³¹

HTA = > 140 / 90 mmHg
HTASA (HTA Sistólica aislada) = > 140 y < 90 mmHg
PP (Presión del Pulso) > 60 mmHg

Lípidos³²

Hipercolesterolemia: Ct > 240 mg/dl ó 6,17 mmol/L

Hipertrigliceridemia: Tg > 200 mg/dl ó 2,3 mmol/L
Hipercolesterolemia LDL: c-LDL > 160 mg/dl o 4,14 mmol/L

Hipocolestolemia HDL: c-HDL < 35 mg/dl ó 0,91 mmol/L

Índice Aterogénico (IA): > 4,5

Tabaquismo³³

Ex fumador: Personas que no fuman en la actualidad, pero lo hicieron durante 6 meses o más en el pasado.

No Fumador: Aquellas personas que no han fumado nunca.

Fumador: Aquella persona que ha consumido algún tipo de tabaco durante por lo menos el último mes.

Fumadores moderados (< 10 cigarrillos/día).

Fumadores fuertes (> 10 cigarrillos/día).

De acuerdo a los estudios de riesgo vascular, a medida que aumenta el consumo de cigarrillos, aumenta este, y no existe un nivel de bajo riesgo de tabaquismo.

Consumo de alcohol³⁴

Se define como la ingesta de bebidas alcohólicas independiente de su tipo de graduación.

Cuantificación de Consumo de alcohol: cc x graduación x 0,8/100

No bebedores

bebedores moderados (0,2-69 g/día)

bebedores fuertes (> 70 g/día)

Obesidad³⁵

Se valora de acuerdo al IMC = Peso en kg/Altura en metros al cuadrado.

Peso con balanza electrónica o de balancín con intervalos mínimos de 100 en 100 y pesados sin zapatos.

Sin sobrepeso

Obesidad grado 1 (IQ 27-29,9)

Obesidad grado 2 (IQ 30-34,9)

Obesidad grado 3 (IQ 35-39,9)

Obesidad grado 4 (IQ > 40)

Hiperuricemia

Ac. Úrico > 7,5 mg/dl

Diabetes³⁶

Glucosa plasmática > 126 mg/dl o 7 mmol/L en ayunas.

(Ayunas = ausencia de consumo de calorías desde las últimas 8 horas).

Anemia³⁷

Hb (hombres) < 13,5 g/dl

Hb (mujeres) < 12 g/dl

Insuficiencia renal

GFR < 60 ml/min

Cálculo de GFR:

1°. Fórmula Cockcroft-Gault⁸:

Cl Cr = (140-edad) x Peso kg/72 x Cr (p) mg/dl/1,73 m²

2°. Fórmula MDRD¹²

GFR = 186,3 x (Cr plasmática)^{-1,154} x (Edad)^{-0,203}

3°. Se consideró ERC¹¹

* Grado 1 = GFR > 90 ml/min y proteinuria

* Grado 2 = GFR = 60 - 89 ml/min

* Grado 3 = GFR = 30 - 59 ml/min

* Grado 4 = GFR = 16 - 29 ml/min

* Grado 5 = GFR < 15 ml/min

Hábitat

Rural (< 10.000 habitantes) Urbano (10.000 habitantes).

Tabla I. Distribución de la muestra y parámetros antropométricos

	Sexo		Hábitat		Total
	Hombres	Mujeres	Urbano	Rural	
n / %	515 / 48,6	544 / 51,4	285	774	1.059
Edad media	48,7 IC = 47,3-50,2	52,17 IC = 50,8-53,5	44,6 IC = 43,2-46,2	52,65 IC = 51,5-53,9	50,49 49,5-51,5
Talla	1,679 IC = 1,67-1,68	1,54 IC = 1,54-1,64	1,63 IC = 1,61-1,64	1,60 IC = 1,59-1,61	1,61 IC = 1,60-1,61
Peso	75,9 IC = 74,9-76,9	65,61 IC = 64,7-66,5	70,41 IC = 69,54-71,2	70,43 IC = 69,5-71,2	70,69 IC = 69,8-71,3
IMC	26,9 IC = 26,5-27,2	27,4 IC = 27-27,8	26,7 IC = 26,3-27,1	27,3 IC = 27-27,6	27,18 IC = 26,9-27,4

Metodología estadística

Se realizó análisis descriptivo habitual. Para la comparación de medias se usó la prueba de t de Student (para dos muestras) o el análisis de la Varianza (ANOVA) para más de dos muestras y Chi Cuadrado para la comparación de proporciones.

La asociación entre variables cuantitativas se realizó usando coeficiente de correlación de Pearson.

RESULTADOS

La muestra final seleccionada fue 1.059 personas (tabla I) con una media de edad de 50,49 años (IC 49,5; 51,5). De esta muestra, 515 son hombres (48,6%) con 48,71 + años (IC: 47,3; 50,2) y 544 (51,4%) mujeres, y edad media 52,17 (50,8; 53,5), significativamente mayor que la población masculina ($p < 0,001$). En relación al hábitat, la edad media era superior ($p < 0,01$) en el medio rural 52,65 años (IC: 51,5; 53,9) que en el medio urbano 44,60 años (IC: 43,2; 46,2).

La TAS (tabla II) media es de 139,72 mmHg en hombres y 138,25 mmHg en mujeres, hasta la década 40-49 años, después se igualan y a partir de los 70 es más elevada en mujeres. Por hábitat es mayor ($p < 0,001$) en el medio rural que en el urbano 142,69 mmHg vs 128,88 mmHg. En la TAD no hay diferencias por sexos: 80,49 mmHg en hombres y 79,83 mmHg en mujeres y al igual que la TAS es significativamente superior en el hábitat rural y en hombres hasta la década de los 60 años.

La Presión del Pulso media es 58,29 mmHg, más frecuente en la población mayor de 69 años, rural y sin diferencias por sexo.

La tasa media de Hb era 14,32 g/dl para la década 50-59 y mujeres rurales.

El IMC medio global es 27,18, con mayor prevalencia en mujeres: 27,45 vs 26,90 ($p < 0,05$), rurales ($p < 0,001$) y por sexo y decenios es mayor en hombres hasta la década de los 50, para descender después de forma significativa ($p < 0,05$) a partir de los 60 y lo mismo sucede para las mujeres aunque el descenso es más leve que en los hombres.

La glucosa media global era 92,96 mg/dl existiendo diferencias ($p < 0,001$) entre hombres (94,59 mg/dl) y mujeres (91,42 mg/dl) y por decenios, hábitat y sexo es más elevada ($p < 0,001$) en hombres rurales y para la década 30-50 años.

La concentración media de Colesterol fue de 224,99 mg/dl sin diferencias por sexo, pero en el hábitat rural (227,21 mg/dl) es superior ($p < 0,001$) al urbano

Tabla II. Parámetros antropométricos y bioquímicos de la población

	M (IC)	Década	Sexo	Hábitat
TAS	139,72 (137,5-140,4)	40-49	H	R
TAD	80,49 (79,4-81,1)	50-60	H	R
Presión Pulso	58,82 (57,7-59,8)	> 69	NS	R
Hb g/l	14,32 (14,2-14,4)	50-59	M	R
IMC	27,18 (26,9-27,4)	NS	M	R
Glucosa	92,96 (90,9-94,4)	30-50	H	R
Colesterol	224,99 (222,2-227,8)	30-40	H	R
Triglicéridos	135,43 (128-142,5)	30-40	H	U
c-HDL	56,33 (55,4-57,2)	60-70	M	R
c-LDL	142,25 (139,87-144,63)	60-70	NS	NS
Ac. Úrico	4,74 (4,6-4,8)	NS	NS	NS
Creatinina	0,96 (0,95-0,97)	> 69	NS	R

H: Hombres; M: Mujeres; R: Rural; U: Urbano.

Tabla III. Descriptivo de FRV en la población

FRV	%	Década	Sexo	Hábitat
HTA	31,5	50-59	NS	R(*)
HTASA	35,3	> 69	H(*)	R(*)
Presión Pulso	48,1	> 69	M(*)	U(*)
Anemia	1,4	50-59	M(*)	R(*)
Obesidad	21,9	50-59	M(*)	R(*)
Diabetes	7,52	60-69	NS	R(*)
Hiper-Ct	33,24	50-69	NS	R(*)
Hiper-Tg	21,11	40-49	H(*)	R(*)
Hipo-CHDL	3,6	40-49	H(*)	U(*)
Hiper-CLDL	29	50-59	H(*)	U(*)
Hiperuricemia	5,92	40-49	H(*)	NS
IA	35,62	50-59	H(*)	NS
Tabaquismo	24,3	18-39	NS	NS
Creatinina	47,5	30-39	H(*)	NS

NS: no significativo; M: Mujer; H: Hombre; R: Rural; U: Urbano.
(*) = p < 0,001.

(216,99 mg/dl) y por décadas aumenta en los hombres hasta los 40 años y después es mayor en mujeres.

La media de Triglicéridos es 135,43 mg/dl, más elevados significativamente (p < 0,001) en hombres (159,80 mg/dl) que en mujeres (112,23 mg/dl). Por sexo y decenios lo es en hombres (p < 0,001) hasta la década de los 40 y también a nivel urbano frente al rural (p < 0,001).

Los niveles de c-HDL medios fueron de 56,33 mg/dl, mayor en mujeres (60,09 mg/dl) que en hombres (52,38 mg/dl) (p < 0,001) con una diferencia significativa mayor en el medio rural que en el urbano (57,05 vs 54,37 mg/dl) (p < 0,05), pero por sexo tanto a nivel urbano como rural es mayor en mujeres (p < 0,001). Por decenios, las HDL no se modifican hasta la década 50-59, momento en el que inician un discreto ascenso hasta los años 69 (p < 0,01) y descender de forma significativa a partir de los 70 (p < 0,05).

El C-LDL medio es 142,25 mg/dl, sin diferencias por sexo o hábitat.

Los niveles medios de Ac. Úrico en la muestra fueron de 4,74 mg/dl más elevado en hombres (5,54 mg/dl) que en mujeres (3,98 mg/dl) sin diferencias por edad, sexo o hábitat.

La Creatinina plasmática (C_{rp}) media era de 0,96 mg/dl para las personas mayores de 69 años, rurales pero sin diferencias por sexo.

La prevalencia de FRV clásicos se muestra en la tabla III. Son hipertensos el 31,5% de la población, sin diferencias por razón del sexo: 33,91% en varones y 36,33% en mujeres, pero más prevalente (p < 0,001) en el hábitat rural (40,93%) que en el urbano (19,51%).

La HTSA se detectó en el 35,3% de la población, mayores de 69 años, hombres y de hábitat rural. La Presión del Pulso elevada se observó en el 48% de las personas mayores de 69 años, esencialmente hombres y urbanos.

Tienen anemia el 1,4% de la población, esencialmente mujeres rurales y con edades entre 50-59 años.

La obesidad se detectó en el 21,9% de la población, esencialmente mujeres (25,32%) respecto de los hombres (18,30%) (p < 0,001) y es mayor en el hábitat rural (23,94%) que en el urbano (16,38%) (p < 0,001).

La existencia de Diabetes se demostró en el 7,52% de la población estudiada, independiente del sexo: (6,92% en varones y 8,07% en mujeres), pero si en función del hábitat (p < 0,05): 8,49% en el rural y 4,88 en el urbano.

La Hipercolesterolemia se observó en el 33,24% de la población, sin diferencias por sexos (hombres 31,38% y 35,01 en mujeres), pero si en razón del hábitat rural 35,50% y 27,5% para el urbano (p < 0,05).

La Hipertrigliceridemia existe en el 21,11% de la población, más prevalente en hombres (p < 0,01) (27,17% vs 13,39%), en la década 40-49 (37,89%) (p < 0,01) y en el medio rural (p < 0,05) (21,62% vs 16,03%).

El Hipo c-HDL se observó en el 3,6% de la población, hombres urbanos y de 40-49 años.

El Hiper C-LDL se detectó en el 29% de los hombres urbanos y para la década 50-59 años.

El 5,92% de la población, tenían Hiperuricemia, más prevalente en varones (10,79%) que en mujeres (1,28%) (p < 0,01), esencialmente para la década 40-49 (21,05%), y no existen diferencias en razón del hábitat.

El 35,62% de la población tenía un IA elevado, esencialmente hombres (44,12% vs 27,52%) (p < 0,001)

Tabla IV. Descriptivo de GFR en la población y prevalencia de ERCO según sexo

Sexo	N	GFR (C-G)			GFR (MDRD)		
		Media	IC 95%	< 60 ml/min	Media	IC 95%	< 60 ml/min
H	515	100,9	98,1-103	54 (10,5%)	89,5	87,9-91	18 (3,5%)
M	544	76,6	74,5-78,8	135 (24,8%)	71,4	69,7-72	120 (22,1%)
Total	1.059	88,5	86,6-90,4	189 (17,8%)	80,0	78,9-81	138 (13,1%)

Tabla V. Distribución de los diferentes grados de ERCO en la población de estudio según los dos métodos de estimación

		GRADO ERC (MDRD)				Distribución grado ERC (C-G)	
		> = 90	60-89	30-59	15-29		
GRADO ERC (C-G)	> = 90	frecuencia	274	209		483	
		%(*)	56,7%	43,4%		45,6%	
		%(**)	94,5%	33,1%			
	60-89	frecuencia	16	347	24	387	
		%(*)	4,1%	89,7%	6,2%	36,5%	
		%(**)	5,5%	55,0%	18,3%		
	30-59	frecuencia		75	98	173	
		%(*)		43,4%	56,6%	16,3%	
		%(**)		11,9%	74,8%		
	15-29	frecuencia			9	7	16
		%(*)			56,3%	43,8%	1,5%
		%(**)			6,9%	100,0%	
Distribución grado ERC (MDRD)		290 27,4%	631 59,6%	131 12,4%	7 0,7%	1.059 100,0%	

(*) Distribución de los pacientes de los diferentes grados de ERC según MDRD para el mismo grado de ERC según C-G.

(**) Distribución de los pacientes de los diferentes grados de ERC según C-G para el mismo grado de ERC según MDRD.

hasta la década de los 60 años ($p < 0,001$) sin que existan diferencias a partir de ella, ni por el hábitat.

Eran fumadores el 24,3%, esencialmente hombres (40,46% vs 8,81%) ($p < 0,001$), en edades entre 18-39 años, pero sin diferencias por el hábitat.

Consumían alcohol el 47,56% de la población estudiada, esencialmente hombres (69,36% vs 26,79%) ($p < 0,001$) y decenio a decenio sobre las mujeres, pero sin diferencias por hábitat.

En esta población, la prevalencia de ERCO se muestra en la tabla IV. El GFR, medido por C-G era de 88,5 ml/min (IC = 86,6-90,4), 100,95 ml/min en los hombres (IC = 98,1-103,1) y 76,6 en las mujeres (IC = 74,5-78,8), y con MDRD era 80,0 ml/min (IC = 78,9-81), 71,4 ml/min para los hombres y 89,51 ml/min en las mujeres.

La prevalencia (tabla V) de ERCO Grado III es 17,8% de la población, esencialmente mujeres, cuando se mide con C-G, y edad media 68,73 años (67,0-70,48), y el 13,1%, también mujeres (22,1%) si se utiliza MDRD y edad media 66,27 años (IC = 64,04-86,50) y el Grado IV supone el 1,5% (C-G) de la población y con edad media de 76,25 años (70,58-81,92) y el 0,7% si se mide con MDRD y edad de 69,43 años (57,79-81,06).

La distribución según el grado de ERCO y Edad se muestra en la tabla VI. A medida que aumenta está, la tasa de enfermedad renal también lo hace y como se observa en la figura 1, cuando aumenta la edad,

la función renal y para los mismos valores de Cr(p) se sobrestima por MDRD, y en relación al peso (fig. 2) a medida aumenta este, la función renal y para los mismos valores de Cr(p), sobrestima la fórmula C-G.

La prevalencia de FRV asociados a ERCO (tabla VII) aumenta a medida que se agrava la función renal, tanto cuando se mide el GFR por C-G o MDRD.

La HTA aumenta en relación al GFR desde un 48/45,5% al 75/85,7% en IRC Grado 4 ($p < 0,0001$), la HTASA también evoluciona de igual modo, desde el 29,8/27,9% a 56,3/57,1%, y la Presión del Pulso

Tabla VI. Distribución de la ERCO según edad y método de cálculo

		GRADO ERCO			
Edad		> 90	60-89	30-59	15-29
18-39	C-G	74,7%	23,3%	2,0%	
	MDRD	51,4%	47,3%	1,4%	
40-59	C-G	50,2%	43,3%	6,2%	0,2%
	MDRD	25,0%	66,6%	8,2%	0,2%
60-69	C-G	18,4%	49,4%	31,0%	1,3%
	MDRD	11,4%	70,3%	17,1%	1,3%
> 69	C-G	3,9%	28,8%	58,8%	8,5%
	MDRD	4,6%	51,6%	41,2%	2,6%
Total	C-G	45,6%	36,5%	16,3%	1,5%
	MDRD	27,4%	59,6%	12,4%	0,7%

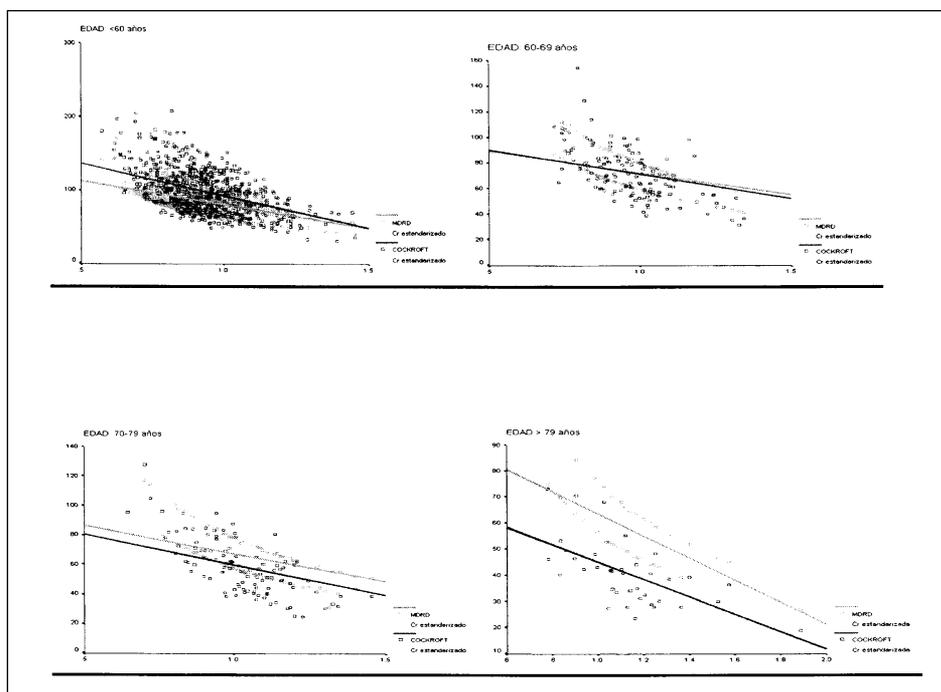


Fig. 1.—Correlación entre niveles de Cr(p) y de GFR estimado según ambos métodos (C-G, MDRD): Diferencias según estrato de edad (al aumentar la edad, el método C-G infraestima el GFR en relación a MDRD).

(40,2/40,7% a 68,8/71,4%) ($p < 0,0001$), la Diabetes (7/6,2% a 25/28,8%) ($p = 0,5/0,1$).

La prevalencia de anemia es mayor a medida que disminuye el GFR, pasando de 6,4/7,2% en ERC Grado 1 a 12,5/28,6% en ERC grado 4 ($p < 0,0001$). La obesidad, disminuyó significativamente ($p < 0,0001$) desde 61,9/51,7% a 12,5/28,6%.

El metabolismo de los Lípidos también varía según el GFR esencialmente la hipercolesterolemia (30,8/25,2% a 31,2/28,6%) ($p < 0,001$), disminuye el cHDL 3,7/3,1 a 6,3/14,3% ($p < 0,0001$) y disminuye la tasa de hipertrigliceridemia (15,3/15,9% a 12,5/14,3%) aunque no de forma significativa ($p = 0,01/0,954$) y la hiperuricemia aumenta de forma significativamente 65,4/67,7% a 662,5/85,7% ($p < 0,0001$) y lo mismo sucedió con el consumo de alcohol (60,9/67,2 a 12,5/0%) y tabaco (34,8/43,8% al 9,2/3,1%).

De forma global, todos los FRV convencionales se correlacionaron con el GFR medido tanto por C-G como MDRD (tabla IX).

DISCUSIÓN

En la población estudiada, y con una media de edad de $50,49 \pm 16,28$ años, sensiblemente más elevada que la media nacional, la tasa de ERC «oculta» (GFR < 60 ml/min), oscila entre el 17,8% de la población cuando se utiliza la fórmula de Cockcroft-Gault y 13,1% con MDRD. Esta discrepancia puede

ser debido a que para las mismas tasas de Cr(p), la fórmula de C-G sobrestima el filtrado glomerular en los valores más bajos³⁸ hasta un 23%³⁹ y en nuestro caso, y para la prevalencia del Grado IV, con C-G es 1,5% y con MDRD es 0,7% lo que supone una sobrestimación del 43%. Para valores de ERCO Grado III la fórmula de C-G tiene mayor dispersión (IC: 86,6-90,4) y por el contrario, con MDRD es menor (IC: 78,9-81). Otras diferencias entre ambas fórmulas son debidas a que C-G sobrestima por el «Peso» y el MDRD lo hace por la «edad».

Tabla VII. Distribución de los diferentes factores de riesgo vascular (FRV) en las personas con ERCO

FRV	GFR (C-G)	< 60 ml/min	GFR (MDRD)	< 60 ml/min
HTA	33,3	26,7-40,5	37,0	28,9-45,6
HTSA	39,6	32,5-47,0	37,0	28,9-45,8
PP	68,8	61,7-75,3	69,6	61,2-77,1
Anemia	8,5	4,9-13,4	8,7	4,6-14,7
Obesidad	24,9	18,9-31,7	36,2	28,2-44,8
Diabetes	10,6	6,6-15,9	10,9	6,2-17,3
Hiper-Ct	46,0	38,8-53,4	48,6	40,0-57,2
Hiper-Tg	12,7	8,3-18,3	15,9	10,3-23,1
Hiper AcU	46,6	39,3-53,9	52,2	43,5-60,7
Hipo HDL	1,6	0,3-4,6	2,2	0,5-6,2
Hiper LDL	22,8	17,4-28,5	19,2	11,7-24,6
IA	29,6	23,2-36,7	39,1	30,9-47,8
Alcohol	8,4	3,8-16,3	2,9	0,3-7,1
Tabaquismo	29,63	23,2-36,7	27,5	20,3-35,8

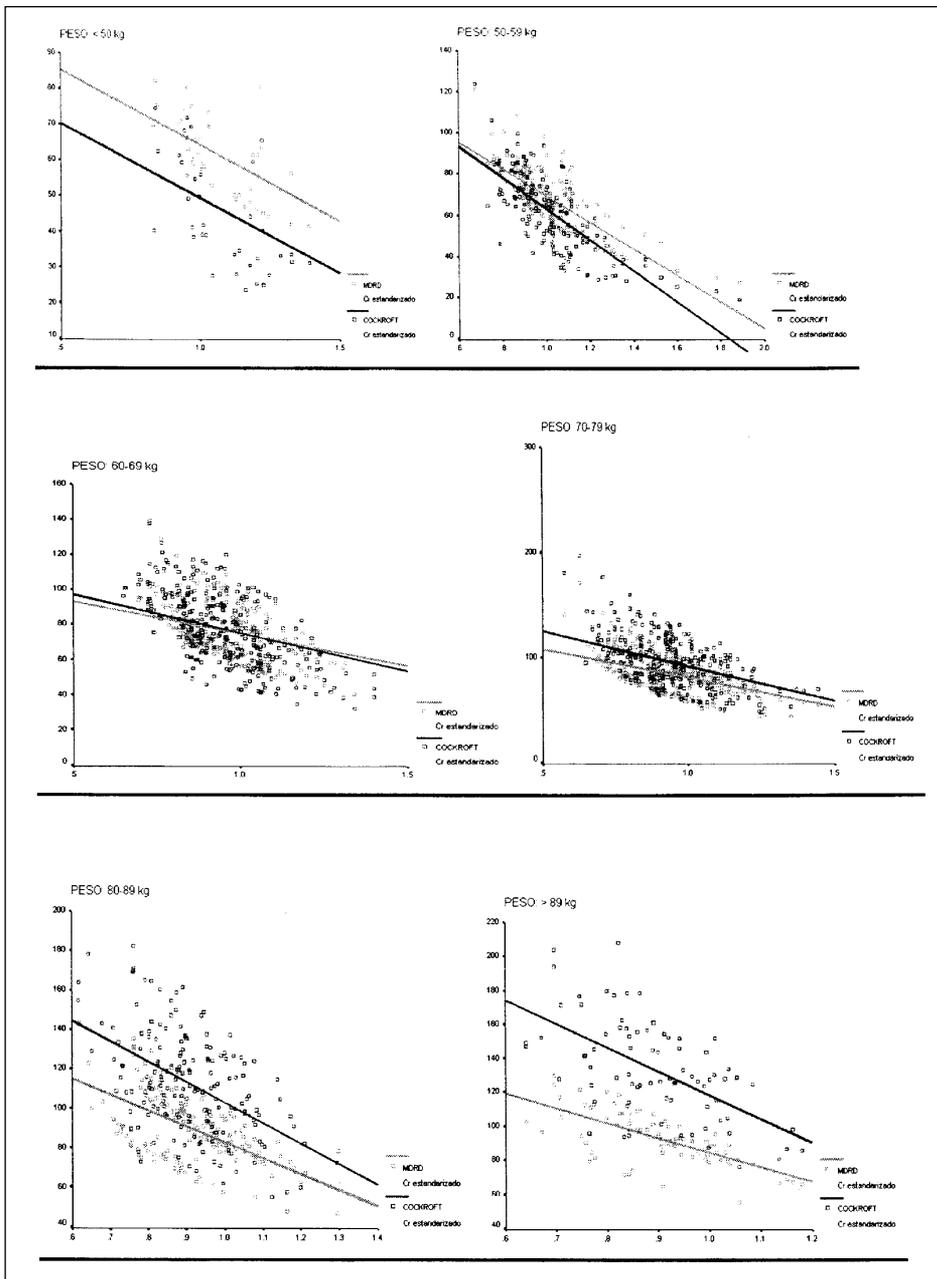


Fig. 2.—Correlación entre niveles de Cr(p) y GFR estimado por ambos métodos (C-G, MDRD): Diferencias según peso. Al incrementar el peso, el método C-G sobrestima el GFR respecto al MDRD.

En nuestra población, la tasa de ERC Grado III es 16,3% y Grado IV es 1,5% (C-G) vs 12,4% y 0,7% (MDRD) respectivamente con edades entre $76,25 \pm 10,64$ y $69,43 \pm 12,53$ años. En una población de 328.936 habitantes, supone que entre 2.302 y 4.934 personas, tienen una grave y desconocida enfermedad con una prevalencia de FRV muy preocupante. Es bien conocido que la enfermedad cardiovascular es la mayor causa de muerte en ERC^{1,40}, y ajustada la mortalidad por edad, es 30 veces mayor

que la población general⁴⁰ pero, desgraciadamente la información sobre los FRV asociados a enfermedad renal Grados 2-3 es escasa, precisamente en un sector de la población en la cual las medidas de prevención pueden obtener un gran beneficio⁴⁰. En nuestros datos, la tasa de HTA es el 33,3% en una población envejecida, obesa (24,9%), dislipémica, con elevado consumo de tabaco (29,6%) y la prevalencia aumenta a medida que empeora la función renal.

Tabla VIII. Distribución de los factores de riesgo vascular (FRV) según grado de ERCO

FRV		G1	G2	G3	G4
HTA	C-G	48	51,4	76,3	75
	MDRD	45,5	53,2	77,1	85,7
HTSA	C-G	29,8	32	56,1	56,3
	MDRD	27,9	35,3	50,4	57,1
PP	C-G	40,2	47,8	68,8	68,8
	MDRD	40,7	46,8	69,5	71,4
Anemia	C-G	6,4	4,7	8,1	12,5
	MDRD	7,2	5,1	7,6	28,6
Obesidad	C-G	61,9	45,0	26	12,5
	MDRD	51,7	50,7	36,6	28,6
Diabetes	C-G	7,0	6,7	9,2	25
	MDRD	6,2	7,4	9,9	28,6
Hiper CT	C-G	30,8	32,6	47,4	31,3
	MDRD	25,2	35,2	49,6	28,6
Hiper Tg	C-G	15,3	10,6	12,7	12,5
	MDRD	15,9	11,3	16	14,3
Hiper AcU	C-G	65,4	43,9	45,1	62,5
	MDRD	67,6	48,5	50,4	85,7
Hipo HDL	C-G	3,7	4,4	1,2	6,3
	MDRD	3,1	4,1	1,5	14,3
Hiper LDL	C-G	40,7	36,5	21,5	1,3
	MDRD	22,1	56,6	18,6	0,7
IA	C-G	39,1	33,1	28,3	43,8
	MDRD	37,2	33,4	38,9	42,9
Alcohol	C-G	60,9	40,1	31,2	12,5
	MDRD	67,2	43,1	29,0	0
Tabaco	C-G	34,8	18,9	9,2	0
	MDRD	43,8	20,0	3,1	0

La ERC moderada, como predictor de incremento del riesgo vascular fue recientemente reconocida en la población general^{29,41-43} y curiosamente, la función renal, en el Framingham Heart Study⁴⁵ no se mostró como un factor de riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares, como tampoco en el NHANES 1⁴⁵. Con posterioridad, en el estudio HOPE²⁶, el 11% de la muestra tenían enfermedad renal moderada (ClCr < 65 ml/min) y la incidencia de un primer evento cardiovascular se asoció con la función renal y no con otros FRV y lo mismo demostró Wasnnameethee⁴⁶ en una muestra de 79.600 personas seguidas durante 15 años. En el subgrupo de Crp > 1,3 mg% el riesgo de ACVA era el 60% frente a personas con Crp normal.

En pacientes con enfermedad vascular arterioesclerótica, la incidencia de un primer evento cardiovascular se incrementa con la tasa de Cr(p) y es independiente de FRV tradicionales²⁶ e incluso no se correlacionó con la presencia de proteinuria⁴⁷ y en situación de insuficiencia cardíaca también el GFR fue un factor predictor independiente^{48,49}.

En definitiva, todos los estudios demuestran como la ERC moderada se asocia con una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular. Manjunath⁵⁰ nos muestra como el desarrollo de la misma y a los tres años, sin ajuste por otros FRV, es del 40% para GFR de 30 ml/min/1,73 m² y 15% cuando el GFR es de 130 ml/min. Si se ajusta por otros FRV, con GFR de 30 ml/min, el riesgo es del 22% y persiste el 15% cuando la función renal es de 130 ml/min/1,73 m², lo que demuestra que el descenso del GFR es un factor independiente para el desarrollo de enfermedad vascular.

Una limitación del presente estudio es que al tratarse de un diseño transversal no permite establecer fuera de toda duda existencia del gradiente temporal entre la exposición y el resultado. Es por ello que los resultados no son concluyentes para establecer la relación causal entre insuficiencia renal e inflamación-arterioesclerosis. Sin embargo el conocimiento fisiopatológico actual así como los resultados de otras experiencias, apoyan esta hipótesis.

El incremento de riesgo vascular en las personas con ERC, es debido en parte a la alta prevalencia de Hipertensión Arterial o Diabetes, sin embargo otros factores como la homocisteína o la dislipemia también contribuyen a ello, pero el mecanismo que puede asociar la ERC y el riesgo vascular es la existencia de el estado inflamatorio asociado a la disfunción renal. Sabemos que marcadores inflamatorios como Proteína C reactiva (PCR), Fibrinógeno e interleukina 6 (IL-6) se asocia a un incremento de riesgo vascular en población sana^{51,52} y en ERCO la elevación de los mismos factores son predictores de mortalidad. Recientemente Shlipak y cols.⁵³ en un amplio estudio de cohortes de 5.888 personas y una prevalencia de ERC del 11%, las tasas de PCR, fibrinógeno, IL-6,

Tabla IX. Correlación de FRV y Función Renal

	GFR (C-G)		GFR (MDRD)	
	Coef. Corr. Pearson	P	Coef. Corr. Pearson	P
TAS	-0,201	0,0001	-0,192	0,0001
TAD	-0,035	0,259	-0,102	0,001
PP	-0,257	0,0001	-0,195	0,0001
Anemia	0,227	0,0001	0,283	0,0001
Obesidad	0,339	0,0001	0,070	0,023
Diabetes	-0,019	0,540	-0,047	0,123
CT	-0,123	0,0001	-0,180	0,0001
Tg	0,073	0,018	0,002	0,954
HDL-C	-0,220	0,0001	-0,149	0,0001
LDL-C	-0,106	0,0001	-0,0156	0,0001
IA	0,085	0,006	0,009	0,781
AcU	-0,087	0,0001	-0,142	0,001

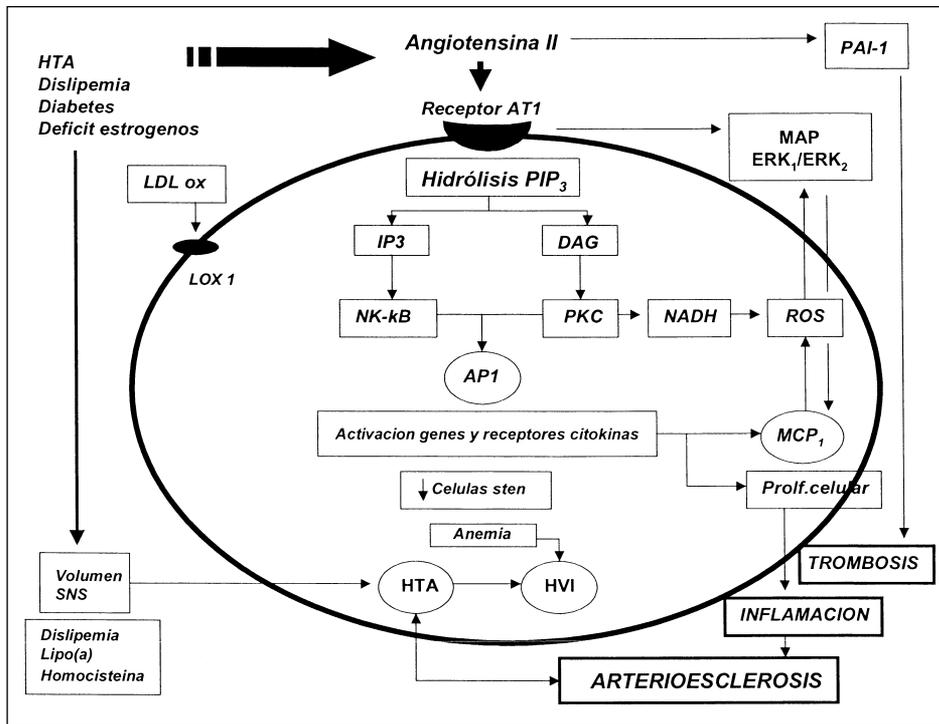


Fig. 3.—Fisiopatología del estado inflamatorio ligado a la ERCO.

Factor VIIc, plasmina-antiplasmina y Dímero-D se correlacionan con el grado de función renal.

El posible mecanismo patogénico (fig. 3) está ligado al Sistema Renina Angiotensina (SRA), esencialmente a su principal péptido: la Angiotensina II (AII). Es un factor de crecimiento y a través de su receptor AT1 produce aumento de la permeabilidad vascular, proliferación celular, producción de citocinas y proteínas de matriz extracelular, vasoconstricción arteriolar y remodelado cardiovascular. Los AT 1 están acoplados a la fosfolipasa C (PLC) y a través de proteínas G, la unión del complejo hormona-receptor se acompaña de un recambio de proteínas con actividad difosfato de guanosina (GDP) a trifosfato de guanosina (GTP), de este modo se convierte en un activador alostérico de una cascada de enzimas celulares como las quimasas de proteínas activadas por mitógenos (MAP) y por otro lado, la PLC, hidroliza el fosfolípido de membrana PIP₂ (fosfatidilinositol 4,5 difosfato) y generan dos productos de degradación: el inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG).

El IP₃ produce un aumento del Ca²⁺ citosólico libre y actúa como una molécula de señalización uniéndose a la Calmodulina, y los complejos Ca-Calmodulina activan diferentes enzimas, una de ellas, la calcineurina, responsable de la activación del factor nuclear κB (NF-κB), familia de factores de transcripción que regula la expresión de citocinas, moléculas de adhesión, angiotensinógeno, NO sintetasa y ciclooxigenasa 2⁵⁴.

El DAG, es muy hidrófobo y permanece dentro de la membrana, pero a través de su elevada concentración de Ca²⁺ citosólico libre, activa la PKC asociada a la membrana y esta a su vez a AP1 (complejos de proteína activadora -1) y la enzima NADH/NADPH oxidasa⁵⁵ que inicia la génesis del stress oxidativo. Los ROS (radicales libres de oxígeno), están implicados en la oxidación de las LDL⁵⁶, sobreproducción de moléculas de adhesión⁵⁷ y de MCP1 (Proteína quimiotáctica para monocitos)⁵⁸ a partir de un exceso vascular de O₂- (anión superóxido) y deficiencia de NO, se produce un exceso de OONO⁻ (anión peroxinitrito) que condiciona las reacciones de oxidación y nitrosilación, y por medio de H₂O₂ (hidroperóxido), se produce el crecimiento de las células de músculo liso, en definitiva el remodelado vascular.

El punto de convergencia de todas las vías es AP-1, una familia de factores de transcripción, que se unen a la secuencias de DNA, contribuyendo a la expresión de genes de citocinas y sus receptores.

Tanto en células endoteliales, como musculares lisas la AII promueve la adhesión de monocitos, vía MCP1 y su adhesión a las células endoteliales a través del incremento en la expresión de moléculas de adhesión como P-Selectina, ICAM-1, VCAM-1⁵⁹ perpetua el sistema, ya que las propias células inflamatorias son capaces de sintetizar AII y hay un aumento de la expresión de sus receptores⁶⁰. Finalmente el circuito se cierra cuando el monocito se transforma

en macrófago, aumenta la expresión de receptores para LDL oxidadas y forma las células espumosas.

Otro factor añadido, es la disminución del proceso fibrinolítico. Por un lado la AII estimula los inhibidores del plasminógeno (PAI-1) sin modificar el t-PA y debido al proceso arterioesclerótico, las células endoteliales y musculares lisas producen menos activadores del plasminógeno.

Por otra parte, en situación de ERCO existe una mayor activación neurohormonal⁶¹ y reactividad simpática como consecuencia de una menor disponibilidad de NO, un antagonista natural de las catecolaminas, y en esta situación se contribuye al desarrollo de HTA e hipertrofia ventricular izquierda (HVI)⁶² pero otro factor, la anemia, se suma al desarrollo de HVI. Es sobradamente conocido como las enfermedades crónicas, sin «uremia», se asocian a anemia y el mecanismo patogénico parece que es mediado por citokinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, TNF alfa y gamma que suprimen el crecimiento de las unidades formadoras de colonias eritroides (CFU-E)⁶³, y si al estado inflamatorio, se añade la «uremia», la inhibición es mayor⁶⁴.

Estos cambios, son precoces, con GFR entre 70-80 ml/min e hipertensos esenciales⁶⁵.

En conclusión, la prevalencia de Enfermedad Renal oculta, en la muestra estudiada oscila entre el 13 y 17,8% y en el Grado IV de insuficiencia se encuentra el 0,7-1,5% lo que supone que para una población envejecida, y con alta prevalencia de factores de riesgo convencionales, entre 2.302 y 4.934 personas tienen un filtrado glomerular de 15 a 30 ml/min lo que les confiere una alta morbi-mortalidad. Es preciso por tanto adoptar medidas, precoces y sencillas para detectar esta población en riesgo a fin de disminuir la progresión de la enfermedad renal y en consecuencia la mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Comité de Registro de la SEN. Informe de Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos correspondientes al año 1999. *Nefrología XXI* 246: 52, 2001.
2. Smith HW: Measurement of the filtration rate, in *The Kidney Structure and Function in Health and Disease*. New York, Oxford University Press 39-62, 1453-202, 1951.
3. Molich ME, Rodman E, Hirsch CA, Dubinsky E: Spurious serum creatinine elevations in ketoacidosis. *Ann Intern Med* 93: 280, 1980.
4. Levey AS: Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 38: 167-184, 1990.
5. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Nomis AN, Shock NW: The effect of age on creatinine clearance in men: a cross sectional and longitudinal study. *Journal of Gerontology* 31: 155-183.
6. Perrone RD, Madias NE, Levey AS: Serum creatinine as a index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 38: 1933-1953, 1982.
7. Fernández-Fresnedo G, De Francisco ALM, Rodrigo E, Piñera C, Herraiz I, Ruiz JC, Arias M: Insuficiencia renal «oculta» por valoración de la función renal creatinina sérica. *Nefrología XXII*, 2: 144-151, 2002.
8. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41, 1976.
9. Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A: Screening for renal disease with serum creatinine who are we missing? *Nephrol Dial Transplant* 16: 1042-1046, 2001.
10. Ledebro L, Kessler M, Van Vieson W: Initiation of dialysis-opinions from an international survey: report on the Dialysis Opinion Symposium at the ERA-EDTA Congress 18 september Nice. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1132-8, 2001.
11. 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* 41(1): 1-12, 2003.
12. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ and MDRD Study Group: A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 11: 155A, 2000.
13. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK: A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 14: 2573-2580, 2003.
14. Kinnel K, Phillips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Weihs KL, Alleyne S, Cruz I, Yanoski JA, Veis JH: Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54: 236-242, 1998.
15. Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger VO, Pecoits-Filho R, Lindholm B: Mortality, malnutrition and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6? *Kidney Int* 61: S80: S103-S108, 2002.
16. Memoli B, Cianciaruso B, Bisesti V, Cimmaruta C, Marzano L, Andreucci M, Rossi G: Role of different dialysis membranes in the release of IL-6 soluble receptor in uremic patients. *Kidney Int* 2000.
17. Yudkin JS, Kumari M, Humphris SE, Mohamed Ali V: Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease Is IL-6 the link? *Atherosclerosis* 148(2): 209-214, 2000.
18. Zoccali C, Mallunaci F, Finocchiaro P: Atherosclerotic renal artery stenosis: epidemiology, cardiovascular outcomes and clinical prediction rules. *J Am Soc Nephrol* 13: 490, 2002.
19. Teytel L, Kushner I: The acute phase response and the hematopoietic system: the role of cytokines. *Crit Rev Oncol Hematol* 21: 1-18, 1995.
20. Allen DA, Breen C, Yaqood MM, MacDougall IC: Inhibition of CFU-E colony formation in uremic patients with inflammatory disease: role of IFN-gamma and TNF alpha. *J Invest Med* 47(5): 203, 1999.
21. Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger M, Heimbürger O: Elevated serum levels of soluble adhesion molecules predict death in predialysis patients: association with malnutrition, inflammation and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 19: 953-960, 2000.
22. Mezzano D, Pais EO, Aranda F, Panes O, Downey P, Ortiz M, Tagle González F, Quiroga T, Cáceres MS, Leighon F, Pereira J: Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int* 60: 1844, 2001.
23. London G: Cardiovascular Disease in Chronic Renal Failure: Pathophysiologic Aspects. *Seminars in Dialysis* 16(2): 85-94, 2003.
24. Shoji T, Emoto M, Tabata T, Kimoto E, Shinohara K, Maekawa K, Kawagishi T, Tahara H, Ishimura E, Nishizawa Y: Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 61: 2187-2192, 2002.

25. Zanchetti A, Hansson L, Dahkof B: Effects of individual risk factor on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertension patients of the Hypertension Optimal Treatment Study HOT Study Group. *J Hypertension* 19(6): 1149-1159, 2001.
26. Mann JF, Gertein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S: Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcome and de impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Inter Med* 134(8): 707-709, 2001.
27. Culleton BF, Larsson MG, Wilson PWF: Cardiovascular disease and mortality in a community -based cohorte with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 56: 2214-2219, 1999.
28. Anevarak NS, McMurray JJV, Velásquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau J-L, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberg JD, Califf RM, Pfeffer MA: Relations between reanal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *New Engl J Med* 351(13): 1285-1295, 2004.
29. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu Ch: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *New Engl J Med* 351(13): 1296-1305, 2004.
30. Bright R: Tabular view of the morbid appearance of one hundred cases connected with albuminous urine. *Guy's Hospital Report* 1: 380-400, 1836.
31. Guidelines Subcomitte 1999 World Health Organization International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertension* 17: 151-83, 1999.
32. Second report of the National Cholesterol education Progran (NECP) Expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 269: 3015-3023, 1993.
33. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO: The Fagerstrom Test for Nicotina Dependencia: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addiction* 86: 1119-1127, 1991.
34. Hipertensión arterial y alcohol. Grupo de de trabajo en Hipertensión. Sociedad Española de Hipertensión Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial, 1996.
35. Garrow JS: Obesity and related disease 2º ed. Edinburg Churchill Livingstone, 1998
36. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20: 1183-1197, 1997.
37. Al Ahmad AA, Levey A, Rand W: Anemia and renal insufficiency as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 11: 137A, 2000.
38. Rolin HA, May PM, Wei R: Inaccuracy of estimated creatinine clearance for prediction of lothalamate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 4: 48-54, 1984.
39. Lavey AS, Bosch JP, Breyer-Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth A: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 130: 461-470, 1999.
40. Foley RN, Parfey PS, Sarnak MJ: clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32(S3): 112-119, 1998.
41. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW: The prognostic implications of renal insufficiency in asyntomatic and symtomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 35: 681-9, 2000.
42. Best PJM, Lennon R, Ting HH: The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 39: 1113-9, 2002.
43. McCullough PA, Soman SS, Shah SS: Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Am Coll Cardiol* 36: 679-84, 2000.
44. Culleton BF, Larson MG, Wilson PEP: Cardiovascular disease and mortality in a comunita -based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 56: 2214-2219, 1999.
45. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA: Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int* 61: 1486-94, 2002.
46. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ: Serun creatinine concentration and risk for stroke. *Stroke* 28: 557-563, 1999.
47. Gerstein HC, Mann JFE, Qilong Y: Albuminuria and cardiovascular events, death and Heart failure in diabetic and non diabetic individulas. *J Am Med Ass* 286: 421-426, 2001.
48. Hillege HL, Girbes AR, Kam PF: Renal failure, neurohormonal activation and survival in patients with chronic Heart failure. *Circulation* 102: 203-210, 2000.
49. Hillege HL, Van Gilst WH, Veldhuisen DJ: Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of ACE inhibitions: the CAST randomizd trial. *Eur J Cardiol*, 2002.
50. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J: Level of kideney function as a risk factor for cardiovascular outcomes ib the elderley. *Kidney Int* 63: 1125-1129, 2003.
51. Ridker PM, Rifai N, Stamper MJ: Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 101: 1767-1772, 2000.
52. Ernst F, Resch KL: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Inter Med* 118: 956-963, 1993.
53. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, Furberg CD, Psaty BM: Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 107: 87-92, 2003.
54. Guijarro C, Egido J: Transcription factor-kB (NF-kB) and renal disease. *Kidney Int* 59: 414-424, 2001.
55. Edgar J, Galceran JM, Raji L: Angiotensin II induces superoxide anion production by mesangial cells. *Kidney Int* 54(3): 775-784, 1998.
56. Avrian M, Rosenblat M, Etzioni A, Levey R: Activation of NADPH oxidase required for macrohage-mediated oxidation of low-density lipoprotein. *Metabolism* 45: 1069-1079, 1996.
57. Marui N, Offerzman M, Swerlick R: Vascular cell-adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene-transcripcion and expresión are regulated through and antioxidant sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 92: 1866-1874, 1993.
58. Chen XL, Tummala PE, Olbrych MT, Alexander RW, Medford RM: Angiotensin II induces monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in rat vascular smoot muscle cells. *Circ Res* 83: 952-959, 1998.
59. Tummala PE, Chen XL, Sundell CL: Angiotensin Induces vascular cell adhesión molecules-1 expresion in rat vasculature: a potencial link between the renin -angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation* 100: 1223-1229, 1999.
60. Reilly CF, Tewksbury DA, Schechter NM, Travis J: Rapid conversión of angiotensin I to angiotensin II by neutrophil and mast celll proteinases. *J Biol Chem* 257: 8619-8622, 1982.
61. Hillege HL, Armand RJ, Pieter J de K, Boosnsmaa F, Zeeuw D, Charlesworth A, Hampton J, Va Vledhuisen ND: Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic Herat failure. *Circulation* 102: 203-210, 2000.
62. Blankestijn PJ: Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1354-1357, 2004.
63. Means RT Jr, Krantz SB: Inhibition of human erytroid colony-forming units by interferons alfa and beta differing mechanisms despite shared receptor. *Exp Haematol* 24: 204-208, 1996.
64. Allen DA, Breen C, Yaqoob MM, MacDougall IC: Inhibition of CFU-E colony formation in uremic patients with inflammatory disease: role of IFN-gamma and TNF alfa. *J Invest Med* 47: 204-211, 1999.
65. Leoneimi G, Viazi F, Parodi D, Vettorett S, Ratto E, Ravera M, Tomolillo C, Del Sette M, Bezante GP, Deferrari G, Pontremoli R: Mild renal dysfunction and subclinical cardiovascular damage in primary hypertension. *Hypertension* 42: 14-18, 2003.