

Enfermedad cardiovascular, enfermedad renal y otras enfermedades crónicas. Es necesaria una intervención más temprana en la enfermedad renal crónica

A.L. Martín de Francisco¹, L. Aguilera², V. Fuster³

¹Ex Presidente de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). ²Presidente de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC). ³Presidente del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC). Madrid

Nefrología 2009;29(1):6-9.

En una reunión en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) en Madrid para conversar sobre la necesidad de detectar e intervenir más tempranamente sobre la Enfermedad Renal Crónica (ERC) en España (una enfermedad muy desconocida en sus fases iniciales y de la que tan sólo conocemos datos fundamentalmente de sus estadios muy avanzados, en los que es necesario la restitución de la función renal mediante diálisis y trasplante) coincidimos en que es un error centrarse sólo en el corazón y olvidar que otros órganos también se verán afectados por los mismos factores de riesgo (hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, obesidad, tabaco), todos ellos modificables. Un retraso en la prevención y el tratamiento hará imposible enfrentarnos al elevadísimo costo que supone la enfermedad renal en estadios avanzados. Este documento resume parte de ese encuentro y de las reflexiones posteriores.

Uno de los aspectos más importantes de las enfermedades cardiovasculares para el cardiólogo y otros médicos es situar la enfermedad en el contexto en que se produce. La presencia de diabetes o hipertensión arterial es un determinante muy claro en sus indicaciones y prescripciones, pero quizás no lo sea tanto la ERC. Y ello es así porque en muchísimos casos existe lo que denominamos una enfermedad renal oculta; es decir, valores normales de creatinina plasmática pero con un Filtrado Glomerular (FG) reducido por debajo de 60/ml/min, algo frecuente en mujeres de edades por encima de los 65 años.

En los países industrializados, en el momento actual, las enfermedades crónicas constituyen una seria amenaza de carácter epidémico para la salud de la población, y las predicciones sanitarias indican que la prevalencia de la enfer-

medad cardiovascular va a alcanzar niveles epidémicos en todo el mundo en los próximos años, sobre todo debido al aumento de la obesidad y la diabetes en la población general. Hasta ahora, las enfermedades crónicas del riñón no se han considerado desde el punto de vista de un problema de salud de la población, como lo han sido las enfermedades del corazón, cerebrovasculares y el cáncer. Sin embargo, las enfermedades renales crónicas constituyen una de las principales causas de muerte en el mundo industrializado. Y no sólo por aquellos pacientes que alcanzan la necesidad de ser tratados con diálisis o trasplante, cuya evolución en muchos casos es incluso peor que el cáncer avanzado, sino también porque aquellos que no llegan a la diálisis y que presentan proteinuria o una disminución asintomática del FG tienen una gran prevalencia de complicaciones cardiovasculares.^{1,2}

FASES DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica se clasifica en cinco estadios.³ Los dos primeros, con filtrado >60 ml/min, se definen como daño renal durante al menos tres meses, con anomalías estructurales o funcionales del riñón, con o sin disminución del FG, manifestado por alteraciones patológicas o marcadores de daño renal (alteraciones en la composición de la sangre o la orina, o alteraciones en las imágenes renales). Estos dos estadios iniciales son muy importantes, ya que pueden cursar con creatinina normal, a pesar de que exista el peligro de fallo renal. El daño renal en estas fases puede certificarse por la presencia de albuminuria definida como albúmina/creatinina >30 mg/g en dos o tres muestras de orina. En los estadios más avanzados de pérdida de la función renal con FG reducido: estadio 3 (FG 59-30 ml/min), 4 (FG 29-15 ml/min) y 5 (FG <15 ml/min o diálisis), el FG puede estimarse por una fórmula sencilla que incluye una creatinina sérica calibrada, el sexo y la raza (MDRD-4),⁴ y el peso (Cockcroft-Gault).⁵

Correspondencia: Ángel Luis Martín de Francisco
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Santander.
martinal@unican.es

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y RIÑÓN

La enfermedad cardiovascular es la causa de muerte más importante, incluso en los países pobres, seguido del cáncer.⁶ Lamentablemente, la enfermedad renal, aunque está claramente ligada a la enfermedad cardiovascular, se ha reconocido poco en las estadísticas hasta muy recientemente. Un reciente ejemplo de ello es la prevalencia de insuficiencia renal en 4.102 pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca: un 57% de los pacientes tenía insuficiencia renal y, de ellos, en casi un 50% era desconocida, ya que su creatinina plasmática era prácticamente normal, aunque al estudiar la excreción de albúmina mediante el ratio albuminuria/creatinina se observa que eran pacientes que ya tenían afectación renal.⁷

La presencia de enfermedad renal está incluida como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular en el más reciente informe del *Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood pressure (JNC VII)*⁸ y en definiciones de la *American Heart Association*. De hecho, es muy superior el porcentaje de pacientes con ERC que en el seguimiento fallecen de complicaciones cardiovasculares que los que progresan a tratamiento sustitutivo renal. Los estudios HOPE y HOT^{9,10} demuestran que aquellos pacientes con creatinina plasmática de 1,3 a 1,4 mg/dl, con respecto a los que tenían función renal normal, tienen una incidencia significativamente aumentada de eventos cardiovasculares primarios, y mortalidad cardiovascular y global, lo que le confiere a la insuficiencia renal crónica moderada la categoría de factor de riesgo cardiovascular. La relación entre ERC y enfermedad vascular es patente y creciente a medida que progresa el deterioro de la función renal, hasta el punto de que la mortalidad cardiovascular de los pacientes en diálisis es 500 veces superior a la de la población con función renal normal. Ya el estudio Framingham demostró cómo la existencia de insuficiencia renal leve (Cr_s 1,4-3,0 mg/dl) se asociaba a un mayor riesgo vascular.¹¹ Posteriormente, Go et al., en una gran base de datos de la región norte de California con más de 1,1 millones de adultos, estudiaron la relación entre el FG por MDRD y el riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y hospitalización.¹² Tras ajustar por edad, sexo, raza, comorbilidad y estatus socioeconómico, hubo un claro incremento del riesgo de cualquiera de estos tres eventos a medida que disminuye el FG. Así, el riesgo de mortalidad o evento cardiovascular fue de 1,2 y 1,4 en la ERC 3a; 1,8 y 2,0 en la ERC 3b; 3,2 y 2,8 en la ERC 4; y 5,9 y 3,4 en la ERC 5, respectivamente.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ERC

Se conoce mejor la epidemiología de la ERC estadio 5 en tratamiento sustitutivo mediante diálisis y trasplante. En el año 2007, más de 45.000 personas en España,¹³ es decir, alrededor de 1.000 por millón de población, estaban en tratamiento renal sustitutivo, cifra que se estima se duplicará en los próximos 10 años debido al envejecimiento progresivo de la población y al aumento en la prevalencia de otros procesos

crónicos como la diabetes mellitus y la obesidad. Lo mismo ocurre en el mundo desarrollado, donde a pesar de que la incidencia va estabilizándose, la prevalencia de pacientes que reciben tratamiento sustitutivo de la función renal, bien sea con la modalidad de diálisis o trasplante renal, continúa también avanzando de forma considerable hasta alcanzar cifras de 1.500-1.900/millón de población en el año 2005 en Japón, Taiwán y EE. UU.¹⁴ Es alarmante este crecimiento de la prevalencia, que en el futuro puede desequilibrar los Servicios sanitarios de algunos países.

La prevalencia de la insuficiencia renal crónica en estadios 1-4 es muy desconocida, ya que la valoración habitual de la función renal mediante la creatinina sérica no resulta adecuada en muchos casos. En el estudio NAHNES III, que se realizó en los EE. UU. entre 1988 y 1994 en 15.626 adultos para conocer la prevalencia de los diferentes grados de ERC,¹⁵ la prevalencia de todos los grupos de ERC fue de un 11% de la población distribuidos en un 3,3% (grado 1), 3% (grado 2), 4,3% (grado 3), 0,2% (grado 4) y 0,1% (grado 5). Una reciente actualización en el periodo 1998-2004 en 13.233 adultos ha demostrado un ascenso en la prevalencia de ERC grados 1-4 hasta el 13%, un aumento explicado parcialmente por un incremento de la diabetes y la hipertensión.¹⁶ El estudio australiano sobre diabetes, obesidad y estilo de vida (Ausdiar) determinó la prevalencia de diabetes, obesidad, factores de riesgo cardiovascular e indicadores de enfermedad renal en pacientes australianos. Encontraron que un 11,2% tenía una alteración de la función renal significativa (GFR <60 ml/min) y un 2,4% tenía proteinuria.¹⁷

En España existen algunas aproximaciones desde Atención Primaria,¹⁸ y especialmente la Sociedad Española de Nefrología está desarrollando diversos estudios epidemiológicos que señalan una prevalencia de ERC con FG <a 60 ml/min (es decir, ERC 3-5 sin tratamiento sustitutivo) de un 6,8% en población general mayor de 18 años (EPIRCE)^{19,21} y de un 21% en pacientes que acuden a consulta de Atención Primaria, una población lógicamente más seleccionada en cuanto a morbilidad cardiovascular (EROCAP).²² En el estudio DISEHTAE (Diagnóstico y Seguimiento de la HTA en España), desarrollado por la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, un estudio de auditoría externa de 6.113 historias clínicas de hipertensos de Atención Primaria, un 25,7% de los pacientes presentaba ERC, y el 14,1% de los pacientes con cifras normales de Cr presentaba un FG inferior a 60 ml/min.²³ La prevalencia de ERC estadios 3-5 en cerca de 14.000 pacientes hospitalizados en España es de un 28% (estudio ERPHOS datos en prensa) o de un 62% en pacientes con trasplante renal funcionante (estudio GERTRA, artículo en preparación). Estas cifras justifican por sí solas un plan de acción conjunto entre los principales responsables de controlar un eventual crecimiento en enfermedad renal y sus consecuencias socioeconómicas: Ministerio de Sanidad y Consejerías de Salud de las CCAA, Sociedades de Medicina Familiar y Comunitaria, Sociedad Española de Nefrología y Organizaciones de pacientes renales.

RAZONES PARA UN PROGRAMA DE SALUD RENAL

La elevada prevalencia de la ERC, su infradiagnóstico y su carácter progresivo y modificable hacen necesario diseñar a nivel nacional un programa que facilite la detección de la enfermedad renal en estadios muy tempranos, con el fin de evitar el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares asociadas, la progresión de la enfermedad renal, la inadecuada prescripción de medicamentos y, en último caso, una referencia a los especialistas en Nefrología de forma más temprana que permita preparar al paciente con suficiente antelación para las técnicas de sustitución de la función renal (hemodiálisis o diálisis peritoneal), o la realización de un trasplante renal previo a la incorporación a la diálisis.

La hospitalización en pacientes renales es muy frecuente debido a la alta comorbilidad. Hoy en día, la hospitalización supone más de un 50% del gasto sanitario. De continuar la progresión comentada, no podrán ofrecerse los servicios sanitarios actuales de forma generalizada a toda la población. Es llamativo el caso de la enfermedad renal. En EE. UU. el gasto anual en tratamiento sustitutivo de la función renal aumenta cada año y alcanzará más de 28 billones de dólares en el año 2010.²⁴ Por consiguiente, las decisiones políticas tienen que dirigirse a equilibrar más adecuadamente el gasto que realizamos en fases avanzadas de las enfermedades hacia la investigación de sus causas y mecanismos, hacia una promoción de la salud y hacia una identificación más temprana de las mismas.

En octubre de 2006 la organización KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), institución sin ánimo de lucro que agrupa a expertos de todo el mundo sobre la ERC, publicó un documento en el que se recomiendan una serie de acciones institucionales que deberían ponerse en marcha en todos los países para enfrentarse de forma racional al problema de la ERC. Entre estas recomendaciones, destacan las siguientes:²⁵

- Los Gobiernos deben adoptar una política de salud frente a la ERC, favoreciendo conjuntamente con organizaciones no gubernamentales y la industria (a nivel regional, nacional e internacional) la incorporación de la ERC a las agendas de salud pública.
- Los Gobiernos deben apoyar y financiar los programas de detección precoz y seguimiento de la ERC que incluyan prevalencia, incidencia, evolución cuidados y educación.

Por tanto, debe potenciarse una estrategia de salud renal que permita concienciar a los profesionales, a los pacientes y a la población sobre la importancia de conocer la función renal, dadas las implicaciones terapéuticas y pronósticas que implica una detección de la ERC en fases precoces.

POSIBILIDADES DE INTERVENCIÓN PRECOZ SOBRE LA ENFERMEDAD RENAL

La ERC es un riesgo vascular que puede ser modificable mediante la intervención sobre los mecanismos de progresión de la en-

fermedad renal y con un adecuado control con objetivos terapéuticos más estrictos de los principales factores de riesgo vascular (hipertensión, proteinuria, hiperlipidemia, obesidad, tabaco).

La modificación del estilo de vida hacia una vida más saludable es ciertamente un primer paso para la prevención de la enfermedad renal.²⁶ La reducción de la proteinuria por inhibidores del sistema renina angiotensina y, probablemente, una reducción en la ingesta proteica reducen la pérdida de la función renal en nefropatías diabéticas y no diabéticas, hasta el punto de haberse observado remisiones de la enfermedad e, incluso, regresión de las lesiones renales tanto en animales como en humanos.²⁷

A pesar de ciertas controversias sobre el efecto de las estatinas en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con ERC,²⁸ recientemente un subanálisis del estudio TNT (*Treating to New Targets*) investigó los efectos de un descenso intensivo de los lípidos con atorvastatina en pacientes con enfermedad coronaria con y sin ERC. Comparado con atorvastatina 10 mg, las dosis de atorvastatina de 80 mg redujeron el riesgo relativo de eventos cardiovasculares mayores un 32% en pacientes con ERC y un 15% en aquéllos sin enfermedad renal. Por consiguiente, sí parece existir una reducción segura y efectiva de las complicaciones cardiovasculares en pacientes con ERC y dislipemia.²⁹

El concepto de la polipíldora³⁰ se desarrolló basado en ensayos controlados aleatorizados y estudios epidemiológicos. Aunque existen varias posibles combinaciones de fármacos, el concepto se basa fundamentalmente en el cumplimiento y el costo. En enfermos renales, por lo anteriormente mencionado, una combinación de IECA, aspirina y estatinas pudiera tener un efecto muy importante en la reducción de eventos cardiovasculares. Existe ya un proyecto en España en fase de desarrollo por el CNIC para pasar del debate intelectual a la acción en la prevención de la enfermedad cardiovascular que en el futuro podría dirigirse a los pacientes con ERC.³¹

CONCLUSIÓN

Tal y como definimos hace años,³² la ausencia de inversión en la enfermedad cardiovascular y en otras enfermedades crónicas como la enfermedad renal es un error. La epidemia de enfermedades crónicas necesita de una aproximación en sus fases precoces.

Con relación a la ERC, es muy importante el desarrollo de un programa de salud renal por varias razones:

1. La ERC es una enfermedad frecuente y muy dañina.
2. La ERC es desconocida, progresiva y muy costosa de tratar.
3. La ERC puede detectarse mediante dos pruebas sencillas y baratas: estudio de la función renal mediante ecuaciones (MDRD) y análisis de la excreción de albúmina por la orina.
4. Todos los pacientes con factores de riesgo o enfermedad cardiovascular deben estudiarse para conocer la función y la integridad renal.

5. Existen medidas de prevención primaria y secundaria que pueden evitar la aparición o frenar la progresión e, incluso, favorecer la regresión de la ERC y, al mismo tiempo, mejorar las complicaciones cardiovasculares.

Las acciones de este programa de prevención giran lógicamente alrededor del médico de familia. Las Sociedades Científicas y Organizaciones (Medicina Familiar, Nefrología, Organización Nacional de Trasplantes, Cardiología, Bioquímica Clínica, etc.), conjuntamente con las Asociaciones de Pacientes y los responsables políticos de la Salud del Gobierno de España y de cada una de las 17 CCAA, deberemos trabajar decididamente para su desarrollo y el control de sus resultados.

BIBLIOGRAFÍA

- Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int* 2003;64(87):S24-31.
- Levin A, Djurdev O, Barret TB, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: Getting to the heart of the matter. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1398-407.
- National Kidney Foundation (2002) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification *Am J Kidney Dis* 2002;38(1):S1-266.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- Fuster V Cardiovascular disease and the UN Millennium Development Goals: a serious concern. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:401.
- Amsalem Y, Garty M, Schwartz R, Sandach A, Behar S, Caspi A, et al. Prevalence and significance of unrecognized renal insufficiency in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2008;29(8):1029-36.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;21;289(19):2560-72.
- Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, et al. HOPE Investigators Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003;42(5):936-42.
- Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(2):218-25.
- Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Levy D, Fox CS. Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2008;102:47-53.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Eng J Med* 2004;351:1296-305.
- Registros de la Sociedad Española de Nefrología <http://www.senefro.org/>.
- Annual Data Report 2007 de Unites States Renal Data System (<http://www.usrds.org/adr.htm>).
- Coresh J, Brad CA, Greene T, Eknoyan G, Levey A. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adults US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41(1):1-12.
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298(17):2038-47.
- Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ. Atkins Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7):S131-8.
- Simal F, Martín JC, Bellido J, Arzúa D, Mena FJ, González I, et al. Prevalencia de la enfermedad renal crónica leve y moderada en población general. *Nefrología* 2004;24:329-37.
- De Francisco ALM, Otero A. Insuficiencia renal oculta: Estudio EPIRCE. *Nefrología* 2005;25(4):66-71.
- Otero A, Gayoso P, García F, de Francisco AL; on behalf of the EPIRCE study group Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Suppl* 2005;(99):S16-9.
- Otero A, Gayoso P, García F, de Francisco ALM. EPIRCE Resultado final. Datos aún no publicados.
- De Francisco ALM, de la Cruz JJ, Cases A, et al. Prevalencia e insuficiencia renal en centros de Atención Primaria de España. Estudio EROCAP. *Nefrología* 2007;27:300-12.
- Vara-González L, Martín E, Ureña T, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en hipertensos seguidos en los centros de salud de España y grado de control de su presión arterial (estudio DISEHTAE). *Aten Primaria* 2008;40(5):241-5.
- Meguid EL, Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005;365(9456):331-40.
- Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health-problem approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007;72:247-59.
- De Francisco AL, Fresnedo GF, Palomar R, Piñera C, Arias M. The renal benefits of a healthy lifestyle. *Kidney Int Suppl* 2005;99:S2-6.
- Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006;116(2):288-96.
- Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;24;51(25):2375-84.
- Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, et al. TNT (Treating to New Targets) Investigators Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;15;51(15):1448-54.
- Wald NJ, Law NR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326(7404):1419.
- Fuster V, Sanz G. A polypill for secondary prevention: time to move from intellectual debate to action. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2007;4:173.
- Fuster V, Vouê J. MDGs Chronic diseases are not on the agenda. *Lancet* 2005;4;366(9496):1578-82.