

Enfermedad renal crónica como problema global en salud pública: Abordajes e iniciativas – propuesta de la Kidney Disease Improving Global Outcomes

AS Levey¹, R Atkins², J Coresh³, EP Cohen⁴, AJ Collins⁵, K-U Eckardt⁶, ME Nahas⁷, BL Jaber⁸, M Jadoul⁹, A Levin¹⁰, NR Powe¹¹, J Rossert¹², DC Wheeler¹³, N Lameire¹⁴ y G Eknoyan¹⁵

¹Centro Médico Tufts-New England, Boston, Massachusetts, EUA; ²Universidad Monash, Melbourne, Australia; ³Facultad de Salud Pública Johns Hopkins Bloomberg, Baltimore, Maryland, EUA; ⁴Facultad de Medicina de Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, EUA; ⁵Universidad de Minnesota, Minneapolis, Minnesota, EUA; ⁶Universidad de Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Alemania; ⁷Instituto de Patología Renal de Sheffield, Sheffield, RU; ⁸Centro Médico Caritas St Elizabeth, Boston, Massachusetts, EUA; ⁹Clínicas Universitarias St Luc & Universidad Católica de Louvain, Bruselas, Bélgica; ¹⁰Universidad de British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canadá; ¹¹Instituciones Médicas Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, EUA; ¹²Hospital Tenon (AP-HP), París, Francia; ¹³Royal Free & University College Medical School, Londres, RU; ¹⁴Hospital Universitario Ghent, Ghent, Bélgica y ¹⁵Facultad de Medicina de la Universidad Baylor, Houston, Texas, EUA

La enfermedad renal crónica (ERC) es cada vez más reconocida como problema global en salud pública. En la actualidad hay evidencia convincente de que la ERC puede ser detectada mediante pruebas de laboratorio simples, y que el tratamiento puede prevenir o retrasar las complicaciones de la función renal disminuida, retrasar la progresión de la enfermedad renal, y reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV). Traducir estos avances a medidas simples y aplicables de salud pública debe ser adoptado como un objetivo a nivel mundial. Es importante comprender la relación entre la ERC y otras enfermedades crónicas para desarrollar una política de salud pública para mejorar los resultados. La Conferencia sobre controversias 2004 de la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) sobre "Definición y clasificación de la enfermedad renal crónica" representó un importante apoyo de la Kidney Disease Outcome Quality Initiative a la definición y clasificación de la ERC por parte de la comunidad internacional. La Conferencia sobre controversias 2006 sobre ERC fue reunida para considerar seis temas importantes: (1) clasificación de la ERC, (2) detección y vigilancia de la ERC, (3) políticas públicas para la ERC, (4) ECV y factores de riesgo de ECV como factores de riesgo para el desarrollo y progresión de la ERC, (5) asociación de la ERC con infecciones crónicas, y (6) asociación de la ERC con el cáncer. Este reporte contiene las recomendaciones de la reunión. Ha sido revisado por los participantes de la conferencia y aprobado, en calidad de propuesta, por parte del comité de dirección de KDIGO. KDIGO trabajará en colaboración con organizaciones de salud pública a nivel nacional e internacional para facilitar la implementación de estas recomendaciones.

Kidney International (2007) **3**, 232–245 doi:10.1038/sj.ki.5002343; publicado en línea 13 Junio 2007

Correspondencia: AS Levey, Centro Médico Tufts New England, Nefrología, 35 Kneeland Street, 6th Floor, Boston, Massachusetts 2111, EUA.
E-mail: alevy@tufts-nemc.org

Recibido en 9 Abril 2007; aceptado en 17 Abril 2007; Publicado en línea 13 Junio 2007

Palabras claves: enfermedad renal crónica, salud pública, detección, cáncer, infección crónica, enfermedad cardiovascular

La enfermedad renal crónica (ERC) es cada vez más reconocida como problema global en salud pública. La declaración del Día Mundial del Riñón, a celebrarse todos los años a partir de marzo de 2006, envía un mensaje claro al público, funcionarios de salud gubernamentales, médicos, profesionales de otras ciencias de la salud, pacientes y familiares, de que "la ERC es frecuente, dañina y tratable".¹ El reconocimiento de la ERC como un problema de salud pública ha evolucionado, en parte, a partir de la aceptación del modelo conceptual, definición y clasificación de la ERC propuesta por la National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative en 2002 y modificada por la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) en 2004²⁻⁴ (Figura 1; Tablas 1 y 2). Como resultado, los médicos, investigadores y funcionarios de la salud pública de todo el mundo, actualmente pueden determinar la ERC más fácilmente, independientemente de la causa, estudiar sus antecedentes y evolución, determinar los factores de riesgo y su desarrollo y progresión, y desarrollar estrategias para su detección, evaluación y tratamiento.

En los Estados Unidos, se estima que 9,6% de los adultos no hospitalizados tienen ERC.^{5,6} Estudios de Europa, Australia y Asia confirman la alta prevalencia de la ERC.⁷⁻¹⁰ Las complicaciones de la ERC incluyen no sólo la progresión a la insuficiencia renal, sino también complicaciones producidas por la función renal reducida y el riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular (ECV). Los pacientes con ERC tienen muchas más probabilidades de morir, principalmente a causa de las ECV, que de desarrollar insuficiencia renal.¹¹ Actualmente hay evidencia convincente de que la ERC puede ser detectada utilizando pruebas simples de laboratorio y de que ciertos tratamientos pueden prevenir o retrasar las complicaciones de la función renal disminuida, retrasar la progresión de la enfermedad renal, y reducir su riesgo de ECV asociado.^{2,12-18} Se debe adoptar la traducción de estos progresos a medidas simples y aplicables de salud pública como un objetivo mundial. Si bien todavía queda mucho por aprender acerca del impacto de los tratamientos y sus

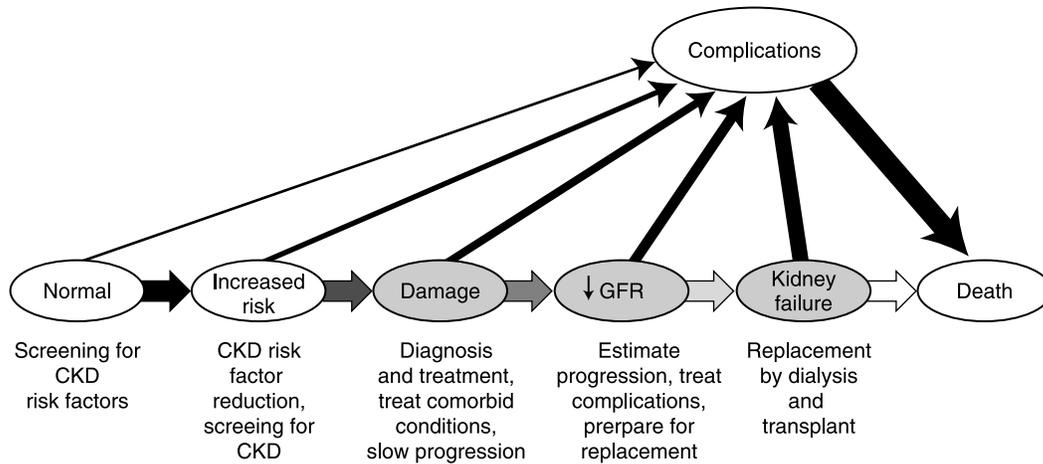


Figura 1 | Modelo conceptual del curso de la enfermedad renal crónica y de las estrategias terapéuticas. Las elipses sombreadas representan las fases de la ERC; las elipses no sombreadas representan antecedentes o consecuencias potenciales de la enfermedad renal crónica. Las flechas gruesas entre las elipses representan factores de riesgo asociados con el inicio y progresión de la enfermedad, que pueden ser afectados o detectados por intervenciones. Las intervenciones para cada fase se muestran debajo de las fases. El término “complicaciones” se refiere a todas las complicaciones de la enfermedad renal crónica y su tratamiento, incluyendo complicaciones de la TFG disminuida (hipertensión, anemia, desnutrición, enfermedades óseas y trastornos en los minerales) y la enfermedad cardiovascular. El grosor creciente de las flechas que conectan las fases más tardías con las complicaciones representa el riesgo aumentado de complicaciones a medida que la enfermedad renal progresa. Modificado y reimpresso con permiso.²⁻⁴

combinaciones óptimas para la ERC, ya es el momento de comenzar su implementación.

Actualmente las enfermedades crónicas son las causas principales de muerte en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que había aproximadamente 58 millones de muertes en todo el mundo en 2005, con 35 millones atribuidas a las enfermedades crónicas.^{19,20} En los países desarrollados y en las naciones en desarrollo con ingresos bajos a intermedios, la ECV y el cáncer son las principales causas de muerte. En los países en desarrollo con bajos ingresos, las infecciones continúan siendo la causa principal de muerte, pero las enfermedades crónicas no contagiosas están en aumento. El reporte de la OMS convocó a los gobiernos a que tomen el liderazgo para tratar el aumento continuo proyectado de las muertes secundarias a enfermedades crónicas.

Mientras que la ERC no era mencionada en el reporte de la OMS de 2005,¹⁹ actualmente se reconoce que la ERC es frecuente en personas con ECV y con factores de riesgo para ECV, y que la ERC multiplica el riesgo de resultados adversos en estas enfermedades.¹⁷ La ERC también es reportada como un factor de riesgo

para resultados adversos en otras enfermedades crónicas, como las infecciones y el cáncer,²¹ y debe ser estudiada en más detalle. Es importante comprender la relación entre la ERC y otras enfermedades crónicas para desarrollar una política de salud pública para mejorar los resultados (Figura 2).

ALCANCES

KDIGO es una fundación independiente sin fines de lucro dirigida por una Junta de Directores internacional, con la misión declarada de “mejorar el cuidado y la evolución de los pacientes con enfermedad renal en todo el mundo, por medio de la promoción de la coordinación, colaboración e integración de iniciativas para desarrollar e implementar directrices clínicas prácticas”.²² La Conferencia sobre controversias de la KDIGO sobre “Definición y clasificación de la enfermedad renal crónica” fue llevada a cabo en Ámsterdam en noviembre de 2004, a la que asistió un grupo internacional de expertos, representó un aval importante a la definición y clasificación de ERC de la Kidney Disease Outcome Quality Initiative por parte de la comunidad internacional.⁴ En 2006, la KDIGO convocó a otra Conferencia sobre controversias para ampliar y extender las recomendaciones de la conferencia de 2004. La agenda, presentaciones seleccionadas y resúmenes del congreso se encuentran en el sitio web de la KDIGO (<http://www.kdigo.org/content-conf.htm#Public%20Health>). Específicamente, la conferencia trató dos temas importantes.

Clasificación, control y política pública en la ERC

La sesión plenaria incluyó presentaciones sobre la detección y control de la ERC, estandarización de la medición de creatinina, experiencia en la medición y reporte de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), implementación de las pruebas de albúmina, revisiones de la novena Clasificación internacional de la enfermedad, e iniciativas de política pública. Las sesiones de apertura se centraron en la clasificación de la ERC (grupo 1),

Tabla 1 | Definición de ERC de la KDIGO

Structural or functional abnormalities of the kidneys for X3 months, as manifested by

1. Kidney damage, with or without decreased GFR, as defined by
 - Pathologic abnormalities
 - Markers of kidney damage
 - Urinary abnormalities (proteinuria)
 - Blood abnormalities (renal tubular syndromes)
 - Imaging abnormalities
 - Kidney transplantation
2. GFR <60 ml/min/1.73 m², with or without kidney damage

CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes.

Tabla 2 | Clasificación actual de ERC basada en la gravedad y el tratamiento

Stage	Description	GFR (ml/min/1.73 m ²)	ICD-9 CM code	Treatment
1	Kidney damage with normal or ↑ GFR	≥90	585.1	
2	Kidney damage with mild ↓ GFR	60–89	585.2	1 – 5 T if kidney transplant recipient
3	Moderate ↓ GFR	30–59	585.3	
4	Severe ↓ GFR	15–29	585.4	
5	Kidney failure	< 15 (or dialysis) 585.6 (if ESRD) V codes for dialysis or transplantation	585.5	5D if dialysis (HD or PD)

CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; ↑, increased; ↓, decreased.

detección y control de la ERC (grupo 2), ERC, y política pública (grupo 3).

Asociaciones de la ERC con las enfermedades crónicas

La sesión plenaria incluyó presentaciones de la perspectiva de la OMS sobre la enfermedad crónica y sobre las asociaciones de la ERC con otras enfermedades crónicas: ECV, infecciones y cáncer. El modelo para ensamblar la evidencia para evaluar y clasificar la ERC como factor de riesgo para la ECV (Tabla 3) fue el paradigma utilizado para evaluar la asociación de la ERC con otras enfermedades crónicas. Los grupos de apertura se centraron en los factores de riesgo para ECV y la ECV como factores de riesgo para el desarrollo y progresión de la ERC (grupo 4), y la ERC como factor de riesgo para resultados adversos de las infecciones crónicas (grupo 5) y el cáncer (grupo 6).

Se le solicitó a cada grupo de apertura que formulara recomendaciones clínicas y de investigación basadas en la evidencia y la opinión. Los grupos no realizaron una revisión o clasificación sistemática de la evidencia disponible. Este reporte contiene las recomendaciones hechas en la reunión, y ha sido revisado por los participantes de la conferencia (Apéndice) y aprobado como propuesta de la Junta de Directores de la KDIGO. Estas recomendaciones serán continuadas por la Junta de la KDIGO con la Organización Mundial de la Salud y otras organizaciones de salud pública internacionales y nacionales.

RECOMENDACIONES DE LOS GRUPOS INICIALES

Grupo 1: Clasificación de la ERC

La ERC es una enfermedad heterogénea, cuyas manifestaciones y curso clínicos dependen de la causa y el tipo (patología), gravedad, tasa de progresión y comorbilidades. El grupo examinó la necesidad de perfeccionar la clasificación de ERC para incluir información clínica adicional, para evaluar la utilidad de adoptar un sistema de codificación, que subdivida la ERC según la causa probable, e identificar preguntas de investigación clave que faciliten o mejoren la comprensión y la aplicación del sistema de clasificación de la ERC en todo el mundo. El fundamento para las recomendaciones es que el desarrollo y adopción de un marco coherente para la clasificación de la ERC facilitará la colaboración internacional y permitirá que los descubrimientos científicos sean adoptados más fácilmente en todo el mundo.

Recomendaciones.

- *La KDIGO no debe modificar la clasificación existente en este momento.* El sistema de clasificación avalado por la KDIGO en 2004 incluye la gravedad y la modalidad de tratamiento de la insuficiencia renal (Tabla 2). Es reconocido que es necesaria información clínica adicional (Tabla 4) para la evaluación y el manejo de casos individuales de ERC. Sin embargo, se creyó que los beneficios potenciales de agregar información serían superados por las desventajas de una

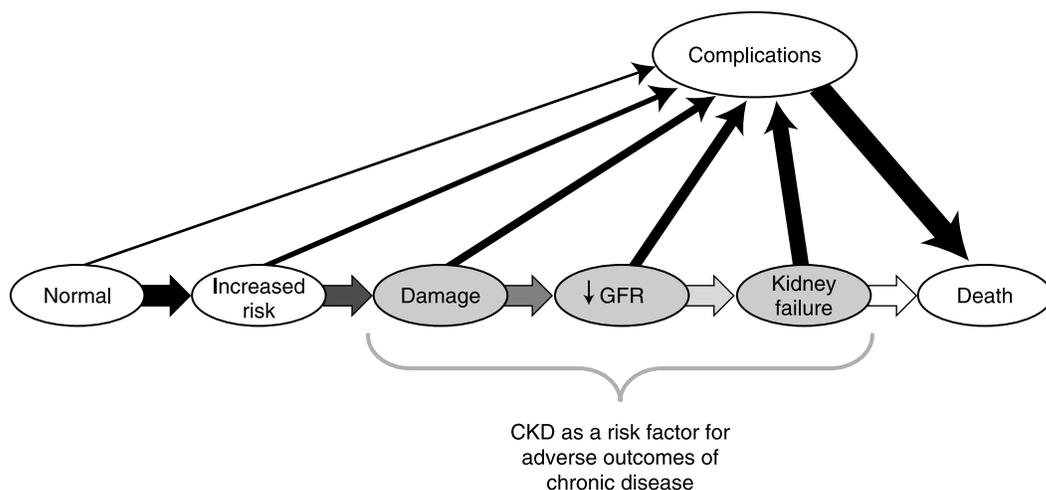


Figura 2 | Relación de la enfermedad renal crónica con las enfermedades crónicas. Entre los pacientes con enfermedades crónicas, por ejemplo, enfermedad cardiovascular, enfermedades infecciosas o cáncer, la presencia de enfermedad renal crónica está asociada con un riesgo aumentado de complicaciones relacionadas con esas enfermedades.

Tabla 3 | Abordaje para la evaluación de la ERC como factor de riesgo para el desarrollo de ECV en las enfermedades que actúan como factor de riesgo para ECV

CVD risk factor	CKD prevalence	CKD as a risk factor for CVD morbidity	CKD as a risk factor for CVD mortality
Hypertension	↑	↑	↑
Diabetes	↑	↑	↑
Dyslipidemia	↑	↑	↑

CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; ↑, increased.

complejidad aumentada y descripción incompleta de una enfermedad esencialmente heterogénea. Se consideró que el sistema de clasificación actual es claro, simple y útil, según lo evidencia su aprobación y adopción continuas en todo el mundo. Además, existía la preocupación de que la adición de factores adicionales le restaría valor al intento de mantener un mensaje simple aplicable en diferentes disciplinas y comunidades. Se debatió si la albuminuria es un marcador de daño renal en la enfermedad renal no diabética, así como en la enfermedad renal diabética. Datos del Heart Outcomes and Prevention Evaluation Study indican que la “microalbuminuria” fue asociada con el mismo riesgo relativo de progresión a “proteinuria clínica” en las enfermedades renales no diabéticas y diabéticas,²³ sugiriendo que el umbral actual para la albuminuria como marcador de daño renal (relación albúmina-creatinina en una muestra de una micción única

Tabla 4 | Elementos clave para la descripción de la ERC en la práctica clínica

Domain	Example
Severity	GFR level
Treatment	Therapies for causes of kidney disease Treatment modality for kidney failure
Marker of kidney damage and severity	Pathologic abnormality Magnitude of albuminuria/proteinuria
Cause of kidney disease	Imaging abnormalities Diabetic kidney disease Non-diabetic kidney disease Glomerular diseases Tubulointerstitial diseases Vascular diseases Cystic diseases Disease in the kidney transplant recipient
Presence and severity of complications	Hypertension Anemia Malnutrition Bone and mineral disease
Presence and severity of comorbid conditions	Diabetes Cardiovascular disease Chronic infections Cancer
Prognosis	Past history or risk factors for fast progression Risk factors for cardiovascular disease

> 30 mg/g) es aplicable a las enfermedades renales diabéticas y no diabéticas.

- *La KDIGO debe trabajar en conjunto con la OMS para adoptar las modificaciones USA a la ICD-9 CM y en actualizaciones de la ICD-10 y revisiones subsiguientes.* Es importante que los sistemas de codificación capturen los elementos del sistema de clasificación actual. La novena versión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (International Classification of Disease) en los Estados Unidos (ICD-9 CM) ha adoptado un sistema de codificación revisado que incorpora el sistema actual de estadificación de la ERC. Hubo consenso acerca de que las repeticiones actuales (versión 10) y futuras (versión 11) de la ICD deben incorporar y mantener este sistema de codificación, de manera que se pudiera obtener más información epidemiológica a partir de datos administrativos. Los proveedores del sistema de salud en diferentes países tienen distintos grados de familiarización con estos códigos. Sin embargo, cada país tiene un sistema de codificación y requisitos variables para reportarlos. Es esencial la coherencia de las repeticiones en evolución de la ICD para seguir las tendencias a lo largo del tiempo, y potencialmente para comparaciones entre países, además de brindar información esencial a las autoridades regionales de salud pública.
- *La KDIGO debe facilitar el desarrollo de un “conjunto de datos esenciales” uniforme para la descripción de la ERC para los propósitos de codificación.* Existe la necesidad de describir un conjunto de datos esenciales para que la codificación asegure que se obtiene una cantidad mínima de datos de todos los pacientes identificados como portadores de ERC. Si bien no fueron hechas recomendaciones finales, los elementos clave podrían incluir la información provista en la Tabla 4. A los propósitos de la investigación, la inclusión de la raza, etnia, estado socioeconómico y nivel de educación mejorarían el entendimiento del impacto de la ERC en todo el mundo.

Recomendaciones para investigación.

- *Las recomendaciones para investigación de la conferencia 2004 de la KDIGO acerca de la definición y clasificación de la ERC continúan siendo de suma prioridad.⁴*
- *Son necesarios estudios adicionales para:*
 - *Definir las implicaciones en la sociedad y a nivel individual del sobrediagnóstico y el subdiagnóstico de ERC.* Esto debe incluir un análisis del impacto de los estilos de vida en la salud, y la evaluación de los costos de la realización de pruebas, catalogarlas y la utilización de los recursos en diferentes países.
 - *Analizar sistemáticamente el desempeño de las ecuaciones actuales para estimar la TFG en diferentes poblaciones y su uso:*
 - para algunas pruebas o estrategias de tratamiento específicas, tal como la frecuencia de evaluación para detectar complicaciones, o para la dosificación de fármacos.
 - en poblaciones de pacientes especiales, como los pacientes con reducción de la masa renal debido a cirugía o con antecedentes de lesión renal aguda.
 - en enfermedades crónicas, debido a la preocupación acerca de la consunción muscular y la desnutrición (ver reportes de los grupos 5 y 6).

- *Identificar nuevos marcadores de daño renal y nuevos marcadores de la filtración (por ejemplo, cistatina C) y analizar su rendimiento en diferentes poblaciones de pacientes.*

Grupo 2: Detección y control

El grupo debatió acerca de estrategias para la implementación de detección y control de la ERC en los países desarrollados y en desarrollo. La detección es una actividad, en la que las personas en una población definida que no tienen conocimiento de la ERC son evaluadas para detectar la enfermedad y, si está presente, son tratados subsiguientemente para reducir el riesgo de progresión de la ERC y sus complicaciones. El control se refiere a una actividad que brinda información clave sobre la ERC, como el momento, localización, magnitud y gravedad, para guiar la implementación de medidas médicas y de salud pública para controlar la progresión de la ERC y sus complicaciones.

No se sabe si la evaluación de toda la población general tendría una buena relación costo-eficacia.^{24,25} La detección dirigida debe estar orientada a subgrupos de la población que obtendrían el mayor beneficio de la detección de la ERC. Entre los países desarrollados y en desarrollo, el riesgo de ERC está aumentado en personas con factores de riesgo para el desarrollo de ECV o ECV establecida, en quienes la ERC multiplica el riesgo de resultados adversos relacionados con la ECV. Por lo tanto, el “subgrupo con ERC” entre los pacientes con ECV y factores de riesgo para ECV constituye un grupo de alto riesgo que requiere atención especial.² Tal como lo analizaron los grupos 5 y 6, los pacientes con algunas enfermedades infecciosas crónicas y cáncer también pueden tener un riesgo aumentado. En condiciones en las que la prevalencia de ERC está aumentada y el riesgo de complicaciones debidas a factores prevenibles es alto, incluyendo el ajuste de las dosis de fármacos para evitar efectos tóxicos, es imperioso realizar la detección de la ERC. En estos grupos, la detección de la ERC podría ser implementada utilizando infraestructuras existentes para la detección de otras enfermedades crónicas.

Muchos países tienen registros para pacientes tratados con terapia dialítica y trasplante. Sin embargo, estos programas no contemplan a las personas con ERC grave que mueren antes del desarrollo de insuficiencia renal o que no son tratados con diálisis o trasplante pese al desarrollo de insuficiencia renal. En principio, un programa de control para las fases 4 y 5 de la ERC permitiría a los países monitorizar la magnitud y la atención de esta población de alto riesgo, que insume costos elevados, y posiblemente reducir el riesgo de progresión a la insuficiencia renal y el costo de la terapia dialítica y el trasplante.² Un programa de control para los pacientes con ERC en fase 3 podría llegar a mucha más personas y podría ser una forma eficaz de reducir las tasas de ECV y muerte, especialmente entre los ancianos con factores de riesgo para el desarrollo de ECV y ECV. Sin embargo, un programa de control más grande requeriría más recursos y los datos disponibles para evaluar los costos y beneficios son incompletos.

Recomendaciones.

- *Todos los países deben tener un programa de detección dirigido a la ERC (Tabla 5).*
- *Los grupos diana deben incluir pacientes con hipertensión, diabetes y enfermedad cardiovascular.* Otros grupos podrían incluir familiares de los pacientes con ERC, individuos con hiperlipidemia, obesidad, síndrome metabólico, fumadores, pacientes tratados con fármacos potencialmente nefrotóxicos,

Tabla 5 | Grupos de alto riesgo para el programa de detección dirigida de la ERC

<i>Highest priority</i>
Hypertension
Diabetes
Cardiovascular disease
<i>To be considered</i>
Older age
Family history of kidney disease
Other cardiovascular disease risk factors
Exposure to toxic drugs
Certain chronic infections
Certain cancers

CKD, chronic kidney disease.

algunas enfermedades infecciosas crónicas y cáncer (ver reportes de los grupos 5 y 6) y edad >60 años.

- *Las pruebas para la detección de la ERC deben incluir un análisis de orina para detectar proteinuria y un análisis de sangre para determinar la creatinina y estimar la TFG.*
- *Las pruebas para proteinuria deben ser seleccionadas y realizadas de conformidad con las guías locales. (Este artículo hace mención de las pruebas para proteinuria como pruebas para la detección de proteinuria, incluyendo pruebas para la detección de albúmina solamente; y de las pruebas para albuminuria como pruebas para la detección de albuminuria solamente). La verificación de la proteinuria requeriría dos de tres pruebas positivas.³ En poblaciones seleccionadas con un riesgo aumentado de glomerulonefritis, también debe ser realizada una evaluación de la hematuria. Las ecuaciones para la estimación de la TFG deben ser apropiadas para la estandarización del ensayo de creatinina sérica y la aplicación a la mayoría de los grupos raciales y étnicos.*
- *La frecuencia de evaluación debe realizarse de conformidad con las guías disponibles y el grupo que se evaluará. En ausencia de recomendaciones específicas, no es necesario realizar las pruebas con una frecuencia mayor a una vez por año.*
- *Todos los países deben tener un programa de control para la ERC en fases 4-5 y esforzarse por incluir las fases más tempranas. De ser posible, deben ser incluidos datos sobre los factores de riesgo para el desarrollo y progresión de la ERC más relevantes para la población específica. El control de la ERC debe ser incorporado a los programas de control existentes (tales como los de hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas y cáncer) y los datos de tales programas deben ser utilizados para el control de los factores de riesgo de la ERC. Los datos podrían ser obtenidos a partir de muestras aleatorias de la población general o (posiblemente) de poblaciones que reciben atención médica o (idealmente) de registros de ERC en fases 4 y 5. Los datos deben ser recogidos con una frecuencia de cada 5 a 10 años, o con mayor frecuencia, dependiendo de la dinámica de la enfermedad, estrategias intervencionistas, y recursos regionales. Los componentes adicionales de un programa de control de la ERC podrían ser: consecuencias de la ERC (mortalidad), educación/concientización (pública y de los profesionales), capacidad del sistema de salud (atención primaria y especializada), calidad de los marcadores de atención (tratamiento/derivaciones apropiadas), y objetivos de política sanitaria.*

Recomendaciones para investigación.

- *Evaluar los grupos diana para la evaluación*
- *Comparar la especificidad y sensibilidad de las diferentes pruebas de detección en diferentes contextos, incluyendo la verificación de la proteinuria.*
- *Definir intervalos de tiempo óptimos para la detección y control*
- *Analizar costos, beneficios y riesgos de los programas de detección*

Grupo 3: Política pública

El grupo analizó la necesidad de programas de política pública en la ERC en países desarrollados y en desarrollo, y los pasos para implementarlos. En algunos países, la incidencia de insuficiencia renal secundaria a algunas formas de ERC se está estabilizando o disminuyendo, posiblemente reflejando la detección y tratamiento tempranos.^{26,27} Si bien la prevalencia de la insuficiencia renal varía sustancialmente en todo el mundo, el número de pacientes y el costo de la terapia dialítica y el trasplante continúa aumentando.^{26,27} Pocos países tienen políticas para la ERC y la mayoría no tienen conciencia de la alta prevalencia de la ERC, su contribución a otras enfermedades, y su carga económica. La prevención, detección temprana e intervención son las estrategias con mejor relación costo-eficacia para la ERC.

Al mismo tiempo, los costos para otras enfermedades crónicas están aumentando. En los países desarrollados, la atención de los pacientes con hipertensión, diabetes y enfermedad cardiovascular consume una gran fracción de los recursos para la atención médica.²⁷ Se espera que la epidemia de obesidad aumente estos costos. Actualmente los países en desarrollo también están sufriendo un aumento de la prevalencia de estas enfermedades no contagiosas, aun cuando las enfermedades contagiosas no están todavía controladas. La ERC es especialmente frecuente en las personas con otras enfermedades crónicas y multiplica los costos y el riesgo de presentar resultados adversos. Por lo tanto, las políticas de salud pública para la ERC deben estar coordinadas con las políticas existentes para otras enfermedades crónicas.

Recomendaciones.

- *Los gobiernos deben adoptar una política de salud pública para la ERC.* La ERC es un componente clave de un cúmulo de enfermedades crónicas, incluyendo la hipertensión, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. En cada uno de estos grupos, la población con ERC es el grupo con riesgo más alto y, por lo tanto, con la mayor prioridad para el cuidado intensivo y la monitorización cercana. Los gobiernos deben asociarse con las organizaciones no gubernamentales y la industria (a nivel regional, nacional e internacional) para avalar la incorporación de la ERC en la agenda de la salud pública.
- *Los gobiernos deben avalar programas para la detección y el control de la ERC.* El programa debe documentar la prevalencia, incidencia, evolución, atención y educación del público y de los proveedores de atención médica. Las recomendaciones específicas para la detección y control están contenidas en el reporte del grupo 2.
- *Los gobiernos deben avalar un programa de concientización pública para la ERC.* El programa de concientización pública debe presentar un mensaje simple: la ERC es una enfermedad frecuente, dañina y tratable, y los individuos deben “conocer el ABC”: albuminuria, presión arterial (blood pressure), consumo de cigarrillos y colesterol, diabetes, y TFG estimada.

Grupo 4: Factores de riesgo para ECV como factores de riesgo para el inicio y progresión de la ERC

El grupo reconoció la fuerte evidencia de que la ERC en sí misma es un factor de riesgo para el desarrollo de ECV. El grupo abordó el tema del desarrollo y la progresión de la ERC como resultado de la exposición a los factores de riesgo para ECV o la presencia de ECV. Las recomendaciones terapéuticas para disminuir los factores de riesgo para ECV en la ERC no fueron discutidos, ya que muchas publicaciones se han centrado en este tema.^{12,14,28}

El grupo revisó un modelo conceptual diferenciando los factores de riesgo para el desarrollo de ERC (iniciación y susceptibilidad) y la progresión de la ERC a fases más tardías incluyendo la insuficiencia renal (Figura 3) e intentó hacer una terminología más empírica para describir los factores de riesgo equivalentes relacionando ambos con la ERC y sus complicaciones (Tabla 6). Ha sido propuesto el concepto de “intersección clínica” entre la ERC y la ECV como un “estado de alto riesgo” para una mala evolución.²⁹ Las interrelaciones entre la ERC y la ECV incluyen las siguientes: (1) factores de riesgo comunes (por ej., mayor edad, diabetes, hipertensión), (2) efectos bidireccionales de una enfermedad sobre la progresión de la otra (por ej., estenosis de la arteria renal, insuficiencia cardíaca causada por ERC), (3) efectos adversos en una enfermedad cuando se investiga la otra (por ej., lesión renal aguda inducida por medio de contraste como complicación de la angiografía), y (4) sesgo en el tratamiento potencialmente influenciado por ambas enfermedades (por ej., inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina).

El grupo trató cuestiones específicas relacionadas con la ECV (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, etc.) y los factores de riesgo para el desarrollo de ECV (diabetes, hipertensión, dislipidemia, obesidad y tabaquismo) como factores de riesgo para el desarrollo de ERC, e intentó distinguir los factores de riesgo para la ECV que eran responsables de la susceptibilidad a la ERC de aquellos que podrían estar involucrados con la iniciación y la progresión. Si bien es potencialmente útil desde un punto de vista conceptual, en general se llegó al acuerdo de que esta distinción es difícil de hacer basándose en los datos existentes. Además, algunos factores de riesgo (por ej., hipertensión y diabetes) pueden operar en los tres niveles (susceptibilidad, iniciación, progresión) con respecto a la ERC. La capacidad de distinguir los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de aquellos para la progresión en los estudios observacionales ha sido complicado debido a la falta de datos sobre la albuminuria u otros marcadores de daño renal al inicio del estudio; por lo tanto, puede ser difícil aceptar que los pacientes con una TFG estimada $> 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ no tienen daño renal. Para examinar estos temas mejor en estudios observacionales futuros, se ha recomendado clasificar los factores de riesgo como: (1) mecanismo causal probable, (2) mecanismo incierto, o (3) probablemente refleje una asociación no causal.

Recomendaciones para investigación.

- *Los estudios de ERC como variable de análisis deben esforzarse por:*
 - Incorporar marcadores de daño renal y función renal
 - Diferenciar factores de riesgo para el desarrollo de ERC y para progresión a diferentes fases de la ERC
 - Estudiar en qué medida los factores de riesgo son los mismos o diferentes en las distintas enfermedades renales

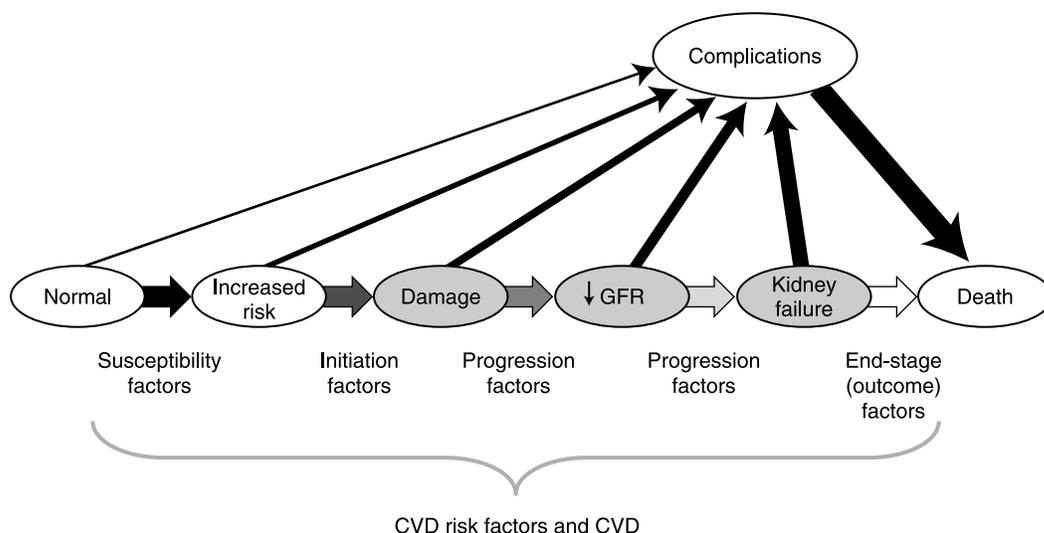


Figura 3 | Factores de riesgo para el desarrollo y la progresión de la ERC. Los factores de riesgo para la ECV y la ERC están asociados con un riesgo aumentado de pasar de una fase de la ERC a la siguiente.

- Incluir todas las edades, incluyendo niños, como “poblaciones especiales”
- Los estudios de ERC deben incluir datos sobre los factores de riesgo para ECV y eventos de la ECV.
- Los estudios sobre ECV deben incluir datos sobre el desarrollo y progresión de la ERC como variable de análisis importante.
- Los estudios que evalúan el impacto de los tratamientos para la ECV deben incluir pacientes con ERC.

Grupo 5: ERC como factor de riesgo para las infecciones

El grupo se centró en dos temas: detección de la ERC en las enfermedades crónicas contagiosas y estrategias de vacunación

para la ERC. Si bien las infecciones agudas y crónicas pueden influir sobre el riesgo de desarrollo y progresión de la ERC,³⁰⁻³⁵ poco se sabe sobre el impacto compuesto de la ERC sobre el desarrollo y la evolución de las infecciones crónicas.

Las infecciones son una causa importante de morbimortalidad entre los pacientes con insuficiencia renal, y es la segunda causa de muerte después de las ECV.³⁶⁻³⁹ Las tasas de mortalidad por neumonía y sepsis son marcadamente más altas en los pacientes en terapia dialítica en comparación con la población general (Figura 4).^{40,41} Estas observaciones sugieren que la ERC puede ser un multiplicador del riesgo de mortalidad asociada a enfermedades infecciosas agudas, como lo es para la ECV.

Tabla 6 | Abordaje para la clasificación de los factores de riesgo para ERC y sus complicaciones

Risk factor	Hypothesized mechanism	Observed associations ^a
Development of CKD	Increase susceptibility to kidney damage	Older age, family history of chronic kidney disease, congenital or acquired reduction in kidney mass, primary hyperfiltration states, cardiovascular disease, US and European racial or ethnic minority status, low income or education
	Directly initiate kidney damage	Diabetes, high blood pressure, obesity, metabolic syndrome, dyslipidemia, hypercalcemia, autoimmune diseases, systemic infections, urinary tract infections, nephrolithiasis, urinary tract obstruction, drug toxicity
Progression of CKD	Cause worsening kidney damage and faster decline in kidney function after initiation of kidney damage	Types of kidney disease; higher level of proteinuria
Complications of CKD	Increase risk for complications of decreased GFR	Non-CKD factors related to hypertension, anemia, malnutrition, bone, and mineral disorders
	Accelerate onset or	Traditional CVD risk factors
	Recurrence of CVD	Non-traditional ‘CKD-related’ risk factors
	Increase morbidity and mortality in kidney failure	Low dialysis dose (Kt/V), fluid overload, temporary vascular access, severe anemia, low serum albumin level, late referral

CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; GFR, glomerular filtration rate.

^aFor many of the observations, the mechanism underlying their association with CKD is unclear and many of them may be involved at multiple levels in the pathogenesis of kidney disease and its outcomes. Factors that are implicated in the development, progression and complications of kidney disease are listed in the initial category in which they could potentially appear.

Adapted from.⁸⁷

El curso de las enfermedades infecciosas crónicas podría estar influido por la ERC coexistente. Se estima que cinco enfermedades infecciosas, incluyendo el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (HCV), el virus de la hepatitis B (HBV), la tuberculosis y la malaria, afectan a 873 millones de personas en todo el mundo.⁴² La tabla 7 resume la prevalencia de la ERC en cohortes grandes de individuos con estas infecciones crónicas, y en los casos en que se conocía, su asociación con los resultados adversos.^{43–51} Varios estudios, principalmente sobre infección por VIH y HBV, han mostrado una fuerte asociación de la ERC con la morbilidad aumentada. La ERC puede aumentar el riesgo al afectar adversamente la respuesta inmunológica del huésped; en forma alternativa, el desarrollo y progresión de ERC puede ser un marcador de una infección más grave.

No han sido tratados muchos temas relacionados con el tratamiento. No ha sido estudiada bien la exactitud de las ecuaciones para estimar la TFG en los pacientes con enfermedades infecciosas crónicas, en quienes la consunción muscular debido a la

desnutrición puede confundir las estimaciones basadas en la creatinina sérica.^{52,53} Los estudios clínicos que examinan la seguridad y eficacia de los fármacos antiinfecciosos nuevos tradicionalmente excluyen a los pacientes con ERC; esto es particularmente cierto para las infecciones por HCV y VIH.^{54–56}

Recomendaciones.

- Detección de ERC en la infección por VIH.** Las guías de la *Infectious Diseases of America* para el manejo de la ERC en pacientes infectados con el VIH recomiendan evaluar de presencia de enfermedad renal en el momento en que se realiza el diagnóstico del VIH.⁵⁷ Las pruebas deben incluir (1) un análisis de orina (para detectar hematuria y proteinuria) y (2) una medición de función renal (creatinina para estimar la TFG). Si no hay evidencia inicial de enfermedad renal, se debe repetir la evaluación en forma anual. Es indispensable realizar una monitorización semestral de la función renal y de los marcadores de daño renal para aquellos que reciben tratamiento farmacológico a largo plazo que provoca toxicidad renal. La Tabla 8 muestra el riesgo aumentado de resultados adversos en la infección por VIH en pacientes con ERC.^{43–48} Entre los pacientes con diagnóstico reciente de VIH, las pruebas positivas para ERC podrían reflejar la presencia de nefropatía asociada al VIH, otras enfermedades glomerulares relacionadas con el VIH, o toxicidad relacionada con el fármaco,⁵⁸ pero también podría estar causada por hipertensión, diabetes mellitus o ECV preexistentes. En los países con acceso a la terapia antiretroviral altamente activa, la incidencia de nefropatía asociada al VIH ha disminuido en alrededor de 75 veces.⁵⁹ Sin embargo, en la fase de enfermedad crónica emergente de la epidemia de SIDA, los sobrevivientes a largo plazo tienen posibilidades de desarrollar comorbilidades, incluyendo hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. También hay evidencia que sugiere que el síndrome metabólico asociado a la terapia antiretroviral altamente activa podría ser un nuevo factor de riesgo para ECV, potencialmente asociado con la ERC.^{60,61}
- Detección de ERC en la infección por HCV.** Las guías prácticas clínicas de la KDIGO para la infección por HCV en la ERC recomiendan evaluar la presencia de enfermedad renal en el momento en que se realiza el diagnóstico de infección por HCV y, posteriormente, en forma anual. Las pruebas deben incluir (1) un análisis de orina (para detectar hematuria y proteinuria) y (2) una medición de función renal (creatinina para estimar la TFG). Está bien establecida la asociación de enfermedad glomerular con la infección por HCV,^{62,63} y actualmente se dispone de datos a nivel poblacional. Un análisis transversal en los EUA demostró una asociación entre la seropositividad para el HCV y la albuminuria en las personas de más de 40 años. 50 Entre los individuos de más de 60 años, el 46% de los que presentan seropositividad para el HCV tuvieron albuminuria en comparación con el 24% en los que eran seronegativos, pero no hubo una asociación significativa entre la seropositividad para el HCV y la TFGe baja. En un estudio transversal en Taiwán, los sujetos no diabéticos que presentaban seropositividad para el HCV tuvieron una prevalencia del 8,3% de proteinuria $\geq 1+$ determinada por tira reactiva en comparación con el 5,1% en el grupo seronegativo.⁵¹ Aún no ha sido determinado el impacto de estas alteraciones en la evolución.

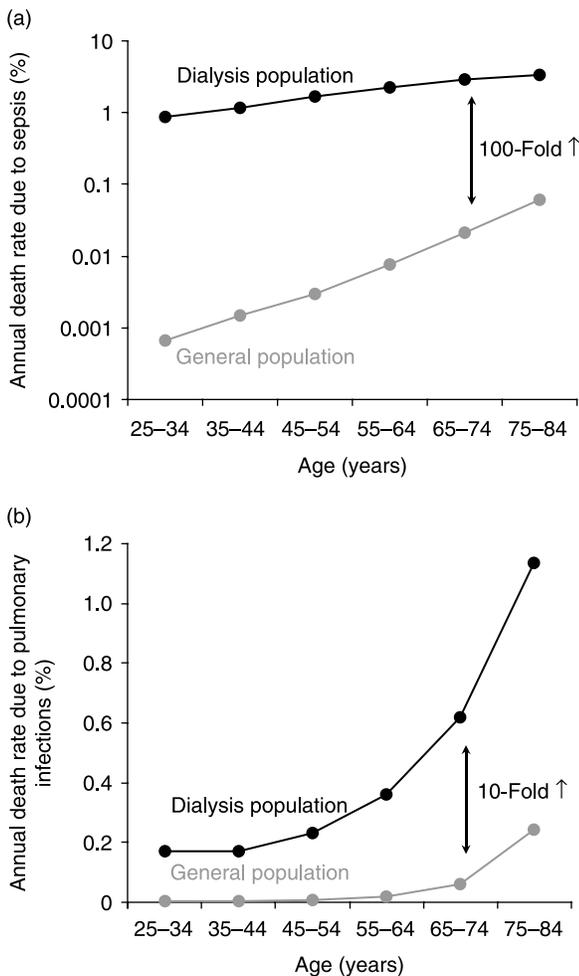


Figura 4 | Tasas anuales de mortalidad secundaria a sepsis (a) e infecciones pulmonares (b) entre pacientes en terapia dialítica (línea negra) en comparación con la población general (línea gris). Los datos están estratificados por edad y son mostrados en una escala logarítmica (a) o aritmética (b). Esta figura fue reproducida con permiso.³⁷

Tabla 7 | Abordaje propuesto para la ERC como factor de riesgo para resultados adversos en las enfermedades infecciosas crónicas

ID	Measure of CKD prevalence	CKD as a risk factor for ID morbidity	CKD as a risk factor for ID mortality
HIV	HIVAN ^{43,44,46,47} Proteinuria ⁴⁴⁻⁴⁷ ↓ eGFR ⁴⁸	Yes (AIDS defining illness and hospitalization) Proteinuria ⁴⁵⁻⁴⁷ ↓ eGFR ⁴⁵⁻⁴⁷	Yes Proteinuria ⁴⁴⁻⁴⁷ ↓ eGFR ⁴⁸
HCV	Proteinuria ⁵¹	Unknown	Unknown
HBV	↓ eGFR ⁵⁰	Unknown	Probable
Malaria	Proteinuria ⁵¹	Unknown	Unknown
TB	Unknown	Unknown	Unknown

CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HBV, hepatitis B virus; HCV hepatitis C virus; HIVAN, HIV-associated nephropathy; ID, infectious diseases. ↓, decreased.

- *Detección de ERC en otras infecciones crónicas. No hay datos suficientes para recomendar que se realicen pruebas de detección de enfermedad renal en el momento del diagnóstico de la infección por HBV, tuberculosis y malaria, particularmente por Plasmodium malariae.* Se reconoce que las fases aguda y crónica de estas infecciones pueden causar ERC,³⁰⁻³³ que existe un potencial de toxicidad renal con los fármacos utilizados para tratar estas infecciones,⁵⁷ y que son necesarios ajustes de la dosis del fármaco y de la frecuencia de administración en los casos de TFG disminuida. Sin embargo, no hay suficiente evidencia para realizar la detección sistemática y no hay guías publicadas acerca del momento oportuno, la frecuencia o el análisis de la relación costo-beneficio para la evaluación de la presencia de ERC en estas enfermedades.
- *Vacunación en la ERC. Todos los pacientes con ERC en fase 5D deben ser vacunados contra la gripe, la hepatitis B y el neumococo. La vacuna contra la gripe se debe indicar en forma anual. La vacuna contra la hepatitis B se debe administrar al inicio de la terapia dialítica y se deben realizar evaluaciones serológicas después de la vacunación. La vacuna contra el neumococo se debe administrar al menos una vez.* Los pacientes con ERC en fases 1-4 deben recibir la vacuna contra la gripe, la hepatitis B y el neumococo si coexisten factores de alto riesgo y de conformidad con las guías de vacunación regionales. Fueron analizadas las recomendaciones para los candidatos para trasplante de órgano y los receptores de un trasplante en una conferencia reciente de la KDIGO.⁶⁴ Está disponible en el sitio web de la KDIGO (<http://www.kdigo.org/ControConf/content-immunization.htm>) una compilación de las guías publicadas en países seleccionados acerca del uso de estas tres vacunas. La heterogeneidad sustancial de las recomendaciones para la ERC indica la necesidad de evaluar la base de evidencia y armonizar las guías de vacunación para la ERC en todo el mundo. En la población general, la vacunación de estas infecciones es generalmente segura y eficaz. La asociación de ERC con inmunidad celular y humoral del huésped alterada puede resultar en una respuesta inmunológica subóptima inducida por la vacuna.^{37,65,66} Esto indica la necesidad del desarrollo de un programa especializado de vacunación y monitorización para la población con ERC. La vacunación temprana aumenta al máximo las probabilidades de alcanzar una inmunidad sostenida,^{67,68} que a su vez podría beneficiar a los futuros receptores de un trasplante renal. Es necesaria más investigación en la ERC en fases 1 a 4 para contestar estas preguntas importantes.

Recomendaciones para investigación.

- *Estudios para comprender el riesgo de ERC en los pacientes con infección por VIH, HCV, HBV, tuberculosis y Plasmodium malariae:*
 - Determinar la prevalencia de ERC.
 - Determinar el momento óptimo para la detección de la ERC en las infecciones crónicas, la frecuencia con la que se deben realizar las pruebas, la sensibilidad y especificidad de las pruebas de detección, y la relación costo – beneficio de este abordaje.
 - Evaluar la precisión de las ecuaciones que estiman la TFG en las personas con infecciones crónicas, centrándose particularmente en la reducción de la influencia de los factores de confusión, tales como la consunción muscular, la desnutrición, y la expansión del líquido extracelular con volumen, en particular en el contexto de la enfermedad hepática viral crónica.
 - Examinar la interacción de las infecciones coexistentes con la ERC sobre la morbilidad y la mortalidad, y el impacto de las infecciones coexistentes sobre la progresión de la ERC.
- *Estudios del riesgo de infecciones y el uso óptimo de las vacunas en la ERC*
 - Determinar la prueba óptima para el diagnóstico de la tuberculosis latente, particularmente en las áreas endémicas de todo el mundo.
 - Determinar los factores urémicos que contribuyen a la inmunidad alterada en los pacientes con ERC, lo que dificulta la inmunización eficaz.
 - Determinar la eficacia y la relación costo-eficacia de la vacuna contra la hepatitis B y la vacuna antineumocócica en las fases más tempranas de la ERC (por ej, fases 1 a 4)
 - Examinar si debido a una inmunidad alterada, los pacientes con ERC requieren un programa específico de inmunización contra las enfermedades contagiosas sumamente prevenibles.

Grupo 6: ERC como factor de riesgo para resultados adversos en el cáncer

El grupo analizó la evaluación de la función renal en los sujetos con cáncer, el desarrollo de ERC en forma paralela o secundaria al cáncer, uso de terapias preservadoras de los riñones para el cáncer de riñón, aparición de cáncer en los sujetos con ERC, detección de la ERC en el cáncer, detección de cáncer en los

Tabla 8 | Resumen de los estudios que examinaron la asociación de la ERC con la infección por VIH

Author (reference)	Study design	Sample size	CKD predictor variable	Outcome	Results (multivariate analyses)
Lewden C (2002) ⁴³	Multicenter prospective cohort study (France)	1155 HIV-infected adults	Baseline and post-treatment (4-month) sCr < normal (0.9 (male) or 0.8 (female) mg/dl) ($\geq 2+$) and/or sCr ≥ 1.4 mg/dl	Death	At baseline: HR (95% CI) 2.4 (1.3, 4.3) At 4 months: HR 2.5 (1.0, 6.1)
Gardner LI (2003) ⁴⁴	Prospective cohort study (USA)	885 HIV-infected and 425 at-risk HIV- ($\geq 2+$) and/or negative women	Baseline proteinuria ($\geq 2+$) and/or sCr ≥ 1.4 mg/dl	Death	HR 2.5 (1.9, 3.3)
Gardner LI (2003) ⁴⁵	Prospective cohort study (USA)	885 HIV-infected adult women	Baseline proteinuria ($\geq 2+$) and/or sCr ≥ 1.4 mg/dl	Condition-specific hospitalization	Overall hospitalization: HR 1.5 (1.3, 1.8)
Szczzech LA (2004) ^{46,47}	Prospective cohort study (USA)	2038 HIV-infected women	Proteinuria ($\geq 1+$ on ≥ 2 visits); Inverse sCr decrease	New AIDS-defining illness and death before and after widespread use of HAART	Condition specific hospitalization: AIDS-defining illness: HR 1.7 (1.1, 2.71) Kidney conditions: HR 5.0 (2.3, 11.0) Hepatic conditions: HR 1.8 (1.1, 2.8) AIDS-defining illness Pre-HAART, proteinuria: HR 1.3 (1.1, 1.6) Post-HAART, 1/sCr k: HR 1.4 (1.0, 2.1)
Levin A (2006) ⁴⁸	Prospective cohort study (Canada)	2629 HIV-infected adults initiating anti-retroviral therapy	eGFR (MDRD 4-variable equation) < 60 ml/min/1.73m ²	Death	Death Pre-HAART, proteinuria: HR 1.3 (1.1, 1.8) Pre-HAART, 1/sCr k: HR 1.7 (1.1, 2.7) Post-HAART, proteinuria: HR 2.2 (1.3, 3.7) eGFR < 60 ml/min/1.73 m ² : HR 1.65 (1.01, 2.71)

CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HAART, highly active anti-retroviral therapy; HR, hazard ratio; sCr, serum creatinine.

sujetos con ERC, resultados del tratamiento oncológico en los sujetos con ERC.

La evaluación de la función renal en los sujetos con cáncer es esencial para el ajuste de la dosificación de la quimioterapia y para la evaluación de efectos tóxicos del tratamiento. Incluso en las fases iniciales del cáncer puede haber consunción muscular, que podría afectar la TFG estimada según la creatinina sérica. Las ecuaciones para estimar la TFG han sido evaluadas con resultados variables. Esta variabilidad puede tener consecuencias inmediatas, como se muestra en un reporte que comparó el uso de tres fórmulas basadas en la creatinina en sujetos con cáncer de vejiga, en los que la elegibilidad para la quimioterapia adyuvante varía muchas veces según la fórmula que se utilizó.⁶⁹ Ha sido recomendado por la KDIGO el uso de la ecuación abreviada del Estudio de modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD), pero la Food and Drug Administration de los Estados Unidos recomienda el uso de la fórmula de Cockcroft y Gault.⁷⁰ Los estudios en pacientes con cáncer sugieren que las nuevas fórmulas pueden ser más precisas, pero no han sido validadas ni evaluadas adecuadamente.^{71,72}

La Tabla 9 resume la prevalencia de la ERC en los individuos con cáncer y, en los casos en que se conoce, la asociación de la ERC con los resultados adversos del cáncer. Está bien descrita la enfermedad renal que ocurre en paralelo o secundaria al cáncer. La glomerulopatía membranosa paraneoplásica es una complicación reconocida del cáncer, pero hay un único reporte cuantitativo de esta asociación.⁷³ La TFG reducida en los sujetos con cáncer ha sido reportada en más de la mitad de los sujetos en un estudio de Francia, pero este estudio no distinguió claramente si la TFG reducida estaba relacionada con la causa o los efectos del cáncer.⁷⁴ Es bien conocida la enfermedad renal causada por un cáncer específico, como el mieloma múltiple, pero representa menos del 1% de los pacientes tratados con diálisis en los Estados Unidos. Por el contrario, es conocida la ERC que ocurre después de la quimioterapia o la radioterapia, pero no ha sido cuantificada. Con las tasas mejoradas de curación de muchos tipos de cáncer, existe un potencial para una cantidad aumentada de individuos con ERC como efecto tardío del tratamiento oncológico.

La ERC puede ocurrir después de la cirugía por un cáncer renal. Si bien durante muchas décadas la nefrectomía radical ha sido la cirugía estándar para el cáncer de riñón localizado, ha sido demostrado que la nefrectomía parcial es eficaz para el tratamiento de los tumores renales de menos de 4 cm de diámetro. Datos recientes sugieren que un número significativo de sujetos con cáncer de riñón tienen ERC antes del tratamiento y un

número incluso mayor se encuentra en riesgo de presentar una TFGe < 60 ml/min/1,73 m² en el seguimiento a largo plazo después de la nefrectomía por el cáncer.⁷⁵ A diferencia de los donantes de riñón, los pacientes con cáncer de riñón son una población de pacientes más ancianos, con frecuencia con hipertensión coexistente y otras enfermedades crónicas, que pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de ERC después de la nefrectomía. En consecuencia, para los tumores renales pequeños, descubiertos en forma accidental, puede estar indicada la nefrectomía parcial incluso en pacientes sin ERC.

La ERC también ha sido considerada un factor de riesgo para el cáncer. Está bien documentado el desarrollo de cáncer de riñón y de vejiga en los sujetos con ERC.⁷⁶ Los quistes adquiridos y el cáncer de riñón son especialmente frecuentes en sujetos en terapia dialítica a largo plazo, pero también ocurren antes del inicio de la diálisis,⁷⁷ y el número creciente de candidatos a trasplante renal puede requerir que se realicen pruebas de detección de cáncer en el riñón nativo.⁷⁸ El trasplante renal en sí mismo se asoció principalmente con susceptibilidad al cáncer de piel y los linfomas,⁷⁹ por lo que parece que el cáncer está relacionado con la inmunosupresión más que con la función renal reducida.

Datos de los Estados Unidos mostraron una prevalencia del 30% de antecedentes de cáncer o de cáncer actual en los sujetos que comenzaban la terapia dialítica, lo que representó más de 50% más alto que la prevalencia en una población similar de Medicare que no recibía terapia dialítica, y no podía ser explicada por el cáncer de vejiga o de riñón solamente.⁸⁰ Es posible que factores de riesgo comunes a ambos cánceres y a la enfermedad renal, tales como el tabaquismo, la diabetes y la obesidad, sean responsables de esta aparentemente alta prevalencia de cáncer al inicio de la terapia dialítica. La detección de cáncer en los pacientes con enfermedad renal terminal ha sido evaluada utilizando un análisis de decisión. La detección de cánceres comunes, como el cáncer de mama o de colon, tuvo un rendimiento muy bajo y no fue recomendada.⁸¹ Esto posiblemente se deba a los riesgos comunes para la mortalidad aumentada en los pacientes en diálisis. En sujetos con ERC en fases más tempranas, no se conocen los análisis cuantitativos de los beneficios de las pruebas de detección del cáncer.

También fue considerado el potencial de la ERC como factor de riesgo para resultados adversos del cáncer y su tratamiento. Esto puede ser evidente en algunas enfermedades, como en el mieloma múltiple, pero no está tan bien establecido en los tumores sólidos. El análisis de una base de datos grande de Japón no mostró ningún aumento en la mortalidad por cáncer gástrico, de pulmón o de colon en los sujetos con TFGe

Tabla 9 | Abordaje propuesto para la ERC como factor de riesgo para resultados adversos en el cáncer

Cancer type	Measure of CKD Prevalence	CKD as a risk factor for cancer morbidity	CKD as a risk factor for cancer mortality
Kidney and urinary tract tumors	Yes: ↓ eGFR ⁷⁵ ESRD status ^{76,77}	Probable: Effect on chemotherapy ↓ eGFR ⁶⁹	Probable: ↓ eGFR ⁶⁹ ESRD status ^{76,77}
Other solid tumors	Possible: ^{85,88} ↓ eGFR ⁸⁵ ESRD status ⁸⁸	Probable: Effect on chemotherapy ↓ eGFR ⁸⁵	Albuminuria ⁸⁴ Reduced risk with ACE inhibitor treatment for CKD ⁸³
Hematologic malignancies	Unknown	Likely but unknown	Albuminuria ⁸⁹

CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ↓, decreased.

<60 ml/min/1,73 m² en comparación con los que tenían una TFGe más alta.⁸² En el Cardiovascular Health Study, un estudio longitudinal de personas ancianas en los Estados Unidos, fue reportada una tendencia significativa a una mortalidad aumentada debido al cáncer en los sujetos con el cuartilo más alto de valores de cistatina C.²¹ Un estudio interesante reportó una posible disminución de riesgo de cáncer con el uso de inhibidores de la enzima convertidora.⁸³ La proteinuria ha sido relacionada con una mala evolución en algunos estudios de tumores malignos linfoproliferativos y sólidos.⁸⁴ La mayoría de los estudios de fase 3 actuales sobre tratamientos oncológicos excluyen a los sujetos con función renal deteriorada. Por lo tanto, los datos comparativos son escasos. En un estudio, las tasas de respuesta a la capecitabina o al 5-fluorouracilo en sujetos con cáncer colorectal metastásico no difirieron en función de la depuración estimada de creatinina.⁸⁵ En otros estudios, los ajustes de la dosis del carboplatino según la función renal, y no según el área de superficie corporal, mejoró significativamente la predicción de los niveles de fármacos y la toxicidad.⁸⁶ Los nuevos agentes, incluyendo los agentes biológicos y los radionucleótidos, pueden tener toxicidad renal no sospechada que puede sólo ser detectada mediante una evaluación periódica. Es necesaria una evaluación más regular de la función renal en los sujetos con cáncer. En los Estados Unidos, el National Cancer Institute (NCI) Organ Dysfunction Working Group (Grupo de trabajo de la disfunción de órganos del Instituto Nacional del Cáncer) puede facilitar estudios adicionales de cáncer en pacientes con ERC. La comunicación entre los médicos, investigadores y las autoridades de salud pública podría verse mejorada mediante la armonización de la clasificación de gravedad de la ERC con la clasificación de la KDIGO.

Recomendaciones.

- Todos los pacientes con cáncer deben ser evaluados para detectar ERC en el momento del diagnóstico, al iniciar y al modificar el tratamiento oncológico. Las pruebas para ERC deben incluir (1) un análisis de orina (para detectar hematuria y proteinuria) y (2) una medición de la función renal (creatinina sérica para estimar la TFG).
- Deben ser utilizadas las intervenciones de conservación renal en los pacientes con cáncer de riñón y del uroepitelio.
- Está recomendada la realización de estudios de detección de la ERC en sujetos curados de cáncer que se encuentren en riesgo de desarrollar ERC, debido al tipo de cáncer, sus complicaciones, su tratamiento, y otros factores de riesgo para ERC no relacionados con el cáncer.

Recomendaciones para investigación.

- Los institutos y las asociaciones oncológicas deben utilizar la definición de la KDIGO y estadificar la ERC según las guías y recomendaciones para la detección, evaluación y tratamiento del cáncer.
- Evaluar la precisión de las ecuaciones para estimar la TFG en pacientes oncológicos, centrándose particularmente en la reducción de la influencia de factores de confusión, tal como la consunción muscular, desnutrición y expansión del líquido extracelular con volumen.
- Incluir pacientes con ERC en estudios clínicos de tratamiento del cáncer.

RECONOCIMIENTOS

Los autores agradecen la participación y las contribuciones conceptuales clave de Peter McCullough y Robert Jakob. Los autores agradecen a Tom Manley y Donna Fingerhut (staff de la National Kidney Foundation) y a Rebecca Persson (Centro Médico de Tufts-New England) por la asistencia técnica en la preparación de este artículo.

REFERENCIAS

1. Levey AS, Andreoli SP, DuBose T *et al.* Chronic kidney disease: common, harmful and treatable –World Kidney Day 2007. *Am J Kidney Dis* 2007; **49**: 175–179.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**: (Suppl 1), S1–S266.
3. Levey AS, Coresh J, Balk E *et al.* National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; **139**: 137–147.
4. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y *et al.* Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; **67**: 2089–2100.
5. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC *et al.* Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among US adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 180–188.
6. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; **354**: 2473–2483.
7. de Zeeuw D, Hillege HL, de Jong PE. The kidney, a cardiovascular risk marker and a new target for therapy. *Kidney Int Suppl* 2005; **2005**: 98, S25–S29.
8. Chen J, Wildman RP, Gu D *et al.* Prevalence of decreased kidney function in Chinese adults aged 35 to 74 years. *Kidney Int* 2005; **68**: 2839–2845.
9. Hallan SI, Coresh J, Astor BC *et al.* International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17**: 2275–2284.
10. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG *et al.* Prevalence of kidney damage in Australian adults: the AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: (Suppl 2), S131–S138.
11. Keith D, Nicholls G, Guillion C *et al.* Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 659–663.
12. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; **41**: (Suppl 3), S1–S92.
13. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; **42**: (Suppl 3), S1–S202.
14. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; **43**: (Suppl 1), S1–S290.
15. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; **47**: (Suppl 3), S1–S145.
16. 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; **289**: 2560–2572.
17. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; **42**: 1050–1065.
18. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006; **29**: (Suppl 1), S1–S85.
19. World Health Organization. *Preventing chronic diseases: a vital investment: WHO global report*. 2005. Geneva: Ref Type: Report.
20. Yach D, Hawkes C, Gould CL *et al.* The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA* 2004; **291**: 2616–2622.
21. Fried LF, Katz R, Sarnak MJ *et al.* Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 3728–3735.
22. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R *et al.* The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int* 2004; **66**: 1310–1314.

23. Mann JFE, Gerstein HC, Qi-Long Y *et al.* Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 641–647.
24. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME *et al.* Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003; **290**: 3101–3114.
25. Atthobari J, Asselbergs FW, Boersma C *et al.* Cost-effectiveness of screening for albuminuria and subsequent treatment with an ACE inhibitor to prevent cardiovascular events: a pharmaco-economic analysis linked to the PREVENT and the PREVENT IT studies. *Clin Ther* 2006; **28**: 432–444.
26. Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: (Suppl 1), S37–S40.
27. US Renal Data System. USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda, MD, 2005 Ref Type: Report.
28. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; **45**: (Suppl 3), S1–S154.
29. McCullough PA. Cardiovascular disease in chronic kidney disease from a cardiologist's perspective. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; **13**: 591–600.
30. Barsoum RS. Malarial acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000; **11**: 2147–2154.
31. Barsoum R. The changing face of schistosomal glomerulopathy. *Kidney Int* 2004; **66**: 2472–2484.
32. Altintepe L, Tonbul HZ, Ozbey I *et al.* Urinary tuberculosis: ten years' experience. *Ren Fail* 2005; **27**: 657–661.
33. Shaheen FA, Al-Khader AA. Preventive strategies of renal failure in the Arab world. *Kidney Int* 2005; **98**: (Suppl 1), S37–S40.
34. Lai AS, Lai KN. Viral nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; **2**: 254–262.
35. Shah SN, He CJ, Klotman P. Update on HIV-associated nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; **15**: 450–455.
36. Foley RN. Infections and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; **13**: 205–208.
37. Jaber BL. Bacterial infections in hemodialysis patients: pathogenesis and prevention. *Kidney Int* 2005; **67**: 2508–2519.
38. Foley RN, Guo H, Snyder JJ *et al.* Septicemia in the United States dialysis population, 1991 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 1038–1045.
39. Allon M, Depner TA, Radeva M *et al.* Impact of dialysis dose and membrane on infection-related hospitalization and death: results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 1863–1870.
40. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int* 2000; **58**: 1758–1764.
41. Sarnak MJ, Jaber BL. Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. *Chest* 2001; **120**: 1883–1887.
42. Health Topics. World Health Organization. 10-19-2006. Ref Type: Electronic Citation.
43. Lewden C, Raffi F, Cuzin L *et al.* Factors associated with mortality in human immunodeficiency virus type 1-infected adults initiating protease inhibitor-containing therapy: role of education level and of early transaminase level elevation (APROCO-ANRS EP11 study). The Antiproteases Cohorte Agence Nationale de Recherches sur le SIDA EP 11 study. *J Infect Dis* 2002; **186**: 710–714.
44. Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM *et al.* Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; **32**: 203–209.
45. Gardner LI, Klein RS, Szczech LA *et al.* Rates and risk factors for condition-specific hospitalizations in HIV-infected and uninfected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; **34**: 320–330.
46. Szczech LA, Gupta SK, Habash R *et al.* The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney Int* 2004; **66**: 1145–1152.
47. Szczech LA, Hoover DR, Feldman JG *et al.* Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; **39**: 1199–1206.
48. Levin A, Joy R, Djurdjev O *et al.* Baseline glomerular filtration rate ≥ 60 ml/min is associated with increased mortality among HIV patients on antiviral therapy [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17**: 803A.
49. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP *et al.* Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002; **123**: 719–727.
50. Tsui JJ, Vittinghoff E, Shlipak MG *et al.* Relationship between hepatitis C and chronic kidney disease: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17**: 1168–1174.
51. Huang JF, Chuang WL, Dai CY *et al.* Viral hepatitis and proteinuria in an area endemic for hepatitis B and C infections: another chain of link? *J Intern Med* 2006; **260**: 255–262.
52. Huang E, Hewitt RG, Shelton M *et al.* Comparison of measured and estimated creatinine clearance in patients with advanced HIV disease. *Pharmacotherapy* 1996; **16**: 222–229.
53. Noormohamed SE, Katereser JK, Stapleton JT. Poor correlation between published methods to predict creatinine clearance and measured creatinine clearance in asymptomatic HIV infected individuals. *Ren Fail* 1998; **20**: 627–633.
54. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J *et al.* Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis. *C. N Engl J Med* 2000; **343**: 1666–1672.
55. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; **351**: 438–450.
56. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR *et al.* Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006; **354**: 251–260.
57. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA *et al.* Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005; **40**: 1559–1585.
58. Cho ME, Kopp JB. HIV and the kidney: a status report after 20 years. *Curr HIV/AIDS Rep* 2004; **1**: 109–115.
59. Lucas GM, Eustace JA, Sozio S *et al.* Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. *AIDS* 2004; **18**: 541–546.
60. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; **352**: 48–62.
61. Mehta N, Reilly M. Atherosclerotic cardiovascular disease risk in the HAART-treated HIV-1 population. *HIV Clin Trials* 2005; **6**: 5–24.
62. Morales JM, Morales E, Andres A, Praga M. Glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; **8**: 205–211.
63. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO *et al.* Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003; **42**: 631–657.
64. American Society of Transplant Surgeons and American Society of Transplantation, Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2004; **4**: 160–163.
65. Dinits-Pensy M, Forrest GN, Cross AS *et al.* The use of vaccines in adult patients with renal disease. *Am J Kidney Dis* 2005; **46**: 997–1011.
66. Kausz AT, Gilbertson DT. Overview of vaccination in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; **13**: 209–214.
67. Fraser GM, Ochana N, Fenyves D *et al.* Increasing serum creatinine and age reduce the response to hepatitis B vaccine in renal failure patients. *J Hepatol* 1994; **21**: 450–454.
68. DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O *et al.* Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. *Am J Kidney Dis* 2003; **42**: 1184–1192.
69. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ *et al.* Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer* 2006; **107**: 506–513.
70. Murray PT, Ratain MJ. Estimation of the glomerular filtration rate in cancer patients: a new formula for new drugs. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 2633–2635.
71. Séronie-Vivien S, Toulecc S, Malard L *et al.* Contribution of the MDRD equation and of cystatin C for renal function estimates in cancer patients. *Med Oncol* 2006; **23**: 63–73.
72. Holweger K, Bokemeyer C, Lipp HP. Accurate assessment of individual glomerular filtration rate in cancer patients: an ongoing challenge. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; **131**: 559–567.
73. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D *et al.* Membranous nephropathy and cancer: epidemiologic evidence and determinants of high risk cancer association. *Kidney Int* 2006; **70**: 1510–1517.
74. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N *et al.* Renal insufficiency in cancer patients: prevalence and implications on anticancer drugs management. Results of the 'IRMA' study. *Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1* 2006; **24**: 8603.
75. Huang WC, Levey AS, Serio AM *et al.* Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective study. *Lancet Oncology* 2006; **7**: 735–740.
76. Stewart JH, Buccianti G, Agodoa L *et al.* Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 197–207.

77. Matson MA, Cohen EP. Acquired cystic kidney disease: occurrence, prevalence, and renal cancers. *Medicine* 1990; **69**: 217–226.
78. Farivar-Mohseni H, Perlmutter AE, Wilson S et al. Renal cell carcinoma and end-stage renal disease. *J Urol* 2018; **175**: 2018–2021.
79. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006; **196**: 2823–2831.
80. Xue JL, Dalleska F, Murray AM et al. Cancer prevalence in patients with ESRD [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 726a.
81. Chertow GM, Paltiel AD, Owen WF et al. Cost effectiveness of cancer screening in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 1996; **156**: 1345–1350.
82. Irie F, Iso H, Sairenchi T et al. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 2006; **69**: 1264–1271.
83. Lever AF, Hole DJ, Gillis CR et al. Do inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme protect against risk of cancer? *Lancet* 1998; **352**: 179–184.
84. Pedersen LM, Milman N. Microalbuminuria in patients with lung cancer. *Eur J Cancer* 1998; **34**: 76–80.
85. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E et al. First line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: safety profile compared to intravenous 5-FU/leucovorin. *Ann Oncol* 2002; **13**: 566–575.
86. Calvert AH, Egorin MJ. Carboplatin dosing formulae: gender bias and the use of creatinine based methodologies. *Eur J Cancer* 2002; **38**: 11–16.
87. Menon V, Sarnak MJ, Levey AS. Risk factors and kidney disease. In: Brenner BM, (ed). *The Kidney*. 2007; (in press).
88. Kotzmann H, Schmidt A, Scheuba C et al. Basal calcitonin levels and the response to pentagastrin stimulation in patients after kidney transplantation or on chronic hemodialysis as indicators of medullary carcinoma. *Thyroid* 1999; **9**: 943–947.
89. Pedersen LM, Johnsen HE. Microalbuminuria is associated with impaired glomerular permselectivity in lymphoma patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; **65**: 477–484.
- Puerto Rico; Jing Chen, Estados Unidos; Eric P. Cohen, Estados Unidos; Allan Collins, Estados Unidos; Josef Coresh, Estados Unidos; Bruce Culleton, Canadá; Angel Martín De Francisco, España; Paul De Jong, Holanda; Joris Delanghe, Bélgica; Santos Depine, Argentina; Natale De Santo, Italia; Kai-Uwe Eckardt, Alemania; John Eckfeldt, Estados Unidos; Garabed Eknoyan, Estados Unidos; Meguid El Nahas, Reino Unido; Bjørn Odvar Eriksen, Noruega; John Gill, Canadá; Matthias Girndt, Alemania; Lee Hebert, Estados Unidos; William Huang, Estados Unidos; Lawrence Hunsicker, Estados Unidos; Enyu Imai, Japón; O lafur Sku' li IndriXason, Islandia; Fujiko Irie, Japón; Kunitoshi Iseki, Japón; Corinne Isnard-Bagnis, Francia; Bertrand Jaber, Estados Unidos; Michel Jadoul, Bélgica; Tazeen Jafar, Pakistán; Robert Jakob, Suiza; Vivekanand Jha, India; Cynda Ann Johnson, Estados Unidos; Bertram Kasiske, Estados Unidos; Ivor Katz, Sudáfrica; Norbert Lameire, Bélgica; Vincent Launay-Vacher, Francia; Andrew Levey, Estados Unidos; Adeera Levin, Canadá; Nathan Levin, Estados Unidos; Liz Lightstone, Reino Unido; Alison Macleod, Escocia; Seiichi Matsuo, Japón; Peter McCullough, Estados Unidos; W. Greg Miller, Estados Unidos; Donal O'Donoghue, Reino Unido; Runo'lfur Pa'lfsson, Islandia; Neil Powe, Estados Unidos; Giuseppe Remuzzi, Italia; Miguel Riella, Brasil; Paul Roderick, Reino Unido; Jerome Rossert, Francia; Boleslaw Rutkowski, Polonia; Rajiv Saran, Estados Unidos; Robert Schrier, Estados Unidos; David Seccombe, Canadá; Faissal Shaheen, Arabia Saudita; Lesley Stevens, Estados Unidos; Charlie Tomson, Reino Unido; Yusuke Tsukamoto, Japón; Katherine Tuttle, Estados Unidos; Raymond Vanholder, Bélgica; Joseph Vassalotti, Estados Unidos; Rowan Walker, Australia; Haiyan Wang, República Popular China; Christoph Wanner, Alemania; David Warnock, Estados Unidos; David Wheeler, Reino Unido; Luxia Zhang, República Popular China; Carmine Zocalli, Italia.

APÉNDICE

Los participantes de la conferencia incluyen:

Sanjay Agarwal, India; Sharon Andreoli, Estados Unidos; Mustafa Arici, Turquía; Robert Atkins, Australia; Ezequiel Bellorin-Font, Venezuela; Emmanuel Burdmann, Brasil; Rafael Burgos-Calderón,