

Asociación entre biomarcadores y enfermedad renal crónica en pacientes que asisten a programa de riesgo cardiovascular de primer nivel, Cauca Colombia 2022

Francisco Daniel Paz Melo¹

fmelo5643@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-3625-7576>

Fundación Universitaria del Área Andina

Fundación Universitaria San Martín.

Gary Galvis Mantilla

gary1087@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-0542-7536>

Fundación Universitaria del Área Andina

Universidad de Pamplona.

Freddy Andrés Barrios Arroyabe

fbarrios@areandina.edu.co

<https://orcid.org/0000-0002-0990-1679>

Universidad Tecnológica de Pereira.

Fundación Universitaria del Área Andina.

Universidad el Bosque. Pereira, Colombia

RESUMEN

Introducción: La enfermedad Renal Crónica, es un estado patológico muy prevalente que viene aumentando año tras año a nivel mundial, y que es de importancia en salud pública, debido a los altos costos que genera en los sistemas de salud. **Métodos:** se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal analítico. La información se obtuvo a partir de la tabla de datos otorgado por la IPS de primer nivel de salud. Se realizó análisis estadístico descriptivo univariado, bivariado y multivariado.

Resultados: La prevalencia porcentual de ERC en nuestra población fue de 74.6% y 25.3% no tienen ERC. La población en estudio según el estadio de ERC por MDRD fue de 63% en estadio IIIa y IIIb y con menor porcentaje el estadio IV con 9,4% y estadio V con 2,4%. Se encontró asociación significativa entre los biomarcadores como PTH, calcio sérico y creatinina con ERC desde estadio muy tempranos (IIIa/ IIIb, IV, V), con valores de $p < 0.05$ y OR significativos con un nivel de confianza al 95%.

Conclusiones: Los resultados de biomarcadores alterados tempranos para ERC sumado a ciertos factores sociodemográficos, están fuertemente asociados con el empeoramiento de la enfermedad renal, desde estadios de la clasificación KDIGO muy tempranos, por lo que esto será un punto de cambio para los protocolos de atención en salud primaria.

Palabras clave: biomarcadores; enfermedades cardiovasculares; enfermedad renal; Hiperparatiroidismo

¹ Autor principal

Correspondencia: fmelo5643@gmail.com

Association between biomarkers and chronic kidney disease in patients attending a first level cardiovascular risk program, Cauca Colombia 2022

ABSTRACT

Introduction: The Chronic Kidney Disease is a highly prevalent pathological state that has been increasing year after year worldwide, and is of importance in public health, due to the high costs it generates in health systems. **Methods:** An observational, descriptive, analytical cross-sectional study was carried out. The information was obtained from the data table obtained by the IPS of the first level of health. A descriptive univariate, bivariate and multivariate statistical analysis was performed. **Results:** The percentage prevalence of CKD in our population was 74.6% and 25.3% did not have CKD. The study population according to the stage of CKD by MDRD was 63% in stage IIIa and IIIb and with a lower percentage stage IV with 9.4% and stage V with 2.4%. A significant association was found between biomarkers such as PTH, serum calcium, and creatinine with CKD from very early stages (IIIa/IIIb, IV, V), with p values <0.05 and significant OR with a 95% confidence level. **Conclusions:** The results of early altered biomarkers for CKD, added to certain sociodemographic factors, are strongly associated with the worsening of kidney disease, from very early stages of the KDIGO classification, so this will be a turning point for health care protocols. primary.

Key words: renal insufficiency; biomarkers; cardiovascular diseases; hyperparathyroidism

Artículo recibido 25 junio 2023

Aceptado para publicación: 25 julio 2023

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema en salud que viene creciendo en el mundo año tras año, y que se asocia a diferentes dificultades, que aumentan el riesgo de mortalidad e incrementa los costos del sistema de salud.

Una de las complicaciones identificadas y de mayor relevancia, es el trastorno del metabolismo óseo mineral, ya que esta alteración no solo afecta al sistema óseo, sino que también indica un elevado detrimento de la función renal y mortalidad de origen cardiovascular.

Adicionalmente, una de las características de este trastorno es el hiperparatiroidismo secundario, que se presenta como consecuencia de múltiples factores y de la disminución continua de los niveles de vitamina D, que se agrava por el descenso en los niveles de calcio y el aumento en los niveles de fósforo. Progresando al deterioro de la tasa de filtración glomerular, y el incremento de las alteraciones del metabolismo mineral óseo.

Es así como, los marcadores de laboratorio se han convertido en una herramienta muy útil, no sólo para diagnóstico de la patología en específico, sino que también aportan un valor pronóstico de progresión de una enfermedad, sin embargo, los estudios que profundizan en este tipo de alteraciones y que se analizan mediante biomarcadores como nivel de parathormona (PTH), calcio, fósforo y vitamina D son muy escasos, por lo que se requiere mayor investigación en el tema.

Este estudio será el resultado del trabajo realizado por profesionales en salud, quienes identificaron la necesidad de efectuar esta investigación sobre la asociación de estos biomarcadores con la enfermedad renal crónica en pacientes que asisten a un programa de riesgo cardiovascular; con el fin de aportar al desarrollo de herramientas eficaces que permitan a instituciones de salud, optimizar la atención de los pacientes, al facilitar el diagnóstico, el manejo y la derivación a nefrología, estos conceptos desde la salud permitirán, identificar e intervenir precozmente al paciente con alto riesgo, disminuyendo la progresión de la enfermedad renal mediante el estudio temprano de estas complicaciones asociadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal analítico.

Se tomó como población de referencia, los pacientes adultos que asisten al programa de Gestión de Riesgo Cardiovascular de una IPS de primer nivel de atención en salud del departamento del Cauca del

año 2022, se tiene en cuenta que los pacientes pertenecen al régimen subsidiado, tanto del área urbana como del área rural disperso, con diferentes pertenencias étnicas, y que se encuentran activos en el programa de Gestión de Riesgo Cardiovascular.

La población total disponible en el marco muestral (tabla de datos) suministrado por la IPS (primer nivel) es de 414 pacientes, por lo tanto, se realizará un censo y no se requiere muestreo (ni cálculo de tamaño de muestra ni tampoco se requiere establecer un procedimiento de muestreo), ya se trabajará con la totalidad de la población.

Dentro del presente estudio se excluyó: los registros de los pacientes con información incompleta en la base de datos, se descartaron registros que no tenían como mínimo el 75% de completitud de la información para todas las variables, Gestantes, pacientes que han recibido trasplante renal.

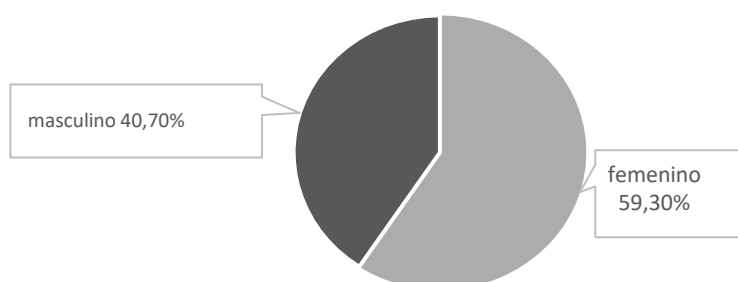
No se tuvo fuente primaria. La fuente de recolección fue secundaria a partir de la tabla de datos que fue suministrada por la IPS, en la cual se encontraron los datos sociodemográficos, datos clínicos, diagnósticos y reporte de laboratorios.

Posteriormente se realizó un análisis exploratorio de los datos, donde se verificó la calidad, fiabilidad de la información de cada uno de los registros, por parte de los investigadores. Una vez, la información fue validada, se procedió a cargar la información en un paquete de datos estadísticos: EXCEL, software JAMOVİ y R studio, para realizar el análisis univariado, análisis bivariado y multivariado.

RESULTADOS

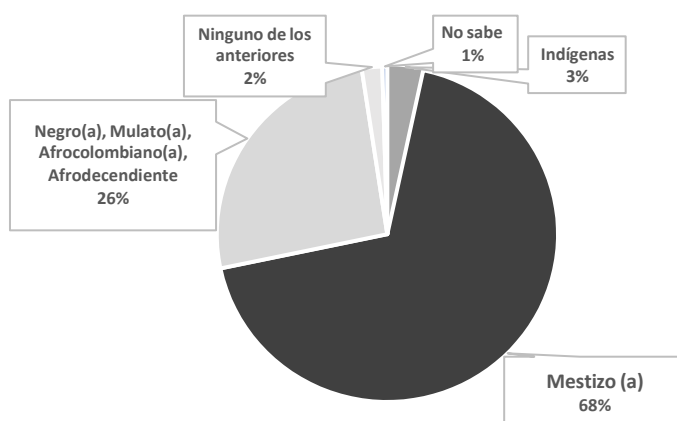
Los resultados se demuestran en orden de cumplimiento de los objetivos. Para el cumplimiento del primer objetivo se llevó a cabo el análisis descriptivo de cada una de las variables de interés en *Jamovi*, se muestran los resultados más relevantes.

Gráfico 1 de sectores: Distribución del sexo con base en ERC global n=414



Fuente: elaboración propia de los investigadores

Grafico 2 se sectores: *distribución de la raza con base en ERC global n=414*



Fuente: elaboración propia de los investigadores

En cuanto a la edad de los pacientes, del total de la población se obtuvo una mediana de 77 años con un valor máximo de 98 años y como mínimo de 25 años, con un valor de $p < 0.001$.

Con respecto a la categoría de albuminuria, la categoría con mayor frecuencia fue A1 con un 63%, respecto al estadio A2 (35.5%), y estadio A3 (2%).

En cuanto al nivel de Paratohormona (PTH), los datos arrojaron una mediana de 45,5 con un valor máximo de 1048 y mínimo de 3,0 con desviación estándar de 65,5 con valor de $p < 0.05$, para el fósforo sérico presento una mediana de 3,5 con un valor máximo de 6,6 y mínimo de 1.2 con desviación estándar de 0,6 con valor $p < 0.05$ y los niveles de Calcio con mediana de 9,21 con valor máximo de 11,5 valor mínimo de 1,12 con valor $p < 0.05$.

Para el cumplimiento del segundo objetivo, se realizó análisis bivariado en *R studio*, teniendo en cuenta que los resultados de distribución de los datos en el análisis univariado tuvieron una distribución no normal por Shapiro Wilk $p < 0.05$, se tomaron pruebas no paramétricas: U de Mann Whitney para variables cuantitativas, y para variables cualitativas: Chi-cuadrado o test exacto de Fisher, para lo cual, se demostró que: la edad, el nivel de escolaridad bajo, el sexo femenino, el nivel de PTH elevado, LDL fuera de metas, Hiperfosfatemia, y micro- macro albuminuria, son variables con asociación estadísticamente significativo, sin embargo, no están ajustados por las demás covariables.

Las variables independientes que resultaron asociadas con la variable dependiente ERC mediante los criterios de: a) valor de $p < 0.25$ (criterio de Hosmer-Lemeshow), b) plausibilidad teórica, c) plausibilidad

clínica, d) OR significativo, fueron ingresados al modelo de análisis multivariado.

Tabla 1.

Asociación entre variables independientes y ERC I, ajustado por regresión múltiple. TFG: tasa de filtrado glomerular,

Asociación entre variables independientes y ERC estadio I (modelo explicativo de ajuste por regresión múltiple).			
VARIABLE	OR	IC 95%	VALOR P
Fosforo (0>5)	0,05	0,00 – 2,58	0,14
TFG cockcroft gault	0,8	0,66 – 0,97	0,02
Edad	0,7	0,55 – 0,89	0,00
Creatinina	0,05	0,00 – 3,83	0,17
TFG Cockcroft gault * Edad	1,004	1,001 – 1,007	0,00

Fuente: elaboración propia de los investigadores

Tabla 2.

Asociación entre variables independientes y ERC III, ajustado por regresión múltiple. TFG: tasa de filtrado glomerular, PAS: presión arterial sistólico, HTA: Hipertensión Arterial,

Asociación entre variables independientes y ERC estadio III (modelo explicativo de ajuste por regresión múltiple).			
VARIABLE	OR	IC 95%	VALOR P
Edad Rec	3,01	1,09-8,2	0,03
PAS (si)	0,004	0,00-0,10	0,00
TFG cockcroft	0,96	0,93-0,99	0,01
TFG MDRD	0,79	0,71-0,88	0,01
Control HTA(no)	197,2	2,83-13732,4	0,01
Raza afro(si)	0,00	0,00-0,06	0,00
Sexo (femenino)	54,02	1,09-2654,3	0,04
Glicemia basal	0,01	0,00-0,90	0,04
Albuminuria num *categoria álbun Rec.	0,94	0,90-0,99	0,02
Albuminuria núm. * PAS (si)	1,01	1,003-1,03	0,01
Creatinina * categoria Albuminuria	0,00	0,00-0,04	0,00
TFG_MDRD * control HTA (no)	0,90	0,83-0,98	0,015
PAS Rec * TFG MDRD	1,07	1,01-1,13	0,01
TFG_MDRD * Raza afro (si)	1,17	1,06-1,28	0,015
TFG MDRD * sexo (femenino)	0,91	0,85-0,97	0,01

Fuente: elaboración propia de los investigadores.

Tabla 3.

Asociación entre variables independientes y ERC V, ajustado por regresión múltiple. PTH: Hormona Paratiroideo, TFG: tasa de filtrado glomerular,

Tabla Asociación entre variables independientes y ERC estadio V (modelo explicativo de ajuste por regresión múltiple).			
VARIABLE	OR	IC 95%	VALOR P
Macroalbuminuria (>300)	0,0009	0,004 – 0,20	0,011
Inasistencia rec	0,00000003	0,00001 – 717504134,8	0,368
Creatina (núm.)	2641,8	3,37 -2068650,3	0,02
Microalbuminuria Rec (no)	1900694	35,25 – 102,0	0,03
Calcio rec	0,000001	0,0000004 -2,45	0,059
Edad(num)	0,79	0,59 – 1,06	0,118
PTH(num)	1,13	1,008 – 1,27	0,035
Creatinina(num) *			
Microalbuminúria Rec. (no)	0,000003	0,00003 – 0,25	0,028
Calcio rec * Edad (núm.)	1,42	0,98 – 2,05	0,05
Calcio rec (no)* PTH(num)	0,9	0,81 – 1,0	0,05

Fuente: elaboración propia de los investigadores.

DISCUSIÓN

Cabe resaltar que no hay estudios en relación con factores asociados con ERC con análisis multivariados en estadio I y II de la enfermedad, ya que al tener en cuenta que estos estadios son considerados por la literatura como grupos de control, por lo tanto, los estudios no están enfocados en estos 2 estadios de ERC.

El presente proyecto de investigación se realizó con el fin de analizar como los diferentes factores sociodemográficos, clínicos y laboratorio intervienen en el proceso de la enfermedad renal crónica, en algunos municipios del departamento del Cauca, sin embargo y cabe resaltar, que actualmente no se cuenta con estudios previos a nivel regional como departamental, que puedan informar acerca del estado real de esta entidad patológica, que como lo menciona en la cuenta de alto costo, la prevalencia, incidencia y mortalidad viene en aumento año tras año, así mismo menciona que viene prevaleciendo en grupos de mayor edad, con más frecuencia en mujeres que en hombres (3).

En nuestro estudio, se observa que la población con mayor frecuencia de ERC está representada por el

sexo femenino con 59,3% y por el sexo masculino 40,7% lo que indica que estos datos concuerdan con los datos arrojados por la CAC para el año 2020, y resultados similares al estudio realizado en Manizales por Aristizábal Leidy y colaboradores (3), y para el departamento del Cauca se reportó una prevalencia estandarizada 0.83 (0.82 – 0.85), de este modo, el sexo femenino sigue siendo prevalente en nuestra población pero diferentes nuestros datos comparado con lo que reporta CDC en Estados Unidos, que informa que la ERC es ligeramente más común en mujeres (14 %) que en hombres (12 %) (14, 22).

Así mismo se demuestra que la edad mediana está en 77 años, por lo que los grupos de población de mayor edad son los más afectados, en Estados Unidos, la CDC reportó que la ERC es más común en personas de 65 años o más (38 %) que en personas de 45 a 64 años (12 %) o de 18 a 44 años (6 %) (14,19,20,21). Sin embargo, la edad avanzada es un factor de riesgo bien conocido más no factor de progresión de la enfermedad, por lo tanto, es un factor que aún estamos en debate, ya que hay que tener en cuenta el envejecimiento renal y preservación de la TFG en pacientes añosos (16)(17)(18).

Para ERC estadio III, se reportó que la dislipidemia se comporta como un factor de riesgo con p 0,001 OR 1,95 (1,29 – 2,95) lo que indica que tiene significancia estadística con 95% de confianza, así mismo con los niveles altos de fósforo con p 0,001; OR 2,78 (2,44 – 3,17), indicando que la hiperfosfatemia es un factor de riesgo asociado a la progresión de ERC. Según un estudio realizado en la ciudad de Medellín, en el año 2019 por Luján Ramos y colaboradores, reporta que la hiperfosfatemia tiene una prevalencia 12,38% (9), sin embargo, solo reporta como tal, el estudio de prevalencia.

En nuestro estudio encontramos la edad menor a 75 años se comporta como factor de protección (valor p 0,00 OR 0,7 IC 95% 0,55 – 0,89), y en el análisis de interacción entre TFG medido por Cockcroft-Gault y la edad, vemos un efecto inversamente proporcional estadísticamente significativo (valor p 0,00 OR 1,004 IC 95% 1,001 – 1,007), indicando que por cada año de edad avanzado, la TFG es menor, por lo que se verá más personas con TFG reducido, demostrando envejecimiento renal. Sin embargo, no se reportan estudios actuales con los cuales podamos comparar nuestros resultados.

Los niveles de tensión arterial sistólica (TAS) controlada, se asoció con ERC estadio III, como factor de protección (valor p 0,00 OR 0,004, IC 95% 0,00 – 1,10), demostrando que los pacientes con HTA sistólica controlada, tendrán menor riesgo de lesión renal, en comparación con el estudio realizado por Juan Martínez Candela, quienes demuestran que la HTA tratada es un factor potencial para la ERC en la

población diabética (valor p 0,00 OR 2,43 IC95% 1,48- 4,02)(15), por lo que entraría en controversia, ya que todo paciente con HTA tratado farmacológicamente, entraría en control cardiovascular y por ende debería tener un mejor control de TFG, sin embargo, los resultados difieren y pueden deberse a otros factores no estudiados.

Siendo importante mencionar que se deben identificar estos biomarcadores para el diagnóstico temprano para la ERC en sus estadios iniciales, según lo recomienda Meiheng Sun et al, en su estudio el cual concluyen que: actualmente, la falta de enfoques de diagnóstico precisos y una base molecular desconocida de la fisiopatología hará que los pacientes no puedan recibir un diagnóstico preciso y un tratamiento personalizado a tiempo. Por lo tanto, Es urgente identificar biomarcadores de diagnóstico temprano y desarrollar estrategias terapéuticas (7).

Para el consumo de tabaco para personas con ERC estadio II, se reportó un valor de p 0,006 OR 2,03 (1,21 – 3,41), el cual demuestra que se comporta como factor de riesgo, hay que resaltar que numerosos estudios han demostrado que el consumo de cigarrillo ya sea de manera activa o pasiva genera lesión endotelial y esto puede generar a futuro una progresión de ERC, tal y como lo menciona Graciela De Rosay colaboradores en su estudio acerca de tabaquismo y glomeruloesclerosis (8).

Para ERC estadio III, se reportó que la dislipidemia se comporta como un factor de riesgo con p 0,001 OR 1,95 (1,29 – 2,95) lo que indica que tiene significancia estadística con 95% de confianza, así mismo con los niveles altos de fósforo con p 0,001; OR 2,78 (2,44 – 3,17), indicando que la hiperfosfatemia es un factor de riesgo asociado a la progresión de ERC.

Según un estudio realizado en la ciudad de Medellín, en el año 2019 por Luján Ramos y colaboradores, reporta que la hiperfosfatemia tiene una prevalencia 12,38% (9), y este se comporta como causante de nefropatía hipertensiva y diabética, por lo que nuestros resultados apuntan a que la hiperfosfatemia es probable causante de nefropatía en nuestra población.

Para el estadio IV de ERC, se encontró que tanto la microalbuminuria como la macroalbuminuria, niveles de PTH alto, se comportaron como factores de riesgo con OR 2,25 (1,15 – 4,37); 7,72 (1,66 – 35,8); 2,41 (1,21 – 4,77) respectivamente, lo que sigue demostrando que estos biomarcadores son clave en la intervención temprana, y con estos resultados, podemos pensar que la ERC se puede prevenir desde un momento más temprano y de manera más

específica.

En cuanto al antecedente de dislipidemia en ERC estadio V, no tuvo significancia estadística en nuestra población de estudio y no hubo asociación con ERC, con base en lo anterior, aún está en discusión en si se intensifica o no el manejo para dislipidemia en este estadio renal avanzado, o de lo contrario, suspender su manejo, según lo menciona Vicente Pascuala y col (10).

Tal y como lo menciona Jennifer S Lees et al, es importante reconocer de manera temprana el diagnóstico de ERC, detectar los factores de riesgo cardiovasculares, y determinar un manejo específico para modificar estos factores (11), y con mayor atención al manejo de alteraciones de Calcio, hiperparatiroidismo y control de la micro- macro albuminuria (12)

Dentro del estudio no se incluyó la variable de nivel de ácido úrico, como factor independiente, debido a que no hubo la cantidad de datos necesarios para incluirlo en el estudio, mencionado a Mehmet Zahid Kocak y colaboradores (13), en su estudio demostraron que la hiperuricemia se correlacionó con el nivel de microalbuminuria positivo, como progresores de lesión renal en pacientes diabéticos, y esto fue significativamente estadístico.

Fortalezas y fortalezas

En cuanto a lo temático, en la IPS ni en el departamento del Cauca se han realizado estudios previos frente al tema. Este estudio servirá como parámetro para tener un enfoque más clínico en la detección temprana de la enfermedad renal en pacientes con factores de riesgo asociados.

Frente a lo estadístico, se utilizó un censo y no se requirió de cálculo de muestra, no se presentó dificultad para la consecución de la información de los pacientes (tabla de datos), se contó con una adecuada cantidad de variables lo que permite realizar un análisis univariado, bivariado y multivariado. Hay baja representatividad y validez externa, al presentar sesgo de membresía, ya que solo se tuvo en cuenta los pacientes del programa de Riesgo cardiovascular, excluyendo los pacientes que ingresen por consulta externa de morbilidad general, urgencias, hospitalización, o que pertenecen a otras IPS del departamento.

Nuestra tabla de datos presenta alta proporción de datos perdidos, datos atípicos (outliers), datos inconsistentes o incongruentes, información repetida.

CONCLUSIONES

Con la realización de este estudio podemos demostrar que:

- La ERC está representada en su mayoría por el sexo femenino con 59.3%, la mediana de edad de la población está en 77 años de edad, siendo los grupos de mayor edad los más afectados, además, la raza afro está representado con 25,8%, raza mestiza 68,4%, se encontró que el 88,6% tienen bajo nivel de escolaridad
- Se encontró asociación significativa entre los biomarcadores como PTH, calcio sérico y creatinina con ERC desde estadio muy tempranos (IIIa/ IIIb, IV, V), con valores de $p < 0.05$ y OR significativos con un nivel de confianza al 95%
- La prevalencia de ERC en la población en estudio fue de 74.6%, comparado con el 25.3% restante de la población que no presenta la enfermedad. Además, la población en estudio según el estadio de ERC por MDRD fue de 63% en estadio IIIa y IIIb y con menor porcentaje el estadio IV con 9,4% y estadio V con 2,4%.
- Los pacientes que presentan daño renal avanzado (desde estadio IIIa/IIIb), tienden a progresar más rápido hacia la falla si presentan: edad más avanzada, nivel de creatinina elevado, alteración de niveles calcio sérico y PTH como factores de mayor asociación y que muestran un mayor exceso de riesgo, comparados con aquellos pacientes que están más controlados.
- Nuestro estudio concluye finalmente: que los biomarcadores para Hiperparatiroidismo, Hiperfosfatemia, micro - macro albuminuria y niveles de LDL mayor de 100 mg/dl, y sumado a esto: la edad están fuertemente asociados con el empeoramiento de la enfermedad renal, desde estadios de la clasificación KDIGO muy tempranos, por lo que esto será un punto de cambio para los protocolos de atención en salud primaria, y determinará un cambio en la visión de la esta patología y se verá reflejado en disminución de costos para las EAPBS/EPS del departamento del Cauca.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Román-Flores A, Melchor-López A, Huerta-Ramírez S, Cerda-Téllez F y col. Uso de fosfatasa alcalina como marcador alternativo a la hormona paratiroidea en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en enfermedad renal crónica. *Med Int Méx* 2015; 31:650-659.
- Nibor, Nestor, NAVA, NatashaE, Yeleine M, Rafael G, Maria A. El nivel de la hormona paratiroidea (PTH) y no el de fósforo sérico es predictor de la progresión de la enfermedad renal en pacientes mayores con enfermedad renal crónica avanzada, sociedad española de nefrología. *nefrología* 2017;37(2):149–157
- Ministerio de salud y protección social de Colombia.
<https://cuentadealtocosto.org/site/erc/cuentadealtocosto2020>
- González Gina, Jaramillo Monica, Comín-Colet, Josep, Diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica, *Rev Colomb Cardiol*. 2020;27(S2):3-6
- Alvis-Peña D, Calderón-Franco C. Descripción de factores de riesgo para mortalidad en adultos con enfermedad renal crónica. *Acta Med Peru*. 2020;37(2):163-8. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2020.372.980>.
- Aristizábal Leidy, Restrepo Cesar, Aguirre José, Características clínicas de una población de diabéticos tipo 2 con alteración en la función renal no macroalbuminúricos. *Revista colombiana de Nefrología* 2017;4(2):149-158. doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.4.2.271>.
- Sun M, Wu X, Yu Y, Wang L, Xie D, Zhang Z, Chen L, Lu A, Zhang G and Li F (2020) Disorders of Calcium and Phosphorus Metabolism and the Proteomics/Metabolomics- Based Research. *Front. Cell Dev. Biol*. 8:576110. doi: 10.3389/fcell.2020.576110.
- Graciela De Rosa, Roberto Ocariz, Florencia von Stecher, Smoking and glomerulosclerosis, *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2016; 36 (4): 241-5.
- Luján Ramos MA, Ramírez Arce JA, Acevedo Romero JM, Gómez Jiménez S, Cañas Osorio JM, Santander Bohorquez D, Ustariz Durán JM, Rodelo Ceballo J. Prevalencia de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral asociadas a enfermedad renal crónica no en diálisis. *Rev. Colomb. Nefrol*. [Internet]. 1 de marzo de 2019;6(1):17-5. Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/311>

- Vicente Pascuala, Adalberto Serrano, Juan Pedro-Botet, Juan Ascaso, Vivencio Barriose, Jesús Millán, Xavier Pintó y Aleix Cases. REVISIÓN Enfermedad renal crónica y dislipidemia. 2016 sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2016.07.004>214-9168/.
- Jennifer S Lees, Claire E Welsh, Carlos A Celis-Morales, Daniel Mackay, James Lewsey, Stuart R Gray, Donald M Lya, John G Cleland, Jason MR Gil, Pardeep S Jhund, Jill Pell, Naveed Sattar, Paul Welsh, Patrick B Mark. Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease. *Nat Med*. 2019 November; 25(11): 1753–1760. doi:10.1038/s41591-019-0627-8.
- Herrera Calderón J, Menéndes Villa ML, Serra Valdés MA. Microalbuminuria como marcador de daño renal en pacientes con hipertensión arterial. *Rev haban cienc méd [Internet]*. 2019 [citado]; 18(2):217-230. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2585>
- Mehmet Zahid Kocak, Gulali Aktas, Tuba T. Duman, Burcin M. Atak Haluk Savl. causative agent of diabetic nephropathy? *REV ASSOC MED BRAS* 2019; 65(9):1156-1160 <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.65.9.1156> https://www.cdc.gov/kidneydisease/publications-resources/ckd-national-facts.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fkidneydisease%2Fpublications-resources%2F2019-national-facts.html
- Martínez Candela J, Sangrós González J, García Soidán FJ, Millaruelo Trillo JM, Díez Espino J, Bordonaba Bosque D, et al. Enfermedad renal crónica en España: prevalencia y factores relacionados en personas con diabetes mellitus mayores de 64 años. *Nefrología*. 2018; 38:395–407)
- Lorenzo [Chronic renal failure outpatient clinic. A 12 years experience]. *Nefrología* 2007, 27(4):425-433. [Pubmed]
- Eriksen BO, Ingebrechtsen OC: The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006, 69(2):375-382. [Pubmed]
- Evans M, Fryzek JP, Elinder CG, Cohen SS, McLaughlin JK, Nyren O, Ford CM: The natural history

- of chronic renal failure: results from an unselected, population-based, inception cohort in Sweden. *Am J Kidney Dis* 2005, 46(5):863-870. [Pubmed].
- Lorenzo [Chronic renal failure outpatient clinic. A 12 years experience]. *Nefrologia* 2007, 27(4):425-433. [Pubmed].
- Eriksen BO, Ingebretsen OC: The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006, 69(2):375-382. [Pubmed].
- Evans M, Fryzek JP, Elinder CG, Cohen SS, McLaughlin JK, Nyren O, Forel CM: The natural history of chronic renal failure: results from an unselected, population-based, inception cohort in Sweden. *Am J Kidney Dis* 2005, 46(5):863-870. [Pubmed].
- Martínez Candela J, Sangrós González J, García Soidán FJ, Millaruelo Trillo JM, Díez Espino J, Bordonaba BosqueD, et al. Enfermedad renal crónica en España: prevalencia y factores relacionados en personas con diabetes mellitus mayores de 64 años. *Nefrologia*. 2018;38:395–407.