

Editorial**Día Mundial del Riñón 2011: Proteja sus Riñones, Salve su Corazón.**

William G Couser, MD; Miguel C Riella, MD

1. Introducción a Día Mundial del Riñón 2011

Marzo 10, 2011¹ marcará la celebración del 6th Día Mundial del Riñón (WKD), un evento anual conjuntamente patrocinado por la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN) y la Federación Internacional de Fundaciones Renales (IFKF). Desde su inicio en 2006, WKD ha crecido dramáticamente hasta volverse el evento más ampliamente celebrado asociado con la enfermedad renal en el mundo, y el más exitoso esfuerzo para aumentar el alerta tanto entre el público general como en los funcionarios de salud de los gobiernos sobre los peligros que implica padecer enfermedad renal, especialmente la enfermedad renal crónica (CKD).

En 2011, WKD llamará la atención sobre el gran, frecuentemente no apreciado, rol que juega la disfunción renal en incrementar la enfermedad cardiovascular (ECV) en forma prematura, que es la causa más común de morbilidad y mortalidad en todo el mundo⁽¹⁾.

¿Centrar el foco sobre la detección temprana y la prevención de la enfermedad renal, puede realmente mejorar a largo plazo la salud cardiovascular? En esta editorial, nosotros esperamos poder transmitir el siguiente mensaje: que aumentar la atención sobre los riñones puede ciertamente mejorar a largo plazo los resultados, reduciendo tanto la enfermedad renal como la cardiovascular, y debería por lo tanto ser un componente central de cualquier estrategia de salud tendiente a reducir la enorme carga que significan las enfermedades crónicas no comunicables (ECNCs).

2. La Enfermedad Cardiovascular y el Riñón

La ECV es la más común de las ECNCs, que impactan la mortalidad global. Alrededor de un 30% de todas las muertes en todo el mundo y el 10% de vida sana perdida por enfermedad está contabilizado sólo por

la ECV⁽¹⁾. Aunque ha habido alguna declinación en la mortalidad por ECV en los países desarrollados, tal declinación no ha sido observada en la población de los países en vías de desarrollo, poblaciones minoritarias étnicas y socialmente en situación de desventaja, o en pacientes con simultánea ERC^(2,3).

La presencia de ERC significativamente incrementa el riesgo de sufrir un evento cardiovascular, en presencia tanto de diabetes como de hipertensión arterial^(4,5). Sin embargo, que la ERC es el único factor de riesgo para ECV, independiente de la diabetes, hipertensión o cualquier otro factor convencional de riesgo de ECV, es menos apreciado^(6,7). Esto es especialmente cierto cuando un aumento en la proteinuria, un objetivo principal en cualquier programa de detección de ERC, está presente⁽⁶⁻⁹⁾.

El incremento en 20-30 veces de ECV en pacientes con ERC terminal ha sido reconocido desde hace mucho tiempo, pero el incremento del riesgo de ECV asociado con grados menores de deterioro funcional renal se demostró definitivamente recién en el año 2004. Go y col. comunicaron una asociación independiente y creciente entre el grado de deterioro de la Tasa de Filtración Glomerular y el riesgo de muerte, eventos cardiovasculares y hospitalizaciones en un estudio basado en la comunidad sobre más de 1000000 de individuos⁽⁶⁾.

¿Este dramático incremento en el riesgo de ECV asociado con la ERC se debe realmente a esta última o es sólo el reflejo de la coexistencia de diabetes y/o de hipertensión arterial, presentes en la mayoría de estos pacientes? El efecto independiente de la ERC por sí misma ha sido actualmente bien documentado en muchos estudios⁽⁷⁾. El riesgo de muerte cardíaca está aumentado 46% en individuos con tasa de filtrado glomerular (TFG) entre 30 y 60 ml/min (Estadío III ERC) independientemente de los tradicionales facto-

1. En el caso de Argentina, Uruguay, Chile y Paraguay, el Día Mundial del Riñón 2011 se celebrará el segundo jueves del mes de mayo.

res de riesgo CV, incluyendo diabetes e hipertensión⁽¹⁰⁾. El aumento del riesgo para eventos CV y mortalidad en sujetos mayores de 55 años con ERC aislada es equivalente, o aún más alto, que el visto en pacientes con diabetes o con infarto de miocardio previo⁽¹¹⁾. Tanto población general^(6,12) como grupos con alto riesgo^(13,14) presentan un aumento del riesgo de ECV con la presencia de ERC. Este incremento del riesgo de ECV no se limita a las poblaciones añosas; en voluntarios con una edad promedio de 45 años, el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte de cualquier causa se duplica en aquellos con ERC⁽¹⁴⁾.

3. Proteinuria y Riesgo CV

Cuando se evalúa la importancia de recomendar detección de ERC simultáneamente con los factores de riesgo CV convencionales en individuos seleccionados, los datos que muestran que el riesgo de ECV correlaciona mejor con la presencia de proteinuria (albuminuria) que con la TFG sola son particularmente relevantes, dado que la proteinuria es virtualmente siempre un marcador de enfermedad renal y no es un factor de riesgo CV convencional^(6,8,9,15).

Con respecto a la proteinuria como un predictor de ECV tardía, el estudio PREVEND mostró una relación lineal directa entre albuminuria y riesgo de muerte CV en la población general, aun con niveles de excreción de albúmina considerados generalmente dentro del rango "normal" (15-29 mg/día) y el riesgo aumentó más de 6 veces cuando la excreción de albúmina superaba los 300 mg/día⁽⁸⁾.

Datos recientes de la base de datos del NHANES (en EE.UU), así como desde Japón, también documentan un efecto independiente de la albuminuria sobre el riesgo de ambos - la ECV y la mortalidad de cualquier causa- para todos los niveles de TFG^(15,16). En pacientes con falla cardíaca congestiva pero sin diabetes, hipertensión o reducción de la TFG, el incremento en la albúmina urinaria predice tanto la mortalidad CV como de cualquier causa⁽¹⁷⁾. Similares resultados se obtuvieron estudiando pacientes con enfermedad coronaria o infarto de miocardio previo, en quienes la presencia de proteinuria implicó mayor riesgo de mortalidad que la reducción de la TFG, aunque ambos afectaron adversamente la evolución⁽¹⁸⁾.

Resulta de interés que no sólo la probabilidad, sino también el tiempo hasta el desarrollo de un evento CV se aceleran significativamente por la presencia de proteinuria en todos los niveles de la TFG⁽¹⁹⁾. En sujetos no diabéticos con niveles normales de creatinemia

sometidos a intervenciones coronarias percutáneas, alrededor del 78% tienen ERC demostrable cuando se investiga con más profundidad para evaluar la función renal (la TFG estimada, y la proteinuria)⁽²⁰⁾. No sólo es la presencia de ERC un factor que acelera el desarrollo de enfermedad coronaria en estos pacientes, sino que también se la ha asociado con un incremento en otros riesgos, incluyendo complicaciones hemorrágicas, nefropatía por contraste, re-estenosis, y muerte⁽¹⁰⁾. Por lo tanto, múltiples estudios confirman actualmente que no sólo la presencia de proteinuria es un factor de riesgo jerarquizado para ECV, independiente de la reducción de la TFG, hipertensión y diabetes, sino que este riesgo se extiende a través de todos los rangos de excreción de albúmina generalmente considerados "normales"^(21,22). Más aún, este incremento en el riesgo CV ha sido bien demostrado en varios estudios donde sólo la determinación por tira reactiva fue utilizada para hacer detección de aumento de la excreción de proteínas^(6,18,23).

Aunque ha habido preocupación sobre que la ERC diagnosticada sólo por la reducción de la TFG identifique predominantemente adultos mayores con riesgo aumentado sólo por la edad⁽²⁴⁾, la conexión de la proteinuria como un factor de riesgo independiente para mortalidad CV ha sido confirmada por meta-análisis de 22 estudios de cohortes distintos, tanto en población general, como en pacientes mayores (>65) y más jóvenes de varias nacionalidades y grupos étnicos⁽²³⁾.

4. ¿Puede el tratamiento de la ERC reducir la ECV?

Finalmente, y más importante desde la perspectiva clínica, existen datos provocativos que sugieren que intervenciones dirigidas a reducir la proteinuria y enlentecer la progresión de la ERC pueden reducir asimismo el riesgo CV. ACEI y/o ARBs han demostrado beneficio en demorar la progresión de la ERC tanto diabética como no diabética⁽²⁵⁻²⁹⁾. Resulta de interés, en relación con enlentecer la progresión, que la incidencia de ECV en la ERC es significativamente mayor cuando es más rápida la caída de la TFG, independientemente de otros factores de riesgo, sugiriendo que intervenciones que reducen la progresión podrían también reducir la ECV⁽¹⁹⁾. Se ha publicado una reducción del 44% en la mortalidad CV a 4 años en pacientes detectados en la población general sin factores de riesgo excepto aumento de albúmina en la orina, con tratamiento renal administrando ACEI⁽³⁰⁾. Este efecto se observó primariamente en personas con tasas de excreción de albúmina >50 mg/día en un

estudio piloto, y la intervención realizada demostró ser costo efectiva en esa población⁽³¹⁾. Los end-points CV se redujeron significativamente en proporción directa con la reducción de la albuminuria con tratamiento con ACEi, y la albuminuria probó ser el único predictor de evolución CV⁽³²⁾. Otros estudios también han demostrado que la reducción en la proteinuria (en diabéticos) predice mejor la evolución que el descenso de tensión arterial logrado bajo tratamiento con ACEi⁽³³⁾. El beneficio potencial de las terapias renales ha sido recientemente puesto de relieve por observaciones que dosis más altas de bloqueantes del sistema renina angiotensina (SRA) que las requeridas para el control de la tensión arterial solamente, pueden reducir más aún la proteinuria, independientemente de los efectos sobre la presión arterial o la TFG, y que agregar restricción de sal o diuréticos, ambos intervenciones muy económicas, puede mejorar aún más el efecto reductor de la proteinuria obtenido por el bloqueo del SRA^(34,35). No hay aún datos que puedan establecer que la detección de la ERC y la subsiguiente intervención reducirían la mortalidad CV y sería costo efectiva en población más joven (<55)⁽³⁶⁾. Sin embargo, es bien conocido que la albuminuria es un mejor predictor de eventos renales y cardiovasculares que la tensión arterial sola, y que la identificación de ERC puede mejorar la evolución CV.

5. Conclusión

Como celebración del sexto Día Mundial del Riñón, aproximándose el 10 de marzo del 2011, vale la pena señalar que previamente a la década pasada, la enfermedad renal ha sido vista por la mayoría de los gobiernos y autoridades de salud pública como limitada en gran medida a los pacientes con ERC terminal, por suerte una condición rara, ya que el enorme costo de la terapia renal de reemplazo desproporcionadamente consume los escasos recursos destinados a salud, y está mucho más allá de los medios con que cuentan los países habitados por más del 80% de la población mundial^(37,38). Mucho ha cambiado. Ahora podemos apreciar que la enfermedad renal no es rara – cerca del 10% de la población tiene evidencia de disfunción renal. Y sabemos que estos individuos no son motivo de preocupación debido a los pocos que van a progresar a la ERC terminal, sino porque tienen grandemente aumentado el riesgo de muerte prematura por ECV, enfermedad que constituye la amenaza más grande sobre la salud y la más costosa sobre la atención de la salud a la que nos enfrentamos a nivel global⁽¹⁾. Si bien se han hecho progresos

en tratar la mayor parte de los factores de riesgo CV tradicionales, la ERC ha emergido como otro factor que causa independientemente sustancial toxicidad vascular. Afortunadamente, hay buenas nuevas también. Los biomarcadores de ERC (proteinuria, TFG estimada) son fáciles de detectar y relativamente baratos, y uno de éstos, la proteinuria, emerge temprano en la evolución de la enfermedad vascular generalizada. Por lo tanto, programas dirigidos a la detección y prevención de la enfermedad renal parecen ofrecer una valiosa oportunidad para instituir medidas preventivas precozmente, que van más allá de los enfoques tradicionales de protección cardiovascular. Hay ahora evidencia convincente que incluir la detección selectiva para la ERC en programas globales de salud, designados primariamente para reducir la ECV, va a mejorar significativamente la evolución no sólo de la enfermedad renal, sino especialmente de las ECNCs como la diabetes y la ECV que dominan las estrategias de cuidado de la salud a futuro. Los planes de trabajo para lograr esto han sido presentados, tanto para países desarrollados^(39,40) como emergentes^(1,41). Sin embargo, la implementación efectiva de estas estrategias va a llegar solamente cuando ambos, el público general y la comunidad nefrológica, trabajen juntos a fin de convencer a las autoridades de salud que es en beneficio del interés público hacerlo. Es nuestra sincera esperanza que la celebración a lo largo de todo el mundo del Día Mundial del Riñón 2011 proveerá una oportunidad para reforzar el mensaje que la enfermedad renal es ciertamente común, perjudicial y tratable y que proteger su riñón es una importante estrategia de salud que puede salvar su corazón.

6. Referencias

1. World Health Organization. Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment: WHO Global Report. 2005. 2008-2013 action plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases: prevent and control cardiovascular diseases, cancers, chronic respiratory diseases and diabetes.
2. Anderson GF, Chu E. Expanding priorities – Confronting chronic disease in countries with low income. *N Engl J Med* 356: 209-211, 2007
3. Narayan KM, Ali MK, Koplan JP. Global noncommunicable diseases--where worlds meet. *N Engl J Med.* 363:1196-1198, 2010.
4. Ritz E, Bakris G; World Kidney Day Organising Committee. World Kidney Day: hypertension and chronic kidney disease. *Lancet.* 373:1157-8, 2009
5. Atkins RC, Zimmet P, ISN-IFKF World Kidney Day Steering Committee. Diabetic kidney disease: Act now or pay later. *Nat Rev Nephrol* 6:134-136.
6. 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.* 351:1296-305, 2004
7. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, McAlister F, Garg AX: Chronic kidney disease and mortality risk: A systematic review. *J Am Soc Nephrol* 17: 2034–2047, 2006
8. Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, Gilst WH van, Zeeuw D de, Veldhuisen DJ van, Gans ROB, Janssen WMT, Grobbee DE, Jong PE de; for the PREVENTD study group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*; 106:1777-82, 2002
9. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M, Jensen JS. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circ* 110:32-35, 2004 .
10. van Domburg RT, Hoeks SE, Welten GMJM, Chonchol M, Elhendy A, Poldermans D. Renal insufficiency and mortality in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Soc Neph* 19:158-163, 2008
11. Rashidi A, Sehgal AR, Rahman M, O'Connor AS. The case for chronic kidney disease, diabetes mellitus, and myocardial infarction being equivalent risk factors for cardiovascular mortality in patients older than 65 years. *Am J Cardiol.* 102:1668-7, 2008
12. McCullough PA, Li S, Jurkowitz CT, Stevens LA, Wang C, Collins AJ, Chen SC, Norris KC, McFarlane SI, Johnson B, Shlipak MG, Obialo CI, Brown WW, Vassalotti JA, Whaley-Connell AT; Kidney Early Evaluation Program Investigators. CKD and Cardiovascular Disease in Screened High-Risk Volunteer and General Populations: The Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Ds* 51, S38-S45, 2008
13. McCullough PA, Jurkowitz CT, Pergola PE, McGill JB, Brown WW, Collins AJ, Chen SC, Li S, Singh A, Norris KC, Klag MJ, Bakris GL; for the KEEP Investigators.. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 167:1122-1129, 2007
14. McCullough PA, Li S, Jurkowitz CT, Stevens L, Collins AJ, Chen SC, Norris KC, McFarlane S, Johnson B, Shlipak MG, Obialo CI, Brown WW, Vassalotti J, Whaley-Connell AT, Brenner RM, Bakris GL; KEEP Investigators. Chronic kidney disease: prevalence of premature cardiovascular disease and relationship to short-term mortality. *Am Heart J.* 156:277-83, 2008.
15. Astor BC, Hallan SI, Miller ER 3rd, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol*;167, 1226-33, 2008
16. Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, Kanashiki M, Saito Y, Ota H, Nose T. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int.* 69:1264-71, 2006
17. Granger CB, Swedberg K, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ; CHARM Investigators Individuals at Increased renal risk. *J Amer Soc Nephrol* 20:852-862, 2009
18. Tonelli M, Jose P, Curhan G, Sacks F, Braunwald E, Pfeffer M; Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. *BMJ.* 332:1426, 2006
19. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Franceschini N, Astor BC, Coresh J. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. *J Am Soc Nephrol.* 20:2617-24, 2009
20. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS, Dobrzycki S, Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS, Dobrzycki S. Prevalence of Chronic Kidney Disease in Elderly Patients with Normal Serum Creatinine Levels Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *Gerontol* 56:51-54, 2010
21. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, Wiebe N, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA.* 303:423-9, 2010
22. Gansevoort RT, de Jong PE. The case for using albuminuria in staging chronic kidney disease. *J Amer Soc Nephrol.* 20:465-68, 2009
23. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 375, 2073–2081, 2010
24. Abdelhafiz AH, Brown SH, Bello A, El Nahas M., Chronic kidney disease in older people: physiology, pathology or both? *Nephron Clin Pract.*;116: c19-24. 2010.
25. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-869. 2001.
26. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, Scolari F, Schena FP, Remuzzi G. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 354:359-364, 1999.
27. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GI-SEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet.* 352:1252-1256, 1998.
28. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet.* 349:1857-63, 1997
29. The ESCAPE trial group: Strict blood pressure control and progression of renal failure in children. *New Engl J Med* 361:1639-1650, 2009
30. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA, de Zeeuw D, de Jong PE, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH, Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 110 : 2809 –2816, 2004
31. Athobari J, Asselbergs FW, Boersma C, de Vries R, Hillege HL, van Gilst WH, Gansevoort RT, de Jong PE, de Jong-van den Berg LT, Postma MJ; PREVEND IT Study Group. Cost-effectiveness of screening for albuminuria with subsequent fosinopril treatment to prevent cardiovascular events: A pharmacoeconomic analysis linked to the prevention of renal and vascular endstage disease (PREVEND) study and the prevention of renal and vascular endstage disease intervention trial (PREVEND IT). *Clin Ther.* 28:432-444, 2006
32. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Brenner BM: Albuminuria: a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic nephropathy.

- thy. *Circulation* 110 : 921–927, 2004.
33. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in type II diabetic patients with nephropathy. Post hoc analysis from the Reduction in End Points in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 18:1540-1546, 2007
34. Muirhead N, Rene de Cotret P, Chiu A, Pichette V, Tobe S; SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 20:893-900, 2009
35. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the anti-proteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol*. 19:999-1007, 2008
36. Fried L. Are we ready to screen the general population for microalbuminuria? *J Am Soc Nephrol* 20:686-688, 2009
37. El Nahas M. the global challenge of chronic kidney disease. (Nephrology Forum) *Kidney Int* 68:2918-2929, 2005.
38. Barsoum RS. Chronic Kidney disease in the developing world. *New Engl J Med* 354:997-999, 2006
39. Levey AS, Schoolwerth AC, Burrows NR, Williams DE, Stith KR, McClellan W; Centers for Disease Control and Prevention Expert Panel. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Kidney Dis*. 53:522-535, 2009
40. James MT, Hemmelgarn, BR, Tonelli, M. Early recognition and prevention of CKD. *Lancet* 379:1296-1309, 2010.
41. Perico N, Bravo RF, De Leon FR, Remuzzi G. Screening for chronic kidney disease in emerging countries: feasibility and hurdles. *Nephrol Dial Transplant*. 24:1355-1358, 2009

Recibido en su forma original: 18 de noviembre de 2010

En su forma corregida: 18 de noviembre de 2010

Aceptación Final: 23 de noviembre de 2010

Willam G. Couser, MD

Chair, ISN Global Outreach Program (ISN GO) (2007 - 2013)

PO Box 356521 Seattle=2C Wa 98195

wgc@u.washington.edu

Miguel C. Riella, 2C MD

Profesor Titular de Clínica Médica,

Pontificia Universidad Católica del Paraná, Brasil.

mcriella@pro-renal.org.br