

Riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica

Dres. Ana Karina Subiza¹, Mariela Odriozola², Pablo Ríos³, Verónica Lamadrid^{4,5}, Nelson Mazzuchi⁵, Liliana Gadola⁶, en nombre de los nefrólogos que reportan al Programa de Salud Renal del Uruguay (ver anexo 1)

Resumen

La enfermedad renal crónica (ERC) tiene elevada prevalencia y morbimortalidad cardiovascular (CV).

Objetivos: analizar la prevalencia de factores de riesgo y tratamientos en la población del Programa de Salud Renal del Uruguay (PSRU) y su asociación con eventos CV y supervivencia.

Método: estudio retrospectivo de la cohorte del registro del PSRU, que representa 58% de la población del país, entre 29/9/2006 y 31/12/2014. Los criterios de inclusión son: personas ≥ 20 años, con alteraciones renales por más de tres meses, filtrado glomerular estimado (FGe) < 60 ml/min/1,73 m² o proteinuria > 300 mg/día o albuminuria > 30 mg/día en diabéticos, con seis o más meses en control. Se incluye registro de nuevos eventos cardiovasculares (NECV), ingreso a tratamiento de sustitución renal (TSR) y fallecimientos.

Resultados: se incluyeron 8.407 individuos, edad 68 ± 14 años, 56% hombres, 66,6% > 65 años. Se observó elevada prevalencia de factores de riesgo CV. Se reportaron 2.245 NECV no fatales en 1.439 individuos (18,9%), tasa 10,1 por 100 pacientes-año (pac-año). Fallecieron 1.380 pacientes, 32,7% de causa CV. La tasa de ingreso a tratamiento de sustitución renal (TSR) fue de 1,94, la de mortalidad global de 6,2 y de causa CV de 2,03 por 100 pac-año. Se demostró la asociación de NECV y mortalidad con factores de riesgo tradicionales y vinculados a ERC, así como disminución con control glucídico y tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Conclusiones: la población con ERC presenta múltiples factores de riesgo CV con elevada morbimortalidad, lo que amerita detección precoz y tratamiento.

Palabras clave: ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
FACTORES DE RIESGO
PREVALENCIA
URUGUAY

Cardiovascular risk in chronic kidney disease

Summary

Chronic kidney disease (CKD) is a highly prevalent condition with high cardiovascular morbidity and mortality.

Objectives: the aim of the study was to analyze risk factors and treatments in the Uruguayan National Renal Healthcare Program (NRHP) and their association with cardiovascular events (CVE) and survival.

Methods: this is a cohort study of patients included in the Uruguayan NRHP Registry, from 29/9/2006 to 31/12/2014. The inclusion criteria were age ≥ 20 years, kidney disease for more than 3 months, estimated glomerular filtration rate (eFG) < 60 ml/min/1.73 m² and/or proteinuria > 300 mg/day or albuminuria > 30 mg/day in diabetics, with ≥ 6 months under surveillance. The end-points were a new CV event, renal replacement therapy (RRT) or death.

Results: 8.407 patients were included, mean age 68 ± 14 years, 56% males, 66,6% > 65 years. Cardiovascular risk factors were highly prevalent. 2.245 new CVE were registered in 1.439 (18.9%) patients who survived (10.1/100 patient-year (pt-yr)). 1.380 patients died, 32.7% of them from a CVE. RRT rate was 1.94 / 100 pt-yr, global mortality rate 6.2 and CV mortality rate 2.03 / 100 pt-yr. There was significant association between new CVE and traditional and CKD related risk factors, as well as a better outcome with good glycemic control and treatment with angiotensin converting enzyme inhibition

Conclusion: CKD patients have many CV risk factors and high mortality, so early detection and treatment strategies are important.

Key words: CHRONIC KIDNEY DISEASE
RISK FACTORS
PREVALENCE
URUGUAY

1. COMERO-IAMPP (Rocha).
2. COMEPA y ASSE (Paysandú).
3. Programa de Salud Renal del Uruguay (Fondo Nacional de Recursos).
4. COMECA (Canelones).
5. Comisión Asesora del Programa de Salud Renal del Uruguay.
6. Universidad de la República.

Correspondencia: Liliana Gadola. Correo electrónico: lilianagad@gmail.com

Recibido Abr 28, 2016; aceptado Jul 28, 2016.

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) tiene elevada incidencia y prevalencia, reportadas a nivel internacional⁽¹⁾ y nacional^(2,3), elevada morbimortalidad cardiovascular y costos en salud. En pacientes con ERC, la principal causa de muerte es la cardiovascular, y el daño cardiovascular aumenta a medida que disminuye el filtrado glomerular, como ha sido reportado en varias publicaciones⁽⁴⁻⁶⁾.

En 2010 se realizó una conferencia internacional respecto a la enfermedad cardiovascular (ECV) en la ERC, en la que se profundizó respecto a la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico, prevención y tratamiento⁽⁷⁾. Este compromiso cardiovascular incluye coronariopatía y miocardiopatía isquémica, hipertrofia ventricular, fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica⁽⁷⁾. Los mecanismos fisiopatológicos que explican esta asociación han sido muy estudiados, así como el eventual impacto de medidas preventivas y terapéuticas, lo que aún no está completamente establecido.

Epidemiología de factores de riesgo de ECV en ERC (tradicionales y vinculados a ERC). Datos internacionales y nacionales. En los pacientes con ERC se han descrito factores de riesgo de ECV tradicionales (edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, tabaquismo, sedentarismo) y factores no tradicionales vinculados a la ERC (por efecto de las toxinas urémicas, injuria nitro-oxidativa, inflamación)⁽⁵⁻⁸⁾. Muntner y colaboradores⁽⁸⁾ encontraron asociación entre factores clásicos de riesgo cardiovascular e incidencia de ERC extrema y mortalidad, pero plantean que debería evaluarse el factor de confusión que implica el deterioro progresivo de la función renal. Varios autores señalan que estos factores de riesgo, si bien frecuentes en esta población, no explican completamente la alta incidencia de eventos ni la mortalidad de causa cardiovascular⁽⁷⁾.

Mecanismos fisiopatológicos. El daño vascular en la ERC contribuye a la miocardiopatía isquémica, a la enfermedad cerebrovascular y a la arteriopatía periférica de miembros inferiores.

Numerosos autores⁽⁹⁻¹⁷⁾ destacan la importancia de profundizar en el conocimiento fisiopatológico y en la detección oportuna de estos factores de riesgo, para orientar el tratamiento que permita disminuir la progresión, simultáneamente, de la ERC y de la ECV en esta población. Con el objetivo de contribuir en esta línea de investigación planificamos el presente estudio.

Objetivos

Analizar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, tradicionales y vinculados a ERC, así como

los tratamientos instituidos, en la población del Programa de Salud Renal del Uruguay (PSRU) y su asociación con los eventos cardiovasculares reportados y supervivencia.

Metodología

Se realizó un estudio retrospectivo de la cohorte de pacientes de las instituciones adheridas al Programa de Salud Renal del Uruguay (PSRU), e incluidos en el registro del mismo, en el período 1/10/2004 a 31/12/2014. Las instituciones adheridas representan el 58% de la población del país. Los criterios de inclusión en el registro del PSRU son: personas ≥ 20 años, con alteraciones renales persistentes por más de tres meses, con filtrado glomerular estimado menor de 60 ml/min/1,73 m², o proteinuria mayor de 300 mg/día o albuminuria mayor de 30 mg/día en diabéticos. Al registro se integran datos del registro de cirugías cardíacas y angioplastias del Fondo Nacional de Recursos (FNR) (donde captan el 100% de las mismas), del Registro Uruguayo de Diálisis y del Registro de Fallecidos del Ministerio de Salud Pública, para incluir datos de estudios y tratamientos de eventos cardiovasculares, de ingresos a tratamiento de sustitución renal y fallecimientos con la causa (se dispone de datos de causa en 90,9% de los fallecidos). Las causas de muerte se agruparon de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10). Desde el 29/9/2006 se registraron los nuevos eventos cardiovasculares, por lo cual el presente estudio incluye datos de los pacientes del registro del PSRU que cumplían los criterios de inclusión al mismo y tenían seis o más meses en control, desde el 29/9/2006 hasta el 31/12/2014.

Se analizaron edad, sexo, antecedentes de enfermedad cardiovascular y de factores de riesgo (tabaquismo, glucemia, colesterolemia, índice de masa corporal [IMC] y presión arterial [sistólica y diastólica], uricemia, calcemia, fosforemia, hormona paratiroidea intacta [PTHi], hemoglobinemia, hemoglobina A1c, niveles de proteinuria [inicial y final] y tratamiento con estatinas y bloqueo del sistema renina-angiotensina. Se establecieron definiciones operativas para las variables en estudio (anexo 2).

Se consideraron nuevos eventos cardiovasculares (NECV) a los episodios (según definiciones en anexo 2) que se presenten o se diagnostiquen entre el primer control registrado de cada paciente incluido y el evento final, con igual definición que los referidos en los antecedentes, independientemente de su evolución.

El tiempo de seguimiento (para cálculo de tasa de incidencia de primer NECV): se contabilizó desde el primer control luego de 29/9/2006 hasta el pri-

Tabla 1. Datos de la población estudiada (PSR 10/2006-12/2014).

Número total	8.407
Tiempo de control	
Mediana ± DS y rango (años)	2,8 ± 1,7 (0,5-8,2)
Años-pac	22.253
Sexo (% masc / fem)	56% / 44%
Edad (media ± DS y rango) años	68 ± 14 (20- 99)
Nefropatía (%)	
Vascular	49,8
Diabética	13,5
Tub-intersticial obst	5,1
Glomerulopatía	4,8
Otras	11,7
Sin diagnóstico	15,0
Etapas ERC al ingreso (%)	
I (FGe > 90 ml/min/1,73 m ²)	3,0
II (FGe 60-89 ml/min/1,73 m ²)	4,5
IIIa (FGe 45-59 ml/min/1,73 m ²)	26,8
IIIb (FGe 30-44 ml/min/1,73 m ²)	37,6
IV (FGe 15-29 ml/min/1,73 m ²)	24,7
V (FGe < 15 ml/min/1,73 m ²)	3,4

* KDIGO, según filtrado glomerular estimado (FGe) ml/min/1,73m².

mer NECV fatal o no fatal, último control, ingreso a tratamiento de sustitución renal o fallecimiento de otra causa (no cardiovascular) según corresponda.

Para el análisis multivariado de riesgo relativo de primer NECV se utilizó como “punto final” la aparición del primer NECV, independientemente de su evolución (fatales y no fatales)

Análisis estadístico. Se calcularon medias y desvío estándar de los datos con distribución normal o mediana y rango. Se analizó el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares con el modelo de riesgo proporcional de Cox y de cada paciente se consideró el primer evento cardiovascular fatal o no fatal y el tiempo correspondiente. Se realizó un primer análisis multivariado (riesgo proporcional de Cox) en el que se utilizaron como variables de ajuste: edad, sexo, diabetes, dislipemia, antecedentes cardiovasculares, tabaquismo, neoplasia y como variables continuas, presión arterial sistólica, diastólica, IMC, filtrado glomerular estimado, uricemia y proteinuria. En una segunda etapa se realizó análisis multivariado para otros factores de riesgo específicos (calcemia, fosforemia, glucemia, hemoglobina, PTHi, ta-

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular en población incidente.

Diabetes (%)	36,4
Hipertensión arterial (%)	90,5
Tabaquismo (%)	7,3
Dislipemia (%)	61,7
IMC > 25 (%)	76
IMC > 30 (%)	38,1
Enfermedad cardiovascular (%)	40,5
Cardiopatía isquémica	20,5
Hipertrofia ventricular izquierda	17,3
Insuficiencia cardíaca	7,6
Accidente cerebrovascular	5,2
Arteriopatía vascular periférica	5,2

sa de progresión de ERC) y tratamientos (estatinas, bloqueo del sistema renina-angiotensina) y se utilizaron las variables iniciales significativas como variables de ajuste. Para el análisis de riesgo relativo se definió como “punto final” la aparición del primer NECV fatal o no.

Consideraciones éticas. La inclusión al registro del PSRU es voluntaria, incluye individuos de 20 o más años, los pacientes firman el consentimiento informado al ingreso y el análisis de los datos se realiza sin incluir ningún dato identificatorio, ya que la base analizada está disociada de acuerdo a la legislación vigente (ley de Hábeas Data N° 18331)

Resultados

La población analizada, correspondiente al período 29/9/2006 - 31/12/2014, incluyó 8.407 individuos, con edad de 68 ± 14 años (entre 20 y 99 años), 56% hombres (tabla 1). El 66,6% eran mayores de 65 años; 26,2% entre 45 y 65 años y 7,2% entre 20 y 44 años. Los diagnósticos de nefropatía, informados por el nefrólogo tratante, fueron: vascular 49,8%, diabética 13,5%, tubulointersticial obstructiva 5,1%, glomerulopatías primarias 4,8%, otras 11,7% y sin diagnóstico 15,0%. Al momento del ingreso y de acuerdo a la clasificación KDOQI^(7,18), la mayoría de los individuos se encontraban en etapa III (26,8% en IIIa y 37,6% en IIIb) y 24,7% en etapa IV. El FGe promedio al ingreso fue de 44,8 ± 21,4 ml/min/1,73 m². El seguimiento en PSRU fue de 22.253 paciente-años (tabla 1) con una mediana de 2,8 ± 1,7 años (0,5-8,2 años).

Antecedentes de ECV y de factores de riesgo cardiovascular. Previo al ingreso al registro del PSRU

Tabla 3. Parámetros clínicos - bioquímicos, iniciales y finales (media±DS).

	<i>Control inicial</i>	<i>Ultimo control</i>	<i>Dif</i>
Presión arterial sistólica (mmHg) (n=8.385)	134,1±22,1	130,1±19,2	*
Presión arterial diastólica (mmHg) (n=8.380)	76,6±12,9	74,1±11,9	*
Creatininemia (mg/dl) (n=8.407)	1,74±0,83	1,83±1,08	*
Filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73 m ²) (n=8.407)	44,7±20,1	42,3±20,0	*
Uricemia (mg/dl) (n=7.862)	6,57±2,60	6,20±1,82	*
Calcemia (mg/dl) (n=6.218/5.769)	9,28±1,86	9,27±1,04	NS
Fosforemia (mg/dl) (n=5.294/4.488)	3,99±2,00	3,93±1,43	*
Hormona paratiroidea intacta (pg/ml) (n=981)	-	191±218	
Bicarbonatemia venosa (mEq/l) (n=539/2.636)	23,49±4,29	23,47±3,29	NS

Se analizan pares de datos iniciales y finales.
* Test T para muestras pareadas, p < 0,05

Tabla 4. Nuevos eventos cardiovasculares (NECV) no fatales del 29/9/2006 al 31/12/2014.

<i>Tipo</i>	<i>Eventos (n)</i>	<i>Pacientes afectados (n)</i>
Total en el período	2.245	1.439*
Cardiopatía isquémica	1.333	904
Insuficiencia cardíaca	496	353
Arteriopatía periférica	232	173
Accidente cerebrovascular	184	159
Tiempo de exposición 22.253 años-paciente		

* 974 (67,7%) pacientes tuvieron un solo NECV y 465 (32,3%) dos o más NECV

tenían antecedentes de diabetes mellitus 36,4% de la población incluida y 40,5% de enfermedad cardiovascular (ECV), en ellos predominaba la cardiopatía isquémica (20,5%) (tabla 2). Se analizó la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular (disponibles en el registro): a) *clásicos*: tabaquismo (7,3%), diabetes (36,4%), dislipemia (61,7%), índice de masa corporal (IMC) (76,0% mayor de 25), hipertensión arterial (90,5%) (tabla 2), y b) *vinculados a la ERC*: uricemia, calcemia, fosforemia, hormona paratiroidea (PTHi), hemoglobinemias, y proteinuria. La tabla 3 muestra los valores iniciales y finales de estas variables.

Incidenia de NECV no fatales. En el período de observación (9/2006-12/2014) se reportaron 2.245 NECV no fatales en 1.439 individuos de un total de 8.407 pacientes registrados (18,9%), (tabla 4). El 67,7% tuvo un único NECV y 32,3% más de uno. La tasa de NECV fue de 10,1 por 100 pacientes-año (pac-año), con tasas de incidencia por 100 pac-año de cardiopatía isquémica (5,99), insuficiencia cardíaca (2,23), arteriopatía periférica (1,04) y acciden-

te cerebrovascular (0,83) (tabla 4). Las personas con eventos por enfermedad vascular periférica y por ataque cerebrovascular fueron 2% y 1,8% del total, respectivamente.

Mortalidad global e incidencia de NECV fatales. En el período considerado fallecieron 1.380 pacientes, de los cuales 32,7% fueron de causa cardiovascular y en 9,1% la causa no estaba especificada. La tasa de mortalidad global fue de 6,2 por 100 pac-año. Se registraron 451 muertes de causa cardiovascular, en los 8.407 pacientes (tiempo 22.253 años-paciente), tasa 2,03 por 100 pac-año, de las cuales 293 fueron de causa cardíaca (tasa 1,32 por 100 pac-año) (tabla 5).

Ingresos a tratamiento de sustitución renal (TSR). En el período considerado (9/2006-12/2014) ingresaron a TSR (diálisis o trasplante) 431 pacientes incluidos en el registro del PSRU, lo que determina una tasa de 1,94 pac-año.

Factores de riesgo de NECV. El análisis de los factores de riesgo de NECV no fatales y fatales muestra la importancia de los antecedentes cardio-

Tabla 5. Mortalidad global y por nuevos eventos cardiovasculares (29/9/2006-31/12/2014).

	N	Tasas (/100 pac-año)
Enfermedad cardíaca	293	1,32
Enfermedad cerebrovascular	116	0,43
Enfermedad vascular periférica	42	0,19
Enfermedad vascular sin especificar	20	0,09
Total de muertes de causa cardiovascular	451	2,03
Muertes por otras causas	804	3,61
Muertes sin dato de causa	125	0,56
Total de muertes	1.380	6,20

Tabla 6. Factores de riesgo de nuevos eventos cardiovasculares fatales y no fatales.

	RR	IC	P
Antecedentes			
Cardiopatía isquémica	2,15	1,95-2,38	< 0,001
Enfermedad vascular periférica	1,96	1,69-2,27	< 0,001
Insuficiencia cardíaca	1,66	1,45-1,90	< 0,001
Accidente cerebrovascular	1,28	1,07-1,42	< 0,006
Diabetes	1,28	1,16-1,41	< 0,001
Edad (años)	1,02	1,02-1,03	< 0,001
Sexo (masculino vs femenino)	1,33	1,20-1,47	< 0,001
Proteinuria inicial (sí/no)	1,22	1,09-1,37	< 0,001
Filtrado glomerular (ml/min/1,73m ²)	0,99	0,99-0,99	< 0,001

Modelo de riesgo proporcional de Cox.
 Se incluyeron 8.407 pacientes con datos completos de factores de riesgo.
 Se registraron 1.509 primeros NECV fatales y no fatales.

vasculares (tabla 6) al momento del diagnóstico de nefropatía. Para el análisis de riesgo relativo se definió como “punto final” la aparición del primer NECV fatal o no.

- El antecedente de evento cardiovascular* (tabla 6), así como la mayor edad, el sexo masculino y la proteinuria inicial se asociaron significativamente a mayor riesgo de NECV.
- La disminución del filtrado glomerular aumenta el riesgo* y en relación a las etapas de la ERC es significativo en las etapas IV y V (tabla 7). La tasa de progresión de la ERC también se asocia a mayor riesgo: en referencia a los pacientes estabilizados, los pacientes con progresión rápida tuvieron RR 1,49 (IC 1,27-1,74) (p < 0,001).
- Se analizó la proteinuria* como variable categórica (tabla 8) y, en el análisis multivariado, se observó una asociación significativa, con mayor riesgo de NECV, en los grupos con proteinuria mayor de 0,5 g/día.
- La PAS, PAD, glucemia en ayunas, hemoglobina A1c y uricemia finales elevadas, la hemoglobina descendida y el tabaquismo*, se asociaron a un mayor riesgo relativo (RR) de primer NECV fatal o no (tabla 9). Al analizar el RR según los rangos de PAS, se observa una curva en U, con RR de NECV significativamente mayor en el grupo de PAS < 120 mmHg así como en el grupo de PAS ≥ 160 mmHg (RR 1,37, IC 1,1-1,7) (figura 1).
- Metabolismo óseo-mineral*. Se dispone de datos de niveles de PTHi en 1.042 pacientes, principalmente en etapa III (427) y IV (385). El au-

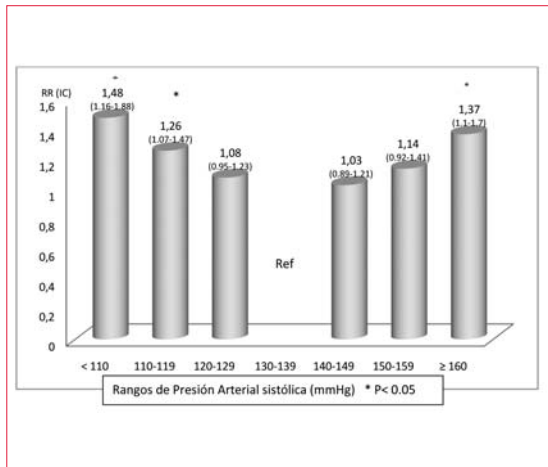


Figura 1. Presión arterial sistólica (mmHg). Riesgo relativo e intervalos de confianza (RR-IC) de NECV fatales y no fatales, ajustado para edad, sexo, comorbilidad, FGe y proteinuria inicial, según rangos de presión arterial sistólica. Curva en “U”.

mento de cada 10 pg/ml aumenta el riesgo de primer NECV en 1% y en el análisis multivariado ajustado a factores de confusión los niveles crecientes se asocian a un riesgo significativamente mayor ($p < 0,01$). Los niveles de fosforemia final elevada se asociaron asimismo a mayor riesgo de NECV fatal o no (tabla 9).

El IMC, obesidad central y colesterolemia no tuvieron asociación significativa con primer NECV fatal o no en esta cohorte.

Impacto del tratamiento. En los pacientes diabéticos el adecuado control metabólico (glucemias en ayunas de control < 126 mg/dl y hemoglobina A1c $< 7\%$) se asociaron a un menor RR de primer NECV fatal o no (0,85 y 0,83, $p < 0,034$ y $0,044$, respectivamente) (tabla 9). En toda la población la indicación de bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en el primer control, disminuyó significativamente el riesgo de primeros NECV fatales y no fatales (RR 0,86, IC 0,70-0,92) (ajustado a variables de confusión) (figura 2). El uso de ARAII (RR 0,94, IC 0,82-1,07) y la asociación de ambos grupos farmacológicos (RR 1,26, IC 0,99-1,61) no se asociaron a un beneficio significativo. En el análisis univariado el uso de ARAII se asoció a menor RR, pero en el análisis multivariado, ajustado a variables de confusión, no fue significativo. El uso de estatinas no se asoció a cambios en la evolución.

Discusión

La ERC es reconocida como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular^(1-7,20). Dado que la prevalencia de la misma es muy elevada,

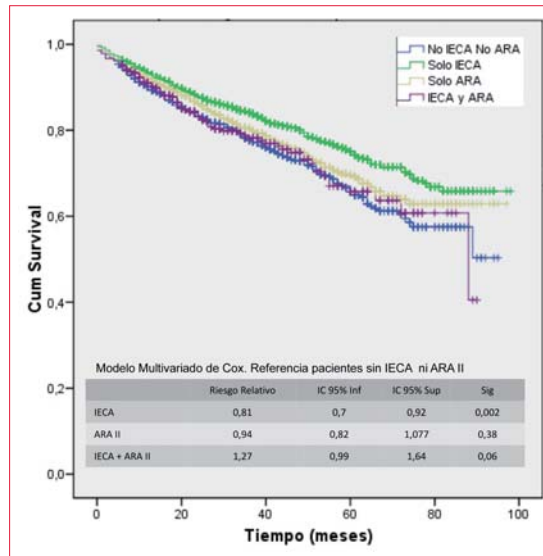


Figura 2. Curvas de supervivencia de Kaplan Mayer libre de primeros eventos cardiovasculares fatales o no. Dentro del gráfico, tabla con modelo multivariado de Cox donde se observa el efecto del bloqueo del sistema renina-angiotensina respecto a la población sin tratar.

su presencia debe ser detectada tempranamente para instaurar medidas de nefroprevención. El estudio NAHNES III⁽²¹⁾, en población de Estados Unidos mayor de 12 años en el período 1988-1994, reporta una prevalencia de individuos con creatinemia de 1,5 mg/dl o mayor de 9,74% en hombres y de 1,78% en mujeres. Se destaca así la alta prevalencia de ERC en población general, aun con las limitaciones de la creatinemia aislada como marcador de ERC (asociación no lineal con el filtrado glomerular y variación con edad, sexo, masa corporal y raza).

El presente estudio analiza una vasta cohorte uruguaya, lo que permite conocer datos nacionales respecto a patologías de alta incidencia y agravación recíproca, como la enfermedad cardiovascular y la enfermedad renal crónica.

Población. La población (8.407 individuos, con 22.253 años-paciente de seguimiento) analizada en el presente estudio está constituida por pacientes incluidos en el PSRU, por lo tanto con diagnóstico de nefropatía y en control con nefrólogos de los grupos que reportan al registro del PSRU (de instituciones tanto públicas como privadas que representan al 58% de la población total del país). Así definida, esta población sería representativa de la población con ERC de Uruguay, aunque pudiera existir un sesgo en el sentido de que está en control nefrológico, lo que implica que fue asistida por médicos del primer nivel y fue derivada a la consulta nefrológica en el sistema de referencia-contrarreferencia recomendado por el PSRU⁽²²⁾.

Factores de riesgo de NECV en la ERC. El análisis de los datos registrados permitió definir los prin-

Tabla 7. Riesgo de NECV según etapa de ERC al ingreso al PSR y progresión.

	N (%)	RR	IC	p
Etapa I	3%	Ref		
Etapa II	4,70%	1,48	0,88 - 2,39	0,144
Etapa III a	26,50%	1,42	0,88 - 2,32	0,153
Etapa III b	37,60%	1,53	0,94 - 2,48	0,084
Etapa IV	24,70%	1,72	1,96 - 2,79	0,029
Etapa V	3,50%	2,49	1,27 - 4,22	< 0,001
Filtrado glomerular estabilizado	56,20%	Ref		
Progresión moderada	28,60%	1,12	1,0 - 1,26	0,049
Progresión rápida	15,20%	1,49	1,27 - 1,74	< 0,001

Ajustado para edad, sexo, comorbilidad y proteinuria inicial.
Etapas de ERC según K DOQI.
Progresión moderada: descenso de FGe 1 - 5 ml/min/1,73 m² por año.
Progresión rápida: descenso de FGe mayor a 5 ml/min/1,73 m² por año.

Tabla 8. Riesgo de nuevos eventos cardiovasculares según grupos de proteinuria.

	N (%)	RR	IC	p
Proteinuria inicial				< 0,004
Negativa	80,6	Ref		
< 3 g/día	14,3	1,21	1,06 - 1,38	< 0,006
≥ 3 g/día	5,1	1,26	1,03 - 1,55	< 0,026
Proteinuria final				< 0,001
Negativa	80,2	Ref		
< 3 g/día	15,2	1,18	1,03 - 1,35	< 0,015
≥ 3 g/día	4,6	1,44	1,17 - 1,79	< 0,001

Ajustado para edad, sexo, comorbilidad y FGe inicial.

cipales factores asociados con mayor riesgo de NECV. Como ha sido referido por numerosos autores⁽⁴⁻¹³⁾, tanto el antecedente de ECV como la aparición de NECV son muy frecuentes en la población con ERC y han ameritado numerosos estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales. Al ingreso al PSRU, 40,5% refieren antecedentes cardiovasculares (tabla 2), siendo la cardiopatía isquémica la más frecuente, seguida de HVI, como ha sido reportado por otros autores^(7,23). En estudios previos de esta cohorte se observó que la prevalencia de cardiopatía aumenta en cada etapa de ERC⁽²⁾. La incidencia y severidad de la coronariopatía han sido destacadas por numerosas publicaciones, en estudios clínicos y en autopsias⁽²⁴⁾ que evidencian calcificaciones vasculares y un compromiso difuso y multivascular⁽⁷⁾, a menudo asintomático. Un estudio japonés⁽²⁵⁾

con coronariografías en pacientes con ERC etapa 5, sin síntomas de insuficiencia coronaria, al ingreso a diálisis, evidenció 50% de lesión coronaria asintomática.

Además de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (tabla 2), comunes con la población general, los pacientes con ERC tienen un riesgo cardiovascular aumentado, vinculado a la propia ERC⁽⁴⁻⁹⁾. En el presente estudio se analizó la frecuencia de los cinco factores de salud cardiovascular ideal (disponibles en el Registro) y destacados por Muntner⁽⁸⁾: tabaquismo, glucemia, colesterolemia, IMC y presión arterial (sistólica y diastólica) (tabla 2), que confirma su elevada prevalencia, así como de otros factores de riesgo vinculados a la ERC (tabla 3).

Incidencia y factores de riesgo de NECV y mortalidad. Muntner⁽⁸⁾ analiza la asociación entre los sie-

Tabla 9. Riesgo de nuevos eventos cardiovasculares fatales o no, según presión arterial, tabaquismo y parámetros bioquímicos.

	% (N con datos)	RR	IC	p
Presión arterial ideal *	9%	0,41	0,23-0,74	< 0,003
Tabaquismo (no)	93%	0,75	0,65-0,88	< 0,001
Calcemia final (mg/dl)				NS
< 8,5 mg/dl	8,70%	0,94	0,76-1,16	NS
8,5 – 10,5 mg/dl	86,50%			Ref
> 10,5 mg/dl	4,70%	0,89	0,65 - 1,22	NS
Fosforemia final				NS
< 4,6 mg/dl	84,30%			Ref
4,6 – 6,5 mg/dl	12,20%	1,24	1,02-1,50	0,03
> 6,5 mg/dl	3,5 %	1,23	0,87-1,73	NS
Hemoglobinemia final **		0,94	0,91-0,96	< 0,001
Hiperuricemia final	38,90%	1,13	1,02-1,25	0,02
En diabéticos				
Glucemia controlada (< 126 mg/dl)	54,7% (3046)	0,85	0,73-0,99	0,034
Hb A1c < 7%	45,8 % (2237)	0,83	0,70-0,99	0,044

Ajustado para edad, sexo, comorbilidad, FGe y proteinuria inicial.

* Presión arterial ideal: menor a 140/90 mmHg sin medicación.

** Hemoglobinemia incluida como variable continua

te factores de salud cardiovascular definidos por American Heart Association (AHA) (los mencionados más actividad física y dieta) en individuos con ERC de una cohorte de 3.093 individuos con FG e menor de 60 ml/min/1,73 m² y cuatro años de seguimiento, en la cual 160 individuos desarrollaron ERC y 610 fallecieron. En esa cohorte observaron que aquellos que tenían dos o más factores favorables tenían –progresivamente– menor riesgo de desarrollar ERC avanzada y menor mortalidad, sin embargo al ajustar por filtrado glomerular y albuminuria esta asociación se atenuaba, por lo que no se puede descartar que la nefropatía/ERC fuera un factor causal o de confusión de la asociación. En la presente cohorte uruguaya se observó un mayor riesgo relativo para NECV si presentaban antecedente de cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca o ataque cerebrovascular (tabla 6). La edad mayor a 45 años y el sexo masculino, al igual que en la población general, se asociaron a un mayor riesgo (tabla 6). En la población que analizamos en el presente estudio observamos que una presión arterial ideal sin medicación, la ausencia de tabaquismo, y una glucemia controlada se asocian a un riesgo significativamente menor de presentar un primer NECV fatal o no (tabla 9), en tanto que los niveles de colesterolemia y el IMC no mostraron una asociación significativa,

ajustados a edad, sexo, comorbilidades, FG y proteinuria. Al analizar el RR de la presión arterial sistólica en rangos (figura 1) se observa una curva en U, con riesgo significativamente mayor con PAS <120 mmHg y de 160 mmHg o mayores. Esta distribución del riesgo ha sido ampliamente discutida por diversos autores⁽²⁶⁾. No fue posible analizar, con los datos disponibles en el registro del PSRU, ni la actividad física ni el cumplimiento de la dieta, aunque ambos están recomendados en las Guías de Práctica Clínica del PSRU⁽²²⁾.

La disminución del filtrado glomerular se asoció a un riesgo significativamente mayor de NECV en las etapas avanzadas de la ERC y en los pacientes con progresión rápida (tabla 7) Asimismo, se demostró una asociación entre mayor nivel de proteinuria y la aparición de primer NECV, fatal o no, como ha sido reportado, al considerar que la albuminuria traduciría daño endotelial⁽²⁷⁻³⁰⁾. En particular, la proteinuria nefrótica al final del seguimiento se asoció con un RR 44% mayor que el grupo sin proteinuria, destacando el rol de una proteinuria significativa persistente en el daño vascular^(29,30). Palmer⁽³¹⁾ destaca que existen pocos estudios que muestran solo una débil correlación entre mortalidad cardiovascular y parámetros bioquímicos del metabolismo óseo-mineral en la ERC (calcemia, fosforemia, PTHi) y ninguno que confirme fehaciente-

mente una asociación entre tratamiento de los mismos y menor mortalidad. En la presente cohorte observamos que niveles crecientes de PTHi, así como niveles elevados de fosforemia finales, se asociaron a mayor riesgo de NECV (tabla 9).

Entre los NECV la cardiopatía isquémica fue la más frecuente, con una tasa de incidencia de 5,99/100 años-pac, y la insuficiencia cardíaca con una tasa de incidencia de 2,23/100 años-pac. Herzog⁽⁷⁾ destaca que la ERC expone al corazón a tres mecanismos principales que pueden inducir falla miocárdica, tanto sistólica como diastólica: sobrecarga hipertensiva, sobrecarga de volumen y factores no hemodinámicos vinculados a la propia ERC (activación inapropiada del sistema renina-angiotensina-aldosterona, estrés oxidativo, inflamación y estimulación de factores profibrogénicos e hipertrofiantes: cardiotrofina-1, galectina-3, TGF-beta, FGF-23)⁽¹⁶⁾. La rigidez miocárdica, vinculada a la fibrosis, conduce a la falla diastólica que puede observarse aun antes de que la HVI sea detectada. Asimismo la rigidez arterial puede tener un rol clave en el nexo entre ERC y ECV. El estudio NEFRONA⁽²⁷⁾ encuentra una alta prevalencia de aterosclerosis subclínica (detectada por ultrasonido) en individuos en diferentes etapas de ERC comparada con individuos con función renal normal y destaca que aquellos que alcanzan niveles más avanzados de ERC son quienes han “evitado” eventos cardiovasculares. En la cohorte estudiada se reporta una tasa de incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) de 0,83 y 1,04/100 años-pac de arteriopatía periférica (tabla 4), lo que coincide con los hallazgos de NEFRONA, en los cuales la arteriopatía femoral era más frecuente que la carotídea⁽²⁷⁾ y la mortalidad por ambos fue menor que la causada por miocardiopatía (cardiopatía isquémica e IC), aunque el riesgo de primer NECV, fatal o no, fue significativamente mayor tanto en quienes tenían antecedentes de miocardiopatía como de enfermedad vascular periférica. El Husseini⁽²⁸⁾ refiere una mayor incidencia de ACV, tanto isquémico como hemorrágico y con peor evolución, en individuos con FGe menor de 45 ml/min/1,73 m², que vincula a la presencia de factores de riesgo clásicos (ya analizados) y vinculados a la ERC, como hiperhomocisteinemia, inflamación, estrés oxidativo, anemia, disfunción endotelial, rigidez arterial y predisposición a fibrilación auricular, así como disfunción plaquetaria^(28,29). Un metaanálisis observó que a mayor proteinuria (independiente de otros factores y de la etapa de ERC), el riesgo de ACV aumenta un 71%, y que si se asocia a las etapas de ERC el riesgo es aún mayor al progresar las mismas⁽²⁹⁾.

Riesgo de ingreso a TSR y de muerte. Si bien las frecuencias y las tasas de muerte por causa cardiovascular pueden estar subregistradas, dado que 9,1% de los fallecimientos no tenían reporte de la causa, en el presente estudio se confirma lo reportado por otros autores⁽⁷⁻¹³⁾ respecto a que los pacientes con ERC tienen mayor riesgo de morir que de ingresar a TSR. En esta cohorte la tasa de ingreso a TSR fue equivalente a la de mortalidad de causa cardiovascular, y un tercio que la de mortalidad global, lo que aporta un dato importante para la planificación en salud y amerita los esfuerzos realizados en la detección precoz y el tratamiento nefroprotector oportuno.

Impacto del tratamiento. El registro del PSR incluye también variables de tratamiento, lo que permite un análisis retrospectivo de la asociación entre la medicación indicada y la evolución. Estudios previos en la misma cohorte han confirmado que el deterioro del filtrado glomerular puede estabilizarse e incluso revertirse parcialmente en los pacientes asistidos en los grupos nefrológicos que reportan al PSRU⁽²⁾.

Múltiples reportes asocian el control glucídico óptimo en los diabéticos con menor progresión de la ERC y menor riesgo cardiovascular⁽³²⁾; sin embargo, el estudio ACCORD⁽³³⁾ encuentra que en los pacientes con ERC un control glucémico intensivo aumenta el riesgo cardiovascular y la mortalidad (ya aumentados en este subgrupo poblacional). Es de destacar que este control glucídico intensivo tenía como objetivo lograr una Hb A1c menor de 6%, pero en el PSRU el objetivo recomendado es menor a 7%, lo que probablemente explique la correlación positiva entre Hb A1c en rango aceptable (menor de 7%) y menor mortalidad cardiovascular.

Hace varias décadas que el tratamiento con IECA ha demostrado su eficacia en enlentecer la progresión de la ERC y el riesgo cardiovascular por múltiples mecanismos, en los que contribuyen la inhibición de los ejes RAA y FGF-23/Klotho/fósforo⁽³⁴⁾. En la cohorte estudiada se observa una supervivencia libre de primer NECV significativamente mayor en el grupo tratado con IECA que en los no tratados, pero no así en los tratados con ARAII ni con el doble bloqueo (figura 2), lo que coincide con otros reportes⁽³³⁾.

Conclusiones

La cohorte del PSRU presenta una elevada prevalencia de factores de riesgo vascular e incidencia de eventos cardiovasculares. La incidencia de NECV, fatales o no, se asocia a factores de riesgo tradicionales (edad, sexo masculino, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia) así como vinculados a la nefro-

patía (proteinuria, deterioro del filtrado glomerular, anemia, hiperfosforemia, PTHi elevada).

El buen control glucídico en los diabéticos, así como el tratamiento con IECA en la población global se asocian con menor mortalidad.

La tasa de ingreso a TSR fue similar a la mortalidad de causa cardiovascular, en tanto que la mortalidad global fue tres veces mayor, lo que amerita las estrategias de captación precoz, control de factores de riesgo y tratamiento oportuno de los individuos con ERC realizados en el PSRU.

Bibliografía

1. US Renal Data System USRDS 2013 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases;2013 [consulta 16 Ago 2016]. Disponible en: <https://www.usrds.org/atlas13.aspx>
2. Schwedt E, Solá L, Ríos PG, Mazzuchi N; National Renal Health care Program. Improving the management of chronic kidney disease in Uruguay: a National Renal Healthcare Program. *Nephron Clin Pract.* 2010;114(1):c47-59.
3. Fondo Nacional de Recursos. Informe anual sobre desarrollo del programa de salud renal del Uruguay. Uruguay: FNR; 2004-2013 [consulta 15 Ago 2016]. Disponible en: www.fnr.gub.uy
4. Anavekar ND, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon S, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351(13):1285-95.
5. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-305.
6. Ricardo AC, Lash JP, Fischer MJ, Lora CM, Budoff M, Keane MG, et al. Cardiovascular disease among hispanics and non-hispanics in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *Clin J Am Soc Neph* 2011;6(9): 2121-31.
7. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Diez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80(6): 572-86.
8. Muntner P, Judd SE, Gao L, Gutierrez OM, Rizk DV, McClellan W, et al. Cardiovascular risk factors in CKD associate with both ESRD and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(7):1159-65.
9. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DM, Levey AS, et al. Inflammation and cardiovascular events in individuals with and without chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73(12): 1406-12.
10. Briet M, Schiffrin EL. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(5):261-73.
11. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakoba T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359(6):584-92.
12. Liu M, Li XC, Lu L, Cao Y, Sun RR, Chen S, et al. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(19):2918-26.
13. Leibowitz D. Left ventricular hypertrophy and chronic renal insufficiency in the elderly. *Cardiorenal Med* 2014;4(3-4):168-75.
14. Mace ML, Gravesen E, Hofman-Bang J, Olgaard K, Lewin E. Key role of the kidney in the regulation of fibroblast growth factor 23. *Kidney Int.* 2015;88(6):1304-13.
15. Tumlin JA, Costanzo MR, Chawla LS, Herzog CA, Kellum JA, McCullough PA, et al. Cardiorenal syndrome type 4: insights on clinical presentation and pathophysiology from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 2013;182:158-73.
16. Cerasola G, Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cotto S. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. *J Nephrol* 2011;24(1):1-10.
17. Nitta K, Iimuro S, Imai E, Matsuo S, Makino H, Akizawa T, et al. Risk factors for increased left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17(5):730-42.
18. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(2):201-13.
19. Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ; Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension* 2003;41:1178-9.
20. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 Suppl 12:S16-23.
21. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, et al. Serum creatinine levels in the US population: third National

- Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998;32(6):992-9.
22. Guías de práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica. Uruguay septiembre 2013. Montevideo: FNR; 2014[consulta 15 Ago 2016]. Disponible en: www.fnr.gub.uy
 23. **Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ.** Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 Suppl 12: S16-23.
 24. **Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Fujii H, Doi Y, Hirakata H, et al.** Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(1):21-30.
 25. **Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, Okamoto K, Maesato K, et al.** High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(4):1141-8.
 26. **Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S.** The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ Res* 2015;116(6):925-36.
 27. **Arroyo D, Betriu A, Martinez-Alonso M, Vidal T, Valdivielso JM, et al.** Observational multicenter study to evaluate the prevalence and prognosis of subclinical atheromatosis in a Spanish chronic kidney disease cohort: baseline data from the NEFRONA study. *BMC Nephrol* 2014; 15: 168. doi: 10.1186/1471-2369-15-168.
 28. **El Husseini N, Kaskar O, Goldstein LB.** Chronic kidney disease and stroke. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(6):500-8.
 29. **Ninomiya T, Perkovic V, Verdon C, Barzi F, Cass A, Gallagher M, et al.** Proteinuria and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3): 417-25.
 30. **Tani Y, Nakayama M, Terawaki H, Iseki K, Watanabe T.** Comparison of albuminuria test and urina test strip in Japanese hypertensive patients: AVA-E study. *Clin Nephrol* 2015; 84(5): 270-3.
 31. **Palmer S, Teixeira-Pinto A, Saglimbene V, Craig J, Macaskill P, Tonelli M, et al.** Association of drug effects on serum parathyroid hormone, phosphorus, and calcium levels with mortality in CKD: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(6):962-71.
 32. **Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al.** Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372(23):2197-206.
 33. **Papademetriou V, Lovato L, Doulas M, Nylen E, Mottl A, Cohen RM, et al.** Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2015; 87(3):649-59.
 34. **de Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM, Navis G.** Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(9):1603-9.

Anexo 1. Nefrólogos del Programa de Salud Renal del Uruguay

Adriana Bourdillon Sánchez	Ines Rosa Olaizola Ottonello	Milton Esteban Ríos Ferreira
Adriana Pastorino Fernandez	Jacqueline Nalerio Varela	Monica Labella Fernández
Adriana Vagnoni Silba	Jose Gabriel Boggia De Izaguirre	Monica Graciela Bertiz Nuñez De Moraes
Adriana Mary Salvidio Carrera	Jose M. Santiago Rodríguez	Nancy Aracelli Perg Fumeaux
Alejandra V. Canon Galusso	Jose Maria Valiño Maeso	Nancy Stella De Souza Artia
Alejandro Ferrero Fuentes	Juan Carlos Díaz Salvia	Natalia Laura Dell Oca Maggio
Alfredo Marra Diana	Juan Carlos Lujan Pereyra Basile	Natalia Lucia Villegas Lanza
Alfredo Arturo Maino Jourdan	Juan Francisco García Austt Otero	Nelly Marcela Daglio Rodano
Alicia Margarita Petraglia Dalier	Juan Manuel Fernández Cean	Nora Helena Bonetti Fernández
Alicia Nora Sans Mancebo	Laura Miedzovicz Lijtenstein	Orlando Adolfo Canzani Vegh
Alvaro Enzo Morra Abelenda	Laura Sola Schnir	Oscar Alberto Noboa Aldecoa
Ana k. Oyamburo dominguez	Laura Elena Manzo Méndez	Pablo Germán Rios Sarro
Ana Karina Subiza Prieto	Liliana Gadola Bergara	Pablo Manuel Ambrosioni Miro
Ana Lucia Verocay Fraga	Lourdes Emiria Baubeta Gutiérrez	Patricia Cuña Lima
Ana María Coteló Zirollo	Lucia E. Barcelo Pastorino	Patricia Elena Larre Borges García
Ana María Díaz Luzardo	Luis Antonio Vilardo Cairoli	Patricia Estela Domínguez Azcurrian
Ana María Varela Percovich	Lydia Ines Zampedri Murara	Paula Gauronas Lissmann
Analia Ríos Rodríguez	Maira Isabel Rodriguez Umpiérrez	Raquel Arregui Bonora
Andrea Banina Coppa Belmonte	Marcos Aristides Arena Vilalba	Raul Jose Jacobo Mizraji Villalba
Andres J Urrestarazu Fernández	María Garcia Taibo	Ricardo A. Silvariño di rago
Beatriz Leonor Gelabert Viña	María A. Chichet Salvatore	Rocio Del Alba Cultelli Delfino
Cair Rita Gagliardi Serlas	María Amelia Rocha Conde	Rodrigo Menoni Arbiza
Carlos Dufrechou Poggi	María Asuncion Alvarez Mosquera	Rosa Mabel Ferreiros Perdomo
Carlos Alberto Lasa García	María Carlota Gonzalez Bedat	Rossana Cordero Valenzuela
Carmen Irides Soca Guarnieri	María Carolina Vener Toulhier	Rossana Beatriz Astesiano Alvarez
Carolina Zomar Gabriel	María Cecilia Tognola Firpo	Roxana Anabella Rodríguez Fontes
Catherine S. Zulberti Rizzo	Maria Cristina Sehabiague Olivera	Ruben Javier Coitiño Rosa
Cecilia Baccino Alborno	María Del Pilar Varela Viñuela	Sandra Iglesias Hernández
Cecilia Ivonne Burgos Fruniz	María Enriqueta Carbonell Ravenna	Sergio Lopez Buzzo
Claudio Giovanni Oraziotti Anatra	María Gabriela Ottati Gamenara	Silvana Raquel Giménez Calvete
Cristina Verdaguer Pérez	María Gabriela Peydro Tomasso	Sofía Maria San Roman Sanchez
Cristina Teresa Fernández Ventoso	María Mercedes Cha Ghiglia	Soledad Brovia Cardozo
Daniela Marini Mazzullo	Maria Ofelia Urchipia Catsouris	Soledad Duque Bejerez
David Miller Correa	María Virginia Etchegaray Collazo	Susana Beatriz Gonzalez Rodriguez
Diego Jaime Tobal Lopez	María Virginia Matonte Cantero	Sylvia - Balardini Perroni
Eduardo Rüginitz Rodríguez	Mariana Bancharo Fernández	Sylvia Boghossian Kechichian
Elida Castelo Delpréstito	Mariana Sottolano Reyes	Sylvia Maria Carrera Chouhy
Emma Carmen Schwedt Celiberti	Mariana Andrea Seija Alves	Teresita Enriqueta Llopart Forne
Federico Eduardo García Rey	Marianela Pastore Pereyra	Veronica Lamadrid
Francisco Nicolás Lacordelle Leites	Mariela Odriozola Mendina	Veronica Sofia Miranda Mondada
Gladys Veronica Lamadrid López	Marta Carolina Mimbacas Guerra	Virginia Elena Massobrio Nodar
Graciela Suárez Sacco	Marta Inés Lane Llopart	Viviana Vanessa Moreno Camacho
Graciela Haydee Baldovino Pioli	Marta Nidia Pereira Pallas	Walter Mauricio Gauronas Wagner
Guillermo Armando Garra Madrid	Mary Lilian Antunez Araujo	Xose Andres González Cancela
Guillermo Rodríguez Aguilera	Melania Adrine Kurdian Barsumian	
Hena Maria Caorsi De La Puente		

Anexo 2. Definiciones

- Enfermedad renal crónica (ERC) (según definición K/DOQI)⁽¹⁸⁾: daño renal o tasa de filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73 m² superficie corporal persistentes por más de tres meses, o proteinuria > 300 mg/día (albuminuria > 30 mg/día en los pacientes diabéticos) o por anomalías estructurales, histología renal o estudios por imágenes.
- Hipertensión arterial (HTA): según el criterio del VIII informe del Joint National Committee⁽¹⁹⁾: presión arterial $\geq 140/90$ mmHg o en tratamiento con al menos un fármaco antihipertensivo.
- Dislipemia: si en primer control refiere colesterolemia > 200 mg/dl, o LDL > 100 mg/dl, o TG > 150 mg/dl o HDL < 40 mg/dl en hombres o < 45 mg/dl en mujeres, o si recibe tratamiento con estatinas.
- Diabetes: si tiene previamente al menos dos glucemias en ayunas > 126 mg/dl o glucemia > 200 mg/dl a 2 horas poscarga de glucosa, o glucemia casual > 200 mg/dl o recibe tratamiento hipoglucemiante.
- Tabaquismo (actual): fumador actual o que abandonó hace menos de seis meses.
- Filtrado glomerular estimado (FGe): se calcula con la fórmula CDK-EPI⁽¹⁷⁾.
- Progresión rápida de ERC: descenso de filtrado glomerular estimado (FGe) de más de 5 ml/min/1,73 m²/año.

Antecedentes cardiovasculares

- Cardiopatía isquémica: antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM) o isquemia demostrada por electrocardiograma (ECG), ergometría, centellograma miocárdico, o antecedente de cirugía de revascularización miocárdica o angioplastia.
- Enfermedad vascular periférica de miembros inferiores clínica: claudicación intermitente dolorosa, ausencia de pulsos o cirugía de revascularización: angioplastia, endarterectomía o amputación por isquemia.
- Insuficiencia cardíaca: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $< 55\%$ en ecocardiograma o episodio de edema pulmonar de causa circulatoria bien documentada.
- Accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT) previo de cualquier clase.
- Control glucídico: se evaluó mediante los niveles de glucemia y de HbA1c (en el último control) y se consideró “buen control glucídico” si la glucemia era < 126 mg/dl o la Hb A1c $< 7\%$. Se consideró “tratado con IECA y/o ARAII”, según el registro en el primer control de cada paciente.