Enfermedad renal, ¿causa o consecuencia?

Representante de la Sociedad Española de Nefrología en CEIPC

Servicio de Nefrología
Hospital Infanta Sofía
San Sebastián de los Reyes (Madrid)



Prevalencia ERC según países

	EEUU (2000)	NORUEGA (1997)	ESPAÑA (2006)	UK (2003)	OKINAWA (2003)
Estadio 1	3,8 %	3,1 %	0,41 %		
Estadio 2	4,0 %	3,4 %	1,18 %		
Estadio 3	3,7 %	4,5 %	6,19 %		
Estadio 4	0,13 %	0,16 %	0,36 %		
TOTAL	**11,7 %**	**11,2 %**	**8,36 %**	**8,5 % (3-4)**	**15,1 % (1-5)**

ERO CAP

DISEÑO

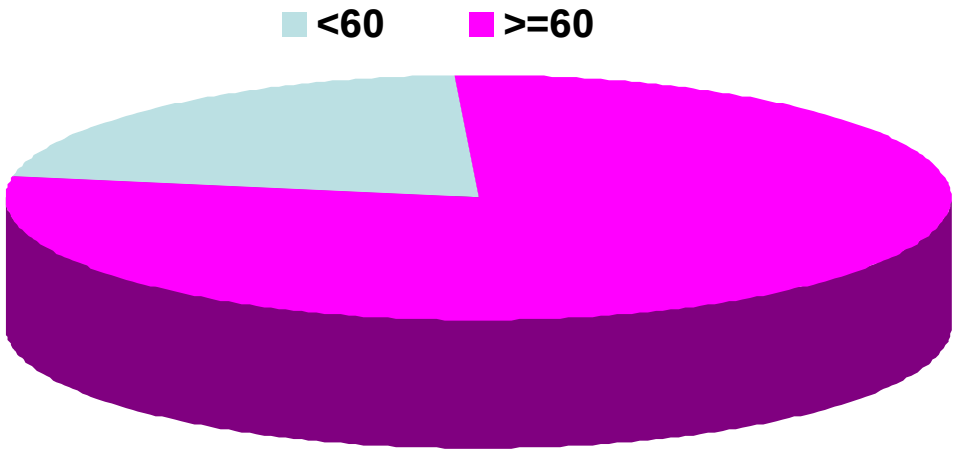
- Estudio descriptivo
- Multicéntrico
- Transversal
- No probabilístico

- 2 Primeros Pacientes que acuden al Centro de AP
- 3 días
- Con sustitución
- Mayores de 18 años
- Consentimiento de participación en el estudio

ERO CAP

Resultados

Niveles de FG

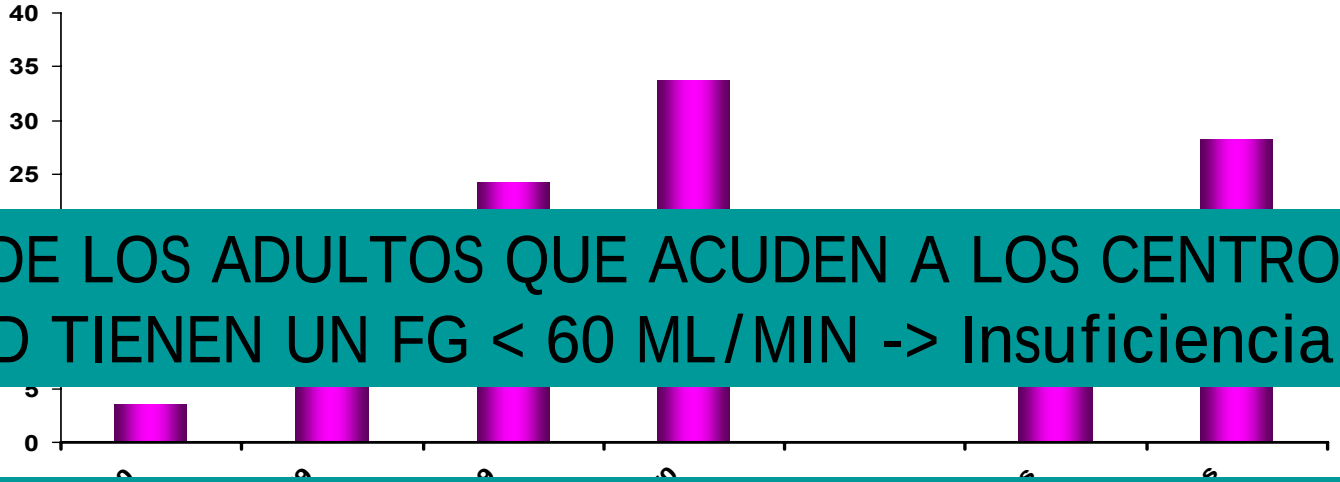


VARIABLE	N	%	IC
Categoría del FG			
≥ 60 ml/min	5671	78.7	77.8-79.6
<60 ml/min	1531	**21.3**	20.4-22.2
TOTAL	7202	100	

ERO CAP

Resultados

ERC por edad y sexo

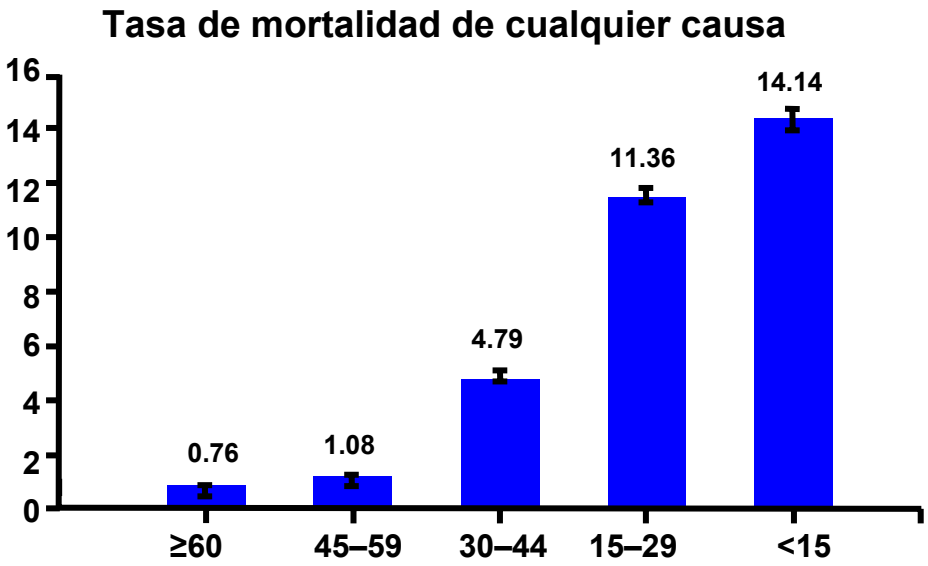


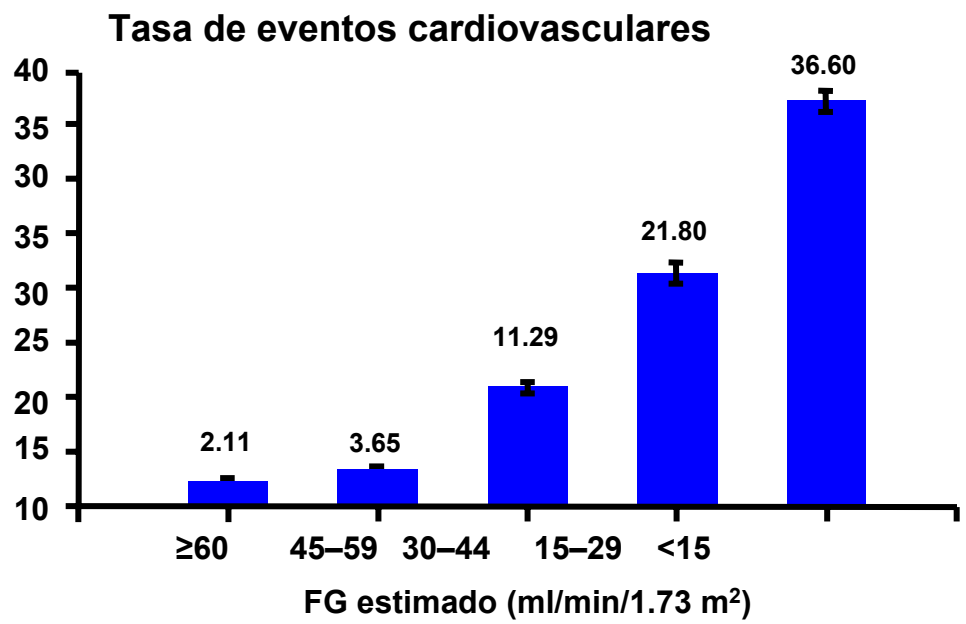
EL 21 % DE LOS ADULTOS QUE ACUDEN A LOS CENTROS DE SALUD TIENEN UN FG < 60 ML/MIN -> Insuficiencia Renal

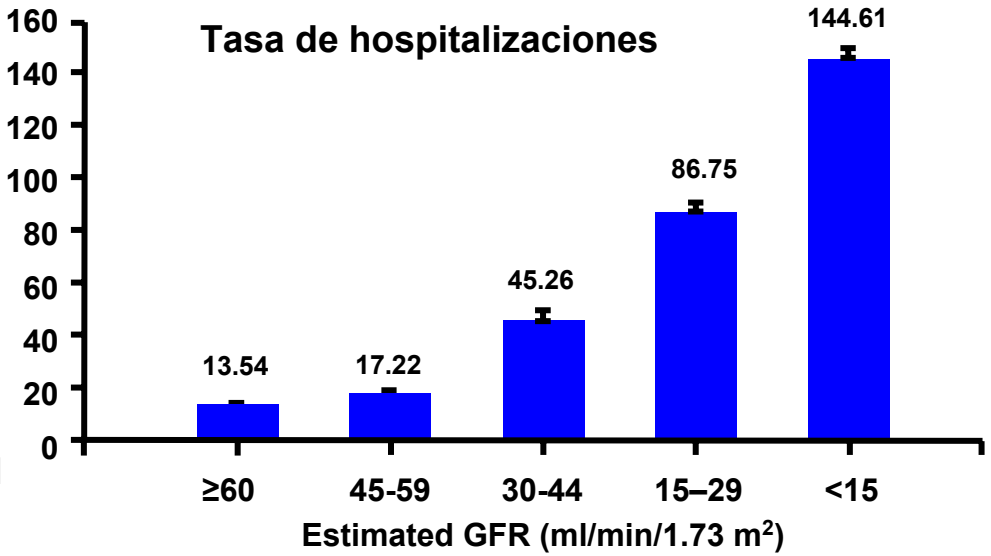
UN % muy elevado de MUJERES tienen ERC OCULTA
Con creatinina sérica normal

Edad		
<40	**96.5**	**3.5**
40-59	**86.1**	**13.9**
60-69	**75.8**	**24.2**
≥ 70	**66.3**	**33.7**
Sexo		
Varón	**86.6**	**13.4**
Mujer	**71.7**	**28.3**

ERC, un Problema Sanitario de Primer Orden





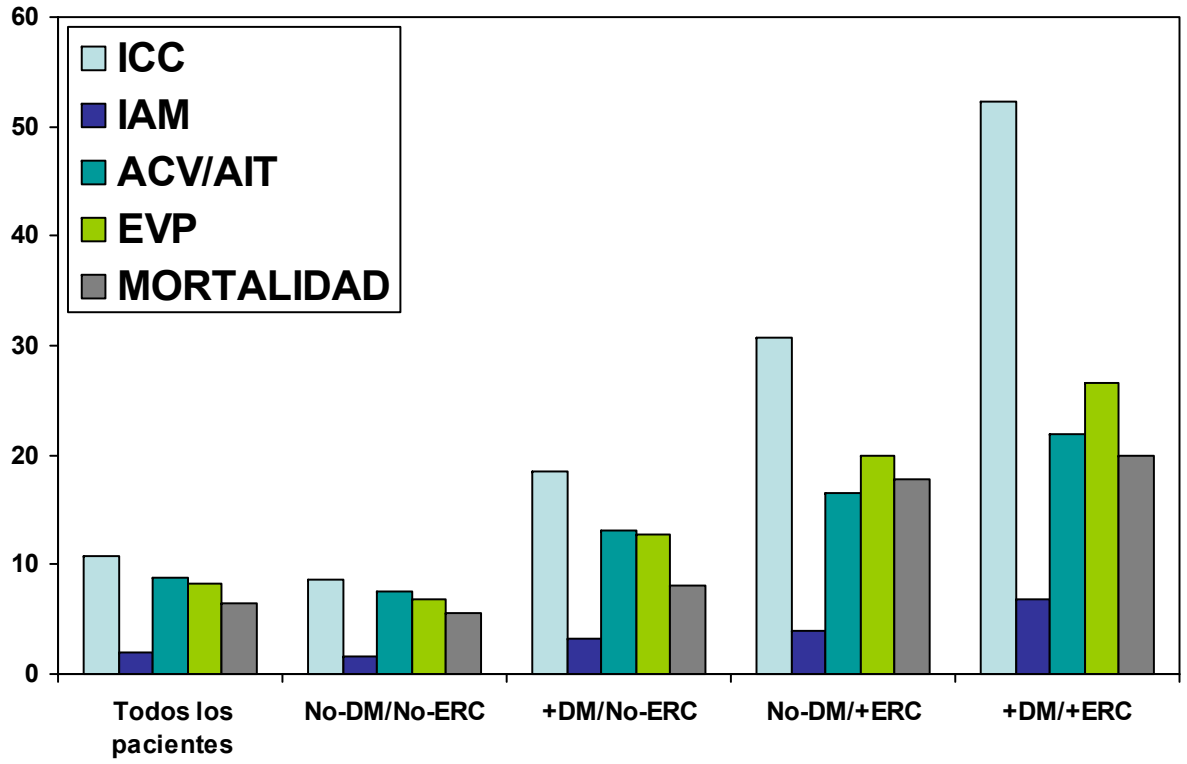


estandarizadas por edad
(por 100 personas-año)

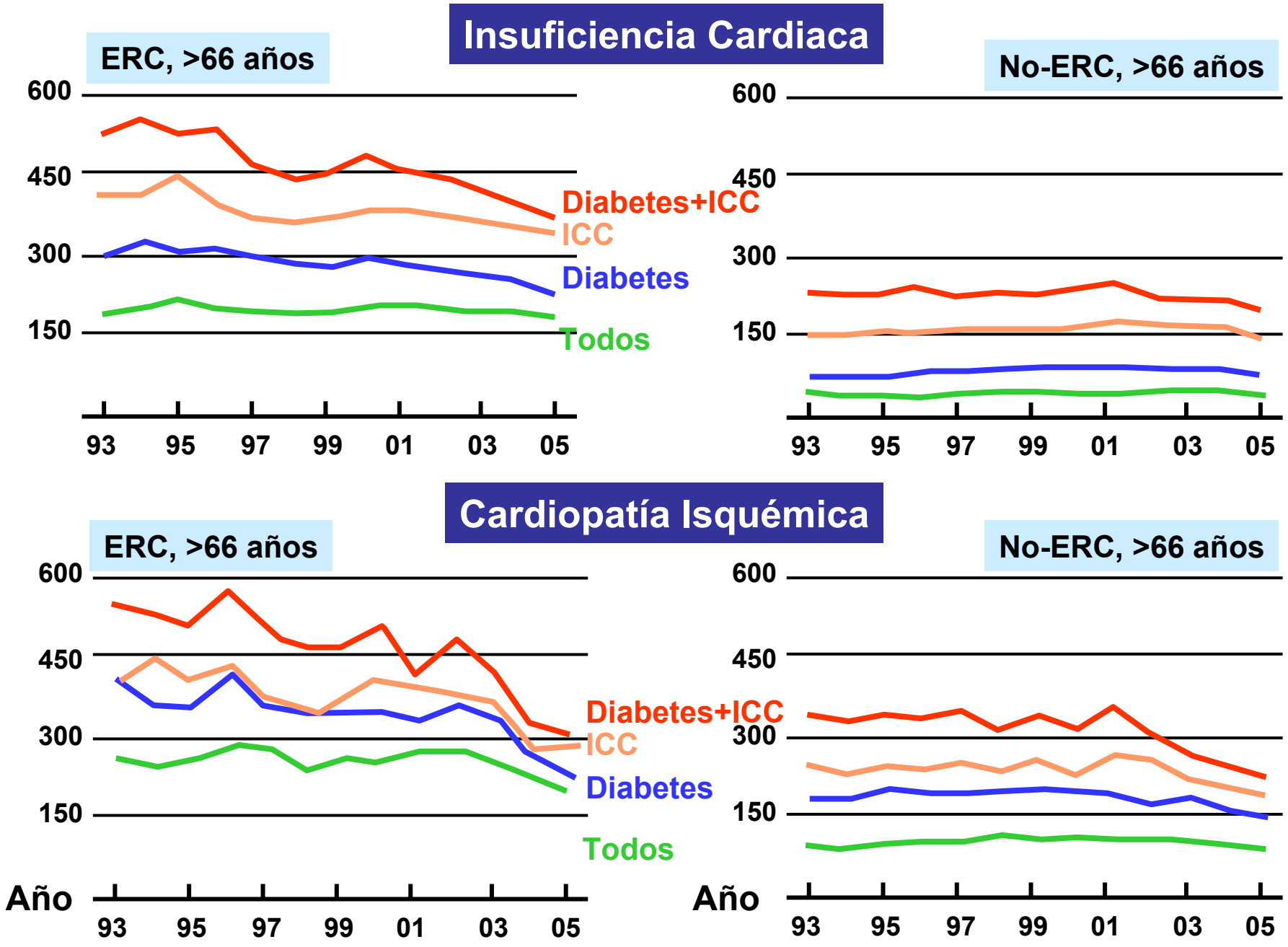
Go et al *NEJM* 2004

Porcentaje de pacientes que progresan a ERCT o Mueren durante 2 años de seguimiento

Muestra del 5% Medicare, cohorte 1996-1997 (RR: Death vs ESRD)
Edad > 65 años

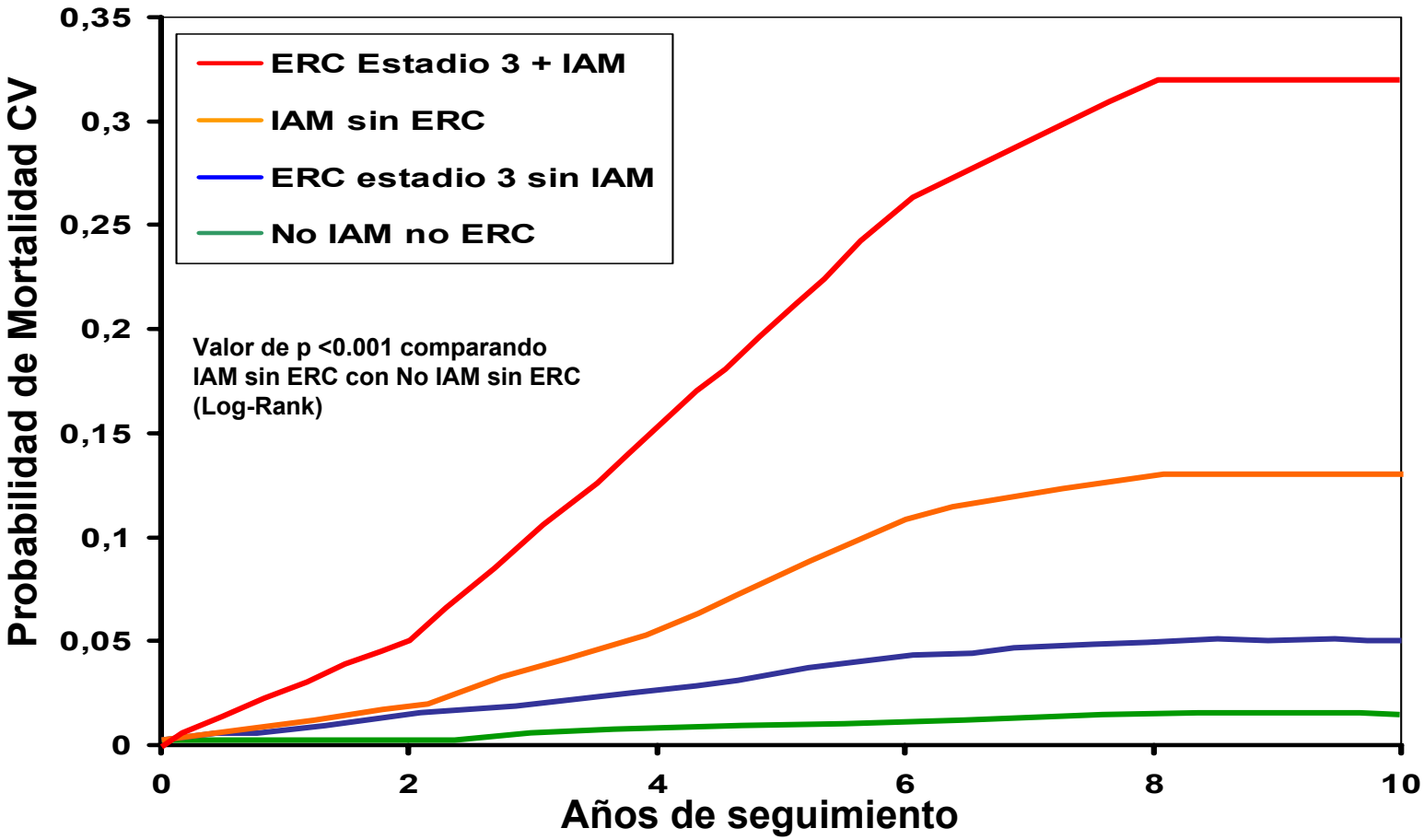


Causas Hospitalización Medicare-Medicaid



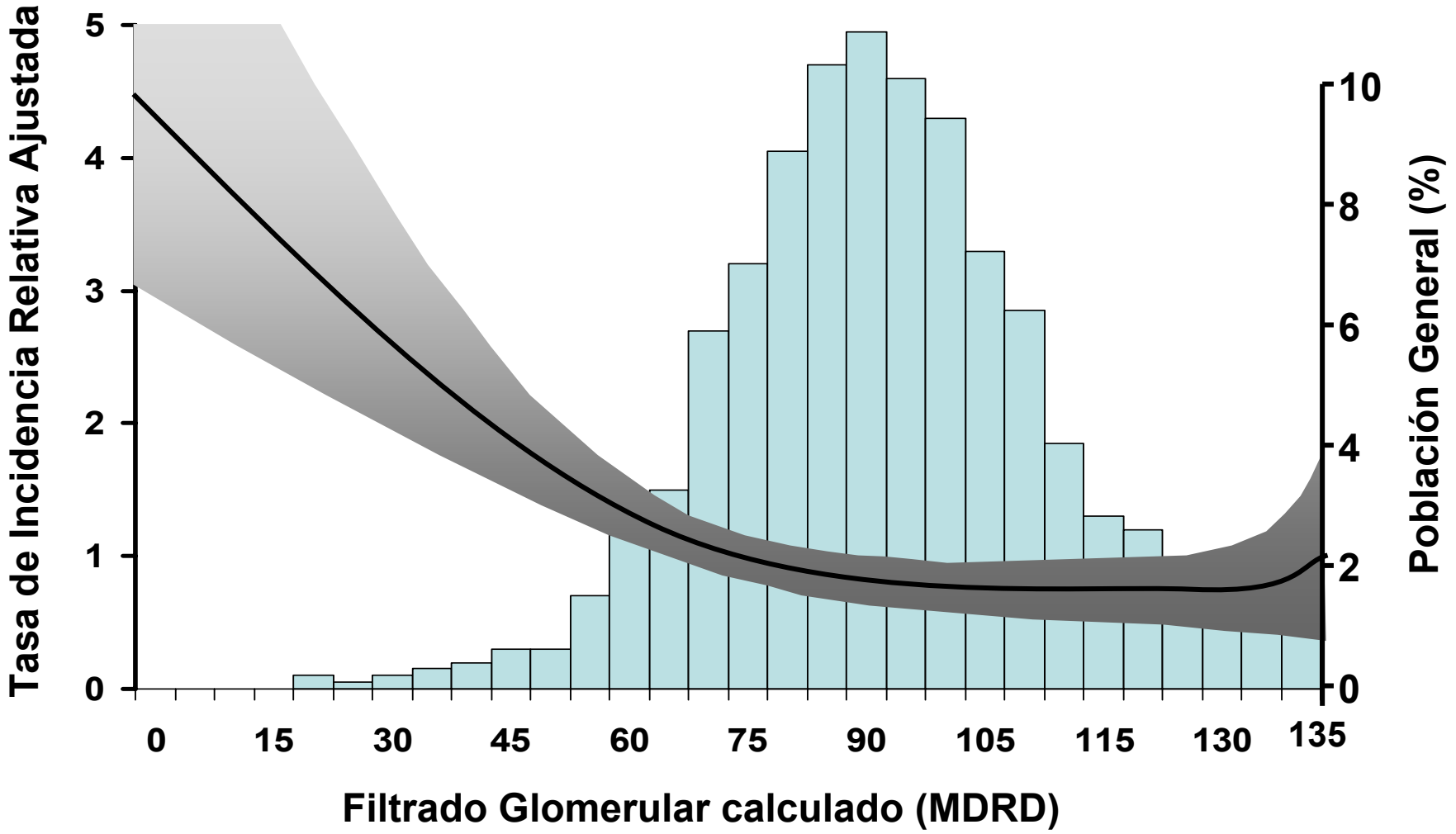
Mortalidad CV en relación con la presencia de ERC (estadio 3) e IAM previo

Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)



Wattanakit K, Am Coll Cardiol. 2006

Relación de Incidencia Ajustada de Mortalidad Cardiovascular con Filtrado Glomerular

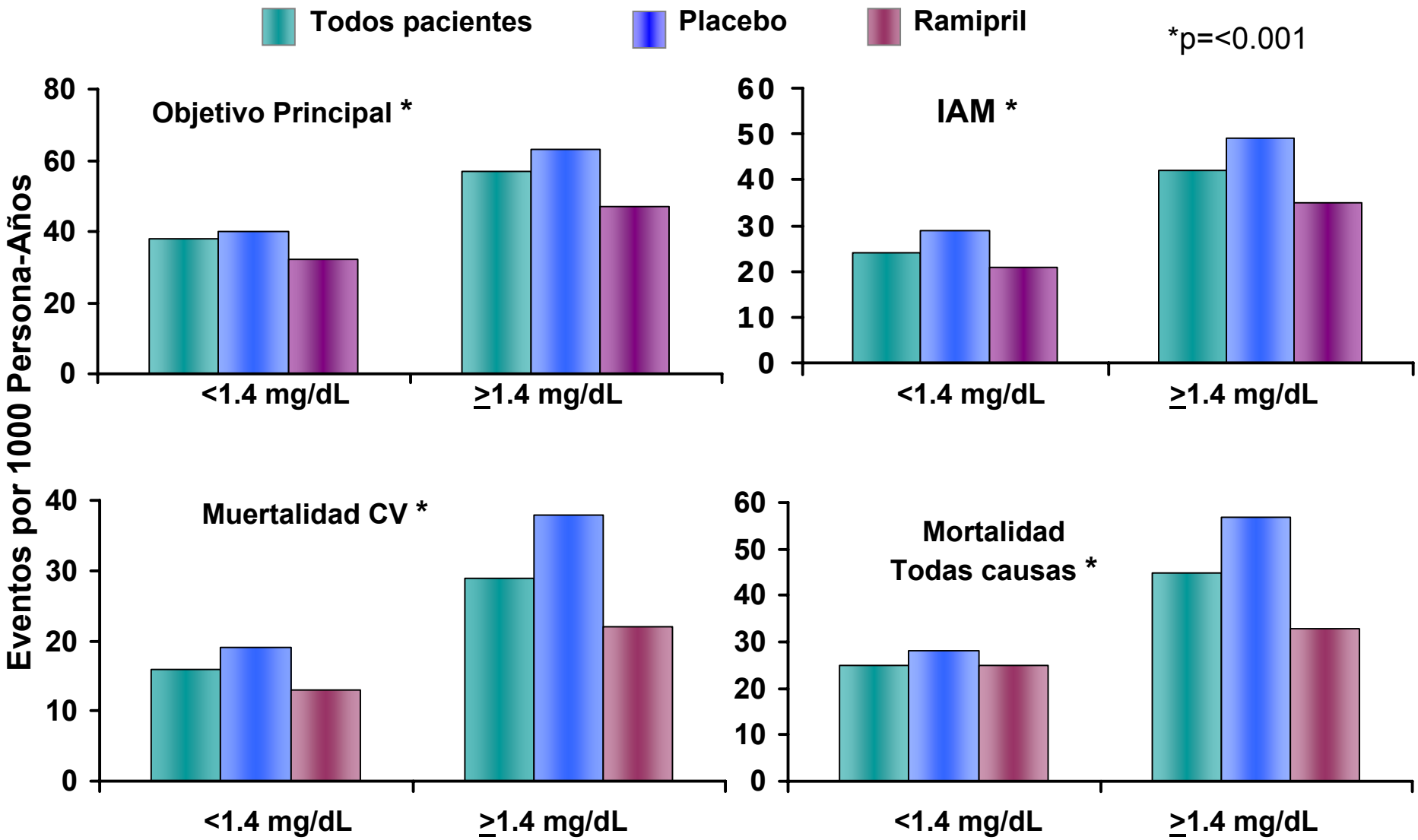


ERC como un Equivalente de Riesgo a Enfermedad Coronaria

- Numerosos análisis de estudios demuestran que la presencia de ERC de diverso grado se asocia independientemente a enfermedad cardiovascular

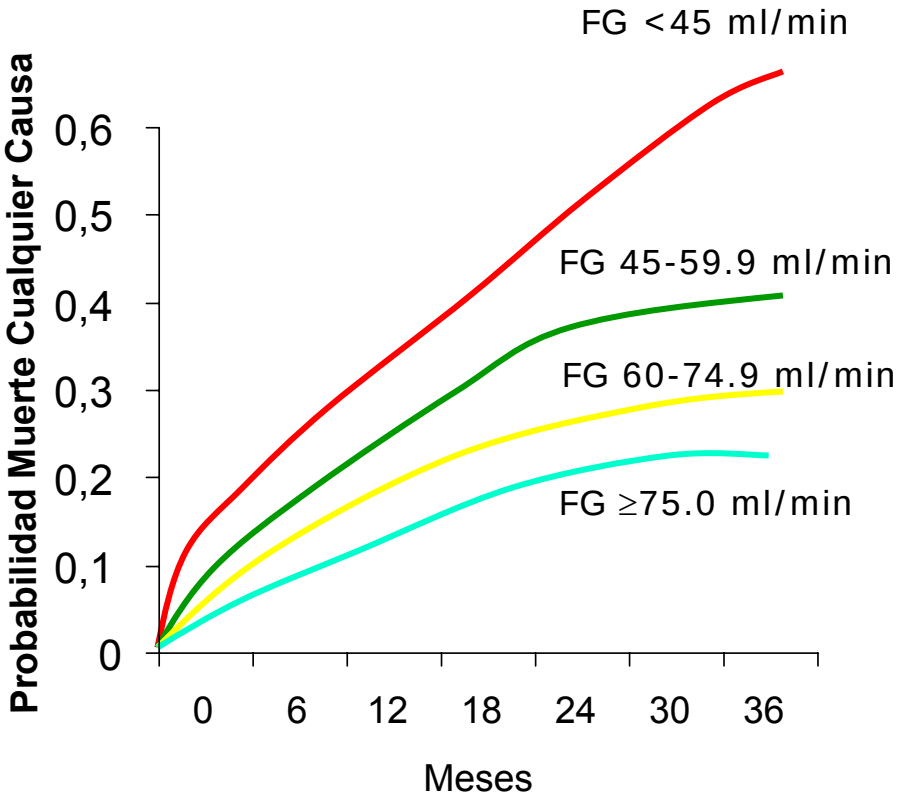
- Esta evidencia condujo a la National Kidney Fundation y al American College of Cardiology/ American Heart Association a recomendar que la ERC sea considerada un factor de riesgo equivalente a Enfermedad Coronaria

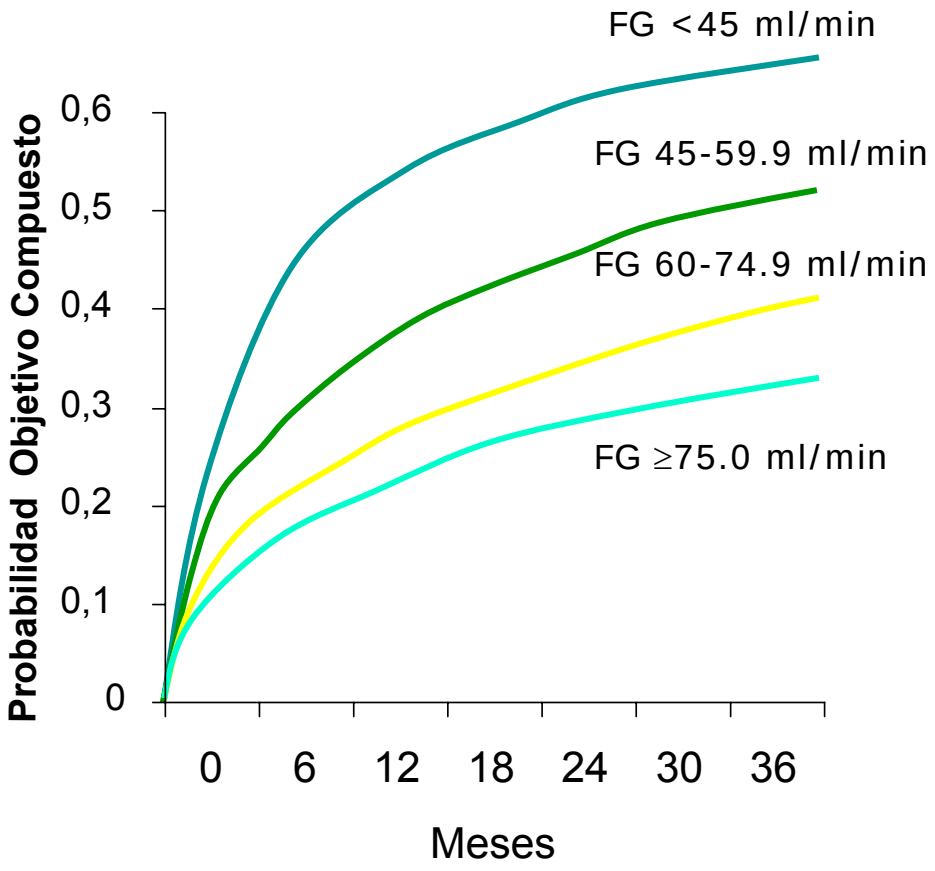
HOPE : Objetivo compuesto y Creatinina sérica



Mann JFE, et al. Ann Intern Med. 2001;134(8):629-636.

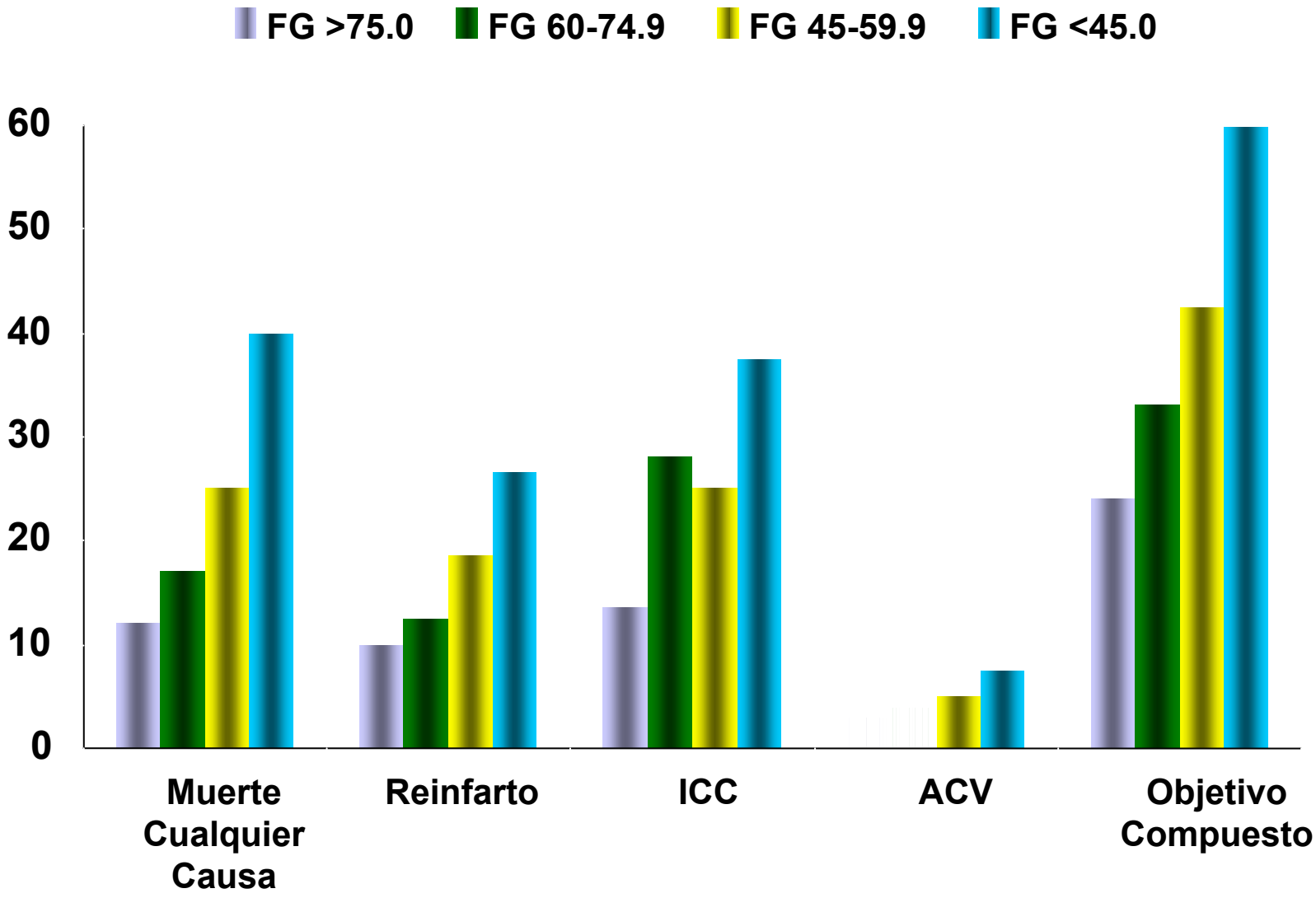
Relación Entre Función Renal y Evolución CV tras IAM





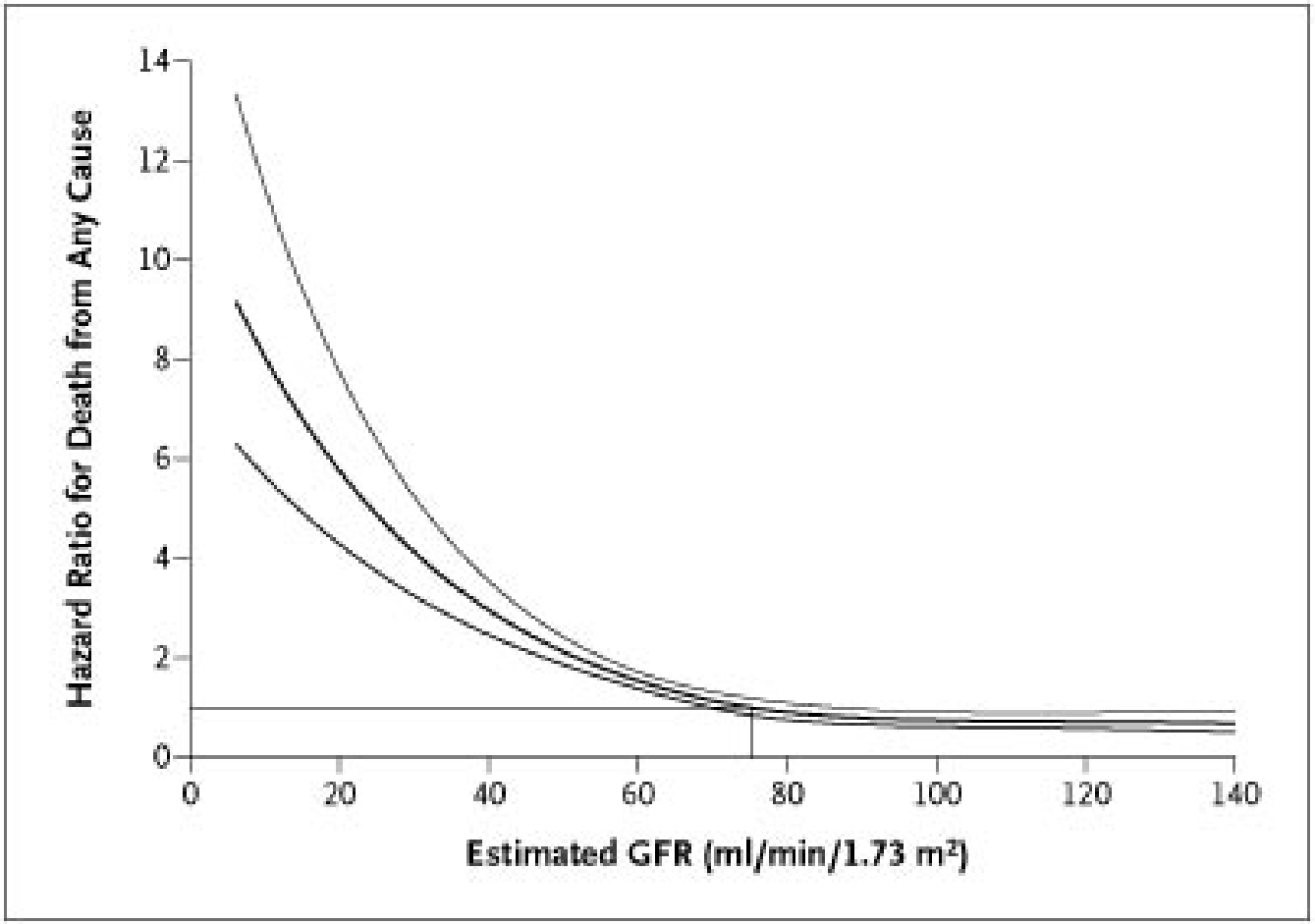
Nagesh S. Anavekar. N Engl J Med 2004; 351:1285-95

Causas de Mortalidad a los 3 años de Seguimiento. Relación con FG Basal



Nagesh S. Anavekar. N Engl J Med 2004; 351:1285-95

Relación del Filtrado Glomerular Estimado con el Riesgo de Mortalidad de Cualquier Causa (No Ajustada)

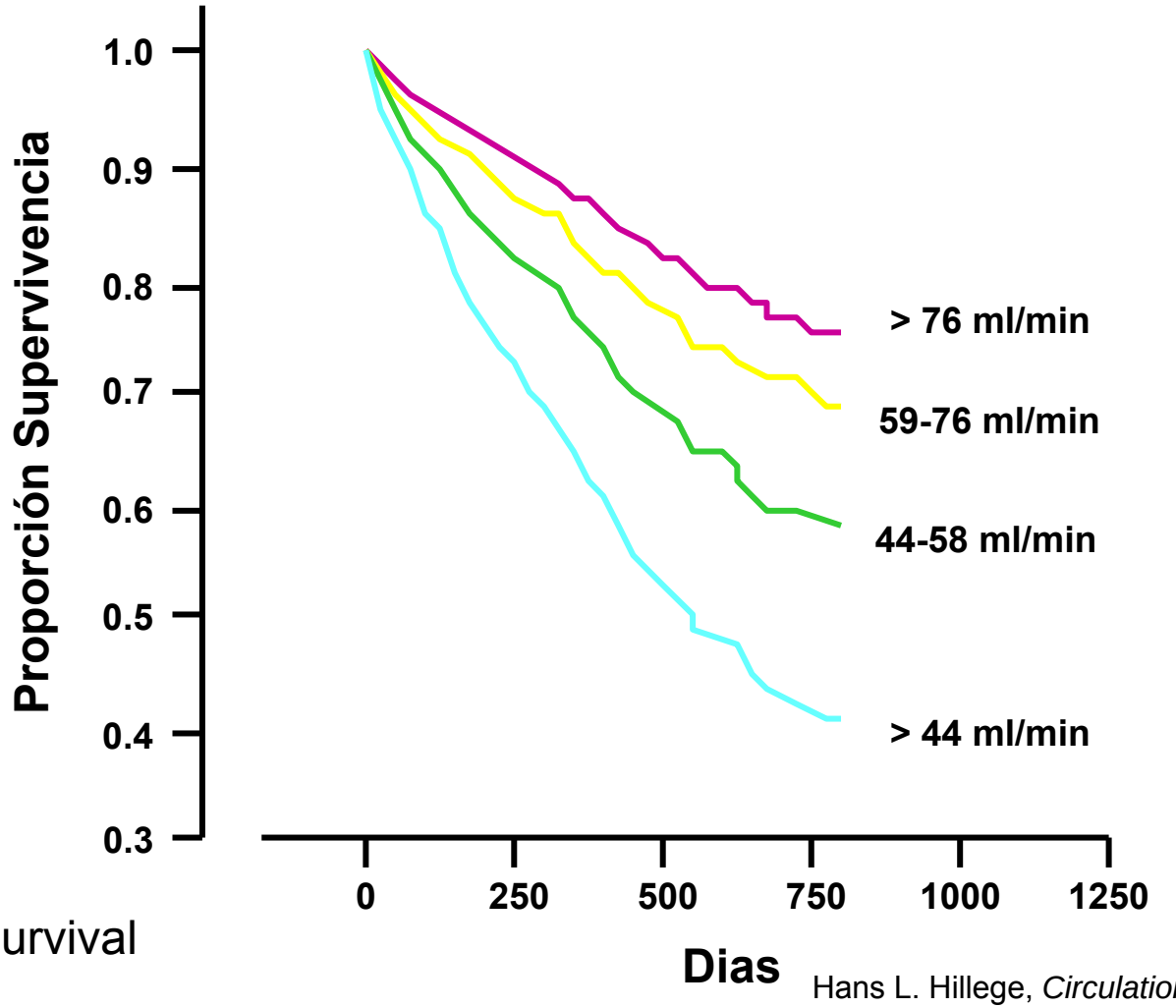


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Anavekar, N. S. et al. N Engl J Med 2004;351:1285-1295

La Función Renal como predictor de Mortalidad en ICC avanzada

Prime II study



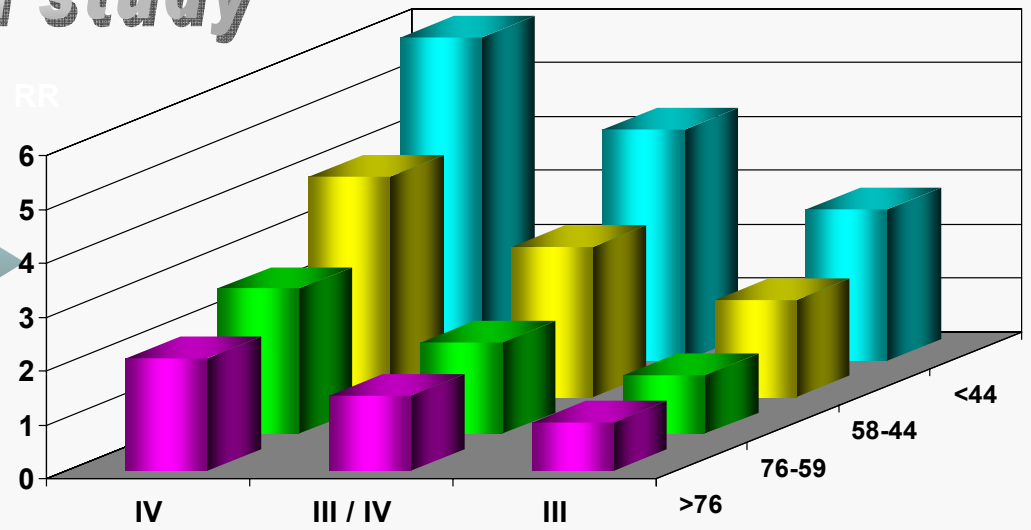
Cox-adjusted survival

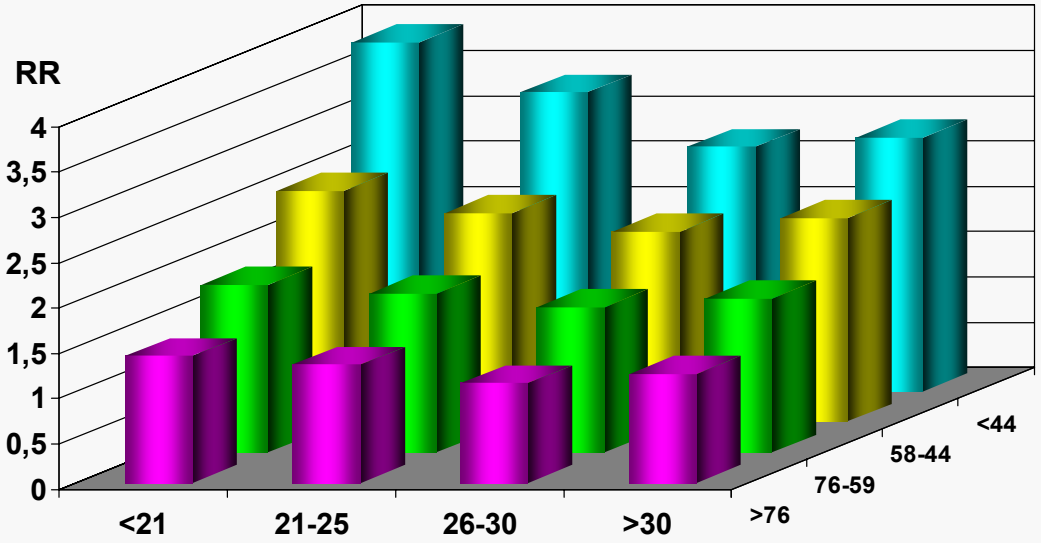
Hans L. Hillege, *Circulation*. 2000;102:203-210

¿La Función Renal como Marcador de Pronóstico y Estado Clínico?

Prime II study

Riesgo de mortalidad (eje vertical) en relación con clasificación funcional NYHA (horizontal) y FGc (diagonal)



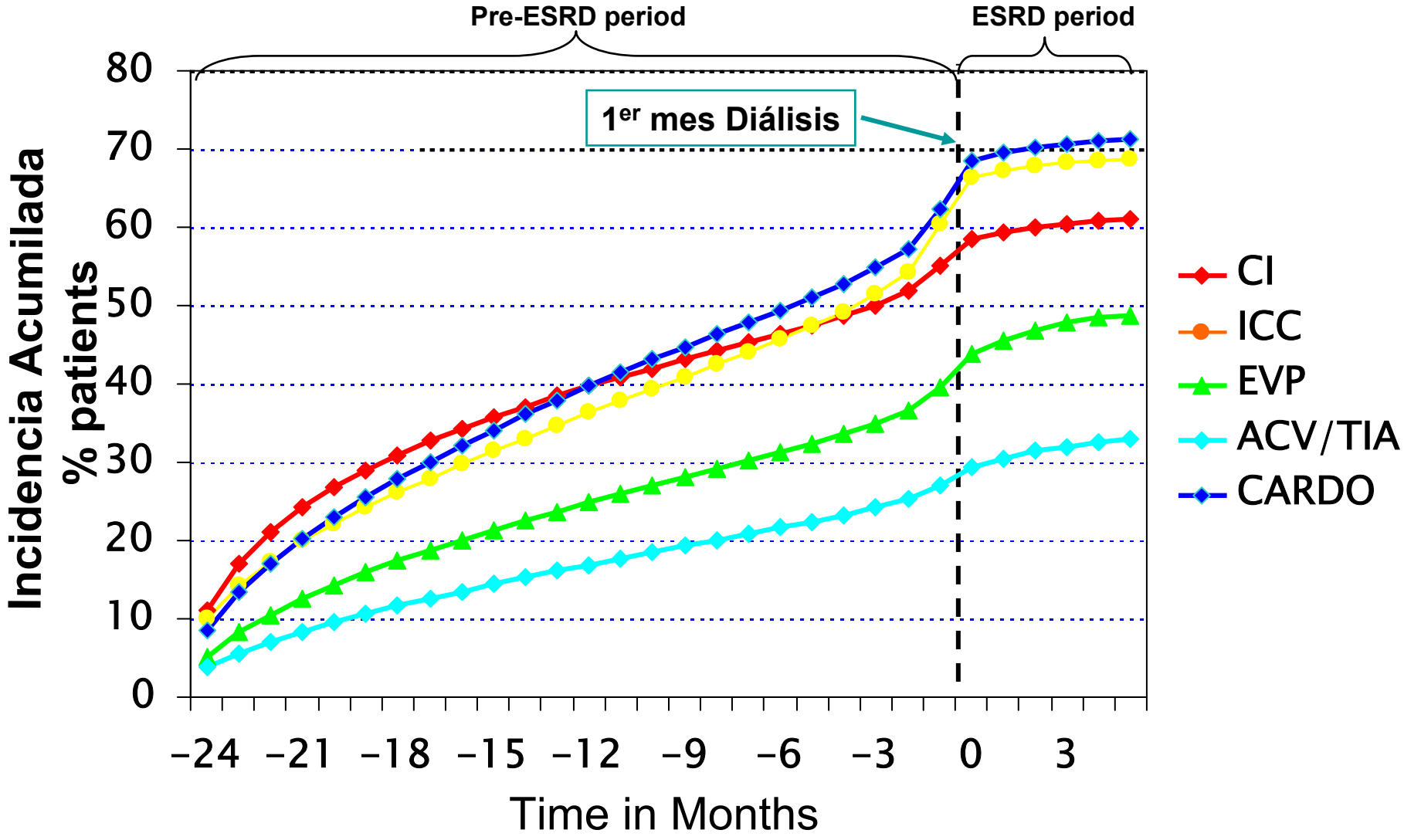


Riesgo de mortalidad (eje vertical) en relación con FEVI (horizontal) y FGc (diagonal)

Hans L. Hillege, *Circulation*. 2000;102:203-210

Morbilidad Acumulada diagnosticada en Patients que Progresan a IRCT:

Edad Pts 67+, 2 años antes de incidencia TRS



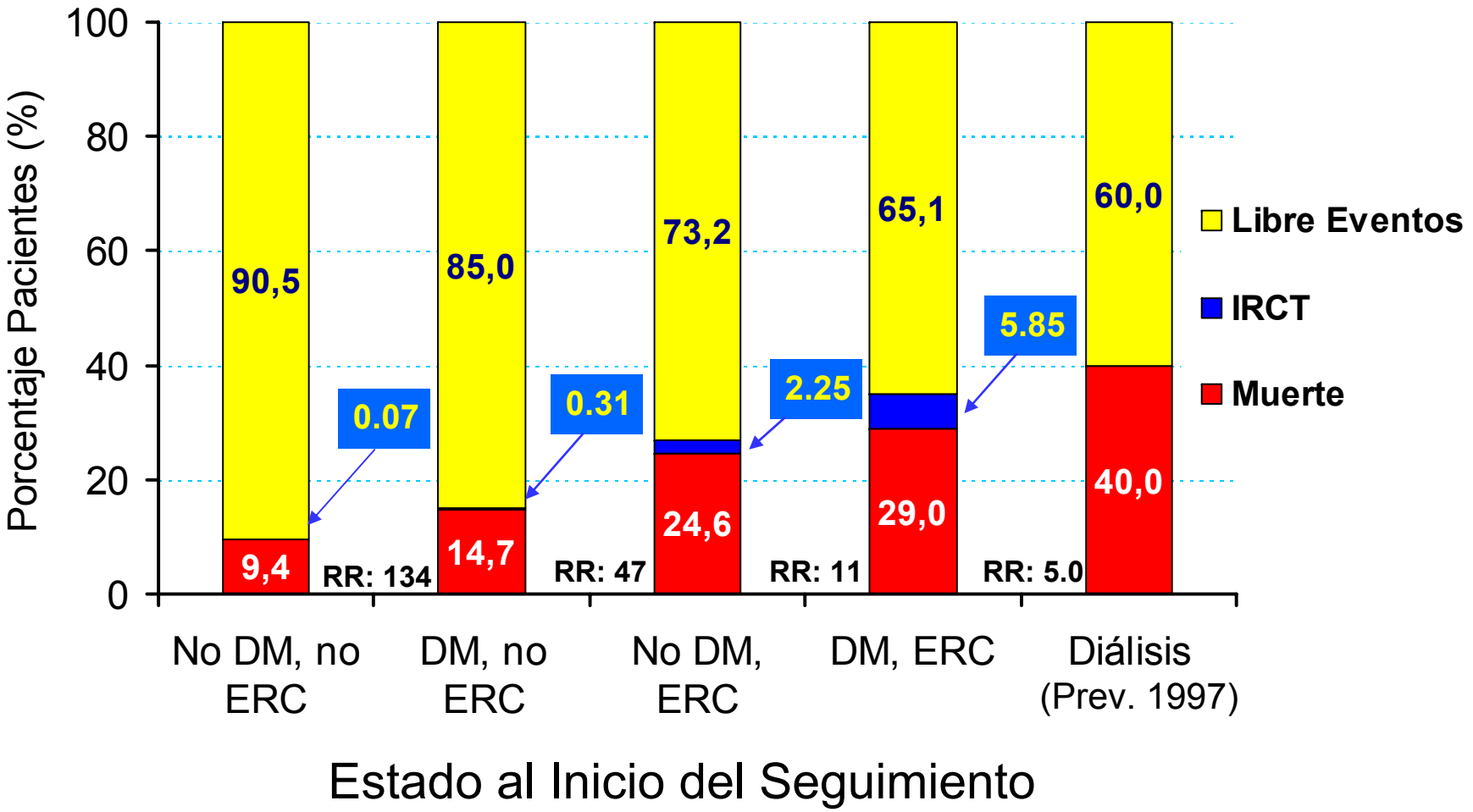
Equivalentes en Riesgo de Mortalidad CV a la Enfermedad Coronaria

- Riesgo en 10 años de EC >20% (Proyecciones Framinham)
- Diabetes
- Otras formas de enfemedad vascular arterioesclerótica:
  - Enfermedad arterial periférica
  - Aneurisma aorta abdominal
  - Enfermedad arterial carotídea
- **Enfermedad renal crónica (ERC)**

ACC / AHA: American College of Cardiology/American Heart Association
NKF: National Kidney Fundation

Porcentaje de pacientes que progresan a ERCT o Mueren durante 2 años de seguimiento

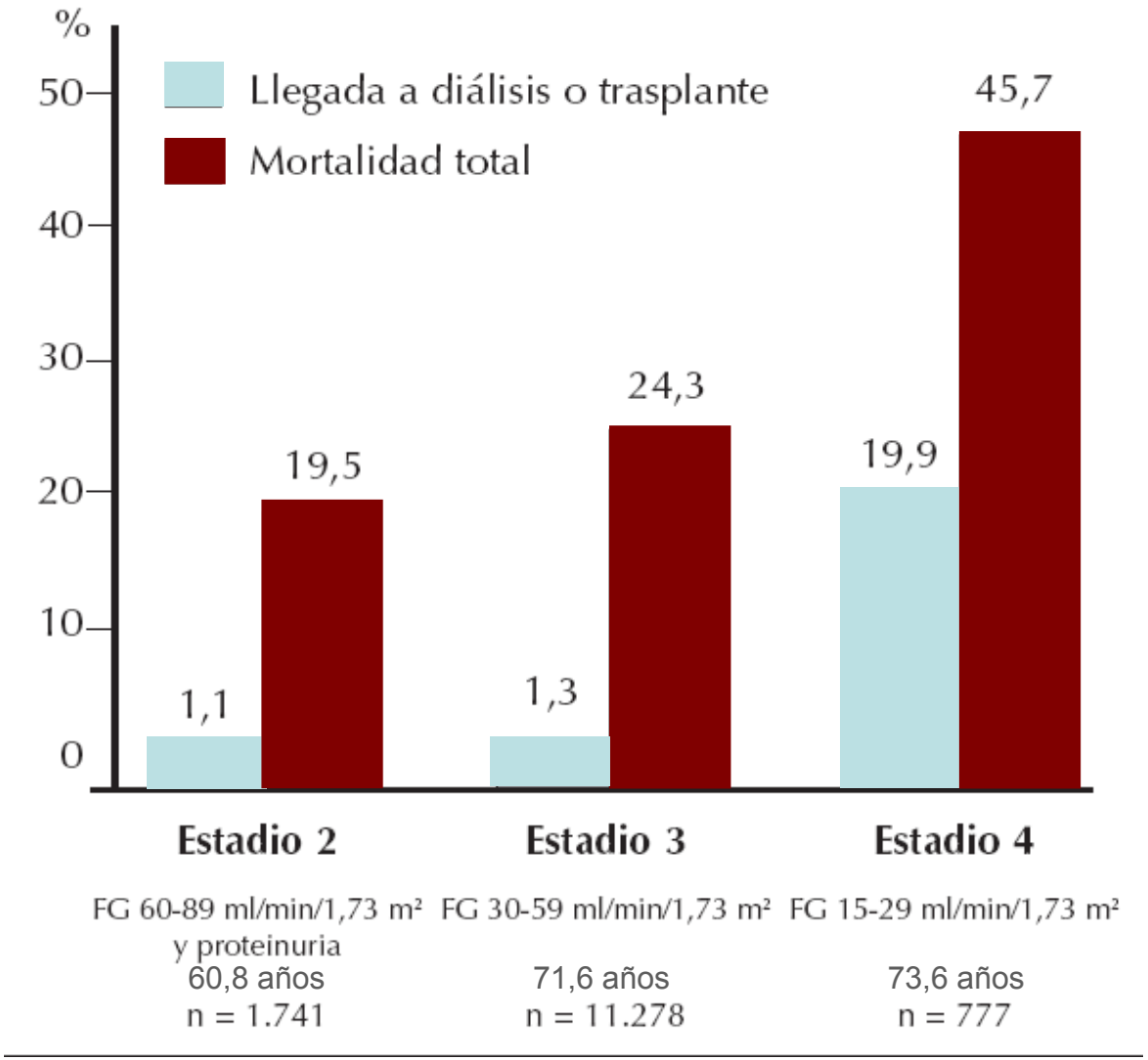
Muestra del 5% Medicare, cohorte 1996-1997 (RR: Death vs ESRD)



Longitudinal Follow-up and Outcomes Among a Population With Chronic Kidney Disease in a Large Managed Care Organization

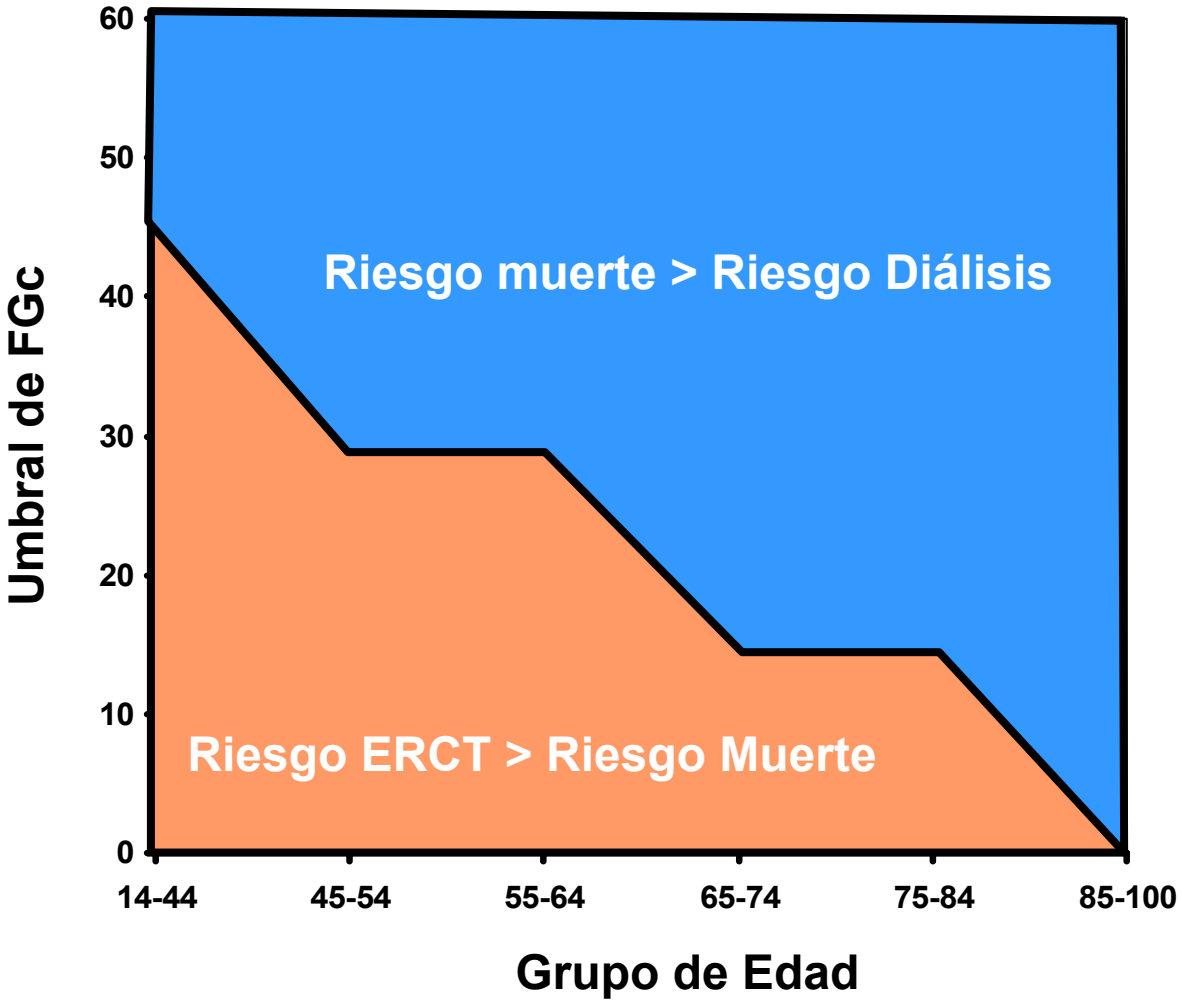
Douglas S. Keith, MD; Gregory A. Nichols, MBA, PhD; Christina M. Gullion, PhD; Jonathan Betz Brown, MPP, PhD; David H. Smith, RPh, PhD

Arch Intern Med. 2004;164:659-663

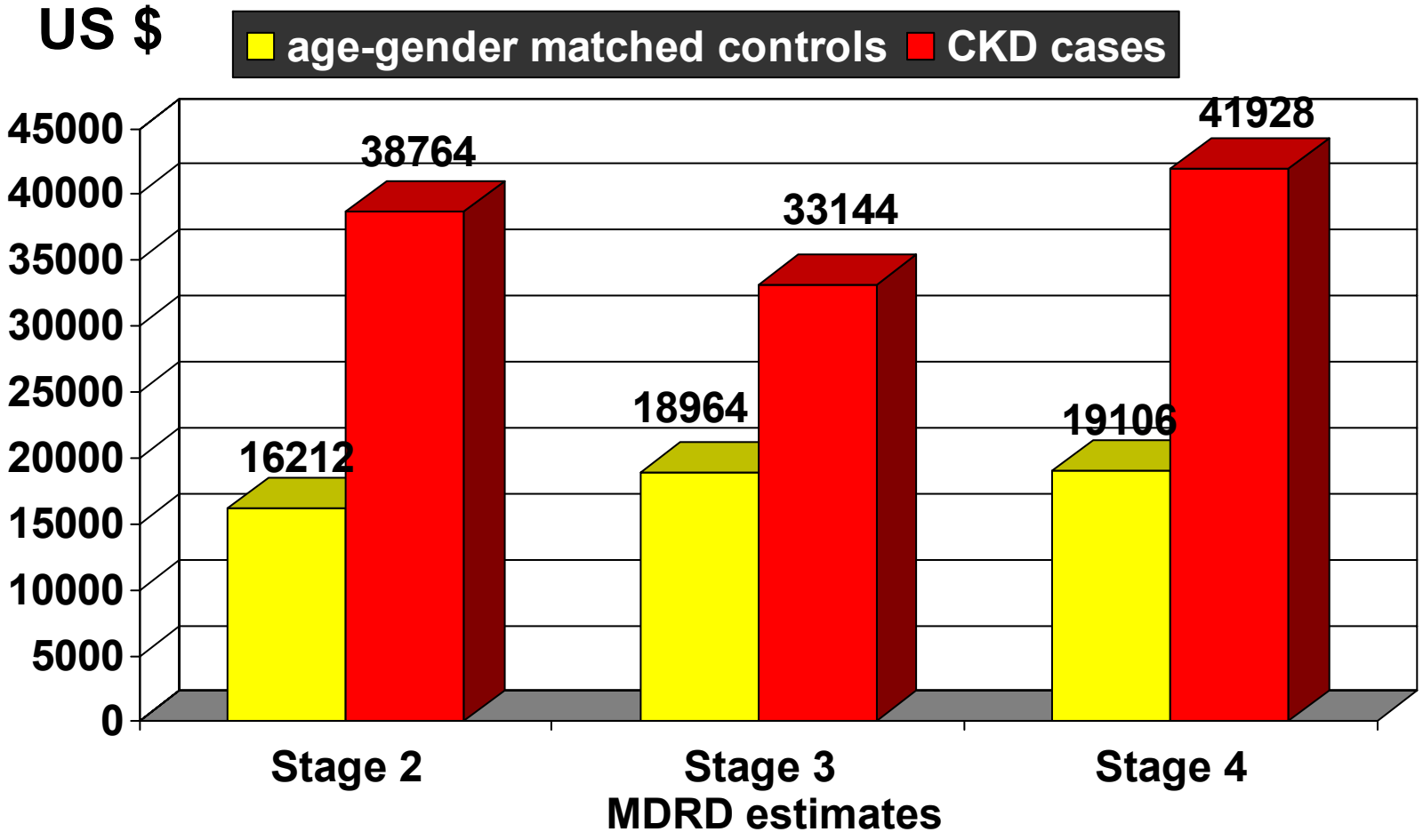


Umbral de FG basal por debajo del cual el riesgo de ERCT excede el riesgo de Mortalidad

(por grupo de edad)



Coste acumulativo por persona y estadio de ERC (Kayser Permanente)



Smith et al JASN, 15:1300-1306,2004



Estudio MERENA

- Estudio multicéntrico, prospectivo (5 años), observacional, de una cohorte de pacientes diabéticos y no diabéticos con enfermedad renal crónica estadios 3-4.

- Diseñado por iniciativa del Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética (GEENDIAB).

- Promovido por la Sociedad Española de Nefrología (SEN).

- Apoyo logístico de Laboratorios ROCHE FARMA, S.A.

Importancia del problema

- La prevalencia de la ERC continua creciendo en los países occidentales
- El número de pacientes con ERC en fases prediálisis excede el de IRC (factor de 30-60)
- La mayor parte de los pacientes con ERC no alcanzan diálisis, probablemente morirán de otra causa.
- Muchos pacientes con ERC padecen enfermedad CV y morirán de este problema antes de alcanzar diálisis o Tx

Estudio MERENA

- Estudio multicéntrico, prospectivo (5 años), observacional, de una cohorte de pacientes diabéticos y no diabéticos con enfermedad renal crónica estadios 3-4.
- Diseñado por iniciativa del Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética (GEENDIAB).
- Promovido por la Sociedad Española de Nefrología (SEN).
- Apoyo logístico de Laboratorios ROCHE FARMA, S.A.

Objetivo

- Principal:
  - Evaluar la morbilidad, mortalidad y progresión del daño renal en una cohorte de pacientes diabéticos y no diabéticos con insuficiencia renal, seguidos en consultas de Nefrología.

- Secundario:
  - Evaluar los factores secundarios asociados al deterioro renal:
    - Moribilidad cardiovascular
    - Presión arterial, control lipídico y tratamiento antiagregante
    - Anemia
    - Metabolismo calcio-fósforo.
    - Inflamación.
    - Cumplimiento de las guías de práctica clínica.

Características de los Pacientes

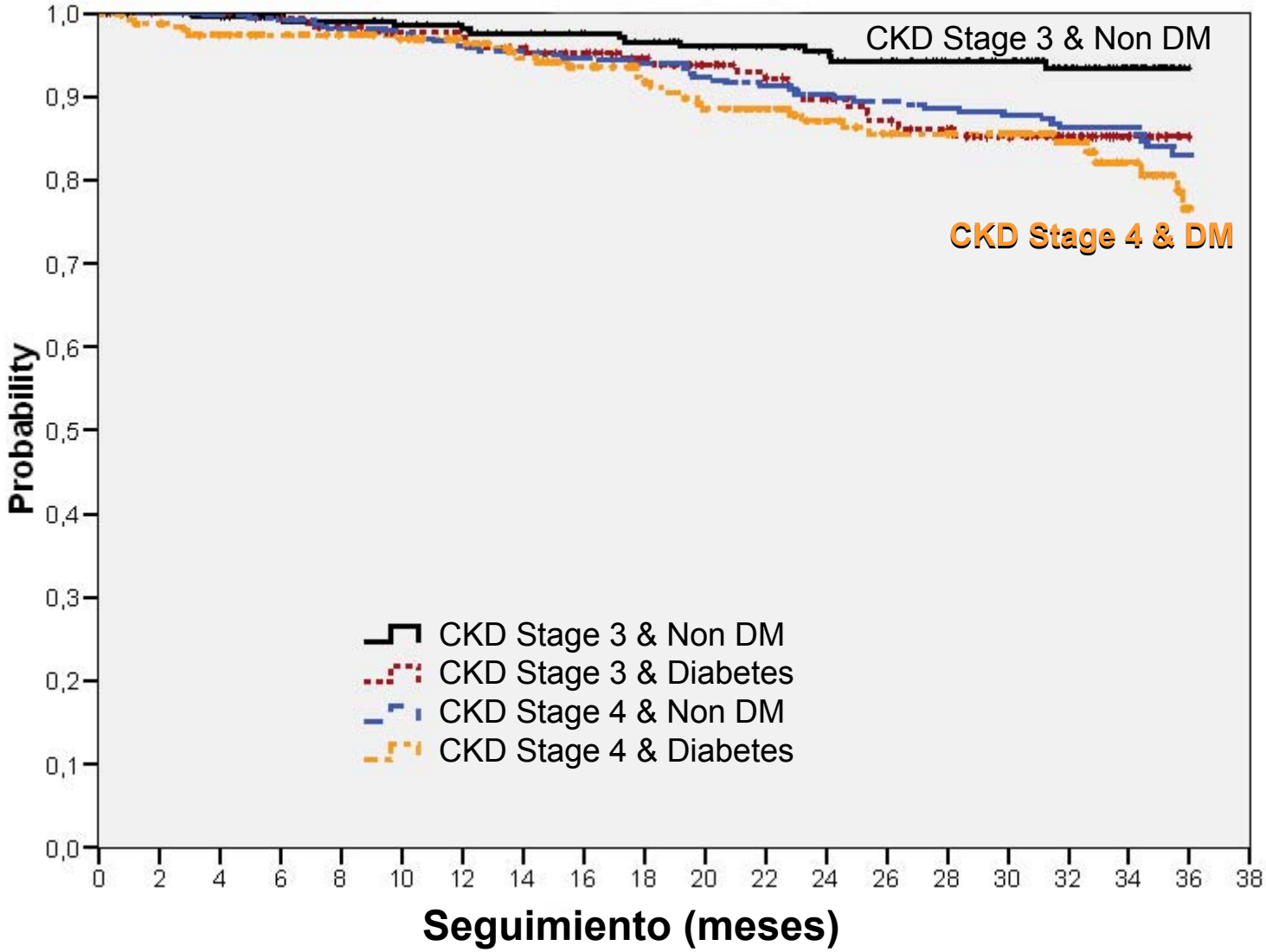
N=1129	n (%)
Gender	
- Male	714 (63,8 %)
- Female	415 (36,2 %)
Age (years) (± DS)	67 ± 13
K-DOQI stage	
- Stage 3	434 (38,4 %)
- Stage 4	695 (61,6 %)
Ethiology	
- Glomerular	11,4 %
- Interstitial	10,8
- Vascular	28,0
- Poliqcystic k d	3,5
- Diabetes	26,1
- Unknown	14
- Other	5,7

Causas Hospitalización (3 años seg.)

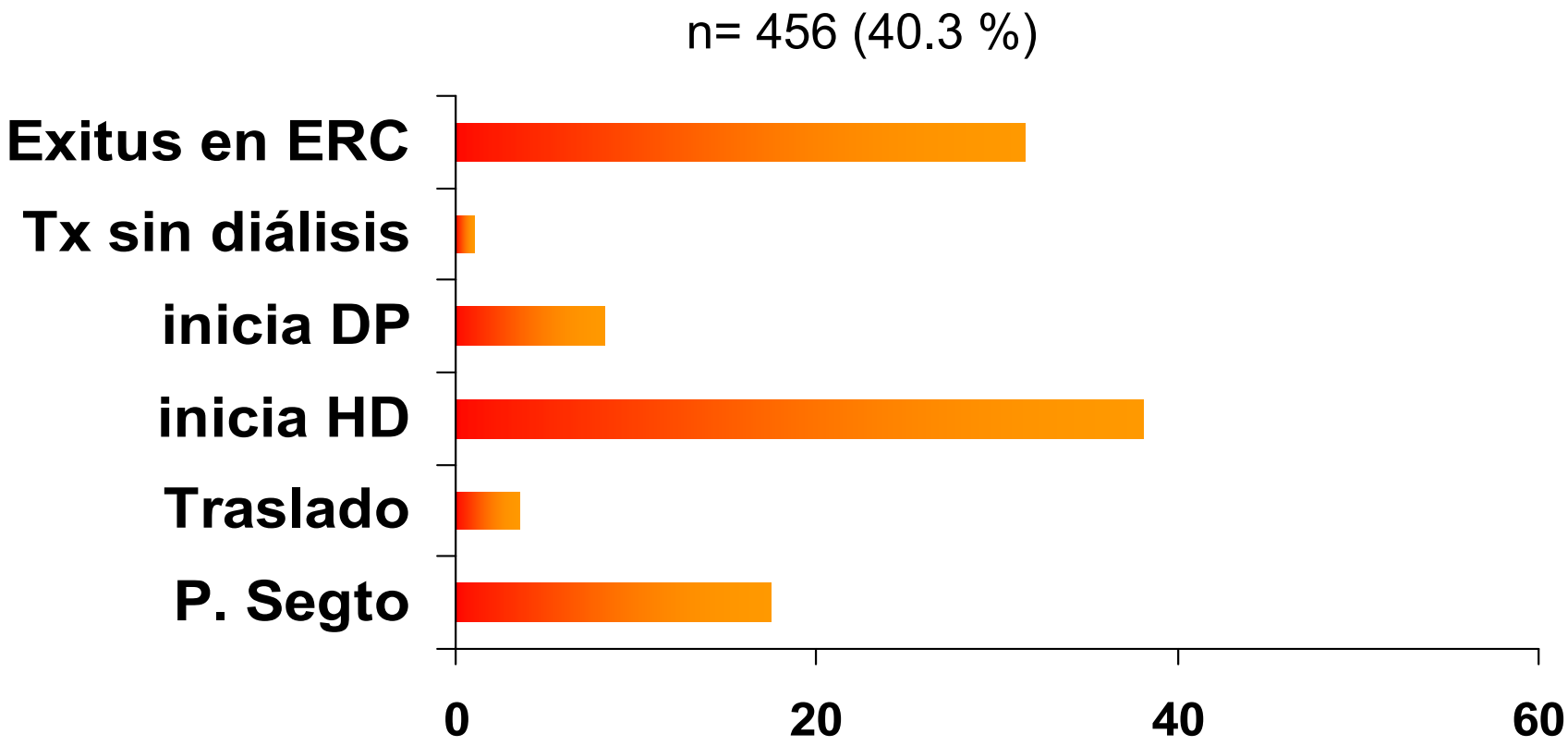
		%	N= 451
Cardiovascular (155)		34 %	
	Congestive heart failure		78
	Angina		25
	Acute myocardial infarction		15
	Other cardiovascular		31
	Coronary revascularization		6
Transient ischaemic attack		3 %	12
Cerebrovascular disease (stroke)		3 %	12
Peripheral vascular disease (amputation included)		6 %	25
Infectious		15 %	65
Neoplasies		7 %	29
Surgery		4 %	20
Gastrointestinal / hepatic		11 %	49
Other		17 %	76

46 %

Supervivencia a los 3 años



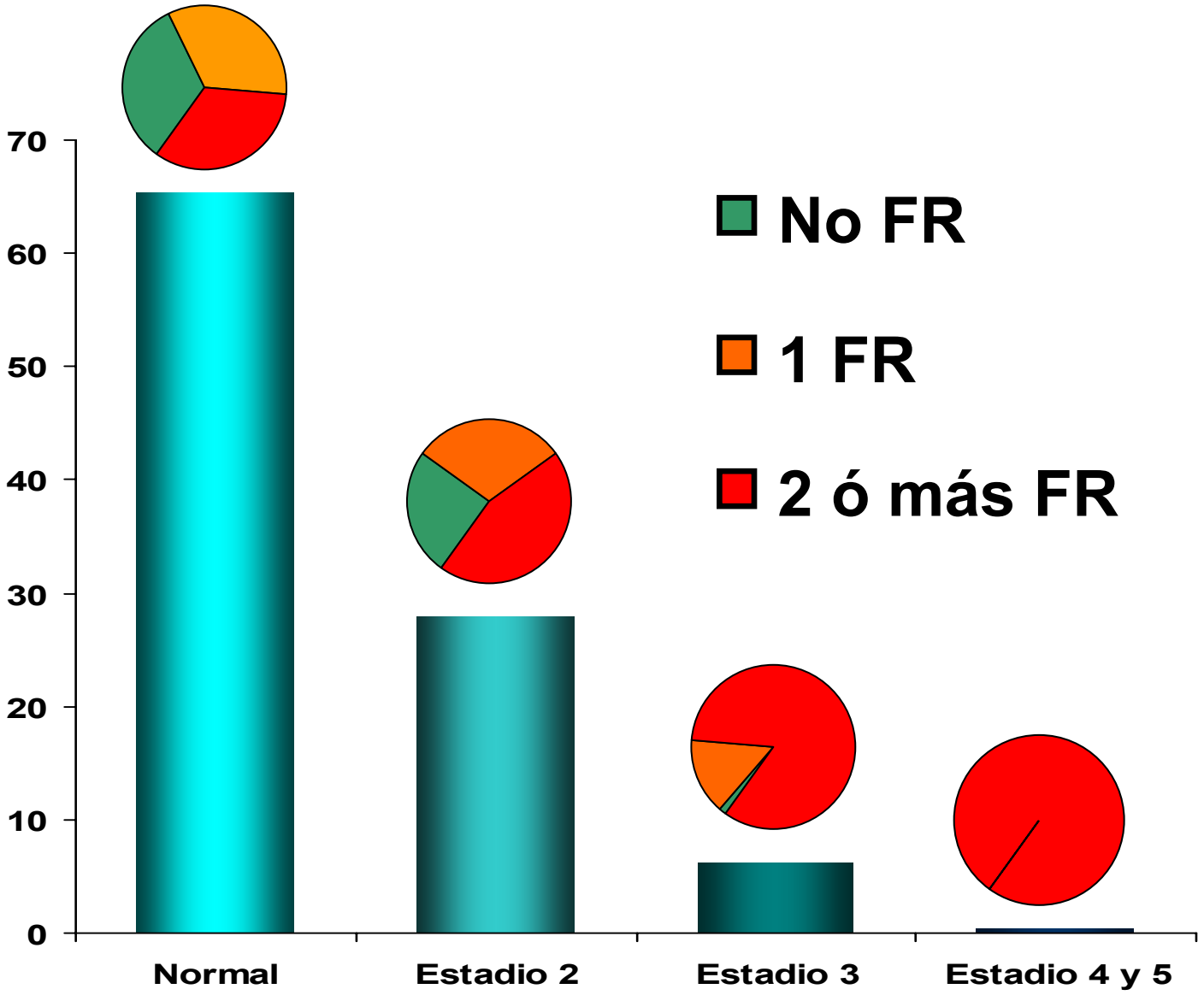
MERENA: Causas de finalización del estudio a los 36 meses (estadios 3-4)



La mortalidad cardiovascular de los pacientes con ERC es en gran parte prevenible con una intervención adecuada y precoz

Factores de Riesgo Cardiovascular y Función Renal

(NHANES III)



Factores de Riesgo y ERC

Cardiovascular Health Study Cohort (CHS) (Edad >65 años)

- 22% FGc <60 ml/min (1249 participantes)
- Son 3 años más viejos
- Mayor proporción de hombres
- Menor nivel educativo
- Mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular

- Niveles de TG ▲ y de HDLc▼
- Beben menos alcohol y son menos activos físicamente
- Mayor prevalencia de HVI
- PCR ▲, Fibrinógeno ▲ , IL-6 ▲, Factor VIIIc ▲, Lp(a) ▲
- Hemoglobina ▼

¿Quién de los aquí presentes apostaría por este equipo?

En 8,6 años la mortalidad cardiovascular fue de 32 / 1000 personas año

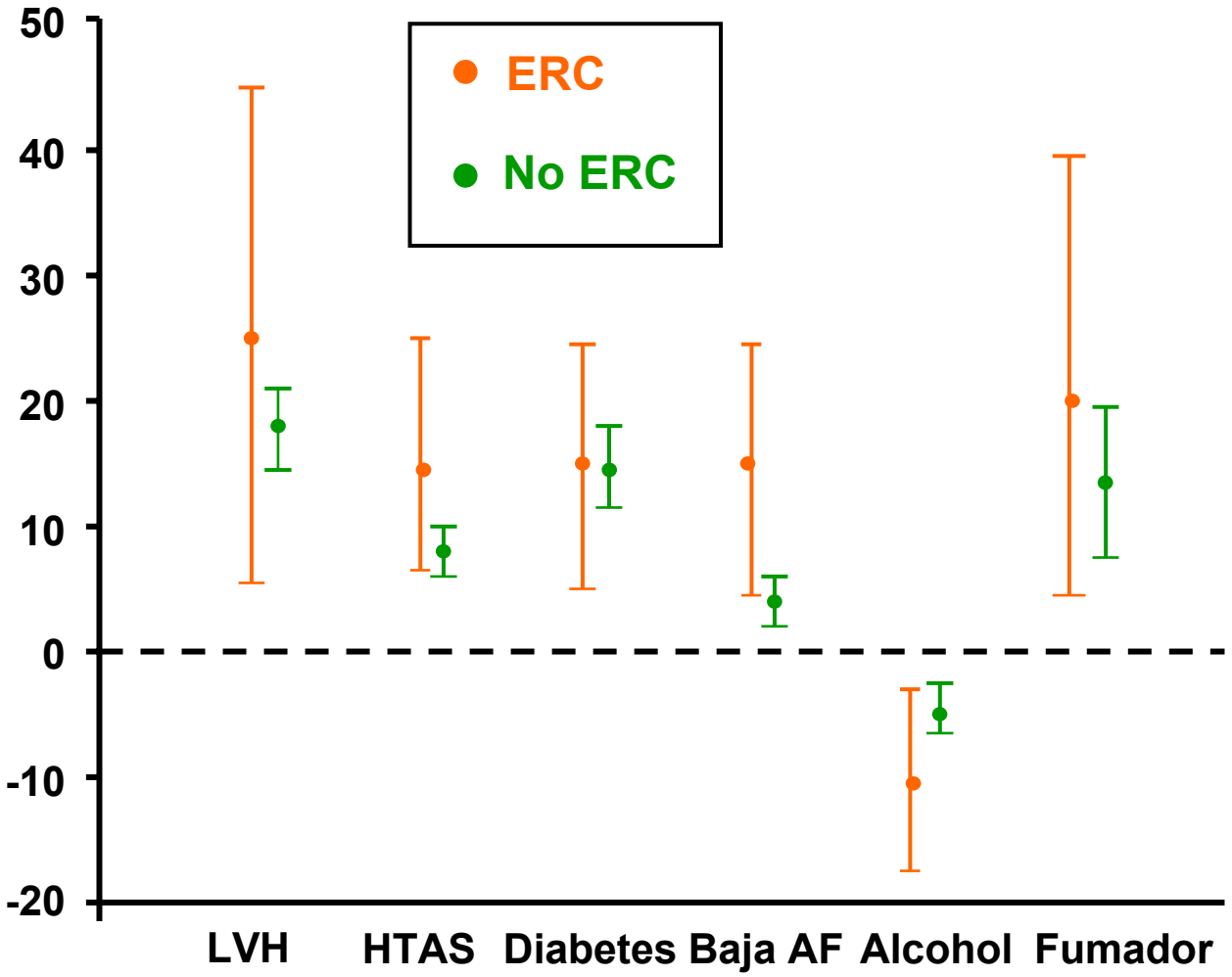
16 /1000 en la población sin ERC

AHA: Factores de Riesgo Vascular en Pacientes con ERC

Factores de Riesgo CV en ERC	
Factores de Riesgo Tradicionales	**Factores de Riesgo Emergentes**
▪Incremento edad ▪Sexo ▪Hipertensión ▪Elevación LDL ▪Descenso HDL ▪Diabetes ▪Tabaco ▪Inactividad Física ▪Menopausia ▪Historia familiar de ECV ▪HVI	•Albuminuria •Homocisteina •Lipoprotein (a) •Anemia •Alteración metabolismo Calcio/fósforo •Sobrecarga volúmen extracelular •Alteraciones hidro-electrolíticas •Estrés oxidativo •Inflamación (PCR) •Malnutrición •Factores Trombogénicos •Alteración balance o. nítrico/endotelina

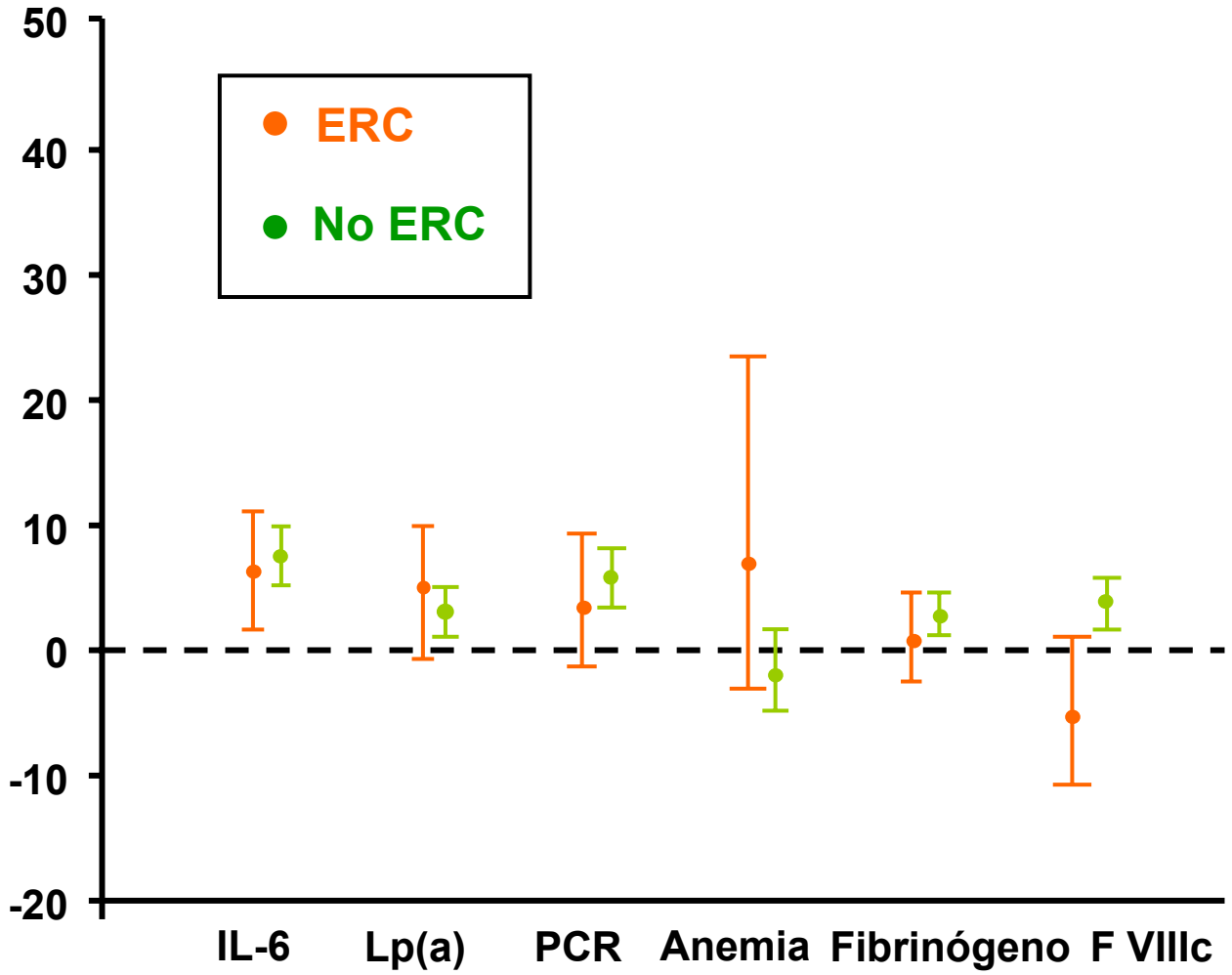
Sharnak, Circulation 2003; 108; 2154-2169

Riesgo Absoluto Asociado con Factores de Riesgo Tradicionales en Pacientes con ERC



Shilipak M, JAMA 2005

Riesgo Absoluto Asociado con Factores de Riesgo No-Tradicionales

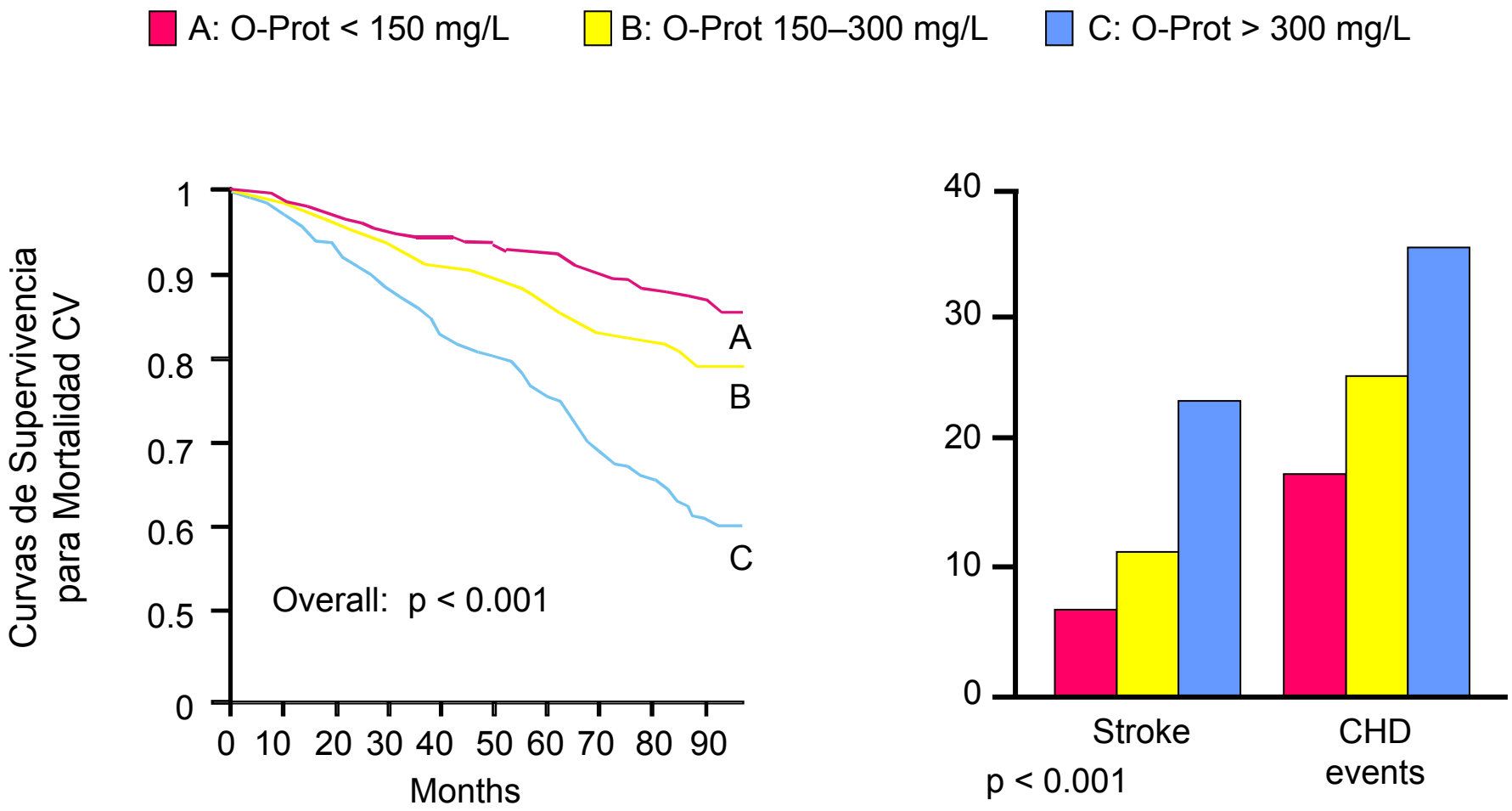


AHA: Factores de Riesgo Vascular en Pacientes con ERC

Factores de Riesgo CV en ERC	
Factores de Riesgo Tradicionales	**Factores de Riesgo Emergentes**
▪Incremento edad ▪Sexo ▪Hipertensión ▪Elevación LDL ▪Descenso HDL ▪Diabetes ▪Tabaco ▪Inactividad Física ▪Menopausia ▪Historia familiar de ECV ▪HVI	•Albuminuria •Homocisteina •Lipoprotein (a) •Anemia •Alteración metabolismo Calcio/fósforo •Sobrecarga volúmen extracelular •Alteraciones hidro-electrolíticas •Estrés oxidativo •Inflamación (PCR) •Malnutrición •Factores Trombogénicos •Alteración balance o. nítrico/endotelina

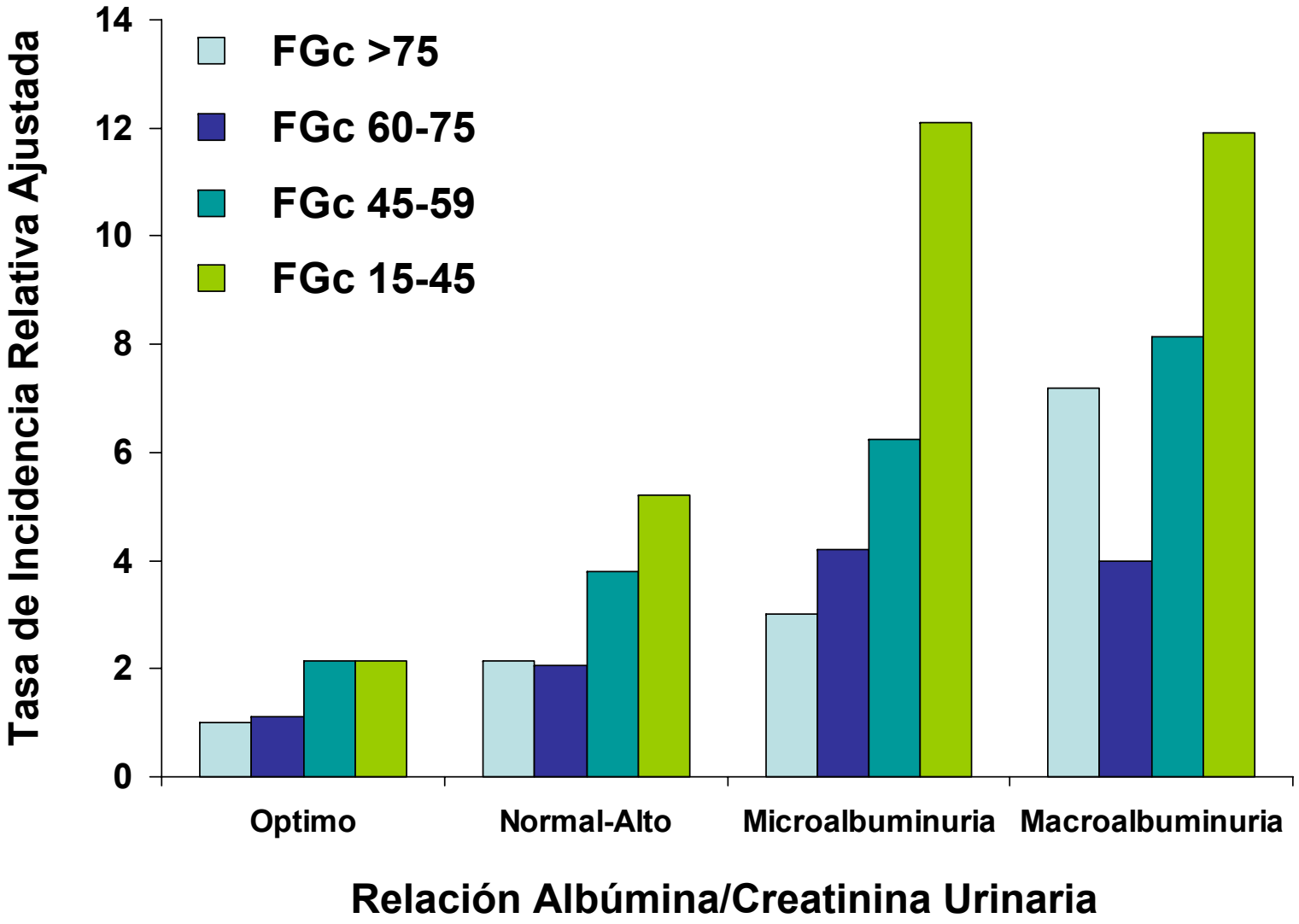
Sharnak, Circulation 2003; 108; 2154-2169

La proteinuria precice ACV y Eventos de Cardiopatía Isquémica en Diabetes Tipo 2



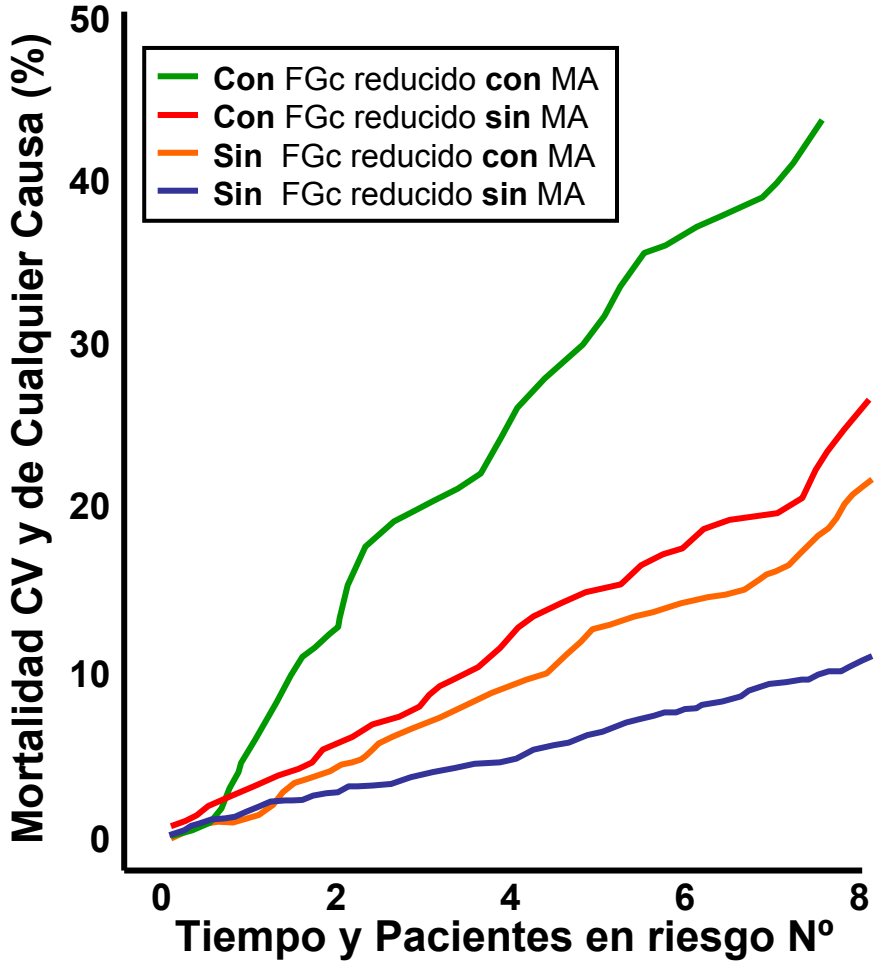
U-Prot = Urinary protein concentration.

Riesgo de Mortalidad Cardiovascular por Rangos de FGc y Relación Alb/Cr Urinaria



Microalbuminuria y Reducción FR

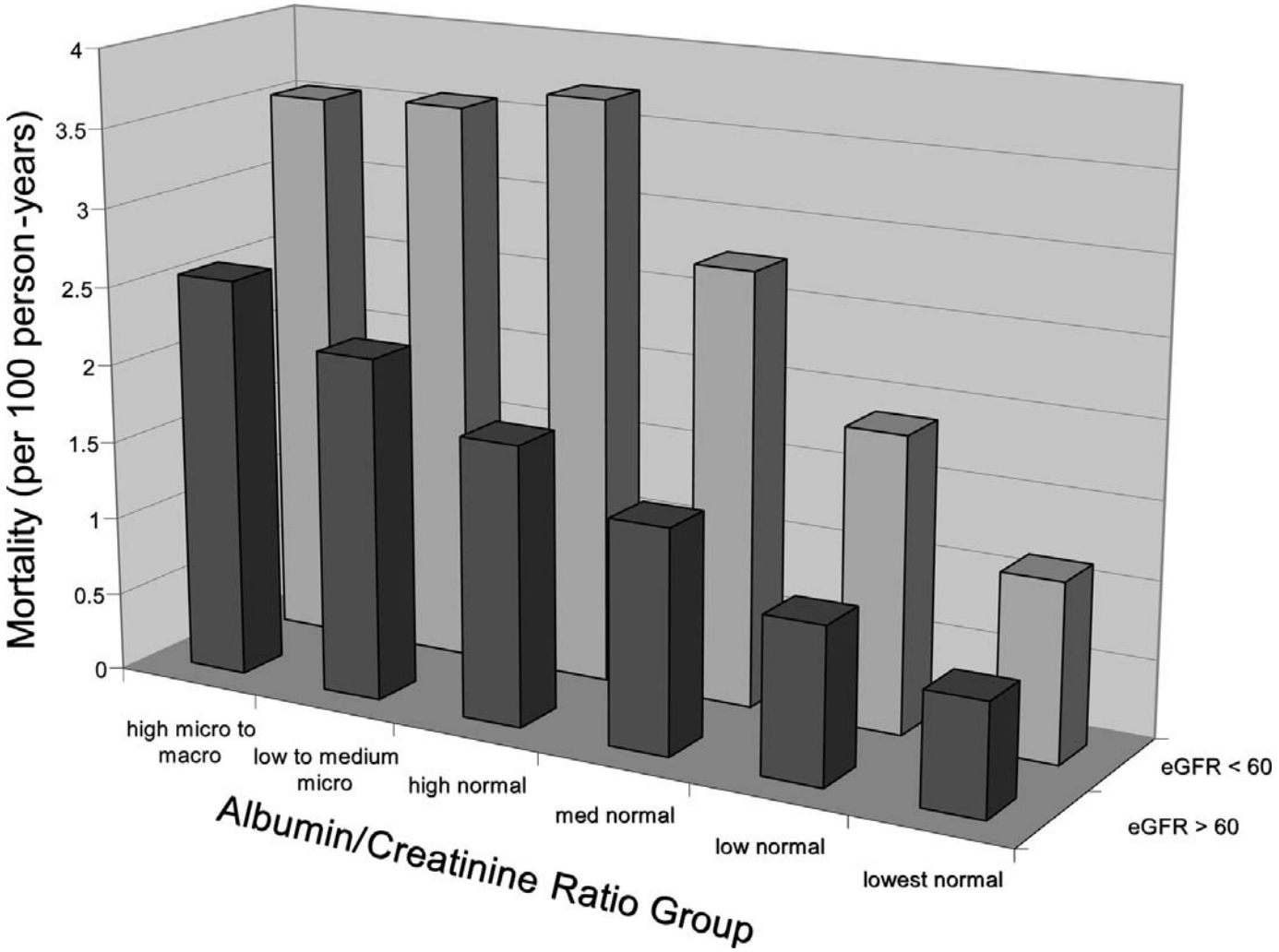
The Framingham Offspring Study (2966 participants)



Con reducido FGc con MA	83	69	59	50
Con reducido FGc sin MA	212	198	181	140
Sin reducido FGc con MA	279	266	250	237
Sin reducido FGc sin MA	2392	2322	2261	2195

Foster MC, Arch Intern Med. 2007

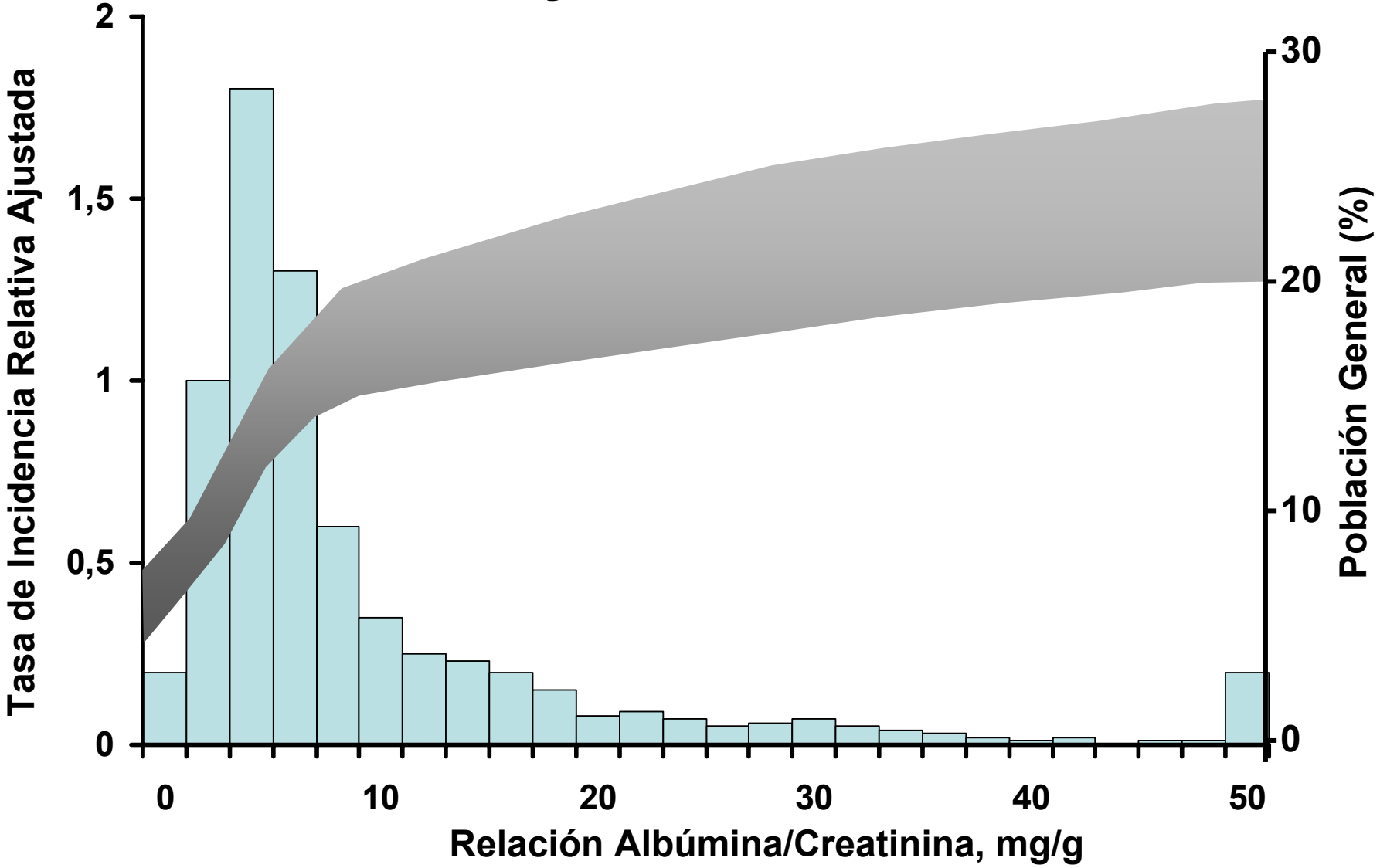
Influencia de la Albuminuria sobre el Riesgo CV Pacientes con Enfermedad Coronaria Estable



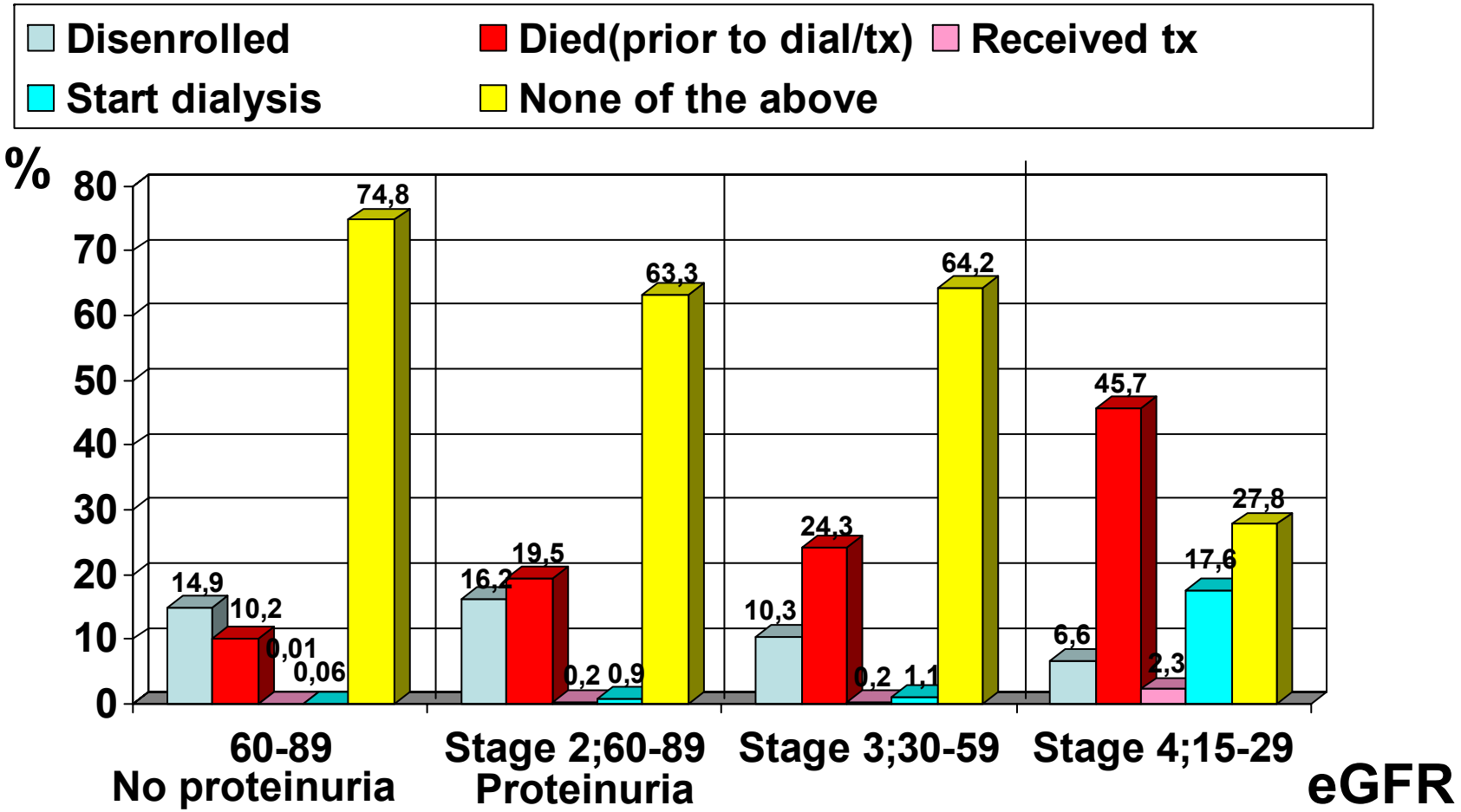
Tasa de Incidencia para mortalidad de cualquier causa para relación A/C y FGe superior/inferior a 60 mL/min/ 1.73 m^2

Solomon, S. D. et al. Circulation 2007;116:2687-2693

Relación de Incidencia Ajustada de Mortalidad Cardiovascular y Relación Alb/Cr Urinaria



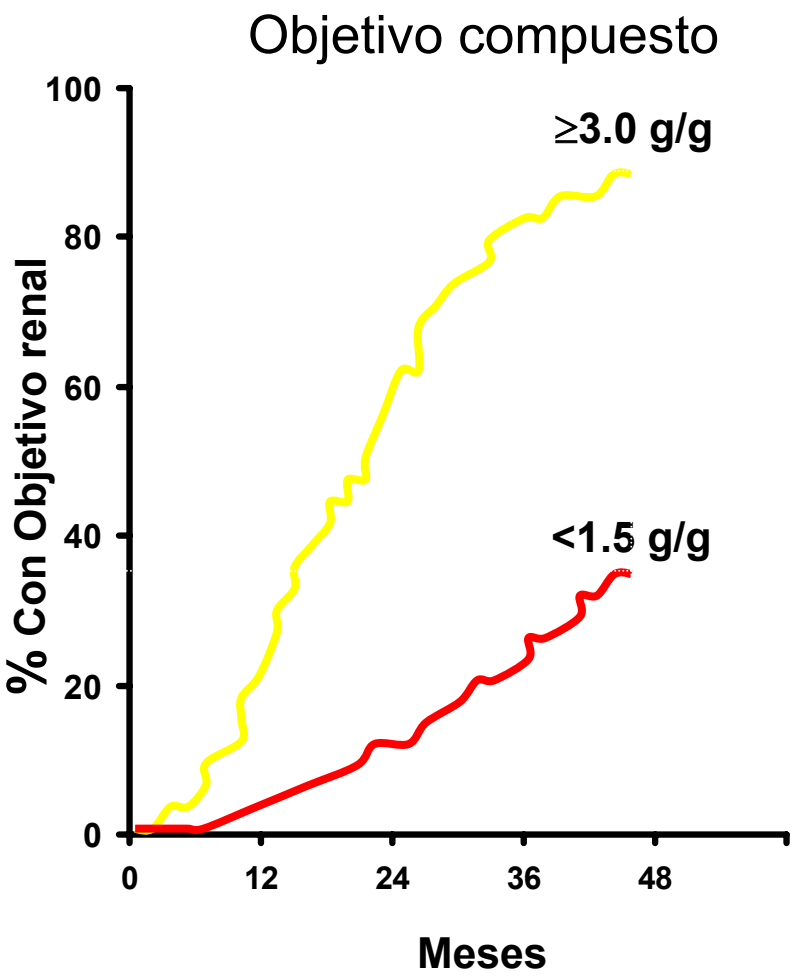
End points after 5 years of evolution of 27998 CKD patients (Kaiser-Permanente)

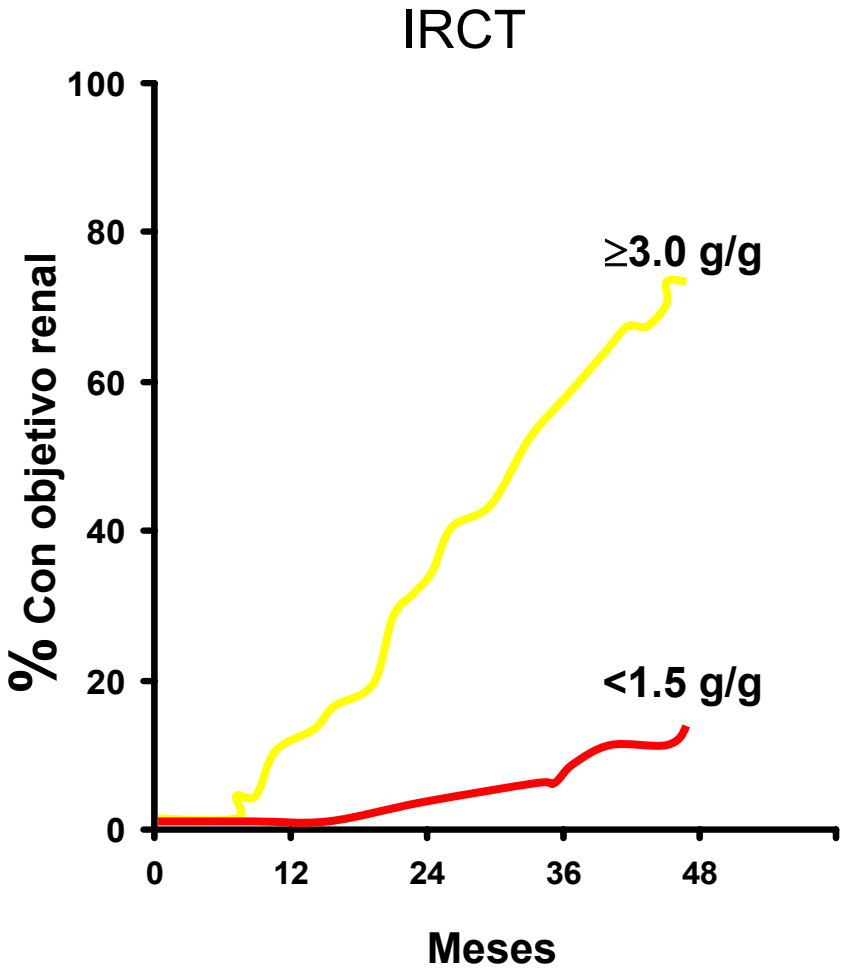


Keith et al, Arch Int Med 2004,164:659-664.

La albuminuria basal como determinante de la aparición de eventos renales en Diabetes tipo 2

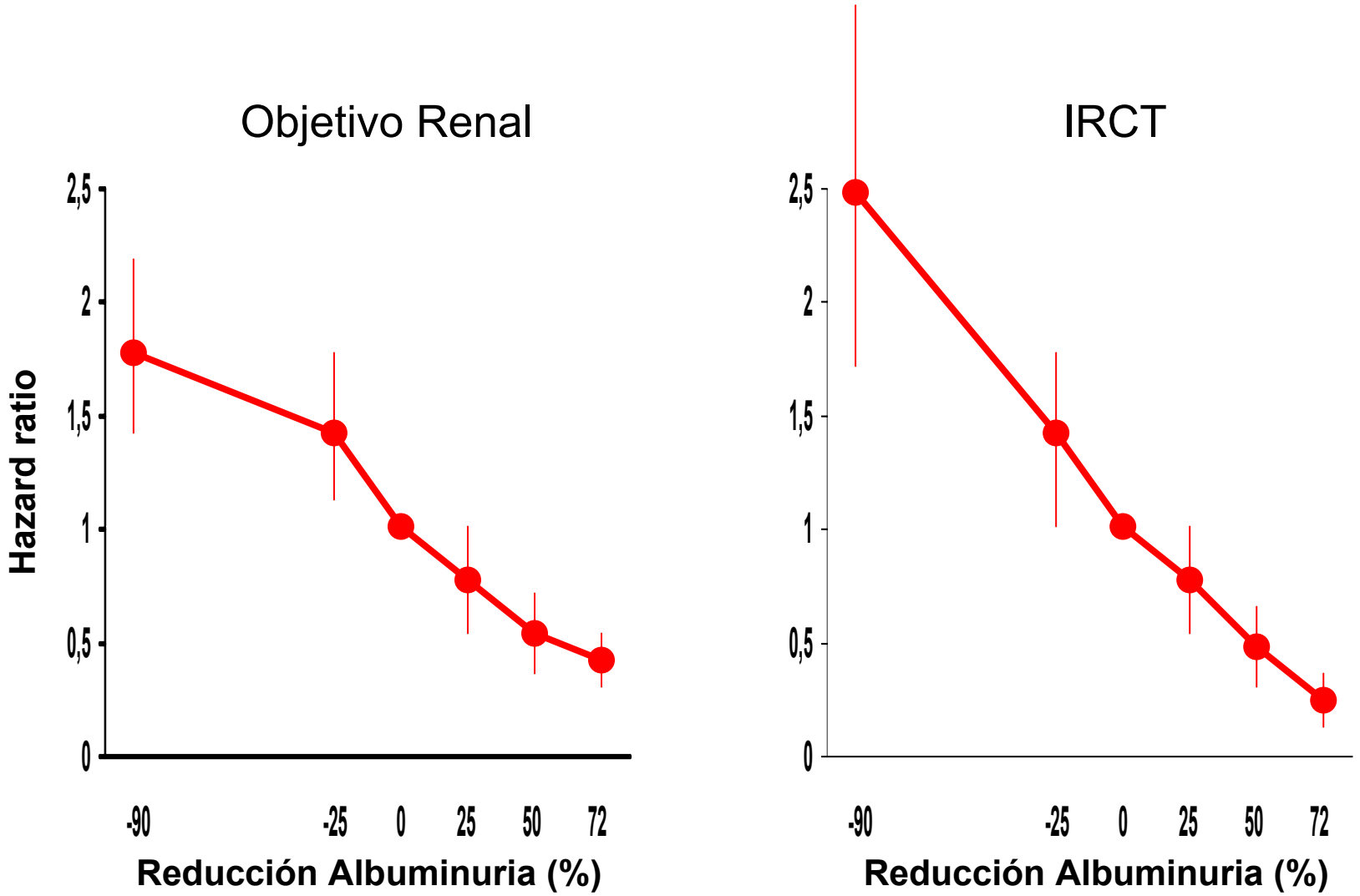
RENAAL





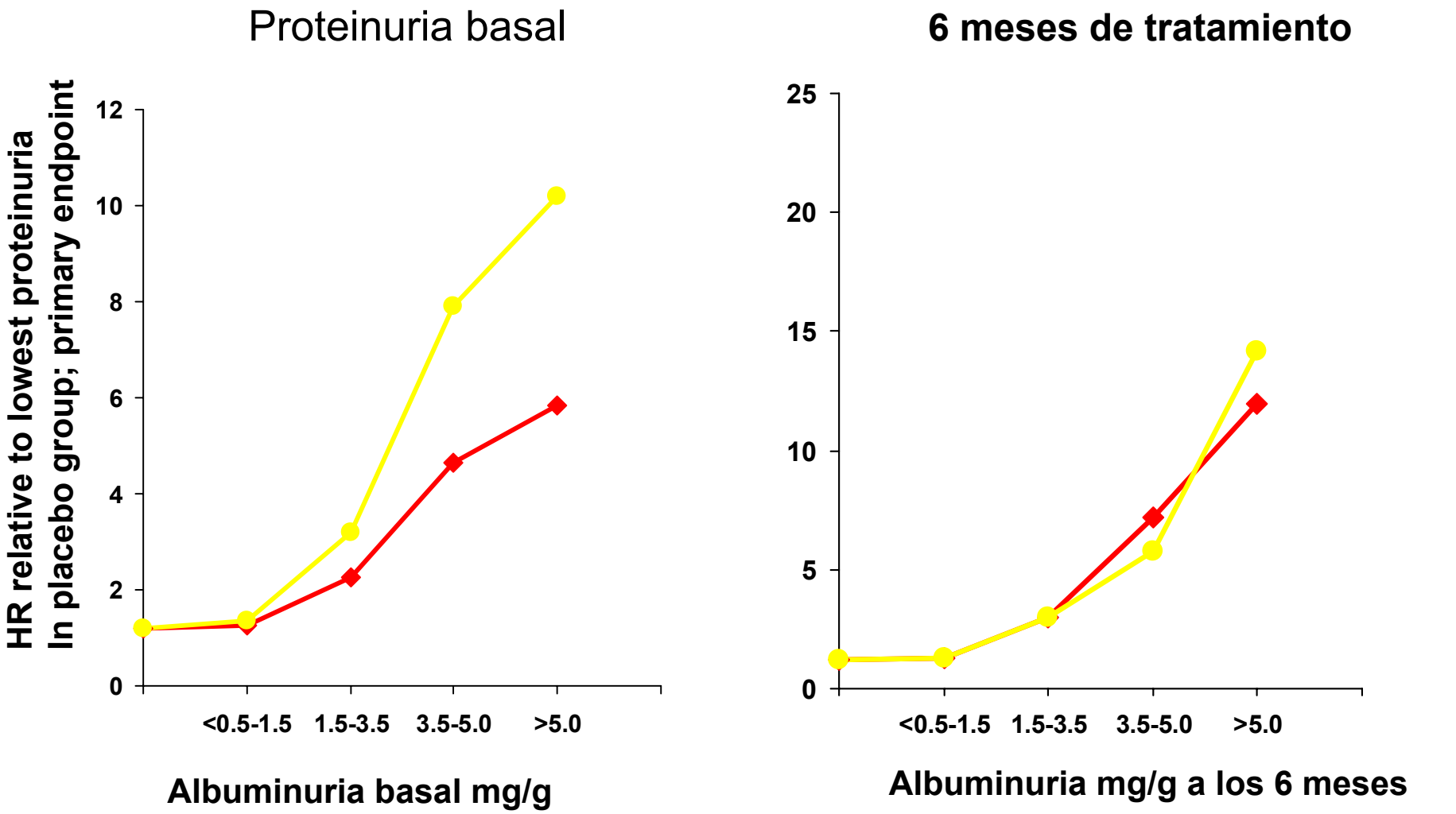
De Zeeuw et al; Kidney Int 2004

RENAAL; Respuesta antiproteinurica Initial y Riesgo Renal



De Zeeuw. Kidney Int 2004

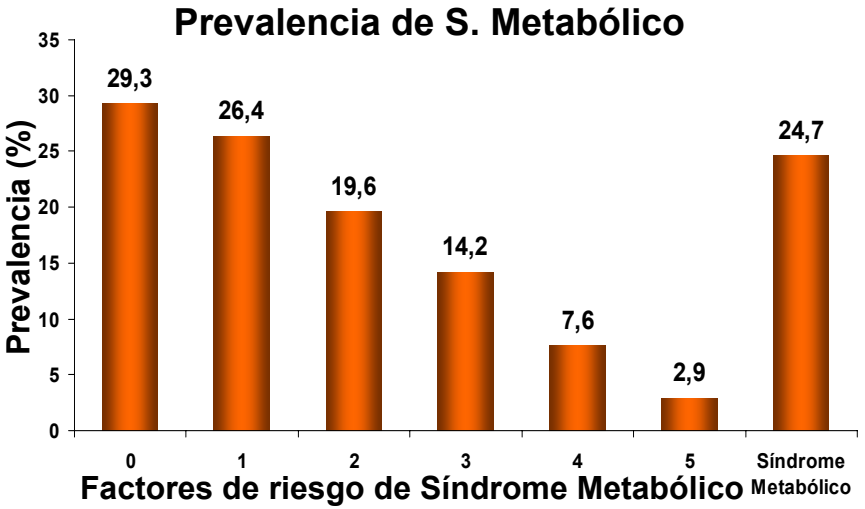
Los pacientes con proteinuria residual durante el tratamiento con Losartan tiene un riesgo renal similar a los pacientes con placebo (RENAAL)

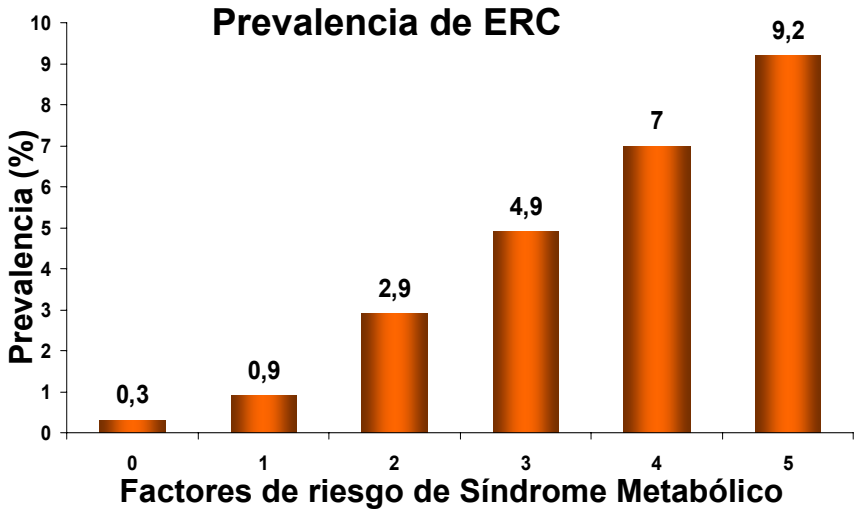


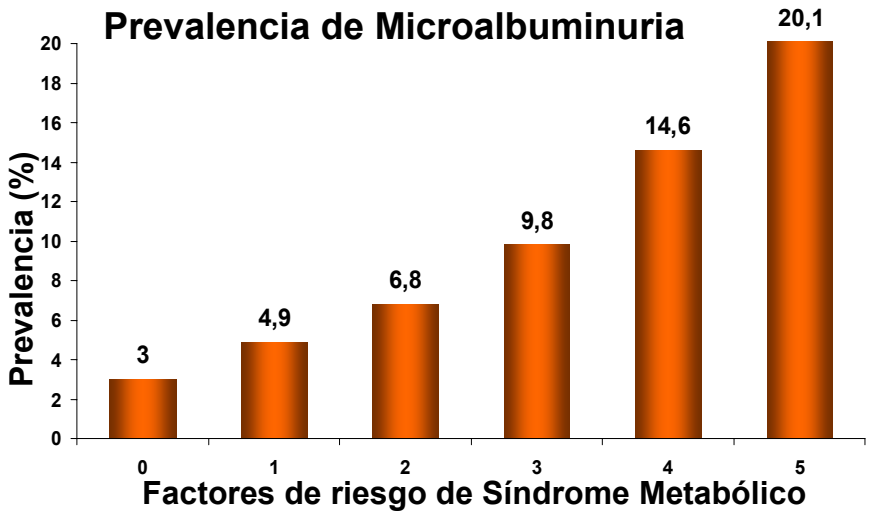
De Zeeuw. Kidney Int 2004

Síndrome Metabólico, ERC y µ-albuminuria

NHANES III







Chen J, Ann Intern Med 2004

Componentes SM	Odds Ratio µ-Albuminuria	Odds Ratio ERC
0 - 1	—	—
3	1,62	3,38
4	2,45	4,23
5	3,19	5.85
Síndrome Metabólico	1,89	2,6

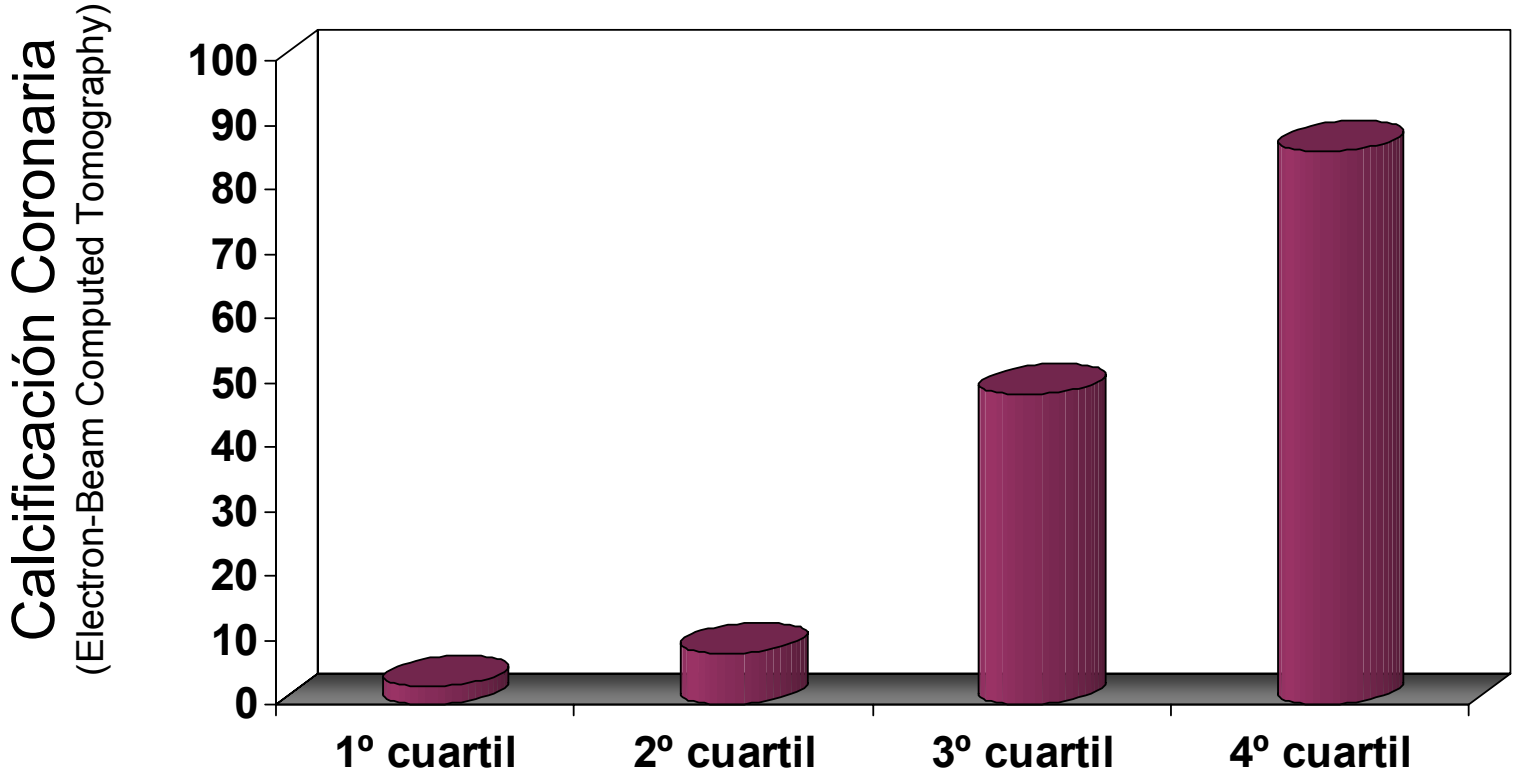
ERC como un Equivalente de Riesgo a Enfermedad Coronaria

- La presencia de ERC en estadios 3b y 4 es un equivalente coronario de riesgo vascular

- La presencia de proteinuria (desde cualquier nivel), incrementa de forma sinérgica el riesgo vascular

- Esta evidencia apoya la dicisión de la National Kidney Fundation y al American College of Cardiology/ American Heart Association al recomendar que la ERC sea considerada un factor de riesgo equivalente a Enfermedad Coronaria

La Función Renal se asocia inversamente con Calcificación Coronaria en Hombres y mujeres sin ECV (FHS)



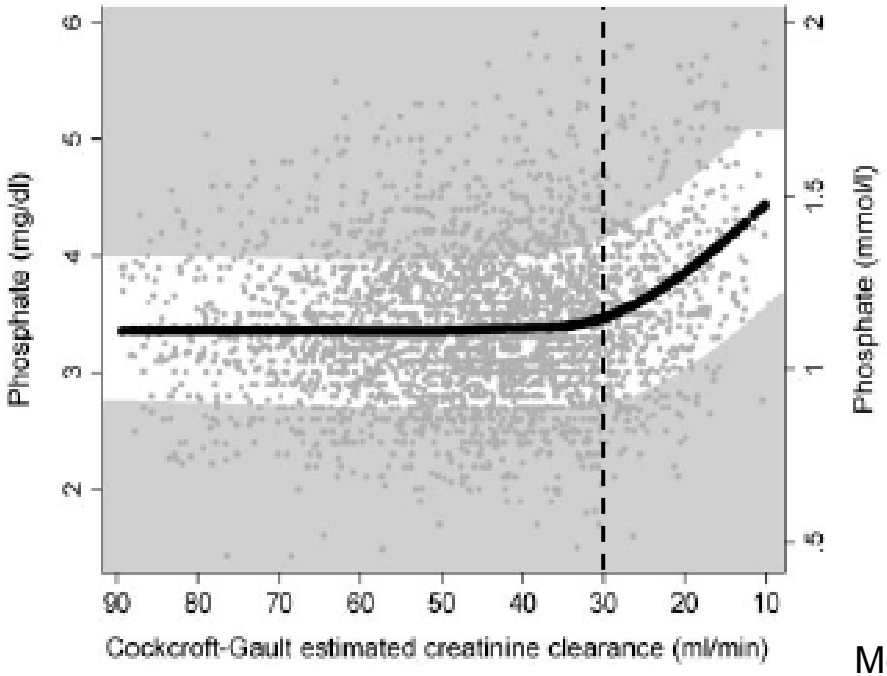
N= 319 ; media Edad 60 años; media FG 86±23 ml/min/1.73m^2; 10% FG< 60 ml/min

Kidney Int. 2004 Nov;66(5):2017-21.

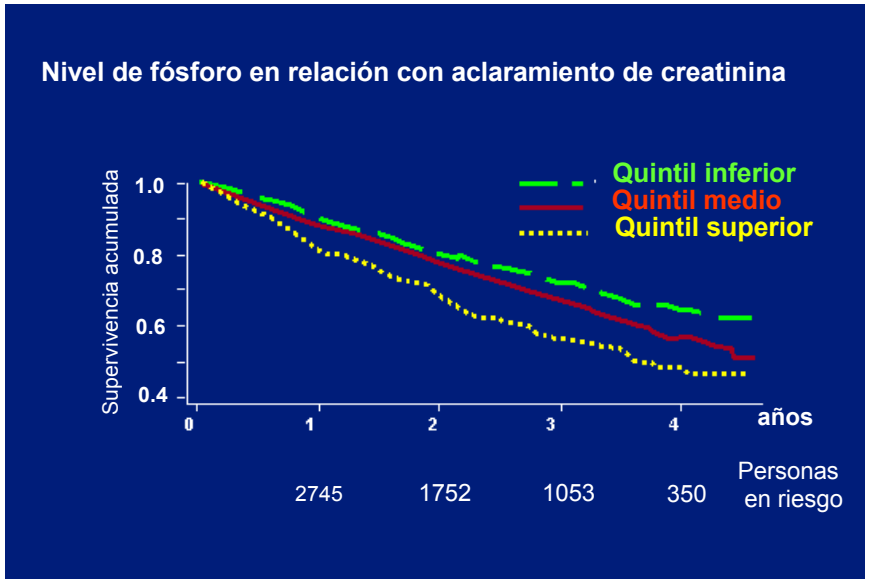
ENFERMEDAD OSEA EN ERC ESTADIOS 3-4

A partir de 30 ml/min se produce elevación de la cifra de fosforemia.

Nivel de fósforo según aclaramiento de creatinina



Mortalidad según nivel de fósforo

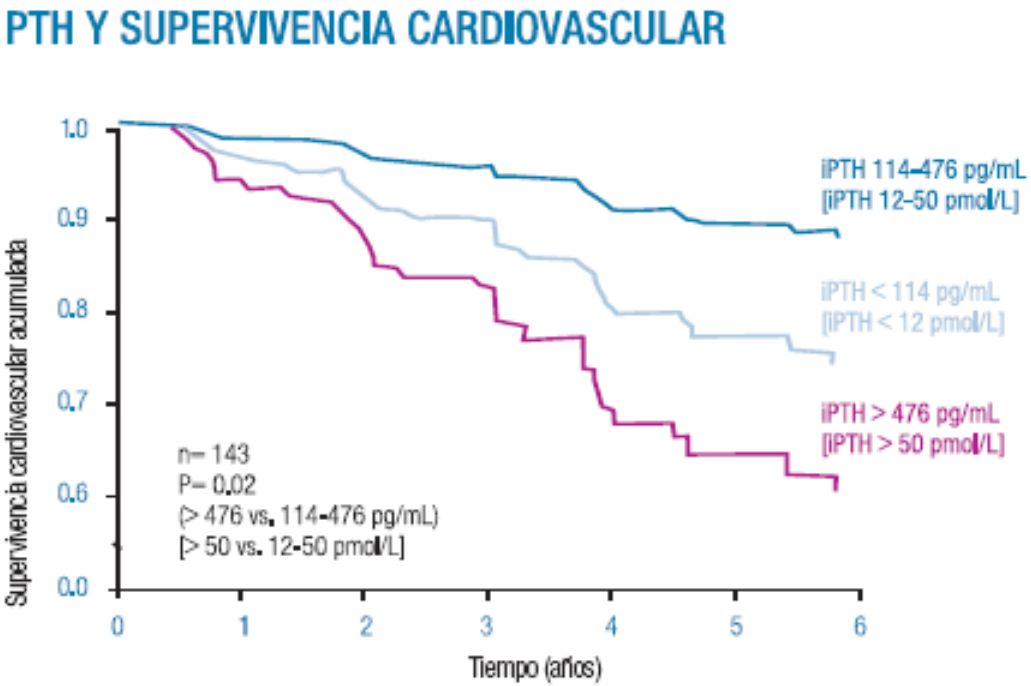


Mortalidad se relaciona directamente con el nivel de fósforo.

Kestenbaum B et al. J Am Soc Nephrol 16: 520-528

Efectos cardiovasculares de la PTH

- ↑ crónico de la PA.
- ↑ calcio intracelular (cardiomiocitos)
- HVI y fibrosis intersticial
- Ateromatosis:
  - ↑ Resistencia a insulina
  - ↑ Calcio intracelular en cels musculares lisas



Marco MP et al. Kidney Int 2003; 63 (suppl 85): S 111-4

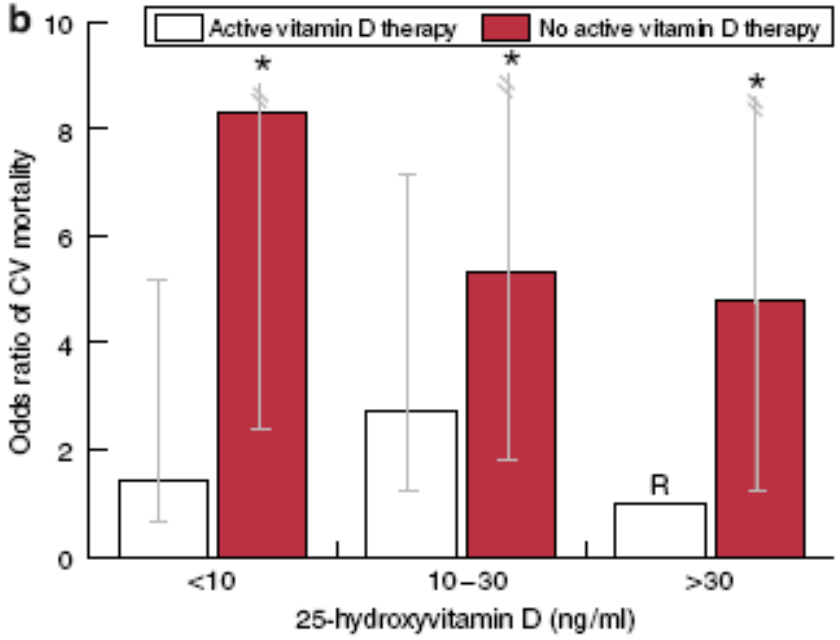
Efectos cardiovasculares de la vitamina D

- Pared vascular (efecto antiproliferativo):
  - Las células endoteliales y del musculo liso vascular poseen receptores para la vit D.
  - Vit D: papel protector en ateromatosis (modula las metaloproteinasas).
- Supresión de la renina (bloqueo SRAA).
- Inhibición de la inflamación (papel en AE).

Levin A , Li YC. Kidney Int 2005; 68: 1973-81

Niveles de Vitamina D y mortalidad precoz en pacientes incidentes en HD

- Los niveles ↓ de vit D se asociaron a mayor mortalidad.
- > riesgo de mortalidad en pacientes con déficit de calcidiol y que no recibían vit D.



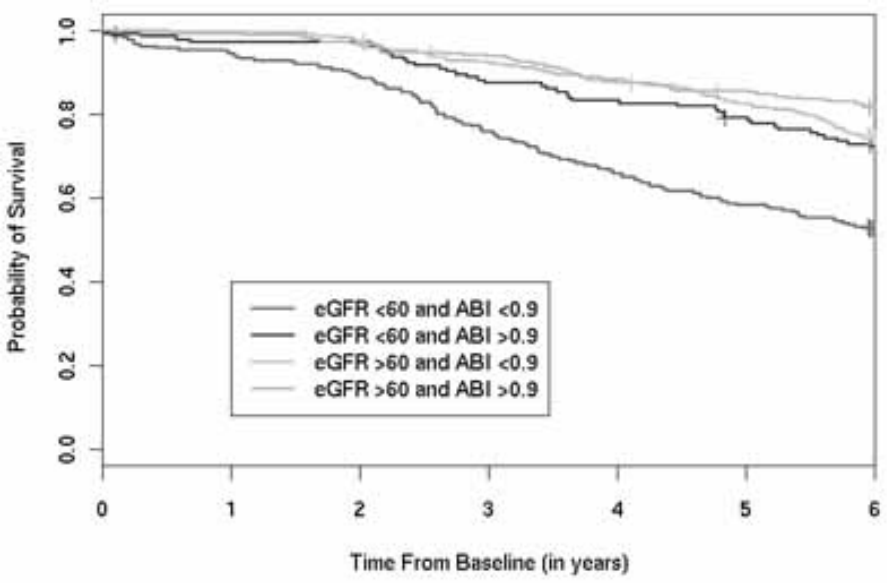
Wolf M, Kidney Int 2007

Rigidez-calcificación: Detección precoz

- Velocidad onda de pulso e Indice tobillo-brazo. Asbtracts ASN 2006

- La velocidad de la onda de pulso (VOP) (≅rigidez arterial) fue mayor en los pacientes con ERC ya en estadios iniciales, que en pacientes sin ERC. **[TH-PO408] Chronic Kidney Disease Is an Independent Predictor of Increased Arterial Stiffness: The Dallas Heart Study.** ***Hedayati S y cols.***

- En estudio Okinawa:
  - la VOP se asoció a: ↑edad, ↓ FG, DM, varón, ↑TA sistolica, ↑proteinuria.
  - Rigidez arterial= ↑ en ERC independientemente de otros factores.
  - Es un factor de riesgo CV. *(Ohya Y y cols. AJKD 2006; 47: 790-797).*

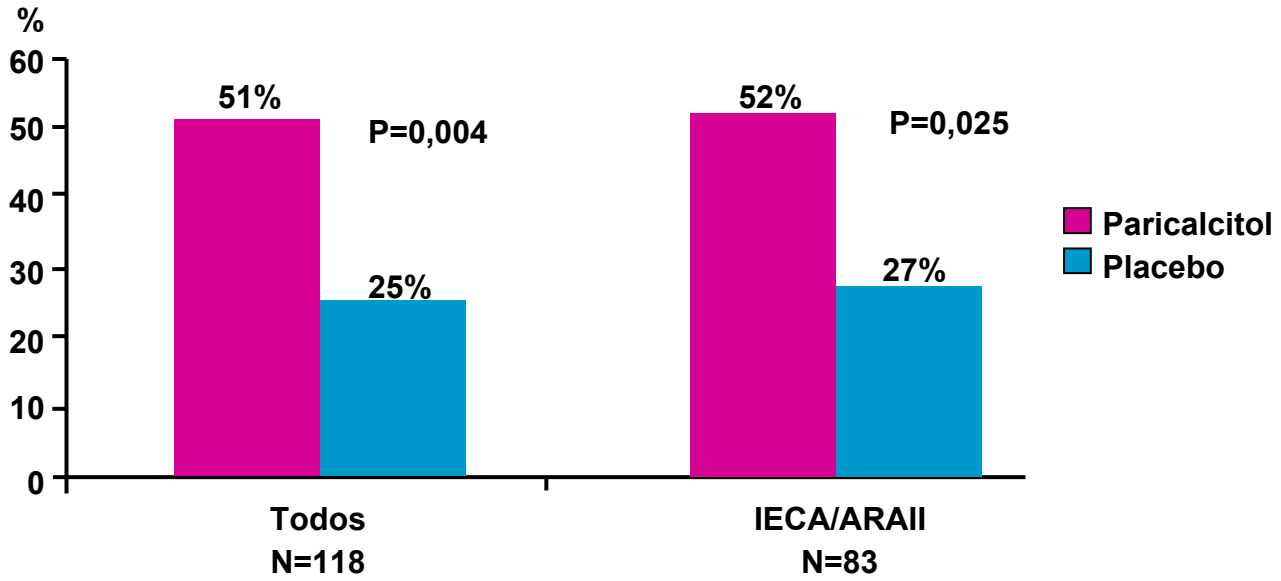


- La combinación de FG reducido < 60 + indice tobillo-brazo < 0.9 predice alto riesgo de mortalidad entre 0-4 años (mas que cada uno independiente).
- Se recomienda su determinación basal en los pacientes con ERC para la detección de vasculopatíaperiférica. Liew y cols ASN.

•***Hedayati S y cols.,*** *Ohya Y y cols. AJKD 2006; 47: 790-797.* Liew y cols ASN.

Paricalcitol oral en pacientes con proteinuria basal

% PACIENTES CON REDUCCIÓN DE LA PROTEINURIA (medida mediante dipstick)



CONCLUSIONES:

La proporción de pacientes con reducción de la proteinuria detectada mediante tira reactiva fué significativamente mayor en los pacientes tratados con paricalcitol que en los que recibieron placebo

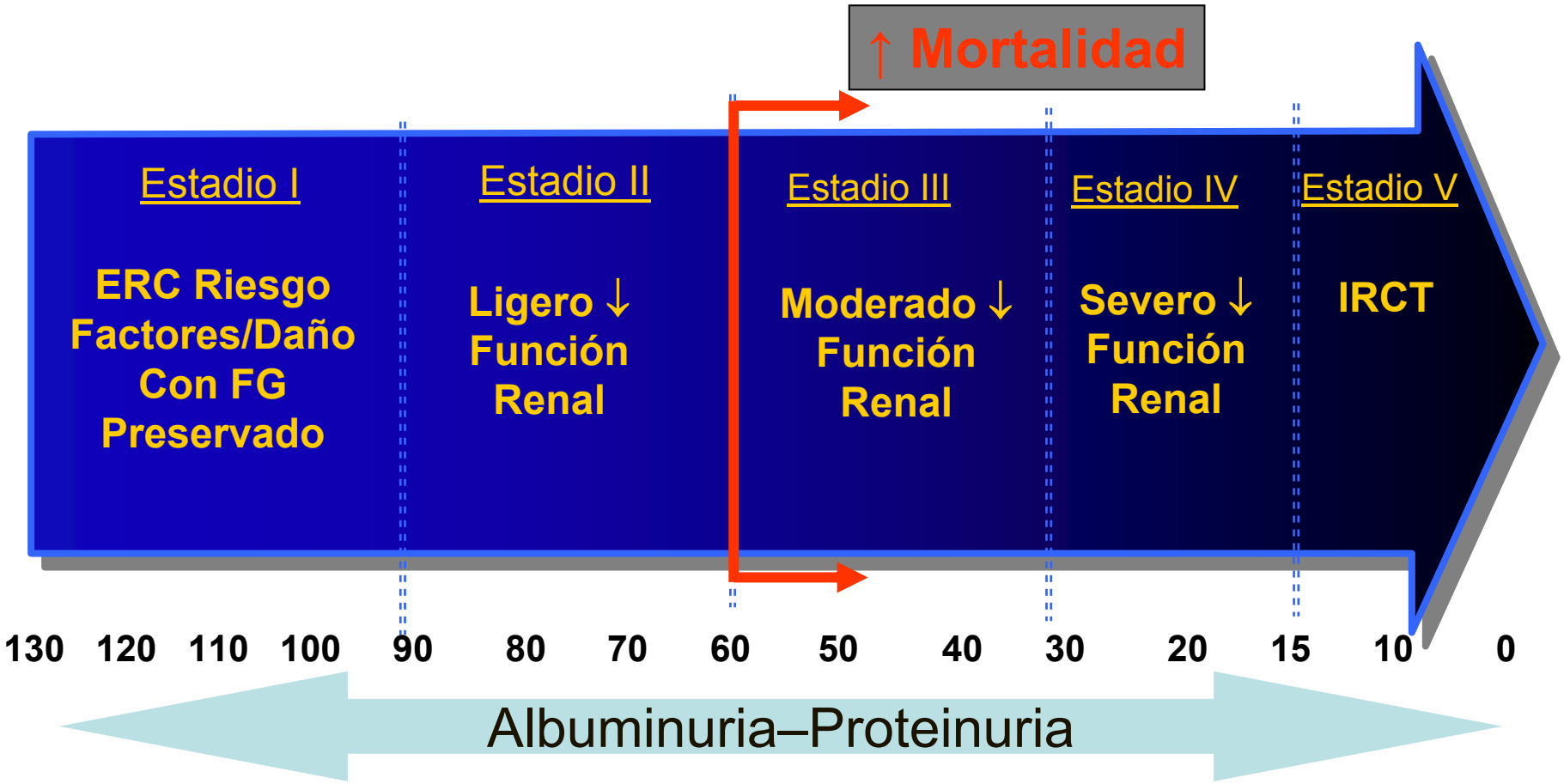
Estos resultados fueron independientes del bloqueo del SRAA por parte de los IECA/ARA II

Es 4 veces mayor la probabilidad de reducción de la proteinuria en pacientes tratados con paricalcitol que con placebo

Agarwall. Kidney Int. 2005 Dec; 68(6): 2823-2828.

Conclusiones

Filtrado Glomerular (mL/min/1.73m^2)



“Enfermedad Renal Crónica” (ERC)

Determinación del cociente Albúmina / Creatinina

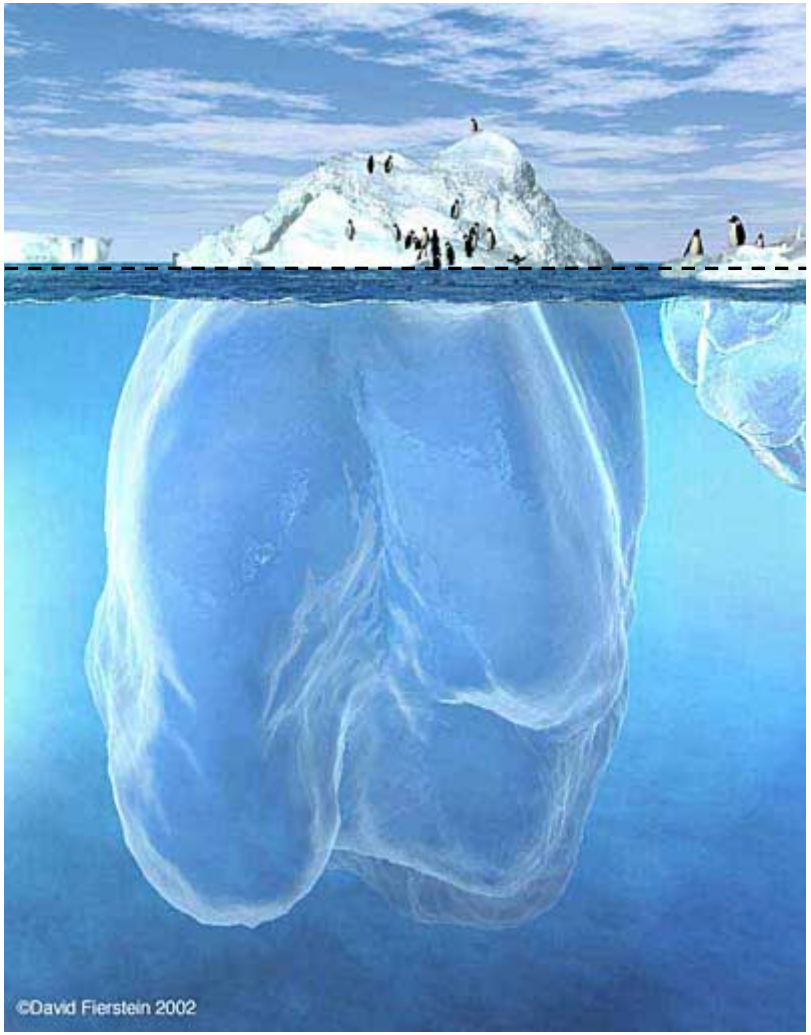
- Demostrada mejor reproducibilidad que con orina de 24 horas
- Evita engorros a los pacientes en la recogida de la orina
- Ahorra riesgos de manipulación y envases

LO QUE SABEMOS LOS NEFRÓLOGOS DESDE HACE POCOS AÑOS



ENFERMEDAD RENAL ESTADIO 5

LO QUE SABEMOS LOS NEFRÓLOGOS DESDE HACE POCOS AÑOS



60 años
HTA
DM
ECV
Ant Enf Renal

ENFERMEDAD RENAL ESTADIOS 1-4

MDRD-4

MDRD-7

Cockcroft

