

Predictores de la función renal en una cohorte de adultos mexicanos

Elva L Torrecano-de Labra, M en C,⁽¹⁾ Lea A Cupul-Uicab, D en C,⁽²⁾ Paula Ramírez-Palacios, MPH,⁽³⁾ Jorge Salmerón, D en C,⁽²⁾ Carmen P Muñoz-Aguirre, M en C,⁽³⁾ Eduardo Salazar-Martínez, D en C.⁽²⁾

Torrecano-de Labra EL, Cupul-Uicab LA, Ramírez-Palacios P, Salmerón J, Muñoz-Aguirre CP, Salazar-Martínez E. Predictores de la función renal en una cohorte de adultos mexicanos. *Salud Publica Mex.* 2020;62:156-165. <https://doi.org/10.21149/10615>

Torrecano-de Labra EL, Cupul-Uicab LA, Ramírez-Palacios P, Salmerón J, Muñoz-Aguirre CP, Salazar-Martínez E. Predictors of kidney function in a cohort of Mexican adults. *Salud Publica Mex.* 2020;62:156-165. <https://doi.org/10.21149/10615>

Resumen

Objetivo. Examinar prospectivamente los predictores de alteraciones subclínicas de la función renal en adultos sin diagnóstico previo de enfermedad renal crónica. **Materiales y métodos.** Se analizaron datos de una cohorte de adultos mexicanos (n=757). La función renal (2010) se midió mediante la tasa de filtración glomerular estimada (TFGE-Cr), creatinina y ácido úrico séricos. Los predictores (2004) se identificaron con modelos de regresión lineal y logística. **Resultados.** Se clasificó 33% con TFGE-Cr disminuida. La TFGE-Cr fue menor en hombres, en >40 años y en usuarios de antihipertensivos; y fue mayor en aquellos con consumo proteico alto. Los predictores de la creatinina fueron similares a los de la TFGE-Cr. El ácido úrico disminuyó en participantes hombres, con obesidad, hipertensión e hipercolesterolemia. **Conclusión.** Los biomarcadores séricos convencionales son útiles para identificar alteraciones subclínicas de la función renal. Algunos predictores de la función renal son potencialmente modificables, por tanto susceptibles de intervención.

Palabras clave: tasa de filtración glomerular; creatinina; ácido úrico; enfermedades renales

Abstract

Objectives. Our aim was to examine prospectively predictors of subclinical renal alterations among adults without chronic kidney disease. **Materials and methods.** We analyzed data from a cohort of Mexican adults (n=757). Kidney function (2010) was assessed with the estimated glomerular filtration rate (eGFR-Cr), serum creatinine and uric acid. Predictors of each kidney function marker (2004) were identified with linear and logistic regression models. **Results.** 33% had an eGFR-Cr <90 ml/min/1.73 m². eGFR-Cr was lower among men, those >40 years old and users of antihypertensive medication; and higher among those with a high protein intake. Serum creatinine predictors were similar to those observed for eGFR-Cr. Uric acid decreased in men, among those with obesity, hypertension and high cholesterol. **Conclusion.** Conventional kidney function biomarkers are useful to identify subclinical alterations. Some predictors of kidney function are potentially modifiable, therefore susceptible for intervention among high-risk groups.

Keywords: glomerular filtration rate; creatinine; uric acid; kidney diseases

(1) Escuela de Salud Pública de México, Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos, México.

(2) Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos, México.

(3) Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social. Cuernavaca, Morelos, México.

Fecha de recibido: 24 de mayo de 2019 • **Fecha de aceptado:** 28 de agosto de 2019

Autor de correspondencia: Dra. Lea A Cupul-Uicab. Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública.

Av. Universidad 655, col. Santa María Ahuacatitlán. 62100 Cuernavaca, Morelos, México.

Correo electrónico: lea.cupul@insp.mx

La enfermedad renal crónica (ERC) reduce la expectativa de vida de la población mundial.¹ Entre 1990 y 2013 la mortalidad global por ERC en población adulta incrementó 134.6%;¹ este incremento se asocia con alta prevalencia de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e hipertensión arterial (HTA).^{1,2} En 2017, la prevalencia de ERC a escala mundial fue de 9.5% y la tasa de mortalidad de 16.1 por 100 000 habitantes.³ Para el mismo año, en México, la prevalencia de ERC fue de 12.2% y la tasa de mortalidad de 51.4 por 100 000 habitantes.³ Se estima que 96% de los casos de ERC en México se encuentra en las etapas de la I a la III,⁴ lo que indica daño renal reversible.⁵ La ERC es asintomática en etapas iniciales; sin embargo, en estas etapas surgen alteraciones estructurales y funcionales que causan modificaciones en algunos biomarcadores séricos y urinarios, y que preceden a las manifestaciones clínicas.^{5,6}

La tasa de filtración glomerular (TFG) evalúa la capacidad de filtrado de las nefronas funcionales de los riñones; se considera el mejor índice de funcionamiento renal debido a su utilidad para identificar alteraciones renales tempranas y para monitorear la función renal en personas sanas y enfermas.^{5,7} La creatinina sérica (CrS) es un metabolito del fosfato de creatina y el marcador endógeno de filtración renal más empleado.^{8,9} El ácido úrico (AU) es un antioxidante plasmático metabolito de las purinas utilizado como marcador de función renal, también es considerado factor de riesgo independiente en el desarrollo y progresión de la ERC.^{10,11} Estos marcadores bajo costo medidos comúnmente en la práctica clínica pueden ser de utilidad para identificar alteraciones de la función renal en población adulta en riesgo de desarrollar ERC. México es un país con condiciones de alto riesgo de ERC¹² dada la alta prevalencia de factores como los bajos niveles educativo y económico,¹³ la obesidad,¹⁴ la DM2¹⁵ y la HTA,¹⁶ así como la dieta con alto contenido de alimentos procesados, grasas, proteínas y azúcares.^{13,17}

Modificaciones relativamente leves en los biomarcadores e índices de función renal podrían sugerir daño renal temprano y permitirían identificar grupos de riesgo.^{5,6} Sin embargo, tanto los biomarcadores como el índice de función renal no son ampliamente empleados ya que su utilidad en etapas subclínicas se desconoce aún, pese a los potenciales beneficios que implicarían al mejorar la clasificación del riesgo clínico. Por tanto, el presente estudio tiene como objetivo evaluar de manera prospectiva los predictores de alteraciones subclínicas de la función renal en adultos participantes en una cohorte del estado de Morelos. Dicho estado tuvo una prevalencia de ERC en adultos de 13.1% y una tasa de mortalidad de 63.2 por 100 000 habitantes en 2017, valores que superan las cifras nacionales del mismo año.³

Material y métodos

Se analizó la cohorte de Trabajadores de la Salud de México, conformada para generar evidencia encaminada a reducir la ocurrencia de enfermedades crónicas que afectan a la población mexicana; los detalles de la integración de la cohorte fueron publicados previamente.¹⁸ La cohorte incluyó hombres y mujeres >18 años (n=1 251) seguidos exitosamente a través de dos periodos (2004-2006 y 2010-2013); se recolectaron datos con cuestionarios autoaplicados y mediciones clínicas, antropométricas y de laboratorio.

Dado nuestro interés en identificar alteraciones previas a las manifestaciones clínicas de enfermedad renal, para el presente análisis se excluyó a participantes embarazadas (n=1); consanguíneos (n=234); con ERC (n=67); sin información relevante (creatinina [n=2], glucosa sérica [n=6], antropometría [n=2]); con autoreporte de enfermedades cardiovasculares (ECV) (n=36); y con diagnóstico de HTA y/o DM2 >2 años (n=146) en la medición basal. Por tanto, nuestro análisis se basó en 757 participantes.

Para el presente análisis nos referiremos a la medición 2004-2006 como la medición basal y a la medición 2010-2013 como la de seguimiento. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social. Los participantes firmaron una carta de consentimiento informado previo a su participación.

Medición de la función renal

Se calculó la tasa de filtración glomerular estimada (TFGE-Cr) (ml/min/1.73 m²), ajustada por edad y sexo, para la medición de seguimiento empleando la ecuación Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), 2009.¹⁹ Según las guías de la organización Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) para la evaluación de la función renal en adultos, también se incluyó la CrS,⁵ que en conjunto con el AU son considerados marcadores de la función renal.⁸⁻¹⁰ Se definió como disminuida una TFGE <90 ml/min/1.73 m². La CrS (mg/dL) y el AU (mg/dL) fueron determinados mediante el Sistema SYNCHRON-CX en las muestras séricas colectadas previo ayuno de ≥8 horas. La CrS fue medida con el método de Jaffé modificado calibrado con espectrometría de masas por dilución de isótopos (IDMS) como método de referencia y el AU fue medido con un método enzimático colorimétrico. El AU se determinó en las mediciones basal y de seguimiento, por lo que se modeló la diferencia de ácido úrico (D-AU) de las mediciones para identificar cambios en el tiempo.

Factores predictores

La identificación de los potenciales predictores de alteraciones renales se realizó según la disponibilidad en la medición basal, y los grupos en riesgo se definieron para cada variable según la literatura reportada previamente. El índice de masa corporal (IMC) (kg/m^2) se categorizó como normal ($\leq 24.9 \text{ kg}/\text{m}^2$), sobrepeso ($25-29.9 \text{ kg}/\text{m}^2$) y obesidad ($\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$). La actividad física se estimó en equivalentes metabólicos (MET) asociados a las actividades realizadas en tiempo libre durante una semana en el último año. Los antihipertensivos (es decir, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueadores de canales del calcio, bloqueadores de los receptores de angiotensina II y beta bloqueadores) y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se reportaron como parte de una lista de medicamentos que se consumen ≥ 2 veces por semana.

Los puntos de corte para definir el consumo alto de bebidas azucaradas (>7 veces/semana),²⁰ de sodio ($\geq 2000 \text{ mg}/\text{día}$)²¹ y proteínas ($>75 \text{ gr}/\text{día}$)²² se determinaron considerando su asociación con los riesgos metabólico, cardiovascular y renal. Los puntos de corte para definir la presión arterial sistólica (PAS, $>110 \text{ mmHg}$) y la presión arterial diastólica (PAD, $>80 \text{ mmHg}$) elevadas se basaron en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para obtener beneficios cardiovasculares.²³ Los niveles de glucosa, colesterol y triglicéridos (mg/dL) se determinaron en muestras séricas obtenidas previo ayuno de ≥ 8 horas; para definir valores elevados de glucosa ($>100 \text{ mg}/\text{dL}$), colesterol ($\geq 200 \text{ mg}/\text{dL}$) y triglicéridos ($\geq 150 \text{ mg}/\text{dL}$) se emplearon puntos de corte asociados a mayor riesgo metabólico y cardiovascular.^{24,25}

Análisis estadístico

Se realizaron comparaciones entre los participantes con TFGE-Cr normal y TFGE-Cr disminuida empleando la prueba ji cuadrada de Pearson o la prueba exacta de Fisher para diferencia de proporciones, y la suma de rangos de Wilcoxon o U de Mann-Whitney para diferencia de medianas.

La TFGE-Cr, la CrS y la D-AU fueron modelados por separado con regresiones lineales para identificar sus factores predictores. La CrS se transformó al logaritmo natural ya que no tuvo una distribución normal, por tanto, los coeficientes se interpretan como cambios porcentuales. Los coeficientes estimados para la D-AU representan el cambio en el tiempo del AU (mg/dL): valores positivos indican incremento y los negativos disminución. Las variables asociadas a cada evento con un valor de $p \leq 0.20$ y correlación $r < 0.40$ entre sí se

incluyeron en un ciclo de selección escalonado en el que se eliminaron aquellas con bajo valor predictivo, hasta quedar con un modelo parsimonioso que explica mejor la varianza de cada variable dependiente. El sexo, la edad y el IMC se forzaron en los ciclos de selección, dado que son predictores establecidos de la función renal.^{26,27} Los modelos finales para cada evento se seleccionaron con base en la R^2 ajustada y el criterio de información de Akaike.

Se examinó la interacción multiplicativa entre edad y sexo (por ejemplo, sexo*edad [40-49 años]) en los modelos ajustados para cada evento, ya que la función renal es dependiente de la edad,²⁶ el riesgo de ERC es mayor en mujeres²⁷ y la presente muestra incluyó más mujeres que hombres; un valor p -interacción global ≤ 0.10 se consideró como relevante. Sólo se identificó interacción entre edad y sexo (p -interacción=0.01) al modelar la TFGE, por lo que los resultados se presentan estratificados por sexo.

Los factores asociados con la TFGE disminuida (no/sí) se identificaron con modelos de regresión logística; de manera similar se examinó la presencia de interacción entre edad y sexo (p -interacción= 0.10), los resultados también se presentan estratificados por sexo.

Considerando que los diabéticos e hipertensos tienen mayor riesgo de desarrollar ERC,^{28,29} se condujeron análisis de sensibilidad para evaluar el efecto sobre nuestros resultados principales de ajustar por el estatus de enfermedad y de excluirlos de los modelos finales. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico Stata versión 15 (StataCorp, College Station, TX, USA).

Resultados

En general, los participantes con TFGE-Cr disminuida fueron de mayor edad; un porcentaje alto reportó diagnóstico médico reciente de HTA y/o DM2, uso de antihipertensivos y AINES, así como hipercolesterolemia; mientras que un menor porcentaje reportó consumos altos de sodio y proteínas (cuadro I). La mediana de la TFGE-Cr fue de $98.36 \text{ ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$, de la CrS fue de $0.73 \text{ mg}/\text{dL}$ y de la D-AU (2010-2004) fue de $0.40 \text{ mg}/\text{dL}$ (cuadro II). La mediana del AU en la medición basal fue ligeramente menor a la observada en el seguimiento.

En modelos ajustados, la TFGE-Cr fue significativamente menor en hombres respecto a las mujeres, en ≥ 60 años de edad en comparación con <40 y en usuarios de antihipertensivos; sólo el consumo proteico se asoció de manera significativa con mayor TFGE-Cr (cuadro III). En el modelo ajustado para mujeres, la TFGE-Cr fue menor en ≥ 40 años en comparación con <40 años y en usuarias de antihipertensivos; mientras que la TFGE-Cr fue mayor en aquellas con glucosa y consumo proteico

Cuadro I
CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES EN LA MEDICIÓN 2004 DE ACUERDO CON EL NIVEL DE
TFGe-Cr EN LA MEDICIÓN 2010. FUNCIÓN RENAL EN ADULTOS DEL ESTADO DE MORELOS, MÉXICO

Características	Total n	% o mediana (RIC)	TFGe-Cr*		Valor p [‡]
			≥90 ml/min/1.73m ²	<90 ml/min/1.73m ²	
			% o mediana (RIC)	% o mediana (RIC)	
Total	757		66.84	33.16	
Sexo					
Femenino	548	72.39	71.94	73.31	0.69
Masculino	209	27.61	28.06	26.69	
Edad (años)					
<30	106	14.00	19.57	2.79	0.00
30-39	189	24.97	31.23	12.35	
40-49	226	29.85	29.45	30.68	
50-59	145	19.15	17.19	23.11	
≥60	91	12.02	2.57	31.08	
IMC (kg/m ²)					
≤24.9	337	44.52	46.44	40.64	0.30
25-29.9	298	39.37	38.34	41.43	
≥30.0	122	16.12	15.22	17.93	
Actividad física (MET/min/sem) [§]					
Ninguno	368	48.61	47.23	51.39	0.43
≤p50	184	24.31	24.31	24.30	
>p50	205	27.08	28.46	24.30	
Consumo de tabaco					
Nunca	443	58.52	58.30	58.96	0.18
Exfumador	203	26.82	25.49	29.48	
Fumador actual	111	14.66	16.21	11.55	
Diabetes e hipertensión [#]	82	10.83	8.70	15.14	0.01
Uso de antihipertensivos	40	5.28	2.96	9.96	0.00
Uso de AINES	210	27.74	25.49	32.27	0.05
Consumo de bebidas azucaradas (veces/sem)					
≤7	157	20.74	18.38	25.50	0.07
De 8 a 21	382	50.46	51.78	47.81	
≥22	218	28.80	29.84	26.69	
Consumo de sodio ≥ 2 000 mg/día	288	38.04	40.71	32.67	0.03
Consumo de proteínas >75 gr/día	324	42.80	46.25	35.86	0.01
Consumo de sucralosa (gr/día)		37.87 (27.27)	37.25 (26.82)	38.82 (26.82)	0.37
Consumo de fructosa (gr/día)		28.01 (20.39)	28.12 (20.92)	27.36 (20.26)	0.90
Consumo de calorías (kcal/día)		1 986.44 (986.61)	2 033.82 (1062.37)	1 947.33 (835.04)	0.46
PAS >110 mmHg	428	56.54	55.14	59.36	0.27

(continúa...)

(continuación)

PAD >80 mmHg	87	11.49	12.45	9.56	0.24
Glucosa >100 mg/dL [‡]	114	15.06	14.43	16.33	0.49
Colesterol ≥200 mg/dL [‡]	307	40.55	36.56	48.61	0.00
Triglicéridos ≥150 mg/dL [‡]	298	38.14	41.83	39.37	0.33

* Estimada con la ecuación *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* 2009 basada en creatinina‡ Valores p de las pruebas ji cuadrada de Pearson o exacta de Fisher para diferencias de proporciones y suma de rangos de Wilcoxon o U de Mann-Whitney para diferencia de medianas, comparando participantes con TFGe-Cr normal o aumentada (≥90 ml/min/1.73m²) y disminuida (<90 ml/min/1.73m²)

§ Actividad física de intensidad moderada a vigorosa en tiempo libre (p50 = 702 MET/min/sem)

Autoreporte de diagnóstico médico en los últimos dos años para el periodo 2004-2006

* Medido en suero después de un ayuno de al menos ocho horas

AINES: antiinflamatorios no esteroideos; IMC: índice de masa corporal; MET: equivalentes metabólicos; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; RIC: rango intercuartil; TFGe-Cr: tasa de filtración glomerular

Cuadro II
DISTRIBUCIÓN DE LA TFGe-Cr Y DE OTROS BIOMARCADORES SÉRICOS DE LA FUNCIÓN RENAL
DE ACUERDO CON EL PERIODO DE MEDICIÓN 2004 Y 2010 (N=757).
FUNCIÓN RENAL EN ADULTOS DEL ESTADO DE MORELOS, MÉXICO

Biomarcadores	Percentiles selectos						
	5	10	25	50	75	90	95
TFGe-Cr (ml/min/1.73m ²)*							
2010-13	62.93	68.61	84.27	98.36	109.07	117.45	123.13
Creatinina (mg/dL) [‡]							
2010-13	0.52	0.55	0.63	0.73	0.90	1.00	1.10
Ácido úrico (mg/dL) [‡]							
2004-06	3.10	3.50	4.10	4.90	5.80	6.82	7.50
2010-13	3.40	3.80	4.50	5.20	6.10	7.10	7.60
Diferencia	-1.30	-1.00	-0.30	0.40	0.90	1.60	2.20

* Estimada con la ecuación *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* 2009 basada en creatinina

‡ Medido en suero después de un ayuno de al menos ocho horas

TFGe-Cr: tasa de filtración glomerular

altos. En el modelo ajustado para hombres, la edad ≥40 años fue el único predictor estadísticamente significativo de la TFGe-Cr (cuadro III).

Los factores asociados a una TFGe-Cr disminuida (cuadro IV) siguieron una tendencia similar a la observada con la TFGe-Cr continua (cuadro III). El riesgo ajustado de tener una TFGe-Cr disminuida fue más alto a partir de los 40 años en comparación con <40 años. En las mujeres, el riesgo ajustado de tener TFGe-Cr disminuida fue mayor a partir de los 40 años en comparación con <40 años; este riesgo fue de mayor magnitud que el observado para los hombres (cuadro IV).

Los predictores estadísticamente significativos de la D-AU entre mediciones (2010 y 2004) en modelos

ajustados fueron el sexo, el IMC (≥30 kg/m²), la PAS >110 mmHg y el colesterol ≥200 mg/dL; todos se relacionaron con una disminución en el tiempo (cuadro V). En modelos ajustados, el porcentaje de CrS fue significativamente mayor en hombres en relación con las mujeres, en ≥40 años de edad en comparación con <40 años y en usuarios de antihipertensivos; mientras que el porcentaje de CrS fue menor en aquellos con glucosa sérica y consumo proteico altos (cuadro V).

Los resultados presentados en los cuadros III y V, al igual que las conclusiones derivadas de los mismos permanecieron similares después de ajustar por diagnóstico reciente de HTA y/o DM2 y después de excluirlas en los análisis de sensibilidad (datos no presentados).

Cuadro III
COEFICIENTES CRUDOS Y AJUSTADOS DE LA TFGE-Cr* EN LA MEDICIÓN 2010 EN RELACIÓN CON LAS
CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES EN LA MEDICIÓN 2004 (N=757).
FUNCIÓN RENAL EN ADULTOS DEL ESTADO DE MORELOS, MÉXICO

Características	β crudo (IC95%)	β ajustado [‡] (IC95%)	Mujeres (n=548) β ajustado [§] (IC95%)	Hombres (n=209) β ajustado [§] (IC95%)
Sexo				
Mujeres	0.00	0.00		
Hombres	-1.27 (-4.20, 1.66)	-4.08 (-6.43, -1.73)		
Edad (años)				
<40	0.00	0.00	0.00	0.00
40 - 49	-14.06 (-16.56, -11.55)	-14.20 (-16.73, -11.68)	-16.59 (-19.54, -13.64)	-8.31 (-13.36, -3.25)
50 - 59	-20.39 (-23.26, -17.51)	-20.34 (-23.30, -17.39)	-22.33 (-25.84, -18.83)	-15.87 (-21.64, -10.10)
≥60	-34.10 (-37.50, -30.70)	-34.06 (-37.54, -30.57)	-37.40 (-41.41, -33.39)	-25.54 (-32.78, -18.31)
IMC (kg/m ²)				
<24.9	0.00	0.00	0.00	0.00
25 - 29.9	-4.83 (-7.67, -1.98)	-0.62 (-2.92, 1.67)	-0.72 (-3.39, 1.96)	0.63 (-4.06, 5.31)
≥30.0	-4.57 (-8.35, -0.78)	0.22 (-2.86, 3.30)	0.25 (-3.42, 3.91)	2.10 (-3.90, 8.10)
Uso de antihipertensivos	-15.71 (-21.46, -9.95)	-6.21 (-10.86, -1.56)	-5.99 (-10.97, -1.01)	-3.49 (-15.87, 8.88)
Glucosa >100 mg/dL [#]	-3.58 (-7.24, 0.08)	2.80 (-0.21, 5.82)	5.06 (1.17, 8.94)	-0.64 (-5.59, 4.32)
Consumo de proteínas >75 gr/día	4.60 (1.97, 7.23)	3.95 (1.21, 6.69)	3.53 (0.38, 6.67)	5.31 (-0.40, 11.02)
Consumo de calorías [*] (kcal/día)	1.51 (0.14, 2.89)	-1.15 (-2.58, 0.28)	-1.33 (-2.93, 0.27)	-0.62 (-3.85, 2.61)

* Estimada con la ecuación *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* 2009 basada en creatinina
[‡] Ajustados por sexo, edad, IMC, uso de antihipertensivos, glucosa sérica, y consumo de proteínas y calorías
[§] Ajustados por edad, IMC, uso de antihipertensivos, glucosa sérica, y consumo de proteínas y calorías
[#] Medido en suero después de un ayuno de al menos ocho horas
^{*} Coeficiente estimado por el incremento en un rango intercuartil (rango intercuartil= 986.61 kcal/día)
 IMC: índice de masa corporal; TFGE-Cr: tasa de filtración glomerular; IC95%: intervalo de confianza al 95%

Discusión

En esta cohorte de adultos sin diagnóstico previo de ERC, los principales predictores de una menor TFGE-Cr fueron el sexo masculino, la edad >40 años y el uso de antihipertensivos ≥2 veces/semana; el único predictor asociado a mayor TFGE-Cr fue el consumo proteico >75 gr/día. Estos resultados fueron consistentes al modelar la TFGE-Cr disminuida, aunque sólo la edad y el consumo proteico permanecieron estadísticamente significativos. Se identificó una interacción entre el sexo y la edad; el efecto de la edad sobre la TFGE-Cr fue mayor en mujeres y el riesgo de tener TFGE-Cr disminuida después de los 40 años fue mayor en las mujeres que en los hombres. La glucosa en ayunas >100 mg/dL se relacionó con menor porcentaje de CrS. Los principales predictores del cambio de AU en el tiempo fueron el sexo masculino, la obesidad, la PAS >110 mmHg y el colesterol >200 mg/dL; todos se relacionaron con su disminución.

El efecto más pronunciado de la edad sobre la TGFE-Cr en las mujeres es congruente con estudios

previos que reportan que el sexo femenino y la edad avanzada son factores de riesgo para una menor TFGE y un mayor riesgo de ERC en otras poblaciones.^{28,29} Se ha documentado que las mujeres tienen una mayor prevalencia de factores de riesgo de ERC como obesidad, HTA y DM2 en comparación con los hombres.¹⁴⁻¹⁶ No obstante, los hombres constituyen 27.6% de la cohorte analizada, limitando el poder estadístico de nuestros análisis estratificados.

La incidencia estimada de TFGE-Cr disminuida fue de 33% a siete años de seguimiento, cercana a la reportada para adultos mexicanos sin diagnóstico previo de ERC (27%).¹² Las concentraciones de CrS y AU observadas estuvieron dentro de los rangos reportados para adultos sin enfermedad renal en México.^{12,30,31} Sin embargo, en la medición de seguimiento, 10% tuvo CrS elevada (>1.0 md/dl), 15% AUS por arriba del límite superior esperado (>6.8 mg/dL) y cerca de 25% de los participantes presentó un incremento de ~1.0 mg/dL de AU en un periodo de aproximadamente siete años de seguimiento. Estos datos son compatibles con una dis-

Cuadro IV
RAZÓN DE MOMIOS AJUSTADA DE LA DISMINUCIÓN DE LA TFG_E-Cr* (<90 mL/MIN/1.73M²)
EN LA MEDICIÓN 2010 EN RELACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES
EN LA MEDICIÓN 2004 (N=757). FUNCIÓN RENAL EN ADULTOS DEL ESTADO DE MORELOS, MÉXICO

Características	RM [‡] (IC95%)	Mujeres (n=548)	Hombres (n=209)
		RM [§] (IC95%)	RM [§] (IC95%)
Sexo			
Mujeres	1.00		
Hombres	1.18 (0.80, 1.74)		
Edad (años)			
<40	1.00	1.00	1.00
De 40 a 49	3.63 (2.32, 5.69)	4.96 (2.79, 8.81)	2.25 (1.02, 4.94)
≥50	9.93 (6.30, 15.65)	15.11 (8.33, 27.41)	4.45 (2.09, 9.49)
IMC (kg/m ²)			
<24.9	1.00	1.00	1.00
25-29.9	0.89 (0.61, 1.30)	0.77 (0.49, 1.21)	1.07 (0.53, 2.17)
≥30.0	0.94 (0.57, 1.55)	0.97 (0.54, 1.77)	0.68 (0.25, 1.84)
Glucosa >100 mg/dL [#]	0.71 (0.44, 1.14)	0.54 (0.29, 1.00)	1.13 (0.54, 2.38)
Consumo de proteínas >75 gr/día	0.60 (0.38, 0.94)	0.59 (0.35, 1.01)	0.63 (0.26, 1.53)
Consumo de calorías ^{&} (kcal/día)	1.17 (0.92, 1.48)	1.19 (0.91, 1.58)	1.10 (0.65, 1.87)
Diabetes e hipertensión [*]	1.13 (0.67, 1.90)	1.12 (0.60, 2.07)	1.04 (0.37, 2.90)

* Estimada con la ecuación *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* 2009 basada en creatinina
[‡] Ajustado por sexo, edad, IMC, glucosa sérica, consumo de proteínas y calorías, y antecedente de diagnóstico médico de diabetes mellitus tipo 2 o hipertensión
[§] Ajustado por edad, IMC, glucosa sérica, consumo de proteínas y calorías, y antecedente de diagnóstico médico de diabetes mellitus tipo 2 o hipertensión
[#] Medido en suero después de un ayuno de al menos ocho horas
[&] Coeficiente estimado por el incremento de un rango intercuartil (RIC= 986.61 kcal/día)
^{*} Autoreporte de diagnóstico médico en los últimos dos años para el periodo 2002-2004
IMC: índice de masa corporal; RM: razón de momios; TFG_E-Cr: tasa de filtración glomerular; IC95%: intervalo de confianza al 95%

minución leve de la función renal previa a la aparición de síntomas.^{5,31}

El riesgo elevado de desarrollar enfermedades renales y cardiovasculares se ha documentado en adultos de mediana edad. Un incremento de 1.0 mg/dL de AU en >40 años aumenta en 22% el riesgo de ERC.¹¹ El riesgo de ERC es 26% mayor en individuos con niveles de AU entre 7.0-8.9 mg/dL y 63% mayor con AU≥9.0 mg/dL en comparación con AU<7.0 mg/dL.¹⁰ Adicionalmente, un incremento de AU de 1.0 mg/dL a 4.8 años de seguimiento en individuos >35 años también se ha asociado a un incremento en el riesgo de ECV (hombres, 6%; mujeres, 24%).³² Niveles altos de AU³³ así como la disminución de la TFG_E <90 mL/min/1.73 m² en individuos >60 años pueden incrementar el riesgo de muerte por ECV, atenuándose en ≥75 años.³⁴

El efecto negativo del uso de antihipertensivos sobre la función renal que observamos podría atribuirse al tratamiento farmacológico de los participantes con HTA reciente incluidos en el análisis estadístico, ya que casi 50% reportó consumir antihipertensivos ≥2 veces/

semana. Algunos fármacos para el control de la presión arterial (por ejemplo, bloqueadores del receptor de la angiotensina) pueden disminuir la TFG_E en los primeros meses de tratamiento³⁵ e incrementar el AU y la CrS.

La glucosa >100 mg/dL en ayunas es factor de riesgo conocido de ERC.¹³ No obstante, en el presente estudio la glucosa se relacionó con mayor TFG_E-Cr en mujeres únicamente y con menor CrS tanto en hombres como en mujeres. Dicho resultado podría deberse a la hiperfiltración inducida por la hiperglucemia, favoreciendo así la disminución de AU y CrS.^{36,37} La primera etapa de la ERC por DM2 se caracteriza por hiperfunción renal, aumento del flujo plasmático renal y de la TFG, mientras que la segunda etapa se caracteriza por enfermedad glomerular temprana sin enfermedad clínica; la duración de estas etapas va de 5 a 15 años, tiempo en el que puede ocurrir la nefropatía diabética incipiente (etapa III de ERC).³⁸ Similar a nuestros resultados, un estudio de seguimiento reportó el incremento de la TFG_E por hiperglucemia en mujeres adultas.³⁶ En el presente estudio, menos de 20% de los participantes con diagnóstico reciente de

Cuadro V
COEFICIENTES CRUDOS Y AJUSTADOS DE LA CrS Y DE LA DIFERENCIA DE AU EN RELACIÓN CON LAS
CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES EN LA MEDICIÓN 2004 (N=757).
FUNCIÓN RENAL EN ADULTOS DEL ESTADO DE MORELOS, MÉXICO

Características	Diferencia de ácido úrico 2010-2004 (mg/dL)		Creatinina sérica 2010 (logaritmo natural)	
	β crudo (IC95%)	β ajustado* (IC95%)	β crudo (IC95%)	β ajustado† (IC95%)
Sexo				
Mujeres	0.00	0.00	0.00	0.00
Hombres	-0.32 (-0.50, -0.14)	-0.23 (-0.41, -0.05)	28.39 (25.13, 31.65)	30.63 (27.42, 33.83)
Edad (años)				
<40	0.00	0.00	0.00	0.00
40 - 49	0.15 (-0.04, 0.35)	0.22 (0.03, 0.41)	3.20 (-0.90, 7.30)	6.55 (3.10, 10.00)
50 - 59	-0.17 (-0.39, 0.05)	0.03 (-0.20, 0.26)	4.42 (-0.28, 9.13)	7.05 (3.01, 11.08)
≥60	-0.06 (-0.33, 0.20)	0.11 (-0.16, 0.38)	15.17 (9.60, 20.73)	18.60 (13.85, 23.35)
IMC (kg/m ²)				
<24.9	0.00	0.00	0.00	0.00
25 - 29.9	-0.18 (-0.35, -0.00)	-0.10 (-0.28, 0.07)	4.31 (0.57, 8.06)	-0.53 (-3.66, 2.60)
≥30.0	-0.46 (-0.69, -0.23)	-0.39 (-0.63, -0.16)	1.73 (-3.25, 6.70)	-2.57 (-6.77, 1.64)
Uso de antihipertensivos	-0.15 (-0.51, 0.21)	-0.10 (-0.45, 0.26)	8.67 (1.03, 16.32)	8.13 (1.78, 14.48)
PAS >110 mmHg	-0.31 (-0.47, -0.15)	-0.17 (-0.34, -0.00)		
Colesterol ≥200 mg/dL‡	-0.34 (-0.50, -0.18)	-0.33 (-0.50, -0.17)		
Glucosa >100 mg/dL§			2.54 (-2.26, 7.33)	-5.54 (-9.66, -1.43)
Consumo de proteínas >75gr/día			-1.91 (-5.38, 1.56)	-5.55 (-9.29, -1.81)
Consumo de calorías# (kcal/día)			0.88 (-0.93, 2.69)	2.51 (0.55, 4.46)

* Ajustado por sexo, edad, IMC, uso de antihipertensivos, PAS y colesterol sérico

† Ajustado por sexo, edad, IMC, uso de antihipertensivos, glucosa sérica, y consumo de proteínas y calorías

‡ Medido en suero después de ayuno de al menos 8 horas

Coeficiente estimado por el incremento en un rango intercuartil (RIC = 986.61 kcal/día)

CrS: creatinina sérica; AU: ácido úrico; IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica

DM2 estaba en tratamiento hipoglucemiante; la falta de control glucémico podría explicar la hiperfiltración observada.^{36,37} Pese a que el porcentaje de participantes con DM2 en esta cohorte fue muy bajo (1.9%), 15% tuvo hiperglucemia en ayunas; dichos datos sugieren posible subdiagnóstico de prediabetes y DM2.²⁴

Nuestro resultado sobre el consumo proteico asociado a un menor riesgo de tener TFGE-Cr disminuida es consistente con hallazgos previos. El consumo habitual de proteína animal se asoció con hiperfiltración renal en mujeres y menores de 51 años en una cohorte prospectiva de adultos con función renal preservada (n=123 169).³⁹ De nuestra muestra, 72% son mujeres y 69% menores de 50 años (cuadro I). Por otra parte, una dieta saludable alta en proteínas incrementó la TFGE en un ensayo aleatorizado (n=164) en adultos saludables.⁴⁰ El mecanismo que explica esta asociación no es claro, sin embargo, se sugiere que las proteínas podrían favorecer la disminución de la resistencia arteriolar aferente al incrementar el flujo plasmático renal.⁴⁰

El presente estudio cuenta con varias fortalezas. Nuestro análisis prospectivo se basó en una población sin diagnóstico previo de ERC y cuenta con temporalidad entre los factores predictores y los biomarcadores renales medidos. Pese a la inclusión de participantes con diagnóstico reciente de HTA y/o DM2, nuestros resultados fueron similares en los análisis de sensibilidad. Asimismo, las mediciones clínicas, antropométricas y de laboratorio se realizaron con equipos calibrados, procedimientos estandarizados y personal cegado a los posibles predictores y eventos de interés, por tanto, no se esperan sesgos de medición que puedan explicar los resultados; no obstante, no se pueden descartar errores de medición no diferencial, los cuales, en general, tienden a atenuar los estimadores. La TFGE-Cr se calculó con una fórmula específica para población sin diagnóstico de ERC de acuerdo con las recomendaciones internacionales para evaluar la función renal,^{5,19} validada para la población mexicana.³⁰

Una de las limitaciones importantes fue la obtención de información de enfermedades crónicas por autore-

porte, la cual no fue confirmada con el médico tratante o expediente clínico; dichos reportes están sujetos a errores de memoria no diferenciales ya que se realizaron en la medición basal, aproximadamente siete años antes de la medición de los eventos. Dado que analizamos datos recabados anticipadamente para la cohorte, no contamos con información relevante de otros factores que afectan la función renal como la exposición a contaminantes ambientales. Tampoco se dispone de otros marcadores⁶ glomerulares (por ejemplo, albuminuria y cistatina C) y tubulares (por ejemplo, NGAL y KIM-1), que podrían mejorar nuestra evaluación de función renal.⁵

Nuestros resultados no son confirmatorios y tienen limitaciones como herramienta diagnóstica de ERC; sin embargo, permiten identificar grupos de alto riesgo que podrían beneficiarse de un tamizaje a tiempo, de bajo costo y poco invasivo en las etapas incipientes de daño renal. Finalmente, el presente estudio incluye participantes que laboran en el área de la salud, una población potencialmente más sana y sujeta a sobrevigilancia médica; limitando de esta manera la generalización de los resultados. No obstante, los datos sobre el posible subdiagnóstico de prediabetes y DM2 no apoyan tal sobrevigilancia.

Conclusiones

Las alteraciones subclínicas de la función renal son identificables mediante biomarcadores séricos convencionales. Los predictores potencialmente modificables de la función renal son el consumo proteico alto, el uso de antihipertensivos y glucosa y colesterol séricos elevados. La edad y el sexo, aunque no modificables, son informativos para proponer estrategias de tamizaje de alteraciones renales subclínicas dirigidas a grupos de alto riesgo.

Financiamiento

Este trabajo fue financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt), México, con los apoyos: SALUD-2010-01-139795, CB-2013-01-221628, SALUD-2010-01-161930 y SALUD-2015-01-262233. La autora principal es becaria Conacyt (apoyo 580963).

Declaración de conflicto de intereses. Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global

- Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61682-2)
2. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Kottgen A, Levey AS, Levin A. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013;382(9887):158-69. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60439-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60439-0)
3. Global Burden of Disease Collaborative Network. GBD Results Tool. Global Burden of Disease Study 2016 2017. Washington: Institute for Health Metrics and Evaluation [citado febrero, 2019]. Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
4. Méndez-Durán A, Pérez-Aguilar G, Ayala-Ayala F, Ruiz-Rosas RA, González-Izquierdo J, Dávila-Torres J. Panorama epidemiológico de la insuficiencia renal crónica en el segundo nivel de atención del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Dial Traspl*. 2014;35(4):148-56. <https://doi.org/10.1016/j.dialis.2014.08.001>
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDI-GO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1-150. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>
6. McMahon GM, Waikar SS. Biomarkers in nephrology: Core Curriculum 2013. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(1):165-78. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.12.022>
7. Levey AS, Inker LA. GFR as the "Gold Standard": Estimated, measured, and true. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(1):9-12. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.09.014>
8. Jhee JH, Hwang SD, Song JH, Lee SW. Upper normal serum creatinine concentrations as a predictor for chronic kidney disease: Analysis of 14 Years' Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES). *J Clin Med*. 2018;7(11):1-17. <https://doi.org/10.3390/jcm7110463>
9. Tangri N, Inker LA, Tighiouart H, Sorensen E, Menon V, Beck G, et al. Filtration markers may have prognostic value independent of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(2):351-59. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011070663>
10. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klausner-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(12):2407-13. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008010080>
11. Zhu P, Liu Y, Han L, Xu G, Ran JM. Serum uric acid is associated with incident chronic kidney disease in middle-aged populations: a meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS One*. 2014;9(6):e100801. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100801>
12. Méndez-Durán A, González-Cisneros RM, Mendoza-Galicia K. Identificación de enfermedad renal en sujetos aparentemente sanos, familiares de pacientes que acuden a hemodiálisis. *Rev Esp Med Quir*. 2012;17(1):29-33. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=47323260007>
13. Gomez-Dantes H, Fullman N, Lamadrid-Figueroa H, Cahuana-Hurtado L, Darney B, Avila-Burgos L, et al. Dissonant health transition in the states of Mexico, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2016;388(10058):2386-2402. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31773-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31773-1)
14. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Pedroza A, Rivera-Dommarco JA. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, ENSANUT 2012. *Salud Publica Mex*. 2013;55(supl 2):S151-60. <https://doi.org/10.21149/spm.v55s2.5111>
15. Rojas-Martínez R, Basto-Abreu A, Aguilar-Salinas CA, Zárate-Rojas E, Villalpando S, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Publica Mex*. 2018;60(3):224-32. <https://doi.org/10.21149/8566>
16. Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Pedroza-Tobías A, Medina C, Barquera S. Hipertensión arterial en adultos mexicanos: prevalencia, diagnóstico y tipo de tratamiento. *Ensanut MC 2016. Salud Publica Mex*. 2018;60(3):233-43. <https://doi.org/10.21149/8813>

17. Odermatt A. The Western-style diet: a major risk factor for impaired kidney function and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;301(5):F919-31. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00068.2011>
18. Denova-Gutiérrez E, Flores YN, Gallegos-Carrillo K, Ramírez-Palacios P, Rivera-Paredes B, Muñoz-Aguirre P, et al. Health workers cohort study: methods and study design. *Salud Publica Mex*. 2016;58(6):708-16. <https://doi.org/10.21149/spm.v58i6.8299>
19. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
20. Saldana TM, Basso O, Darden R, Sandler DP. Carbonated beverages and chronic kidney disease. *Epidemiology*. 2007;18(4):501-6. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3180646338>
21. World Health Organization. Guideline: Sodium intake for adults and children. Ginebra:WHO, 2012 [citado mayo 22, 2019]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77985/9789241504836_eng.pdf;jsessionid=E8FD360BD5E84E86EA60CAD760AE261F?sequence=1
22. Serralda-Zúñiga AE, Meléndez-Mier G, Pasquetti-Ceccatelli A. Requerimientos y recomendaciones proteicas, referencias internacionales y mexicanas. *Rev Endocrinol Nutr*. 2003;11(2):73-9 [citado mayo 22, 2019]. Disponible en: http://imbiomed.mx/111/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=16962&id_seccion=350&id_ejemplar=1777&id_revista=23
23. World Health Organization. A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. Ginebra:WHO, 2013 [citado mayo 22, 2019]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf?ua=1
24. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(suppl 1):S11-24. <https://doi.org/10.2337/dc17-S005>
25. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
26. Lu JL, Molnar MZ, Naseer A, Mikkelsen MK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of age and BMI with kidney function and mortality: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(9):704-14. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00128-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00128-X)
27. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:117. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-117>
28. Amato D, Alvarez-Aguilar C, Castañeda-Limones R, Rodríguez E, Avila-Diaz M, Arreola F, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int Suppl*. 2005(97):S11-17. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.09702.x>
29. Salvador-González B, Rodríguez-Pascual M, Ruipérez-Guijarro L, Ferré-González A, Cunillera-Puertolas O, Rodríguez-Latre LM. Enfermedad renal crónica en atención primaria: prevalencia y factores de riesgo asociados. *Aten Primaria*. 2015;47(4):236-45. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2014.06.003>
30. Arreola-Guerra JM, Rincón-Pedrero R, Cruz-Rivera C, Belmont-Pérez T, Correa-Rotter R, Niño-Cruz JA. Performance of MDRD-IDMS and CKD-EPI equations in Mexican individuals with normal renal function. *Nefrología*. 2014;34(5):591-98 [citado mayo 22, 2019]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0211-69952014000500007&script=sci_arttext&tlng=en
31. Secretaría de Salud México. Prevención, diagnóstico, tratamiento y referencia oportuna de hiperuricemia y gota. México: Secretaría de Salud, 2009 [citado mayo 22, 2019]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/216_SSA_09_Hiperuricemia_Gota/SSA-216-09_GOTA-EVR.pdf
32. Kivity S, Kopel E, Maor E, Abu-Bachar F, Segev S, Sidi Y, Olchovsky D. Association of serum uric acid and cardiovascular disease in healthy adults. *Am J Cardiol*. 2013;111(8):1146-51. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.12.034>
33. Odden MC, Amadu AR, Smit E, Lo L, Peralta CA. Uric acid levels, kidney function, and cardiovascular mortality in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994 and 1999-2002. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(4):550-7. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.04.024>
34. Salvador-González B, Gil-Terrón N, Cerain-Herrero MJ, Subirana I, Güell-Miró R, Rodríguez-Latre LM, et al. Estimated glomerular filtration rate, cardiovascular events and mortality across age groups among individuals older than 60 years in Southern Europe. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(6):450-57. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.09.010>
35. Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, Cooper ME, de Graeff PA, Hillege HJ, et al. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int*. 2011;80(3):282-87. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.79>
36. Halbesma N, Jansen DF, Stolk RP, De Jong PE, Gansevoort RT, PREVEND Study group. Changes in renal risk factors versus renal function outcome during follow-up in a population-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(6):1846-53. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp729>
37. Okada R, Wakai K, Naito M, Morita E, Kawai S, Yin G, et al. Renal hyperfiltration in prediabetes confirmed by fasting plasma glucose and hemoglobin A1c. *Ren Fail*. 2012;34(9):1084-90. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2012.717516>
38. Morales-Buenrostro LE, Ramos-Gordillo JM. Etapas tempranas de la ERC: detección y manejo. En: Tamayo y Orozco JA, Lastiri Quirós HS, eds. La enfermedad renal crónica en México. Hacia una política nacional para enfrentarla. México: Conacyt, ANMM, 2016:27-37 [citado mayo 22, 2019]. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/publicaciones/ultimas_publicaciones/ENF-RENAL.pdf
39. So R, Song S, Lee JE, Yoon HJ. The Association between renal hyperfiltration and the sources of habitual protein intake and dietary acid load in a general population with preserved renal function: The KoGES Study. *PLoS One*. 2016;11(11):1-12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166495>
40. Juraschek SP, Appel LJ, Anderson CA, Miller ER 3rd. Effect of a high-protein diet on kidney function in healthy adults: results from the Omni-Heart trial. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(4):547-54. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.10.017>