



Original

Enfermedad renal crónica en individuos hipertensos ≥ 60 años atendidos en Atención Primaria

Betlem Salvador-González^{a,*}, Jordi Mestre-Ferrer^{b,1}, Maria Soler-Vila^{c,1},
Luisa Pascual-Benito^{d,1}, Eva Alonso-Bes^{e,1} y Oriol Cunillera-Puértolas^{f,1},
en representación del grupo de investigación del proyecto MARREC-HTA³

^a ABS Florida Sud, SAP Delta de Llobregat, DAP Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b ABS La Granja, Molins de Rei, SAP Baix Llobregat, DAP Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, Molins de Rei, Barcelona, España

^c ABS Dr. Bartomeu Fabrès Anglada, SAP Delta de Llobregat, DAP Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, Gavà, Barcelona, España

^d ABS Mas Font, SAP Delta de Llobregat, DAP Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, Viladecans, Barcelona, España

^e ABS Gavà, SAP Delta de Llobregat, DAP Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, Gavà, Barcelona, España

^f Unidad de Soporte a la Investigación IDIAP J Gol, DAP Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, Cornellà de Llobregat, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de marzo de 2016

Aceptado el 27 de febrero de 2017

Palabras clave:

Enfermedad renal crónica

Hipertensión arterial

Atención Primaria

Prevalencia

Factores de riesgo

R E S U M E N

Antecedentes: La hipertensión arterial (HTA) es la segunda causa de insuficiencia renal. En hipertensos con enfermedad renal crónica (ERC) el control de la presión arterial (PA) es la intervención más importante para minimizar la progresión. Para el diagnóstico de ERC se recomienda la determinación estandarizada de creatinina y filtrado glomerular estimado (FGe) según CKD-EPI.

Objetivos: Describir la prevalencia y los factores asociados a la disminución moderada del FGe (según CKD-EPI) y el control de PA en individuos con HTA.

Métodos: Estudio descriptivo transversal en individuos ≥ 60 años incluidos en la base de datos SIDIAP plus con HTA y registro de creatinina sérica estandarizada y PA en últimos 2 años. Criterios de exclusión: FGe < 30 , diálisis o trasplante renal, enfermedad cardiovascular previa, atención domiciliaria. Variable principal: FGe según CKD-EPI. Covariables: datos demográficos, exploración, factores de riesgo cardiovascular, diagnósticos de insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular y fármacos (antihipertensivos con acción sobre función renal, antiagregantes, hipolipidemiantes). Criterio de control de la PA: $\leq 130/80$ mmHg en individuos con albuminuria, $\leq 140/90$ en el resto.

Resultados: Prevalencia FGe < 60 : 18,8%. Factores asociados: edad, sexo, insuficiencia cardíaca, cociente albúmina/creatinina, fibrilación auricular, hábito tabáquico, dislipidemia, diabetes y obesidad. Control de la PA: 66,14 y 63,24% en FGe ≥ 60 y FGe < 60 respectivamente ($p < 0,05$). La exposición a fármacos fue superior en FGe < 60 .

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bsalvador@ambitcp.catsalut.net (B. Salvador-González).

¹ MACAP Renal. Grupo de investigación reconocido por la Generalitat de Cataluña (SGR 2014-2016).

² MACAP Costa de Ponent. Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol.

³ Grupo de investigación del proyecto MARREC-HTA: M. Jesús Cerain Herrero, Esther Freixes Villaró, Neus Gil Terrón, Mercedes Rodríguez Pascual, Laura Ruipérez Guijarro, Lluïsa Rodríguez Latre, Isabel Rosich Martí, Gemma Rodríguez Palomar, Jesús Almeda Ortega, Francisco Javier Tovillas Morán y Alberto Martínez Castela.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.02.008>

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusiones: Uno de cada 5 hipertensos sin enfermedad cardiovascular ≥ 60 años en atención primaria presentó disminución moderada del FGe. Además de la edad y el sexo, la albuminuria y la insuficiencia cardiaca fueron los principales factores asociados. A pesar de la mayor exposición a fármacos, el control de la PA fue inferior en ERC.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Chronic kidney disease in hypertensive subjects ≥ 60 years treated in Primary Care

A B S T R A C T

Keywords:

Chronic kidney disease
Hypertension
Primary Care
Prevalence
Risks factors

Background: Hypertension (HT) is the second leading cause of kidney failure. In hypertensive patients with chronic kidney disease (CKD), blood pressure (BP) control is the most important intervention to minimise progression. For CKD diagnosis, standardised creatinine and estimated glomerular filtration rate (eGFR) testing by CKD-EPI is recommended.

Objectives: To describe the prevalence and factors associated with a moderate decrease in eGFR (by CKD-EPI) and BP control in subjects with HT.

Methods: Cross-sectional descriptive study in subjects ≥ 60 years included in the SIDIAP plus database with hypertension and standardised serum creatinine and BP tests in the last 2 years. Exclusion criteria: eGFR < 30 , dialysis or kidney transplantation, prior cardiovascular disease, home care. Primary endpoint: eGFR by CKD-EPI formula. Covariates: demographic data, examination, cardiovascular risk factors, heart failure and auricular fibrillation diagnosis, and drugs (antihypertensive agents acting on renal function, antiplatelet and lipid lowering agents). BP control criteria: $\leq 130/80$ mmHg in individuals with albuminuria, $\leq 140/90$ in all other subjects.

Results: Prevalence of eGFR $< 60 = 18.8\%$. Associated factors: age, gender, heart failure, albumin/creatinine ratio, auricular fibrillation, smoking, dyslipidaemia, diabetes and obesity. BP control: 66.14 and 63.24% in eGFR ≥ 60 and eGFR < 60 , respectively ($P < .05$). Exposure to drugs was higher in eGFR < 60 .

Conclusion: One in 5 hypertensive patients without cardiovascular disease ≥ 60 years in primary care presented with a moderate decrease in eGFR. In addition to age and sex, albuminuria and heart failure were the main associated factors. Despite the increased exposure to drugs, BP control was lower in CKD.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC), definida como una disminución del filtrado glomerular estimado (FGe) por debajo de 60 mL/min/1,73 m² o la presencia de daño renal¹, conlleva un mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular y de progresión a insuficiencia renal terminal (IRT) en la población general y en pacientes hipertensos²⁻⁵. Las muertes por ERC han aumentado en un 82% a nivel mundial de 1990 a 2010, el tercer mayor incremento entre las 25 principales causas de muerte, solo precedidas por el HIV/sida (396%) y la diabetes (93%)⁶.

La hipertensión arterial (HTA) es la segunda causa de IRT. El número de casos de IRT con diagnóstico primario de HTA está aumentando, especialmente en mayores de 45 años, como consecuencia de la mayor supervivencia de la insuficiencia renal y la mayor esperanza de vida.

En hipertensos con ERC el control de la presión arterial (PA) es la intervención más importante para minimizar

la progresión de la ERC, tratar las complicaciones inherentes a la insuficiencia renal y reducir el riesgo cardiovascular asociado^{1,7,8}. Sin embargo, se mantiene cierto debate sobre las cifras óptimas de tratamiento. En las últimas actualizaciones de las guías, el objetivo de PA $\leq 130/80$ mmHg se ha limitado a individuos con albuminuria de 30-300 mg/dL¹ o franca⁷, se han mantenido las cifras de PA $\leq 140/90$ mmHg para el resto y, en algún caso⁸, para todos los hipertensos.

Para el diagnóstico de ERC, actualmente se recomienda la determinación estandarizada de creatinina y del FGe mediante la fórmula CKD-EPI¹. La fórmula CKD-EPI es más precisa a valores más altos de FGe que fórmulas anteriores y ha mostrado en múltiples estudios una estimación menor de la prevalencia de ERC y una mejor clasificación pronóstica⁹⁻¹¹. En nuestro país no se dispone de estudios en hipertensos según estos criterios.

El presente trabajo tiene como objetivo describir la prevalencia y los factores asociados a la disminución moderada del FGe (30-59 60 mL/min/1,73 m²) según CKD-EPI y el grado de control de la presión arterial según descenso o no del

FGe siguiendo las últimas recomendaciones en pacientes hipertensos ≥ 60 años sin enfermedad cardiovascular previa atendidos en Atención Primaria. Este trabajo se enmarca en un estudio de cohortes que tiene como objetivo principal cuantificar el riesgo de incidencia de eventos cardiovasculares asociados a la disminución moderada de FGe y la evolución de este según el grado de control de la PA en individuos hipertensos.

Material y métodos

Se trata de un estudio descriptivo transversal. Los datos fueron obtenidos del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP), que contiene información clínica de los pacientes atendidos en los 274 centros de salud de Atención Primaria del Institut Català de la Salut (ICS) de Cataluña, con una población asignada de 5.835.000 pacientes (80% de la población). Con el objetivo de asegurar la calidad de los datos, se dispone de una base de datos seleccionada, *SIDIAP plus*¹², que ha demostrado elevada validez y buena representatividad de la población para su uso en estudios de epidemiología cardiovascular¹³.

Se seleccionaron los individuos ≥ 60 años incluidos en la base de datos *SIDIAP plus* a 1 enero de 2011, con diagnóstico codificado de HTA (códigos CIE10: I10, I15 y subcategorías) en historia clínica electrónica de atención primaria, con un mínimo de 2 años de evolución, con determinación de creatinina sérica estandarizada y medida de la PA al menos en una ocasión en los últimos 2 años, y con un intervalo máximo de 6 meses entre ambas. Se consideraron criterios de exclusión: a) ERC estadios 4 y 5 (FGe < 30 mL/min, diálisis o trasplante renal); b) enfermedad cardiovascular previa (infarto de miocardio, ángor, accidente cerebrovascular establecido o transitorio, arteriopatía periférica) y c) individuos incluidos en programa de atención domiciliaria.

La valoración de la función renal se realizó mediante cálculo de FGe con CKD-EPI⁹ sin corrección por raza (no disponible) y clasificación según criterios del KDIGO¹. Para cada participante se consideró la última creatinina y el cociente albúmina/creatinina (CAC) en orina, anterior al 1/01/2011. Se extrajeron como covariables sexo, edad, índice de ruralidad (según municipio de residencia: urbano si más de 10.000 habitantes y densidad de población > 150 habitantes/km², o rural si incumple algún criterio), índice de privación socioeconómico (MEDEA)¹⁴, hábito tabáquico, presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), peso y talla, glucosa, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL y los diagnósticos codificados de insuficiencia cardiaca (IC) y fibrilación auricular. Como criterio de contemporaneidad, se consideró la mediana de todas las observaciones con una separación máxima de 6 meses entre ellas, y entre las observaciones y la fecha de creatinina.

La presencia de factores de riesgo cardiovascular quedó definida como: a) *diabetes mellitus* (DM): códigos E11, E12, E14 y subcategorías (2 determinaciones de glucemia basal en ayunas > 126 mg/dL o síntomas típicos con glucemia al azar > 200 mg/dL); b) *hipercolesterolemia*: colesterol total > 250 mg/dL o tratamiento hipolipemiente; c) *consumo de tabaco*: fumadores (consumo diario durante el último mes de uno o más

cigarrillos, código F17), exfumadores (fumadores previos con un mínimo de 12 meses sin fumar —código Z72.0—, o diagnóstico de fumador dado de baja más de un año antes); d) *obesidad*: índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m².

Se consideró buen control de la PA cifras $\leq 130/80$ mmHg en individuos con albuminuria (CAC > 30 mg/dL) y PA $\leq 140/90$ mmHg para el resto de los hipertensos¹.

Se obtuvo información sobre tratamiento farmacológico a partir de la base de datos de facturación de farmacia, según el código ATC de cada principio activo, mediante el número de dosis diarias definidas de cada principio activo retirado de la oficina de farmacia en un intervalo de ± 6 meses de la fecha de creatinina basal respecto al intervalo de tiempo entre la primera y la última extracción. Para estimar el grado de exposición a cada principio, se consideró cumplimiento terapéutico la retirada superior al 60% del total de las dosis diarias definidas del periodo. Se monitorizaron fármacos antihipertensivos con acción sobre la función renal (inhibidores del enzima conversor de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina, inhibidores directos de la renina, diuréticos antialdosterónicos y otros diuréticos) y otros tratamientos que pueden modificar el riesgo cardiovascular (antiagregantes, hipolipidemiantes).

Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron con la mediana y el rango intercuartil, y las variables cualitativas se expresaron con la frecuencia y el porcentaje.

Para la comparación de las características entre grupos según FGe < 60 se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y la prueba de Ji cuadrado para las categóricas.

Se ajustaron modelos de regresión logística multivariante para determinar las variables asociadas a FGe < 60 a partir de las variables con $p < 0,10$ en el análisis bivariante, y la interacción de estas con sexo, edad y DM. Se eliminaron progresivamente aquellos efectos que no aportaron suficiente verosimilitud al modelo según *Akaike Information Criteria*. Se imputaron los datos faltantes según procedimiento *Markov Chains Multiple Imputation* (5 imputaciones, 10 iteraciones; interacciones incluidas en el proceso). Para observar el efecto de la imputación de datos, el modelo resultante fue replicado sin ellas.

El paquete estadístico utilizado fue R versión 2.14.2 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de la Fundación para la Investigación en Atención Primaria (IDIAP) Jordi Gol.

Resultados

En la [figura 1](#) se muestra el diagrama de flujo a partir de los 263.034 individuos ≥ 60 años con diagnóstico de HTA de 2 o más años de evolución, incluidos en la base de datos *SIDIAP plus* a 1/01/2011. La población final de estudio incluyó a 73.730 individuos con una mediana de edad de 74 años, de los que un 62,1% eran mujeres ([tabla 1](#)).

Tabla 1 – Características de la muestra de individuos hipertensos ≥ 60 años, en el global de la muestra seleccionada, y según FGe_{CKD-EPI} ≥ 60 , 45-59 o $<30-44$ (n = 73.730), de la base de datos SIDIAP plus a 1 enero de 2011

	Global N = 73.730	FGe ≥ 60 N = 59.863 (81,2%)	FGe 45-60 N = 10.017 (13,6%)	FGe 30-44 N = 3.850 (5,22%)	p global	p trend	n
Edad	74,0 [67,0; 80,0]	72,0 [66,0; 78,0]	79,0 [74,0; 84,0]	82,0 [77,0; 86,0]	0,000	0,000	73.730
Sexo (mujer) n (%)	45.778 (62,1)	36.670 (61,3)	6.443 (64,3)	2.665 (69,2)	<0,001	0,000	73.730
Ruralidad n (%)	7.826 (10,6)	6.284 (10,5)	1.042 (10,4)	500 (13,0)	<0,001	<0,001	73.706
Índice MEDEA	0,75 [0,15; 1,34]	0,75 [0,16; 1,34]	0,75 [0,13; 1,33]	0,67 [0,07; 1,30]	<0,001	0,001	73.730
Tabaquismo n (%)					<0,001	0,000	71.742
No fumador	54.375 (75,8)	43.630 (74,9)	7.713 (79,0)	3.032 (81,7)			
Fumador	4.943 (6,89)	4.343 (7,45)	436 (4,47)	164 (4,42)			
Exfumador	12.424 (17,3)	10.294 (17,7)	1.615 (16,5)	515 (13,9)			
IMC (kg/m ²)	29,4 [26,7; 32,7]	29,5 [26,8; 32,7]	29,3 [26,6; 32,5]	29,0 [26,2; 32,4]	<0,001	<0,001	56.658
Glucemia (mg/dL)	101 [91,0; 120]	101 [91,0; 120]	100 [90,5; 118]	100 [90,0; 119]	0,001	<0,001	73.232
Colesterol total (mg/dL)	205 [181; 229]	206 [182; 230]	201 [177; 226]	199 [174; 224]	<0,001	<0,001	72.558
Triglicéridos (mg/dL)	114 [86,5; 153]	112 [85,0; 151]	120 [91,0; 160]	124 [95,0; 166]	<0,001	<0,001	65.455
Colesterol HDL (mg/dL)	53,0 [45,0; 63,0]	54,0 [45,0; 63,0]	52,0 [44,0; 62,0]	51,0 [43,0; 61,0]	<0,001	<0,001	65.649
Colesterol LDL (mg/dL)	124 [104; 146]	125 [104; 147]	120 [100; 143]	118 [97,0; 140]	<0,001	<0,001	59.332
Creatinina (mg/dL)	0,83 [0,70; 1,00]	0,79 [0,69; 0,90]	1,07 [0,98; 1,22]	1,36 [1,21; 1,54]	0,000	0,000	73.730
FGe (mL/min/1,73 m ²)	78,3 [64,3; 88,2]	82,5 [72,6; 89,9]	53,9 [50,0; 57,2]	39,6 [35,7; 42,6]	0,000	0,000	73.730
CAC (mg/dL)	6,40 [3,70; 14,3]	6,00 [3,60; 12,6]	7,80 [4,00; 21,0]	12,0 [5,30; 39,5]	<0,001	<0,001	38.030
CAC > 30 mg/dL	4.970 (13,1)	3.272 (10,7)	1.053 (19,6)	645 (29,9)	<0,001	0,000	38.030
Diabetes mellitus n (%)	21.633 (29,3)	17.306 (28,9)	3.028 (30,2)	1.299 (33,7)	<0,001	<0,001	73.730
Obesidad n (%)	25.616 (45,2)	21.089 (45,6)	3.336 (43,9)	1.191 (41,8)	<0,001	<0,001	56.658
Hipercolesterolemia n (%)	37.704 (51,1)	30.353 (50,7)	5.257 (52,5)	2.094 (54,4)	<0,001	<0,001	73.730
Insuficiencia cardiaca n (%)	3.111 (4,22)	1.844 (3,08)	779 (7,78)	488 (12,7)	<0,001	0,000	73.730
Fibrilación auricular n (%)	5.127 (6,95)	3.489 (5,83)	1.120 (11,2)	518 (13,5)	<0,001	0,000	73.730

CAC: cociente albúmina/creatinina en orina; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Para las variables numéricas se muestra la mediana [1.º cuartil; 3.º cuartil] global y según grupo de FGe_{CKD-EPI}, el valor de p del contraste Kruskal-Wallis de igualdad de distribución de la variable según grupo de FGe_{CKD-EPI} y el valor de p del contraste de tendencia lineal de Spearman. Para las variables categóricas se muestra la frecuencia absoluta (frecuencia relativa) global y según grupo de FGe_{CKD-EPI}, el valor de p del contraste Ji-cuadrado de igualdad de distribución de la variable según grupo de FGe_{CKD-EPI} y el valor de p del contraste de tendencia lineal Ji-cuadrado.

Prevalencia de enfermedad renal crónica y factores asociados

Un 18,8% de los individuos presentó ERC moderada, el 72,2% de ellos con FGe entre 45 y 59. La prevalencia fue superior en mujeres (19,9 versus 17,0% en hombres; $p < 0,05$) y aumentaba con la edad, desde un 5,88% a los 60-69 años hasta un 39,4% en mayores de 80 años. Los individuos con descenso del FGe eran de mayor edad, con mayor porcentaje de mujeres, ruralidad, diabetes mellitus, dislipidemia, IC y fibrilación auricular y menor porcentaje de fumadores/exfumadores y obesidad, y menor nivel socioeconómico ($p < 0,001$), que aumentaba también significativamente a menor FGe (p global y tendencia lineal $< 0,001$).

Se disponía del CAC en orina en 51,6% de los individuos (50,9% en FGe ≥ 60 y 54,4% en FGe < 60 ; $p < 0,001$): un 13,1% era patológico. En la [tabla 1](#) suplementaria se muestran los datos descriptivos con imputaciones.

Se realizó un análisis multivariante para valorar las variables asociadas a FGe < 60 , y resultaron significativas sexo, edad, IC, CAC > 30 mg/dL, fibrilación auricular, hábito tabáquico, dislipidemia, DM y obesidad ([tabla 2](#)). Se detectaron interacciones significativas: con la edad se diluía la asociación de sexo masculino y FGe < 60 ([fig. 2](#)), que llegó a invertirse a partir de los 80 años cuando el riesgo de ERC era mayor en mujeres que en hombres. La interacción con la edad fue similar para CAC > 30 mg/dL y los diagnósticos de IC y DM. La asociación de FGe disminuido aumentaba en hombres para CAC patológico

y se atenuaba para DM, obesidad y tabaco. En el caso de la DM, el riesgo se potenciaba en presencia de obesidad y se atenuaba en fumadores y exfumadores.

Para observar el efecto de las imputaciones, el modelo multivariante final fue replicado sin ellas ([tabla 2](#) suplementaria).

Presión arterial y exposición a fármacos

Las medianas de PAS y PAD fueron de 136 y 76 mmHg respectivamente ([tabla 3](#)). No se detectaron diferencias significativas en PAS entre los individuos con y sin disminución de FGe, pero sí en PAD, que fue inferior en el grupo con enfermedad renal ($p < 0,001$).

El grado de control de la PA fue del 65,6%, (66,5 en PAS y 94,6% en PAD). En los individuos con disminución del FGe, el control de PA fue inferior globalmente y para la PAS, y superior para la PAD ($p < 0,05$).

La exposición a fármacos antiagregantes, hipolipemiantes y antihipertensivos fue superior en los hipertensos con ERC.

Discusión

La prevalencia de ERC moderada (FGe 30-59 mL/min/1,73 m²) en nuestra población de individuos ≥ 60 años con HTA de más de 2 años de evolución y sin enfermedad cardiovascular previa fue del 18,8% y se asoció a mayor edad, sexo

Tabla 2 – Modelo de regresión logística multivariante sobre FGeCKD-EPI < 60

	Modelo con CAC		pval
	Coef (Err. Est)	OR [IC 95%]	
(Intercept)	-3.691 (0.183)	-	<0.001
Sexo (Hombre)	0.421 (0.128)	1.524 [1.186, 1.956]	<0.001
Edad	0.123 (0.009)	1.130 [1.111, 1.151]	<0.001
CAC >30 mg/dL	1.022 (0.117)	2.780 [2.205, 3.492]	<0.001
DM	0.030 (0.105)	1.031 [0.839, 1.264]	0.773
Dislipemia	0.217 (0.033)	1.242 [1.165, 1.325]	<0.001
Obesidad	0.080 (0.097)	1.083 [0.896, 1.310]	0.409
Fumador	0.354 (0.168)	1.425 [1.017, 1.964]	0.035
Exfumador	0.278 (0.107)	1.320 [1.067, 1.626]	0.010
FA	0.072 (0.195)	1.074 [0.729, 1.568]	0.714
IC	1.362 (0.191)	3.906 [2.672, 5.656]	<0.001
Ruralidad	-0.145 (0.167)	0.865 [0.628, 1.207]	0.384
MEDEA quintil 2	0.076 (0.065)	1.079 [0.949, 1.226]	0.246
MEDEA quintil 3	-0.027 (0.065)	0.973 [0.857, 1.105]	0.677
MEDEA quintil 4	0.089 (0.063)	1.093 [0.966, 1.237]	0.158
MEDEA quintil 5	0.089 (0.062)	1.093 [0.968, 1.234]	0.151
-Sexo (H): Edad	-0.018 (0.005)	0.983 [0.973, 0.992]	<0.001
-Sexo (H): CAC >30 mg/dL	0.403 (0.084)	1.496 [1.269, 1.765]	<0.001
-Sexo (H): DM	-0.091 (0.080)	0.913 [0.781, 1.068]	0.255
-Sexo (H): Obesidad	-0.225 (0.069)	0.799 [0.697, 0.915]	0.001
-Sexo (H): Fumador	-0.431 (0.183)	0.650 [0.456, 0.937]	0.019
-Sexo (H): Exfumador	-0.270 (0.112)	0.764 [0.614, 0.953]	0.016
-Sexo (H): FA	-0.087 (0.115)	0.917 [0.732, 1.147]	0.448
-Sexo (H): MEDEA q 2	-0.080 (0.106)	0.923 [0.751, 1.136]	0.450
-Sexo (H): MEDEA q 3	-0.003 (0.106)	0.997 [0.810, 1.227]	0.979
-Sexo (H): MEDEA q 4	-0.158 (0.105)	0.854 [0.695, 1.049]	0.132
-Sexo (H): MEDEA q 5	-0.056 (0.104)	0.946 [0.772, 1.159]	0.592
-Edad: CAC patológico	-0.028 (0.006)	0.972 [0.962, 0.983]	<0.001
-Edad: DM	-0.007 (0.005)	0.993 [0.984, 1.002]	0.133
-Edad: Dislipemia	-	-	-
-Edad: Obesidad	0.002 (0.005)	1.002 [0.993, 1.011]	0.716
-Edad: FA	0.006 (0.009)	1.006 [0.989, 1.023]	0.508
-Edad: IC	-0.040 (0.009)	0.961 [0.944, 0.979]	<0.001
-Edad: Ruralidad	0.011 (0.009)	1.011 [0.994, 1.028]	0.219
-DM: Obesidad	0.111 (0.066)	1.117 [0.983, 1.270]	0.091
-DM: Fumador	-0.432 (0.159)	0.649 [0.475, 0.885]	0.007
-DM: Exfumador	-0.101 (0.097)	0.904 [0.748, 1.092]	0.293
-DM: FA	0.034 (0.109)	1.035 [0.836, 1.281]	0.754

Modelo a partir de las variables sexo, edad centrada en 60 años, CAC, DM, dislipidemia, obesidad, hábito tabáquico, IC, FA, ruralidad, MEDEA, y las interacciones de estas con sexo, edad y DM (n = 73.730); modelo final presentado fruto de la selección de variables por Akaike Information Criteria; imputación de datos faltantes. CAC: cociente albúmina-creatinina en orina; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; IC 95%: intervalo de confianza al 95% del OR; IC: insuficiencia cardiaca; OR: odds ratio calculado como la exponencial de los coeficientes del modelo; p: valor de p del coeficiente del modelo de regresión logística.

Las interacciones presentadas en la tabla empiezan con un signo «-» y con un «>» entre los 2 efectos que interaccionan.

Modelo ajustado por ruralidad y las interacciones edad:obesidad, edad:FA, Edad:Ruralidad y DM:FA.

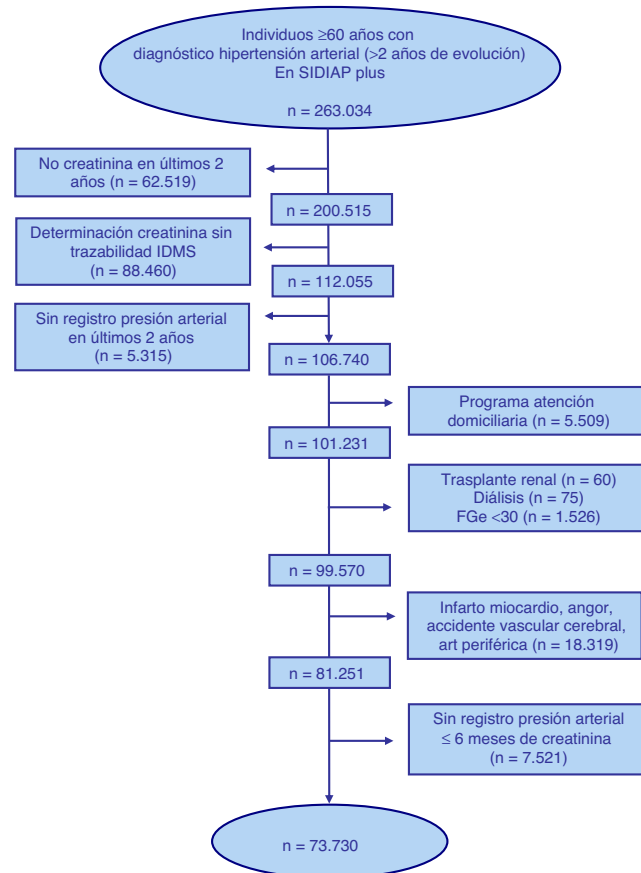


Figura 1 – Proceso de selección de la muestra de individuos ≥ 60 años incluidos en la base de datos SIDIAP plus a 1 enero de 2011, con diagnóstico codificado de hipertensión arterial, registro de creatinina sérica estandarizada y presión arterial en contemporaneidad, y sin insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular ni atención domiciliaria.

masculino, IC, CAC patológico, fibrilación auricular, hábito tabáquico, dislipidemia, DM y obesidad. El grado de control de la PA, globalmente del 65,6%, fue ligeramente inferior en los individuos con descenso del FGe.

La prevalencia obtenida de ERC moderada es comparable a la publicada anteriormente en hipertensos (17,2% en ≥55 años¹⁵ y 21,8% en atención primaria en Italia¹⁶), e inferior a las publicadas en nuestro país (del 24,4-27,4%¹⁷⁻¹⁹, que llega al 50% en mujeres hipertensas ≥ 65 años²⁰). Estas diferencias pueden deberse al uso de creatinina no estandarizada y al cálculo del FGe con MDRD, que infraestima el FGe en valores elevados, especialmente en individuos jóvenes y mujeres⁹, además de que incluye individuos con enfermedad cardiovascular previa asociada a ERC.

El presente estudio detectó una sólida asociación positiva del incremento de la edad con un mayor riesgo de FGe disminuido. Esta asociación ha sido ampliamente descrita tanto en población general²¹ como en individuos hipertensos^{15,16,18,19,22,23}. En nuestro estudio, además, el efecto de la edad mediaba en otros factores de riesgo, con un progresivo menor impacto del sexo masculino, CAC patológico, DM, fibrilación auricular e IC sobre la ERC con el aumento

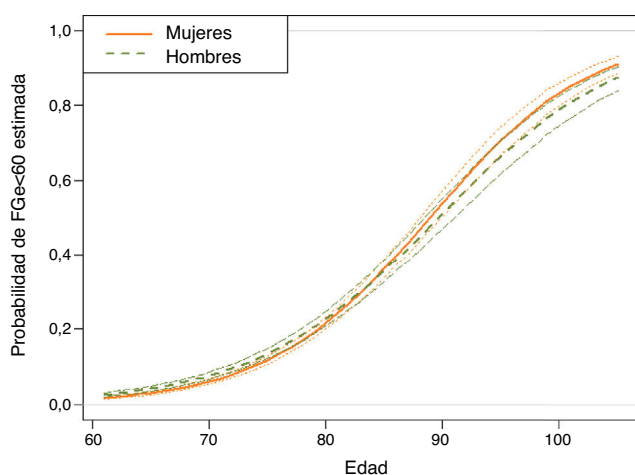


Figura 2 – Estimación, a partir del modelo de regresión logística, de la probabilidad de estar en el grupo de filtrado glomerular inferior a 60 años según edad y sexo, en la muestra seleccionada de individuos hipertensos ≥ 60 años de la base de datos SIDIAP plus a 1 enero de 2011 (n = 73.730).

Estimación en individuos no fumadores con cociente albúmina/creatinina <30 mg/dL, sin dislipidemia, obesidad, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, ni diabetes, de entorno urbano y en el quintil central del indicador MEDEA de nivel socioeconómico. Para cualquier otro perfil de individuo las probabilidades esperadas por el modelo de regresión logística difieren a las mostradas; sin embargo, el efecto de la interacción edad-sexo mostrado se mantiene.

de la edad, lo que indicaría un impacto predominante de la edad en detrimento de otros factores de riesgo en individuos más mayores.

La relación detectada entre sexo y ERC es similar a la descrita en la literatura. La prevalencia de ERC es generalmente mayor en el sexo femenino^{15-18,22}, pero, al ajustar por otros factores de riesgo, el sexo masculino se asocia a la presencia de ERC^{11,24} y a mayor riesgo de progresión a ERC terminal²⁵. No puede descartarse un déficit de corrección por edad o sexo en la fórmula para el cálculo del FGe. El CKD-EPI mejora globalmente estos aspectos respecto a MDRD, pero en el estudio 3 Ciudades²⁶ en individuos de edad avanzada, el CKD-EPI no fue superior en la identificación de individuos con peor pronóstico.

En nuestro análisis, el CAC patológico constituyó un factor de riesgo de ERC moderada, con mayor impacto en el sexo masculino. La albuminuria es un conocido factor de riesgo de ERC^{23,27} y de progresión a IRT en hipertensos⁵. En este sentido, es importante destacar que solo se disponía de registro de CAC en la mitad de los casos, con mínimo aumento en FGe <60 , a pesar de las recomendaciones de las guías clínicas de manejo de HTA⁷ y ERC¹.

En el presente estudio, el descenso del FGe presentó también una importante asociación con IC y, en menor grado, con la fibrilación auricular. La asociación con IC²⁴, hipertrofia ventricular izquierda^{15,16,18} y enfermedad cardiovascular^{15,16,18,20,22,28} ha sido descrita en otros estudios. La IC es, además, un factor de riesgo de progresión de ERC²⁹.

Es conocido el aumento de riesgo de ERC asociado a la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular en hipertensos^{19,20,27}, lo que ha llevado a considerarla una manifestación más del proceso aterosclerótico. En el caso del hábito tabáquico, ha sido descrito como predictor de albuminuria,

Tabla 3 – Presión arterial y exposición a fármacos en la muestra de individuos hipertensos ≥ 60 años, en el global de la muestra seleccionada, y según FGe_{CKD-EPI} <60 o ≥ 60 (n = 73.730), de la base de datos SIDIAP plus a 1 de enero de 2011

	Global n (%)	FGe ≥ 60 n (%)	FGe < 60 n (%)	p
		n = 59.863 (81,2)	n = 13.867 (18,8)	
PAS	136,00 [129,00; 143,50]	136,00 [129,50; 143,50]	136,00 [128,00; 144,00]	0,165
PAD	76,00 [70,00; 81,00]	77,00 [70,50; 82,00]	73,50 [68,00; 80,00]	<0,001
IECA/ARA II/IDR	50.187 (68,07)	39.718 (66,35)	10.469 (75,50)	<0,001
Control PA ^a	48.365 (65,60)	39.596 (66,14)	8.769 (63,24)	<0,001
Control PAS ^a	48.992 (66,45)	40.118 (67,02)	8.874 (63,99)	<0,001
Control PAD ^a	69.758 (94,61)	56.549 (94,46)	13.209 (95,25)	<0,001
Antiagregantes	13.099 (17,77)	9.807 (16,38)	3.292 (23,74)	<0,001
Hipolipidmiantes	17.464 (23,69)	13.874 (23,18)	3.590 (25,89)	<0,001
Diuréticos	42.631 (57,82)	33.352 (55,71)	9.279 (66,91)	<0,001
Antialdosterónicos	238 (0,32)	150 (0,25)	88 (0,63)	<0,001
IECA	32.523 (44,11)	26.074 (43,56)	6.449 (46,51)	<0,001
ARA II	19.872 (26,95)	15.312 (25,58)	4.560 (32,88)	<0,001
IDR	272 (0,37)	192 (0,32)	80 (0,58)	<0,001
IECA/ARA II/IDR	50.187 (68,07)	39.718 (66,35)	10.469 (75,50)	<0,001

ARA II: antagonistas de la aldosterona; IDR: inhibidores directos de la renina; IECA: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Para las variables numéricas se muestra la mediana [1.º cuartil; 3.º cuartil] global y según grupo de FGe_{CKD-EPI}, y el valor de p del contraste U de Mann-Whitney de igualdad de distribución de la variable según grupo de FGe_{CKD-EPI}. Para las variables categóricas se muestra la frecuencia absoluta (frecuencia relativa) global y según grupo de FGe_{CKD-EPI}, y el valor de p del contraste Ji-cuadrado de igualdad de distribución de la variable según grupo de FGe_{CKD-EPI}.

^a PAS ≤ 140 y PAD ≤ 90 (PAS ≤ 130 y PAD ≤ 80 si cociente albúmina/creatinina >30 mg/dL).

especialmente en hombres, pero no de FGe <60^{23,30}. En nuestro análisis, el mayor riesgo de ERC asociado a DM, obesidad y hábito tabáquico se atenúa en el sexo masculino. En el caso de la DM, es interesante el mayor riesgo en presencia de obesidad y la disminución con el tabaco. Todos estos efectos podrán ser valorados con más detalle en el seguimiento de esta cohorte de individuos hipertensos ≥ 60 años.

Existe cierto debate en las cifras óptimas de control de la PA, que han variado en los últimos años, lo que dificulta las comparaciones. El 65,6% obtenido en nuestra población es comparable al 61,1% <140/90 descrito en hipertensos atendidos en Atención Primaria³¹ y, en individuos con ERC, el 63,24% es comparable al 60,2% descrito con los mismos criterios³². Estos porcentajes son muy superiores a los publicados en estudios previos^{22,23} y están en línea con la mejora observada en el control de la HTA en los últimos años³¹ o en hipertensos severos²⁰. Sin embargo, esta mejora debe interpretarse con cautela, ya que no se incluyeron los individuos sin registro de PA en el periodo de estudio. Por otra parte, cabe destacar que los individuos con ERC presentan peor control a pesar de una mayor exposición a fármacos. Este hecho, descrito también en otros estudios^{16,22,24}, reflejaría la mayor dificultad de control de la PA en estos individuos. No obstante, no puede descartarse cierto grado de inercia terapéutica o de falta de priorización del control de la PA en estos individuos de mayor riesgo.

Como puntos fuertes del estudio podemos destacar el gran tamaño de la muestra de base poblacional, procedente de una base de datos validada y representativa de la población utilizada en estudios de epidemiología cardiovascular¹³. La determinación de creatinina, procedente de varios laboratorios, fue realizada según métodos estandarizados a IDMS.

Como limitaciones debemos señalar que se trata de un estudio transversal que no permite inferir asociaciones causales. Los resultados son representativos de la población hipertensa sin enfermedad cardiovascular, atendida y monitorizada en Atención Primaria, y que podría, quizás, presentar menor prevalencia de FGe disminuido y mejor control de PA. El objetivo principal del estudio en el que se enmarca el presente artículo es cuantificar el riesgo de incidencia de eventos cardiovasculares asociados a la disminución moderada del FGe. Se excluyeron, por ello, los individuos con enfermedad cardiovascular previa, con mayor incidencia de nuevos episodios, que presentan además dificultades para distinguir entre nuevos episodios y seguimiento de los previos según registros médicos electrónicos. Los registros de PA reflejan la práctica clínica habitual. Al no disponer de las condiciones concretas de medida (una sola o promedio de varias, condiciones de reposo, etc.), no puede descartarse la existencia de heterogeneidad entre centros o profesionales. El grado de control de la PA no se incluyó en el análisis multivariante, por entender que, en un estudio transversal, no refleja el efecto previo de la PA sobre la presencia de ERC. El análisis se realizó con una sola determinación de creatinina, lo que es habitual en estudios epidemiológicos, al igual que para el CAC. Además, no se ha tenido en cuenta la variable raza, pero, dadas las características de la población de nuestro medio, con claro predominio de raza caucásica y especialmente en este grupo

de edad, creemos que es poco relevante. Por último, en algunas variables no se disponía de datos en un alto porcentaje de los casos, que llegó hasta un 48,8% para la variable CAC. En estos casos, el análisis de datos sin imputación podría producir un sesgo importante en los resultados.

La imputación múltiple de datos ausentes, mediante cadenas de Markov Monte Carlo, pese a sus claras ventajas, no queda libre de algunas limitaciones. La primera es que el mecanismo asume que los datos ausentes lo son aleatoriamente, esto es, que pueden explicarse sin sesgo por el resto de las variables recogidas; la segunda es que el mecanismo de imputación incorpora una variabilidad asociada a no disponer de los datos observados, por lo que es menos probable detectar asociaciones con datos imputados que de haberse observado todos. Sin embargo, el modelo multivariante final replicado sin imputaciones obtuvo resultados muy similares y presenta como principal diferencia una mayor asociación de FGe disminuido y del resto de los factores de riesgo al excluir la CAC, y la no atenuación del riesgo de la DM en el sexo masculino.

En conclusión, uno de cada 5 individuos hipertensos sin enfermedad cardiovascular de 60 o más años atendidos y con seguimiento en atención primaria presenta disminución moderada del FGe, con la albuminuria y la IC como los principales factores asociados. A pesar de la mayor exposición a fármacos, el control de la PA fue inferior en los individuos con FGe disminuido. El seguimiento de esta cohorte con y sin disminución moderada del FGe permitirá identificar los factores asociados a una mayor progresión de la insuficiencia renal e incidencia de episodios cardiovasculares en nuestro medio. Dada la relevancia de la albuminuria tanto en la progresión de ERC como en el riesgo cardiovascular, creemos que deben valorarse estrategias para aumentar esta determinación en Atención Primaria, especialmente en caso de enfermedad renal, así como priorizar y optimizar el control de la PA en estos individuos.

Observaciones

El trabajo presentado se ha realizado con datos cedidos por el SIDIAP (Sistema d'Informació per al Desenvolupament de Investigació en Atenció Primària), a partir de datos anonimizados de la historia clínica electrónica de atención primaria. Para el uso de estos datos el proyecto fue previamente evaluado por el Comité Científico del SIDIAP y aprobado por el Comité Ético de la Fundación para la Investigación en Atención Primaria (IDIAP) Jordi Gol.

Financiación

Este estudio obtuvo una ayuda del SIDIAP (Sistema d'Informació per al Desenvolupament de Investigació en Atenció Primària).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-305.
- Matsushita K, van der Velde M, Astor B, Woodward M, Levey A, de Jong P, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: A collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:2073-81, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60674-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5)
- Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;80:93-104, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.531>
- Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: A meta-analysis. *Lancet.* 2012;380:1649-61, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61272-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61272-0)
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2095-128, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34:2159-219, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs151>
- United States Renal Data System. 2014 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2014.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-12, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-60000>
- Matsushita K, Tonelli M, Lloyd A, Levey AS, Coresh J, Hemmelgarn BR. Clinical risk implications of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation compared with the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation for estimated GFR. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:241-9, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.03.0162012>
- 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;47:236-45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.06.0032014>
- García-Gil M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Williams T. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care.* 2011;19:135-45.
- Ramos R, Ballo E, Marrugat J, Elosua R, Sala J, Grau M, et al. Validity for use in research on vascular diseases of the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): The EMMA Study. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:29-37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2011.07.017>
- Dominguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, Esnaola S, Nolasco A, Pasarín MI, et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit.* 2008;22:179-87.
- Rahman M, Brown CD, Coresh J, Davis BR, Eckfeldt JH, Kopyt N, et al. The prevalence of reduced glomerular filtration rate in older hypertensive patients and its association with cardiovascular disease: A report from the Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Arch Intern Med.* 2004;164:969-76, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.9.969>
- Ravera M, Noberasco G, Weiss U, Re M, Gallina AM, Filippi A, et al. CKD awareness and blood pressure control in the primary care hypertensive population. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:71-7, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.08.0222010>
- Vara-González L, Martín Rioboó E, Ureña Fernández T, Dalfó Baqué A, Flor Becerra I, López Fernández V. Prevalencia de enfermedad renal crónica en los hipertensos seguidos en los centros de salud de España y grado de control de su presión arterial (estudio DISEHTAE). *Atención Primaria.* 2008;40:241-5, <http://dx.doi.org/10.1157/13120016>
- Redón J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Navarro J, Bonet A, et al. Kidney function and cardiovascular disease in the hypertensive population: The ERIC-HTA study. *J Hypertens.* 2006;24:663-9, <http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000217848.10831.5f>
- Gorostidi M, Sarafidis P, de la Sierra A, Segura J, de la Cruz JJ, Banegas JR, et al. Differences between office and 24-hour blood pressure control in hypertensive patients with CKD: A 5,693-patient cross-sectional analysis from Spain. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:285-94, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.03.025>
- Llisterri Caro JL, Barrios Alonso V, de la Sierra Iserte A, Escobar Cervantes C, González-Segura Alsina D. Prevalencia de enfermedad renal crónica en mujeres hipertensas de edad avanzada atendidas en atención primaria. *Estudio MERICAP. Med Clin (Barc).* 2012;138:512-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2011.03.038>
- Zhang Q-L, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health.* 2008;8:117, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-8-117>
- Herrero P, Marín R, Fernández Vega F, Gorostidi M, Riesgo A, Vázquez J, et al. Función renal y riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial esencial. *Estudio FRESHA. Nefrologia.* 2006;26:330-8.
- Leoncini G, Viazzi F, Rosei EA, Ambrosioni E, Costa FV, Leonetti G, et al. Chronic kidney disease in hypertension under specialist care: The I-DEMAND study. *J Hypertens.* 2010;28:156-62, <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e328332038>
- De Francisco a LM, de la Cruz JJ, Cases A, de la Figuera M, Egocheaga MI, Górriz JJ, et al. Prevalence of kidney insufficiency in primary care population in Spain: EROCAP study. *Nefrologia.* 2007;27:300-12.
- Ravera M, Noberasco G, Signori A, Re M, Filippi A, Cannavò R, et al. Left-ventricular hypertrophy and renal outcome in hypertensive patients in primary-care. *Am J Hypertens.* 2013 5 May:700-77, <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hps100>
- Stengel B, Metzger M, Froissart M, Rainfray M, Berr C, Tzourio C, et al. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly: The Three-city prospective cohort study. *Nephrol Dial Transpl.* 2011;26:3286-95, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr323>

27. Redon J, Morales-Olivas F, Galgo A, Brito M, Mediavilla J, Marin R, et al. Urinary albumin excretion and glomerular filtration rate across the spectrum of glucose abnormalities in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17 12_suppl_3:S236-45, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006080920>
28. Vernooij JW, Cramer MJ, Visseren FL, Korndewal MJ, Bots ML, Meijs MF, et al. Relation between abdominal obesity, insulin resistance and left ventricular hypertrophy diagnosed by electrocardiogram and magnetic resonance imaging in hypertensive patients. *Am J Cardiol*. 2012;110:227-33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.03.016>
29. Rahman M, Xie D, Feldman HI, Go AS, He J, Kusek JW, et al. Association between chronic kidney disease progression and cardiovascular disease: Results from the CRIC study. *Am J Nephrol*. 2014;40:399-407, <http://dx.doi.org/10.1159/000368915>
30. Muiesan ML, Ambrosioni E, Costa FV, Leonetti G, Pessina AC, Salvetti M, et al. Sex differences in hypertension-related renal and cardiovascular diseases in Italy: The I-DEMAND study. *J Hypertens*. 2012;30:2378-86, <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e328359b6a9>
31. Llisterri JL, Rodriguez-Roca GC, Escobar C, Alonso-Moreno FJ, Prieto M, Barrios V, et al. Treatment and blood pressure control in Spain during 2002-2010. *J Hypertens*. 2012;1, <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283592583>
32. Fraser SD, Roderick PJ, Mcintyre NJ, Harris S, Mcintyre CW, Fluck RJ, et al. Suboptimal blood pressure control in chronic kidney disease stage 3: Baseline data from a cohort study in primary care. *BMC Fam Pract*. 2013;14:88, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2296-14-88>