

**Versión en línea 2500-5006**

**Revista Colombiana de Nefrología**

**Publicación anticipada en línea**

El Comité Editorial aprobó para publicación este manuscrito, de acuerdo con los conceptos de los pares evaluadores.

Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Citación provisional: Amair Maimi P, Arocha Rodolfo I. El continuo cardiorrenal: una propuesta para la prevención de las enfermedades cardiovasculares y renales. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(1).

Recibido: 22.05.19

Aceptado: 25.07.19

Publicado en línea: 8.02.19

## **El continuo cardiorenal: una propuesta para la prevención de las enfermedades cardiovasculares y renales**

### **Cardiorenal continuum: A proposal for the prevention of cardiovascular and renal disease**

Pablo Amair Maimi<sup>1</sup>, Ildefonso Arocha Rodulfo<sup>1</sup>

1 Sociedad Venezolana de Cardiología, Caracas, Venezuela

**Correspondencia:** Ildefonso Arocha Rodulfo. [jiarocha@gmail.com](mailto:jiarocha@gmail.com).

#### **Resumen**

Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como hipertensión arterial (HTA), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) y dislipidemia suelen estar involucrados con la enfermedad renal crónica (ERC) y su contribución a la morbilidad cardiovascular. La disfunción endotelial difusa y la aterosclerosis están conceptualizadas como parte de la fisiopatología de la ERC en diabéticos y no diabéticos, particularmente en ancianos.

La edad es el principal determinante de la tasa de filtración glomerular (TFG) y flujo plasmático renal efectivo y se ha reportado que la presencia de HTA favorece la declinación en la depuración de creatinina. La dislipidemia puede afectar directamente el riñón causando trastorno renal lipídico (lipotoxicidad renal) e indirectamente a través de la inflamación

sistémica y estrés oxidativo, agresión vascular y cambios humorales y de otras moléculas de señalización con acción renal. Varios estudios transversales han encontrado que el deterioro a la tolerancia glucosada y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda están asociados con un aumento en la pendiente de la relación inversa entre edad y TFG en sujetos con HTA no tratada.

La mayoría de las drogas empleadas para reducir la carga de los FRCV también son beneficiosas para la función renal. De tal forma que se propone al continuo cardiorrenal como una estrategia preventiva para proteger ambos órganos y reducir el impacto deletéreo de los FRCV sobre la función renal partiendo del punto de vista de un binomio funcional y fisiopatológico.

**Palabras clave:** Continuo cardiorrenal; Enfermedad cardiovascular; Enfermedad renal crónica; Albuminuria; Factores de riesgo; Hipertensión arterial; Dislipidemia; Diabetes

### **Summary**

Cardiovascular risk factors such as arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus (DM2) and dyslipidemia are commonly involved with chronic kidney disease (CKD) and its contribution to long-term cardiovascular morbidity. Diffuse endothelial dysfunction and atherosclerosis are believed to be part of the common pathophysiology in diabetic and non-

diabetic CKD, particularly in the elderly. Age is the main determinant of glomerular filtration rate (GFR) and effective renal plasma flow and has been reported that the presence of hypertension at baseline enhances the yearly decline in creatinine clearance. Dyslipidemia may directly affect the kidney by causing deleterious renal lipid disturbances (renal lipotoxicity), as well as indirectly through systemic inflammation and oxidative stress, vascular injury, hormones change and other signaling molecules with renal action. Several cross-sectional studies found that impaired glucose tolerance, as well as the presence of left ventricular hypertrophy, was associated with an increase in the slope of the inverse relationship between age and GFR in subjects with never-treated essential hypertension. Most of the drugs used to reduce the burden of risk factor on cardiovascular disease also benefit the renal function. So, we propose the cardiorenal continuum as a preventive strategy to protect both organ and reduce the deleterious impact of the cardiovascular risk factor on the renal function considering both organs as a functional and pathophysiological binomial.

**Keywords:** Cardiorenal continuum; Cardiovascular disease; Chronic kidney disease; Albuminuria; Risk factors; Hypertension; Dyslipidemia; Diabetes.

## **Introducción**

Es bien conocido que a nivel mundial la incidencia de enfermedades cardiovasculares y renales tiende a incrementarse, debido principalmente a la mayor longevidad de la población y al aumento de los casos de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e hipertensión arterial (HTA). Esta última representa la mayor carga por ser causante de una elevada proporción de eventos mórbidos relacionados a la esfera cardiovascular, cerebrovascular y renal, con un mayor peso dentro de los países con ingresos medios y bajos<sup>1</sup>.

Estudios epidemiológicos y de observación han permitido conocer que existe una relación estrecha entre la función renal y la cardíaca, donde los mayores factores de riesgo cardiovascular afectan por igual ambos órganos. Sin embargo, poca importancia se le ha prestado a esta vinculación.

En la serie de 4.102 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca publicada por Amsalem *et al.*<sup>2</sup>, el 57% era portador de insuficiencia renal, pero de ellos en casi el 50% era desconocida ya que las cifras de creatinina plasmática estaban dentro de los valores normales y solo presentaban alteración en la relación albúmina-creatina urinaria, lo cual indica el daño renal.

El síndrome cardiorrenal (SCR) es una situación clínica condicionada por la afectación del corazón y riñón, donde el daño de cada uno de estos

órganos potencia al otro en forma acelerada, retroalimentándose mutuamente con un elevado porcentaje de mortalidad al cabo de pocos años<sup>3</sup>; esta es una situación donde rara vez hay marcha atrás.

Por el contrario, el continuo cardiorrenal es un concepto para el abordaje temprano preventivo que tiene el fin de evitar el daño en ambos órganos, con lo cual se distancia del SCR, siendo que esta visión a largo plazo implica una actividad más proactiva y a corto plazo más dinámica para asegurar la preservación o prolongación del óptimo funcionamiento de ambos órganos<sup>4</sup>.

Como su nombre lo indica, el continuo cardiorrenal no es más que una sucesión de hechos donde claramente es posible intervenir con el objetivo de prevenir el daño de ambos órganos. No se trata de una entidad clínica como el SCR, sino más bien una forma más efectiva de intervención por parte del médico<sup>4</sup>.

La concepción elemental del riñón como un simple órgano de filtración sufriendo los embates de una bomba insuficiente ha sido desplazada por la comprensión de una interacción compleja y robusta entre el corazón y el riñón. Lo anterior es puesto en evidencia por Guyton<sup>5</sup>, quien establece que tanto el uno como el otro son reguladores de funciones vitales como, por ejemplo, presión arterial (PA), tono vascular, diuresis, natriuresis, homeostasia del volumen circulante, perfusión periférica y oxigenación

tisular. Además poseen funciones endocrinas (relacionadas con el equilibrio calcio/fósforo y absorción/excreción de la glucosa) y son capaces de la señalización celular y humoral<sup>6</sup>.

### **El continuo cardiorrenal y la interacción entre los factores de riesgo cardiovascular y el daño renal**

La literatura actual establece que la regulación hemodinámica del corazón y el riñón es un sistema complejo y dinámico en el cual los cambios en la función de un órgano pueden conducir a una espiral de disfunción de ambos a través de la alteración en el balance del óxido nítrico y las especies reactivas de oxígeno, la inflamación sistémica, la activación del sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), los factores mayores de riesgo cardiovascular (HTA, disglucemia, dislipidemia, tabaquismo y obesidad) y la influencia e interacción de varias sustancias como citocinas, factores de crecimientos, factores quimiotácticos, endotelina, prostaglandinas, vasopresina y péptidos natriuréticos<sup>4,7</sup> (Figura 1).



**Figura 1. Interacciones dinámicas y complejas entre corazón y riñón.**

HTA: Hipertensión arterial; SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona; SNS: sistema nervioso simpático

**Fuente:** Elaboración propia.

De hecho, el aporte de las técnicas imagenológicas no invasivas ha sido fundamental para conocer que casi dos tercios de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) son portadores de aterosclerosis subclínica, la cual progresa, en apenas 24 meses, en más de la mitad de ellos<sup>8,9</sup>. Más aún, se ha descrito una correlación significativa entre la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y el incremento en el grosor de la íntima-media de carótidas en sujetos con función renal normal o casi normal<sup>10,11</sup>.



Tradicionalmente se ha reconocido el rol protagónico de la enfermedad hipertensiva y la DM2 respecto al impacto sobre la función endotelial (vascular y renal), cuyo efecto deletéreo se expresa tempranamente en ambas patologías<sup>12,13</sup>, en especial cuando se encuentran presentes otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como la dislipidemia, el tabaquismo o la obesidad, que favorecen la progresión de la aterosclerosis y el deterioro en la función de ambos órganos<sup>14,15</sup>. La alta prevalencia de HTA y dislipidemia tipo aterogénica en los pacientes portadores de DM2 y ERC es bien conocida, lo cual ensombrece más el pronóstico de estos pacientes<sup>16</sup> y obliga a un manejo más temprano, intensivo y cabal en estos casos.

Las versiones actualizadas de las guías de tratamiento de HTA por parte del *American College of Cardiology/American Heart Association*<sup>17</sup> (ACC/AHA) y de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>18</sup> (ESC por su sigla en inglés) han establecido cifras de presión arterial más bajas que en las ediciones anteriores para los pacientes con ERC:

- ACC/AHA: <130/80 mmHg
- ESC: 130 a 139/70 a 79 mmHg

Ambas pautas están muy influenciadas por los resultados del estudio *Systolic Blood Pressure Intervention Trial*<sup>19</sup> (SPRINT), en el cual se documentó que el tratamiento intensivo hasta la meta de presión arterial

sistólica <120 mmHg reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad en adultos no diabéticos con alto riesgo cardiovascular, muchos de los cuales eran portadores de ERC. No obstante, sus resultados están cuestionados por la metodología usada en la medición de la presión arterial, por lo que vale la pena mencionar que si bien el tratamiento intensivo puede reducir los eventos clínicos, este no retarda la progresión de la ERC.

En cuanto a las alteraciones en la homeostasis de la glucosa (prediabetes y diabetes establecida), hoy se reconoce la importancia del impacto de la duración de la exposición a la hiperglucemia en la prevención de la DM2 o, al menos, en el retardo en su aparición; de hecho, los sujetos que se hacen diabéticos antes de los 50 años de edad tienen un riesgo cardiovascular y renal mayor que aquellos que permanecen como normoglucémicos<sup>20,21</sup>, siendo que el incremento en 18 mg/dL por encima de 106 mg/dL en la glucemia se asocia con un aumento en el riesgo de muerte cardiovascular del 11%, de eventos coronarios mayores del 10%, de ictus isquémicos del 8%, de enfermedad oclusiva vascular del 8% y de incremento en el riesgo de hemorragia intracerebral del 5%<sup>22</sup>. Como consecuencia, no es arriesgado afirmar que valores elevados en la glucemia plasmática en ayunas están asociados con aumento en el RCVG en sujetos no diabéticos.

La dislipidemia es un factor importante de progresión de la ERC que aumenta el riesgo de desarrollo de aterosclerosis y sus complicaciones. Entre los mecanismos responsables del daño renal se han propuesto la participación de las lipoproteínas de baja densidad oxidadas que promueven mayor daño endotelial en el capilar glomerular; la disminución en la concentración de las lipoproteínas de alta densidad y de su capacidad funcional para el transporte reverso del colesterol; el incremento en la concentración de lipoproteínas ricas en triglicéridos; la aterosclerosis de las arterias extra e intrarrenales; la acumulación de lipoproteínas en el mesangio, y la reabsorción tubular de proteínas filtradas que inducen fibrosis en el intersticio renal<sup>14,23-25</sup>.

Vale destacar que más de un tercio de los pacientes hipertensos también son portadores de dislipidemia aterogénica, por lo cual es razonable pensar que la asociación de ambas entidades produce mayor daño renal.

Desde hace varios años y en razón al incremento desmedido de las tasas de sobrepeso/obesidad en la población mundial, se ha evidenciado el impacto de estas enfermedades sobre el continuo cardiorrenal, especialmente por ser condicionantes importantes en el desarrollo de HTA y DM2, una trilogía de consecuencias fatales que se retroalimenta y conduce a lesiones cardíacas, renales y arteriales de tipo severo. De hecho, McMahon *et al.*<sup>26</sup> sostienen que el riesgo de ERC es 1,71 veces

mayor en obesos que en población general (IC95%: 1,14-2,59) y Chang *et al.*<sup>27</sup> demuestran que la velocidad de declinación en la TFGe es más acelerada cuánto mayor es el índice de masa corporal.

Como es de esperarse en una afección muy compleja donde intervienen numerosos actores de primero, segundo y tercer orden, la explicación del o de los mecanismos fisiopatológicos se hace más complicado de aclarar. Sin embargo, brevemente se puede decir que en el continuo cardiovascular intervienen el estado de retención de sodio; la hiperinsulinemia/resistencia a la insulina/lipotoxicidad; la hipertensión intraglomerular; la hipertrofia glomerular con o sin glomeruloesclerosis focal segmentaria secundaria; el incremento en la demanda funcional glomerular con hiperfiltración y albuminuria, y la activación de la maquinaria humoral del adipocito con mayor producción de angiotensina II y estimulación de las citoquinas proinflamatorias<sup>28-30</sup>.

En relación al obeso metabólicamente normal, existe un fenotipo muy particular que aparentemente protege a estos sujetos de las complicaciones metabólicas de la obesidad pero no del riesgo del daño renal<sup>31,32</sup>, por lo que la obesidad, independiente del estatus metabólico, es un factor de riesgo importante para el deterioro de la función renal.

En cuanto al tabaquismo, no hay dudas del efecto nocivo sistémico del humo del cigarrillo, además la información relacionada al impacto renal

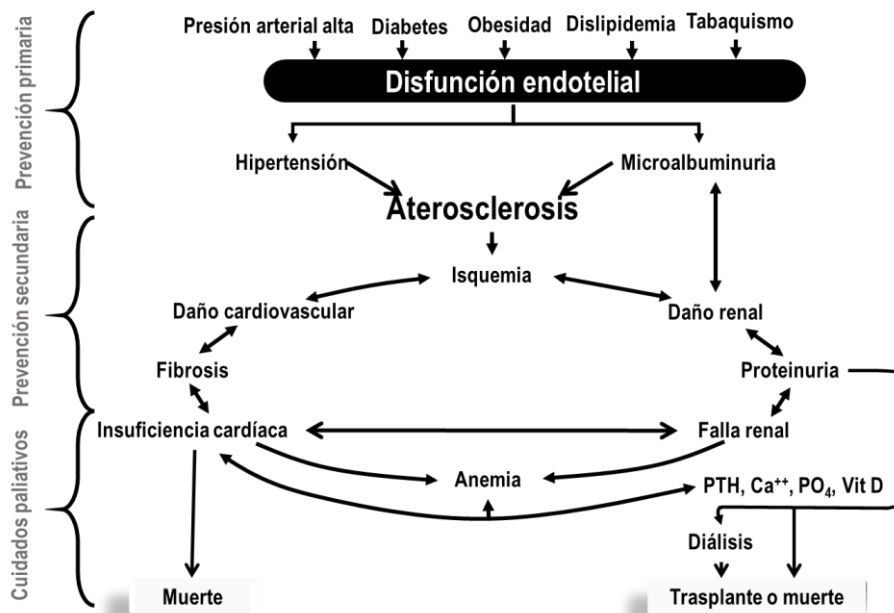
es similar a la observada en el sistema cardiovascular, transformándose así en el factor de riesgo modificable más importante para ambos sistemas.

Es claro que el riesgo de mayor excreción urinaria de albúmina es más alto en fumadores. Los datos del estudio de Kuller *et al.*<sup>33</sup> indican que, al menos en hombres, fumar incrementa el riesgo de enfermedad renal terminal; de hecho, se acepta que el tabaquismo es "nefrotóxico" en adultos mayores, en sujetos hipertensos y/o diabéticos y en aquellos con enfermedad renal preexistente. La magnitud del impacto del efecto renal adverso del tabaquismo es independiente de la enfermedad renal subyacente<sup>34</sup> y se puede ejercer por los siguientes mecanismos:

- La nicotina induce apoptosis del podocito a través de la generación de especies de oxígeno reactivo y la consecuente promoción del estrés oxidativo asociado con señalización corriente debajo de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs por *mitogen-activated protein kinase*)<sup>35,36</sup>.
- La nicotina favorece la proliferación de las células del mesangio y la hipertrofia vía receptores nicotínicos de acetilcolina neuronales y no neuronales<sup>35-37</sup>.
- La presión arterial se eleva, en especial en los hipertensos, durante y después de cada cigarrillo.

## Trascendencia clínica del continuo cardiorrenal

Brevemente se ha expuesto la sólida conexión entre los FRCV y el daño renal, lo que como tal es el fundamento de la presente propuesta para conceptualizar el continuo cardiorrenal (Figura 2) como una forma de abordaje de intervención precoz en la protección cardiovascular y renal para reducir la morbimortalidad derivada de la afectación de ambos órganos, ya que las alteraciones fisiopatológicas en uno conllevan al deterioro en la función del otro<sup>4</sup>. En otras palabras, “*cuando el corazón sufre, el riñón llora y viceversa*”.



**Figura 2.** Visión del continuo cardiorrenal.

PTH: paratormona; Ca<sup>++</sup>: calcio; PO<sub>4</sub>: fosfato; vit D: vitamina D.

**Fuente:** Elaboración con base en Arocha & Amair<sup>4</sup>.

Evitar la aparición de los FRCV en la población general es la meta fundamental de la prevención. Una vez presentes, estos influyen en el desarrollo y progresión de la disfunción endotelial, la cual puede expresarse en acentuación de la PA elevada o por la albuminuria, con lo cual se favorece la aterosclerosis y se inicia el ciclo de daño clínico cardíaco y renal hasta llegar a la insuficiencia cardíaca o falla renal, dos condiciones que interactúan con una elevada mortalidad.

Al margen izquierdo se han colocados las ventanas de actuación: prevención primaria sobre los FRCV y prevención secundaria para retardar el daño cardíaco y renal y los cuidados paliativos en la última fase evolutiva.

Los mayores factores de riesgo para el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares son: obesidad, HTA, DM2, dislipidemia y tabaquismo, los cuales son también los principales productores de daño renal o de aceleración de la progresión de la enfermedad renal, por lo cual son fundamentos del continuo cardiorrenal para la protección renal.

La presencia de enfermedad renal está incluida como un factor independiente de riesgo de enfermedad cardiovascular en diversas pautas de manejo de la HTA<sup>17,18,38</sup>. De hecho, es muy alto el porcentaje de pacientes con enfermedad renal que fallecen en el seguimiento por

complicaciones cardiovasculares respecto a los que progresan al tratamiento sustitutivo renal<sup>39</sup>.

En los estudios de Ruilope *et al.*<sup>40</sup> y Mann *et al.*<sup>41</sup> los pacientes con creatinina plasmática entre 1,3 y 1,4 mg/dL mostraron una incidencia significativamente mayor de eventos cardiovasculares primarios y de mortalidad cardiovascular y global con respecto a los que tenían función renal normal; por consiguiente, una pequeña elevación de la creatinina (aun teniendo en cuenta su imprecisión ya que para que aumente la concentración de creatinina plasmática la función renal debe disminuir en un 50%) indica daño renal evidente y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

### **Relación entre función renal y morbimortalidad cardiovascular**

La interconexión entre daño renal y morbimortalidad cardiovascular es notoria y creciente a medida que progresa el deterioro de la función renal, hasta el punto que la mortalidad cardiovascular de los pacientes en diálisis es 500 veces más alta a la de la población general<sup>42</sup>.

Go *et al.*<sup>43</sup>, en una gran base de datos con más de 1,1 millones de adultos, estudiaron la relación entre el filtrado glomerular estimado por la fórmula de *Modification of Diet in Renal Disease* y el riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y hospitalización. Tras ajustar por edad, sexo, raza, comorbilidad y estatus socioeconómico, los autores evidenciaron un



incremento del riesgo de cualquiera de estos tres desenlaces a medida que disminuía el filtrado glomerular.

Por su lado, Keith *et al.*<sup>44</sup> realizaron un estudio de seguimiento longitudinal de 27.998 pacientes con un filtrado glomerular  $<90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en dos determinaciones y señalaron a la HTA, la enfermedad arterial coronaria y la insuficiencia cardíaca congestiva como las entidades más asociadas a ERC.

El estudio de seguimiento de Cerasola *et al.*<sup>45</sup> demostró la estrecha relación entre la circunferencia abdominal y la presión arterial sistólica con el deterioro temprano de la función renal en pacientes hipertensos sin repercusión en órganos blanco. Por su parte, Hemmelgarn *et al.*<sup>46</sup>, en otro estudio de observación basado en la comunidad y destinado a analizar la relación entre deterioro de la TFGe, proteinuria y desenlaces clínicos en cerca de 1 millón de pacientes, concluyeron, luego de un seguimiento de 35 meses, que los riesgos de muerte, infarto del miocardio y progresión a la falla renal estaban asociados con un nivel determinado de la TFGe ( $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y aumentaban de forma independiente en los pacientes con mayor nivel de proteinuria.

### **Estrategias terapéuticas en la protección cardiorrenal**

Por ser este un tema muy extenso y bien conocido, en el presente estudio se estable que las medidas terapéuticas ampliamente reconocidas y

utilizadas en la medicina cardiovascular —como los antihipertensivos, inhibidores del SRAA, betabloqueantes, estatinas, antiagregantes plaquetarios e inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9— también han demostrado ser nefroprotectoras<sup>47-51</sup>. En consecuencia, es fundamental insistir en que sean utilizados a la dosis correcta, tempranamente y por tiempo prolongado o indefinido para garantizar la protección adecuada de ambos órganos y recordar que la inercia clínica y terapéutica es responsable de la falla en la intervención temprana y/o ajuste de dosis con el consecuente daño vascular y renal <sup>4</sup>.

## **Conclusiones**

La interrelación corazón-riñón constituye una realidad fisiopatológica y clínica con múltiples factores etiológicos comunes y complicaciones que interactúan entre sí, por lo que su integración en el continuo cardiorrenal permite, por un lado, comprender la necesidad del control y el tratamiento precoz y enérgico de los factores de riesgo comunes y, por el otro, intervenir desde las etapas más tempranas (prevención primordial y prevención primaria) para evitar el desarrollo y progresión del daño cardiovascular y renal, en especial en grupos de mayor riesgo como la población mayor de 60 años, los prediabéticos (incluyendo aquellos con síndrome metabólico) y diabéticos, los hipertensos y los sujetos con obesidad<sup>4,7,14,17,18</sup>.

La evaluación temprana de la función renal en todo paciente perteneciente a las categorías de mayor riesgo antes mencionadas permite la detección e intervención precoz para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares, falla renal y muerte. Además, es claro que todas aquellas intervenciones destinadas a retardar la progresión del deterioro de la función renal rinden sus frutos al reducir el riesgo cardiovascular y viceversa.

### **Responsabilidades éticas**

Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

### **Derecho a la privacidad y consentimiento informado**

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

### **Conflicto de intereses**

Ninguno declarado por los autores.

### **Financiación**

Ninguna declarada por los autores.

### **Agradecimientos**

Ninguno declarado por los autores.

### **Referencias**

1. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(8):634-47. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70102-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70102-0).
2. 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. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn102>.
3. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008;34(5):957-62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1017-8>.
4. Arocha JI, Amair P. El eje cardiorrenal: una nueva estrategia con trascendencia clínica. *Av. Cardiol.* 2010;30(4):382-7.
5. Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control-its infinite gain! *Hypertension.* 1990;16(6):725-30. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.hyp.16.6.725>.

6. Stevenson LW, Nohria A, Mielniczuk L. Torrent or torment from the tubules? Challenge of the cardiorenal connections. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(12):2004-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.028>.
7. Bakris G, Vassalotti J, Ritz E, Wanner C, Stergiou G, Molitch M, *et al.* National Kidney Foundation consensus conference on cardiovascular and kidney diseases and diabetes risk: an integrated therapeutic approach to reduce events. *Kidney Int.* 2010;78(8):726-36. Available from: <https://doi.org/10.1038/ki.2010.292>.
8. Gracia M, Betriu À, Martínez-Alonso M, Arroyo D, Abajo M, Fernández E, *et al.* Predictors of Subclinical Atheromatosis Progression over 2 Years in Patients with Different Stages of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(2):287-96. Available from: <https://doi.org/10.2215/CJN.01240215>.
9. Hsu S, Rifkin DE, Criqui MH, Suder NC, Garimella P, Ginsberg C, *et al.* Relationship of femoral artery ultrasound measures of atherosclerosis with chronic kidney disease. *J Vasc Surg.* 2018;67(6):1855-63.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.09.048>.
10. Kastarinen H, Ukkola O, Kesäniemi YA. Glomerular filtration rate is related to carotid intima-media thickness in middle-aged adults. *Nephrol*

Dial Transplant. 2009;24(9):2767-72. Available from:  
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfp172>.

11. Buscemi S, Geraci G, Massenti FM, Buscemi C, Costa F, D'Orio C, *et al*. Renal function and carotid atherosclerosis in adults with no known kidney disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(3):267-73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.09.013>.

12. Botdorf J, Chaudhary K, Whaley-Connell A. Hypertension in Cardiovascular and Kidney Disease. *Cardiorenal Med*. 2011;1(3):183-92. Available from: <https://doi.org/10.1159/000329927>.

13. Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(8):1366-73. Available from: <https://doi.org/10.2215/CJN.11111016>.

14. Bulbul MC, Dagel T, Afsar B, Ulusu NN, Kuwabara M, Covic A, *et al*. Disorders of Lipid Metabolism in Chronic Kidney Disease. *Blood Purif*. 2018;46(2):144-52. Available from:  
<https://doi.org/10.1159/000488816>.

15. Orth SR. Effects of Smoking on Systemic and Intrarenal Hemodynamics: Influence on Renal Function. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(Suppl 1):S58-63. Available from:  
<https://doi.org/10.1097/01.asn.0000093461.36097.d5>.

16. Bramlage P, Lanzinger S, van Mark G, Hess E, Fahrner S, Heyer CHJ, *et al.* Patient and disease characteristics of type-2 diabetes patients with or without chronic kidney disease: an analysis of the German DPV and DIVE databases. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):33. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0837-x>.

17. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, *et al.* 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):1269-324. Available from: <https://doi.org/10.1161/HYP.000000000000066>.

18. William B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

19. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, *et al.* A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>.

20. Bragg F, Li L, Bennett D, Guo Y, Lewington S, Bian Z, *et al.* Association of Random Plasma Glucose Levels With the Risk for Cardiovascular Disease Among Chinese Adults Without Known Diabetes. *JAMA Cardiol.* 2016;1(7):813-23. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1702>.

21. American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S124-38. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc19S010>.

22. Bancks MP, Ning H, Allen NB, Bertoni AG, Carnethon MR, Correa A, *et al.* Long-Term Absolute Risk for Cardiovascular Disease Stratified by Fasting Glucose Level. *Diabetes Care.* 2019;42(3):457-65. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc18-1773>.

23. Pascual V, Serrano A, Pedro-Botet J, Ascaso J, Barrios V, Millán J, *et al.* Enfermedad renal crónica y dislipidemia. *Clin Investig Arterioscler.* 2017;29(1):22-35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2016.07.004>.

24. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney*



Int. 2014;85(6):1303-9. Available from:  
<https://doi.org/10.1038/ki.2014.31>.

25. Waters DD. LDL-cholesterol lowering and renal outcomes. *Curr Opin Lipidol.* 2015;26(3):195-9. Available from:  
<https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000176>.

26. McMahon GM, Preis SR, Hwang SJ, Fox CS. Mid-adulthood risk factor profiles for CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(11):2633-41. Available from: <https://doi.org/10.1681/ASN.2013070750>.

27. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, Bilo H, Correa A, Evans M. *et al.* Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ.* 2019;364:k5301. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.k5301>.

28. Sikorska D, Grzymislawska M, Roszak M, Gulbicka P, Korybalska K, Witowski J. Simple obesity and renal function. *J Physiol Pharmacol.* 2017;68(2):175-80.

29. Escasany E, Izquierdo-Lahuerta A, Medina-Gomez G. Underlying Mechanisms of Renal Lipotoxicity in Obesity. *Nephron.* 2019;143(1):28-32. Available from: <https://doi.org/10.1159/000494694>.

30. Kovesdy CP, Furth S, Zoccali C; en nombre del Comité Directivo del Día Mundial del Riñón. Electronic address: [myriam@worldkidneyday.org](mailto:myriam@worldkidneyday.org).

Obesidad y enfermedad renal: consecuencias ocultas de la epidemia. Nefrologia. 2017;37(4):360-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.02.005>.

31. Nam KH, Yun HR, Joo YS, Kim J, Lee S, Lee C, *et al*. Changes in obese metabolic phenotypes over time and risk of incident chronic kidney disease. Diabetes Obes Metab. 2018;20(12):2778-91. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.13458>.

32. Chang AR, Surapaneni A, Kirchner HL, Young A, Kramer HJ, Carey DJ, *et al*. Metabolically Healthy Obesity and Risk of Kidney Function Decline. Obesity (Silver Spring). 2018;26(4):762-8. Available from: <https://doi.org/10.1002/oby.22134>.

33. Kuller LH, Ockene JK, Meilahn E, Wentworth DN, Svendsen KH, Neaton JD. Cigarette smoking and mortality. MRFIT Research Group. Prev Med. 1991;20(5):638-54. Available from: [https://doi.org/10.1016/0091-7435\(91\)90060-h](https://doi.org/10.1016/0091-7435(91)90060-h).

34. Rezonzew G, Chumley P, Feng W, Hua P, Siegal GP, Jaimes EA. Nicotine exposure and the progression of chronic kidney disease: role of the  $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor. Am J Physiol Renal Physiol. 2012;303(2):F304-12. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00661.2011>.

35. Lan X, Lederman R, Eng JM, Shoshtari SS, Saleem MA, Malhotra A, *et al.* Nicotine Induces Podocyte Apoptosis through Increasing Oxidative Stress. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167071. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167071>.
36. Kim CS, Choi JS, Joo SY, Bae EH, Ma SK, Lee J, *et al.* Nicotine-Induced Apoptosis in Human Renal Proximal Tubular Epithelial Cells. *PLoS One.* 2016;11(3):e0152591. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152591>.
37. Jaimes EA, Tian RX, Raij L. Nicotine: the link between cigarette smoking and the progression of renal injury? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(1):H76-82. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00693.2006>.
38. López-Jaramillo P, Sánchez RA, Diaz M, Cobos L, Bryce A, Parra Carrillo JZ, *et al.* Latin American consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2013;31(2):223-38. Available from: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835c5444>.
39. Jha V, García-García G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, *et al.* Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013;382(9888):260-72. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X).

40. 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.

41. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, *et al.* 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. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajkd.2003.07.015>.

42. Matsushita K, Ballew SH, Coresh J. Cardiovascular risk prediction in people with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(6):518-23. Available from: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000265>.

43. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Eng J Med.* 2004;351(13):1296-305. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>.

44. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164(6):659-63. Available from: <https://doi.org/10.1001/archinte.164.6.659>.

45. Cerasola G, Mulè G, Nardi E, Cusimano P, Palermo A, Arsena R, *et al.* Clinical correlates of renal dysfunction in hypertensive patients without cardiovascular complications: the REDHY study. *J Hum Hypertens.* 2010;24(1):44-50. Available from: <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.41>.
46. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, *et al.* Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA.* 2010;303(5):423-9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.39>.
47. Sabio R, Valdez P, Turbay YA, Andrade-Belgeri RE, Oze-de Morvil GAA, Arias C, *et al.* Recomendaciones latinoamericanas para el manejo de la hipertensión arterial en adultos (RELAHTA 2). *Rev virtual Soc Parag Med Int.* 2019;6(1):86-123. Available from: [https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2019.06\(01\)86-123](https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2019.06(01)86-123).
48. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, *et al.* Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(10):939.e1-e87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.09.004>.
49. Major RW, Cheung CK, Gray LJ, Brunskill NJ. Statins and Cardiovascular Primary Prevention in CKD: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(5):732-9. Available from: <https://doi.org/10.2215/CJN.07460714>.

50. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, *et al.* Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10017):435-43. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3).

51. Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, Kramer MH, Heerspink HJ, van Raalte DH. Pleiotropic effects of type 2 diabetes management strategies on renal risk factors. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(5):367-81. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00030-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00030-3).