

NEFROLOGÍA Básica 2

Capítulo

23

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Carlos Mario Henao Velásquez.

Médico Internista - Nefrólogo.

Universidad Pontificia Bolivariana.

Director médico RTS sucursal Pereira.

Contacto: henaovelsaquez@gmail.com.

INTRODUCCION.

La enfermedad renal crónica (ERC) se considera en la actualidad un problema de salud pública a nivel mundial, debido a su incidencia y prevalencia cada vez más alta.

Su impacto radica en el detrimento en las finanzas del país, se calcula que el manejo de la ERC en Colombia ha comprometido en los últimos años aproximadamente el 2% del gasto en salud y el 4% del gasto en seguridad social en salud (estudio alto costo de Fedesalud).

Su comportamiento crónico e irreversible, así como su potencial letalidad requiere un nivel avanzado de complejidad técnica para su manejo, sumándose esto al impacto en los costos de salud como se menciono. Las cifras en nuestro sistema no garantizan un reflejo exacto de la realidad (15000 pacientes en terapia en 2004, en la actualidad 30000) con un costo estimado de 450000 millones de pesos en 2004.

Los esfuerzos mundiales en la actualidad, donde la situación no es menos devastadora que la nuestra, se enfocan en lograr la detección temprana, manejo adecuado y evitar o retardar la progresión de la enfermedad renal crónica, buscando a través de guías oficiales la

estandarización de términos, métodos DIAGNÓSTICO y manejo prioritario. Implementación de programas de prevención primaria y secundaria, especialmente en el tratamiento estricto de la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM). Si no se logra lo anterior es también de vital importancia al llegar a terapias de reemplazo renal, proporcionar un tratamiento óptimo y de calidad, evitando así un mayor costo derivado de las hospitalizaciones, complicaciones prevenibles, incapacidades y mortalidad.

DEFINICION

En la nomenclatura de la nefrología mundial actualmente utilizada, el término insuficiencia renal crónica ha quedado fuera de uso y reemplazado por enfermedad renal crónica (ERC). Algunas asociaciones aun lo usan, principalmente en Latinoamérica, para referirse a la alteración en la función renal, en la cual la tasa de filtración glomerular (TFG) es menor a 60 ml/min.

Se define ERC como la presencia de alteraciones funcionales o estructurales del riñón, con o sin disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) durante 3 meses o más, independiente de la causa y/o una TFG menor o igual a 60 ml/min/1,73 mt², manifestada por marcadores de daño renal: anomalías urinarias (albuminuria, micro hematuria), estructurales (imágenes renales anormales), patológicas (biopsia renal) o enfermedades congénitas (poliquistosis renal).

La ERC se considera el resultado final de un sinnúmero de alteraciones que afecta el riñón de manera crónica e

irreversible. El requerimiento de un periodo de 3 meses en la definición, implica que las alteraciones deben ser persistentes y habitualmente serán progresivas.

La ERC se divide en cinco estadios, con el estadio mayor representando la peor función renal (Tabla 1) de acuerdo a la TFG estimada con ecuaciones de predicción (Cockcroft – Gault, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)); se han dado múltiples clasificaciones, en algunas, el estadio 3 se divide en A (45 – 59 ml/min) y B (30 – 44 ml/min) pero tiene más aplicación desde el punto de vista del riesgo cardiovascular asociado a la enfermedad renal donde se a encontrado grandes diferencias entre ambos grupos, principalmente en la mortalidad; otros agregan la D al estadio 5 para referirse a los pacientes que ya se encuentran en terapia dialítica, y T a todos los pacientes trasplantados (independiente de la TFG), sin embargo las guías NFK – KDOQI(National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative),OMS y el ministerio de protección social de Colombia, aceptan y adoptan la clasificación de 5 estadios por la sencillez en la aplicación y para tratar de unificar criterios de definición a nivel mundial. Este sistema de clasificación se enfoca en la severidad de la disfunción renal y no en consideraciones diagnosticas, y como tal complementa y no reemplaza en modo alguno los esquemas tradicionales de clasificación basados en la etiología. El DIAGNÓSTICO de la enfermedad primaria y la presencia de proteinuria son mejores predictores de la velocidad de disminución de la tasa de filtración glomerular, sin embargo la estadiificación actual es una herramienta útil para el diseño de programas y guías de salud pública, ya que el DIAGNÓSTICO de la enfermedad primaria no siempre es fácil en los niveles básicos de atención o por los médicos no nefrólogos.

TABLA 1.

Tabla No. 4 Estadios de la Enfermedad Renal Crónica

| Estadio | Descripción | TFG (mL/min/1.73 m ²) |
|---------|----------------------------------|-----------------------------------|
| 1 | Daño renal con TFG normal o alta | ≥ 90 |
| 2 | Daño renal con leve baja de TFG | 60 – 89 |
| 3 | Disminución moderada de la TFG | 30 – 59 |
| 4 | Disminución severa de la TFG | 15 – 29 |
| 5 | Falla renal | < 15 o diálisis |

Fuente: Adaptado de Am J Kidney Dis. 2002 Feb;39(2 Suppl 2):S 1- 246.

EPIDEMIOLOGIA.

La enfermedad renal en Colombia, se reporta según estudios realizados y reportados en 2009, con base en la recolección de datos obtenida por la resolución 4700/2008 (creación de la cuenta de alto costo, fondo colombiano de enfermedades de alto costo), donde se observo que el 42.91% de los pacientes afiliados a algún sistema de seguridad social se reporto sin ERC y solo el 22.47% de los afiliados (388.931) se reportaron con este DIAGNÓSTICO. Basados en la definición antes mencionada, la prevalencia bruta de ERC en Colombia es 0.87%. Según el estudio de Coresh (2005) la preva-

lencia mundial se aproxima al 10%, otras publicaciones como NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survery) y el estudio de Scavini (2007), aplicando la formula de MDRD (muy cuestionada por muchos autores) indican que la prevalencia varía entre 3 y 21.8%. Esta cifra supremamente baja en nuestro país se pudiera deber a que la ERC en sus estadios iniciales es usualmente asintomática y con frecuencia los pacientes no son detectados o subestimados, así como el sub registro de la información. (Tabla 2).

34.4% de los pacientes hipertensos y diabéticos, se calcula que no han sido valorados ante la posibilidad de tener ERC. En el 2008 se identificaron 21.572 casos de ERC E 5, equivalentes a 1.43% de la población reportada y en el 2009 se identificaron 20.509 pacientes equivalentes al 1.18%, esta disminución de casos no se debe a disminución en la incidencia o control de la prevalencia, si no a la mejoría en el reporte de la información logrado por los aseguradores con la asesoría técnica de la cuenta de alto costo.

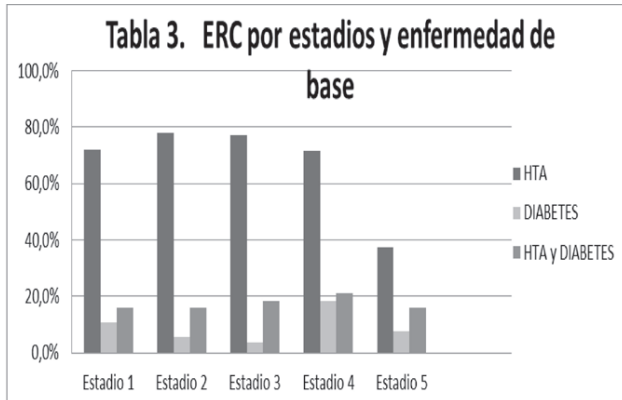
Según la distribución por estadios, el 91.7% de los pacientes se encuentran en estadios 1 a 3, siendo mas frecuente el estadio 2 (40.4%) y el estadio 3 (34.9%), sin embargo la evidencia de otros estudios como el del Brooks en el 2009, demuestran la mayor concentración en estadio 1 (54%), cifra superior a la registrada en la base de datos de la cuenta de alto costo. Extrapolando a la población general mayor de 20 años, se obtendría en Colombia una proporción de pacientes con diferencias significativas en los estadios 1 a 4, comparada con la de Estados Unidos, no siendo así en el estadio 5, debido a que no hay tanto subregistro. (Tabla 2).

TABLA 2.

| Estadio | Daño renal | FG ml/ min/1.73m ² | % Colombia | % USA |
|---------|---------------------------------|-------------------------------|------------|-------|
| 1 | FG normal con algún daño renal | > 90 | 0.23 | 3.3 |
| 2 | Falla renal crónica leve | 60 – 89 | 0.57 | 3.0 |
| 3 | Falla renal crónica moderada | 30 – 59 | 0.49 | 4.2 |
| 4 | Falla renal crónica severa | 15 – 29 | 0.04 | 0.2 |
| 5 | Estadio final-terapia reemplazo | < 15 | 0,07 | 0.1 |

Fuente: base de datos resolución 4700/2008 medicion 30 de junio de 2009.

Según el estadio de la ERC, se observa que en todos predomina como enfermedad subyacente la HTA, seguido de la HTA – Diabetes, estudios realizos evidencian que la ERC en estadios iniciales conlleva a un alto riesgo de enfermedad y mortalidad cardiovascular. La ERC representa el blanco renal del daño vascular sistémico provocado por la HTA y la DM. (Tabla 3)



Fuente: base de datos resolución 4700/2008 medición 30 de junio de 2009.

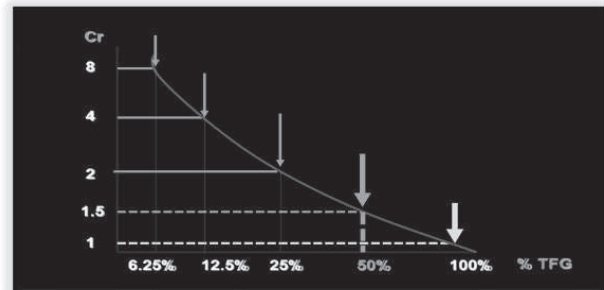
La HTA es altamente prevalente en los países desarrollados y representa una causa importante de ERC, 25 al 40% de los casos de insuficiencia renal. En Colombia según la cuenta de alto costo (CAC) la cifra es 37.3%, sin embargo se debe tener en cuenta que la HTA ocurre como una complicación también de la ERC, alrededor de 80 – 85% de los pacientes con ERC desarrollan HTA y la prevalencia aumenta a medida que aumenta la severidad de la ERC, por lo anterior y debido a que muchos pacientes se captan en estadio 5, se hace casi imposible determinar si la HTA precedió o no a la HTA.

FISIOPATOLOGÍA.

Cada riñón cuenta aproximadamente con 1 millón de nefronas (unidad estructural y funcional del riñón), estas contribuyen a la tasa de filtración glomerular total (TFG). Cuando nos enfrentamos a una injuria renal, independiente de la etiología, el riñón tiene una habilidad innata para mantener la TFG, y luego de la destrucción masiva de nefronas, se presenta entonces en las nefronas sanas hipertrofia compensadora e hiperfiltración. Esta adaptabilidad de las nefronas se continúa para preservar el aclaramiento de los solutos plasmáticos. Sustancias en el plasma como la urea y la creatinina, solo empiezan a aumentar cuando la TFG ha disminuido en un 50%, luego de que la reserva renal está agotada. El valor de la creatinina puede ser el doble cuando la TFG se ha reducido en un 50%, pasa de una línea base de 0.6 mg/dl a 1.2 mg/dl, lo que significa una pérdida del 50% de la masa renal. (Grafico 1)

Si bien la hipertrofia y la hiperfiltración de las nefronas residuales, se representan como mecanismos benéficos, se ha postulado la hipótesis de que estos mecanismos representan la mayor causa de progresión a disfunción renal, esto ocurre por la glomeruloesclerosis generada por estos fenómenos y que eventualmente genera glomeruloesclerosis global. Otros factores subyacentes en el proceso de la enfermedad e hipertensión glomerular que pueden causar injuria renal progresiva incluyen: HTA, Nefrotóxicos, proteinuria, hiperlipidemia, hiperfosfatemia con depósitos de fosfatos de calcio, disminución niveles de óxido nítrico, fumar, entre otros.

GRAFICO 1.



La reducción de la masa de nefronas desencadena una serie de cambios adaptativos en las nefronas restantes como se mencionó anteriormente; a nivel glomerular se produce vasodilatación de la arteria aferente, aumento de la presión intraglomerular y aumento de la fracción de filtración, mecanismo inicial compensador, que luego da lugar a proteinuria, hipertensión y mayor progreso del daño renal, la histología en estos casos muestra glomérulos esclerosados y fibrosis tubulointerstitial. Un efecto beneficioso al respecto lo generan la restricción de proteínas en la dieta al disminuir la presión intraglomerular, y el bloqueo del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) con IECAS o ARA II, fármacos que disminuyen la presión intraglomerular por vasodilatación de la arteriola eferente.

A los fenómenos de esclerosis glomerular y tubulointerstitial, contribuye la angiotensina II, que activa diferentes factores de crecimiento, el más importante el factor transformador de crecimiento beta (TGF beta), que inhibe la degradación de la matriz extracelular glomerular y facilita la síntesis de proteínas profibroticas. La angiotensina II también activa el factor de transcripción NF- κ B, que estimula la síntesis de citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión. La aldosterona también podría tener participación en esta serie de eventos, se especula que su síntesis podría estimularse luego de la injuria renal por activación del SRAA y el potasio. La aldosterona actuaría induciendo HTA mediante la retención de sodio y expansión del espacio extracelular, igualmente por un mecanismo más directo estimulando la producción de TGF beta de actividad profibroticas en riñón y corazón. Otros mecanismos coadyuvantes son la oxidación de lipoproteínas a nivel glomerular y la hipoxia, todos ellos inducen la síntesis de factores proinflamatorios y profibroticos que favorecen la esclerosis renal.

La ERC afecta muchos órganos y sistemas. En fases precoces no suelen haber manifestaciones clínicas, pero pueden detectarse anomalías bioquímicas y moleculares. En la fase final se llega al síndrome urémico con unas características clínicas muy manifiestas y de gran impacto en estado general de los pacientes. (Tabla 4)

Tabla 4.

| Manifestaciones clínicas y bioquímicas de la insuficiencia renal crónica | |
|--|---|
| Sistema nervioso | Encefalopatía, polineuropatía periférica, disfunción del sistema autónomo |
| Sistema hematológico | Anemia, disfunción plaquetaria, hipercoagulabilidad, Inmunodeficiencia humoral y celular: infecciones y neoplasias |
| Sistema cardiovascular | Hipertensión, miocardiopatía, cardiopatía isquémica, pericarditis, vasculopatía periférica, accidentes cerebrovasculares |
| Aparato osteoarticular | Enfermedad ósea de remodelado alto, enfermedad ósea de remodelado bajo, amiloidosis por depósitos de B2microglobulina, artritis gotosa |
| Sistema respiratorio | Derrame pleural, edema pulmonar, calcificaciones pulmonares |
| Sistema digestivo | Anorexia, náuseas, vómitos, ascitis, angiodisplasia de colon, diverticulitis |
| Estado nutricional | Desnutrición |
| Sistema endocrino y metabolismo | Hiperinsulinemia, resistencia periférica a la insulina, alteración de: glucagón, TSH, T3, T4, cortisol, LH, FSH, prolactina, GH y leptina |
| Esfera sexual | Disfunción eréctil, amenorrea |
| Piel | Prurito, hiperpigmentación, xerosis, pseudoporfiria, foliculitis perforante calcifilaxis |
| Psicológicas | Depresión |
| Bioquímicas | Retención azohados (urea, creatinina), hiperuricemia, hiponatremia, hipernatremia, hiperpotasemia, hipopotasemia, acidosis metabólica Alcalosis metabólica, hipocalcemia, hiperfosfatemia, alteración de enzimas cardíacas, hepáticas, pancreáticas y tumorales. |

TOXINAS URÉMICAS

Las toxinas se definen como sustancias tóxicas liberadas en forma de subproducto a partir de las actividades metabólicas de un organismo vivo. En nefrología sin embargo el término "toxinas" tiene una connotación diferente y comprende a todos los compuestos que se acumulan y causan alteraciones metabólicas en paciente con enfermedad renal.

La detección de niveles elevados considerablemente de una sustancia no necesariamente significa que sea tóxica, debe demostrarse que las concentraciones elevadas se relacionan con disfunciones de la uremia. En el caso de la urea, no existe una clara demostración que esté en sí misma tenga efectos nocivos. Paradójicamente, los índices que miden su eliminación en diálisis (Kt/V, URR) son marcadores de mortalidad, sin embargo esto podría suceder por lo difícil de demostrar las características de toxinas dadas por Bergstrom, en sus 4 criterios, esto se debe a las dificultades para cuantificar de manera exacta una sustancia en un líquido con tanta complejidad química como lo es el plasma y además por la determinación de la velocidad de acumulación de las sustancias asociadas a la gravedad de los síntomas que va a depender de la cantidad de proteínas consumidas. Se reconocen alrededor de 90 sustancias como toxinas urémicas. Se clasifican en moléculas pequeñas hidrosolubles (<500 d), moléculas medias (>500 d) y moléculas pequeñas unidas a proteínas (<500 d), a continuación se muestra la responsabilidad de estos compuestos en la uremia.

Las guanidinas, son sustancias hidrosolubles producto del catabolismo muscular con acción neurotóxica. La dimetilarginina asimétrica (ADMA) es un inhibidor endógeno de la síntesis del óxido nítrico (NOS). Su acumulación en la ERC disminuiría la producción de óxido nítrico (NO), provocando disfunción endotelial. La homocisteína (Hcy) es producida por la desmetilación de la metionina, la hiperhomocisteinemia es tóxica para el endotelio vascular, favoreciendo la proliferación de la fibra lisa muscular, la agregación plaquetaria y la trombosis. En la población general, la hiperhomocisteinemia es un factor predictivo de riesgo cardiovascular, en la ERC sus niveles séricos aumentan a medida que disminuye la función renal, y en los pacientes en diálisis está permanentemente elevada.

Otros solutos ligados a proteínas como el p-cresol, al ácido CMPF y el indoxilsulfato ejercen efectos tóxicos sobre sistemas enzimáticos e interfieren con la unión de fármacos a proteínas.

La glicación no enzimática de cadenas de proteínas con glucosa y sus productos de degradación da lugar a los productos avanzados de la glicación o AGEs. En la diabetes y en la ERC se acumulan, induciendo varios efectos biológicos como la producción de citocinas, apoptosis de polimorfo nucleares (PMN), estimulación del estrés oxidativo e inhibición de NOS. Los ACEs se han relacionado también con disfunción endotelial y aterogénesis acelerada, habiendo sido localizados en la pared arterial de pacientes urémicos; también se rela-

cionan con el depósito de la β 2microglobulina componente principal de la amiloidosis secundaria de la ERC. Los niveles séricos de β 2microglobulina están constantemente elevados en los pacientes en diálisis, pero no existe correlación con la existencia de amiloidosis secundaria a β 2microglobulina. Depósitos de β 2microglobulina se han podido identificar en huesos, tendones, articulaciones y también sistémicos. Se ha invocado que factores locales, como proteólisis, deamidación o AGEs favorecerían la generación de los depósitos.

Se han descrito otros metabolitos resultantes de la oxidación de proteínas, similares a los AGEs, denominados productos avanzados de la oxidación proteica (AOPP). Su acumulación en la insuficiencia renal es el resultado de una alteración del balance en el equilibrio entre factores pro oxidante y anti-oxidante a favor de los primeros. Los AOPP activan los monocitos, aumentan la síntesis de TNF alfa y son mediadores de la inflamación. Los AOPP se relacionan con la aterosclerosis acelerada de la ERC.

La leptina es un péptido regulado por el gen ob, producida por los adipocitos. Actúa disminuyendo el apetito, aumentando la termogénesis, disminuyendo el peso y la grasa corporal. Se ha sugerido a la leptina como responsable de la anorexia y caquexia urémicas.

Las cadenas ligeras de inmunoglobulinas (IgLCs) en sus formas kappa y lambda son sintetizadas por las células B, están presentes en el suero de individuos normales en muy pequeña cantidad, siendo eliminados principalmente por la orina. En procesos linfoproliferativos, las IgLCs pueden depositarse en el riñón y ser causa de nefropatía.

En la ERC se detectan niveles séricos elevados de IgLCs. Se ha demostrado que las IgLCs interfieren con las funciones de los neutrófilos, inhibiendo la quimiotaxis, activando la captación de glucosa e inhibiendo la apoptosis. Todo ello contribuiría a una mayor susceptibilidad a las infecciones. También otras proteínas como la alfa-macroglobulina, glucosaminoglicanos y la amiloide P, podrían participar en la toxicidad urémica. A medida que disminuye la TFG, aumenta la cantidad sérica de muchas de estas moléculas.

ALTERACIONES HIDROELECTROLÍTICAS Y DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

La capacidad del riñón para eliminar agua y electrolitos se mantiene hasta fases avanzadas de insuficiencia renal. El balance glomérulo tubular, al existir un menor número de nefronas funcionantes, se adapta para permitir la eliminación de solutos. Para ello la mayor carga filtrada por nefrona se corresponde con un aumento de la fracción excretada. Por tanto, los trastornos hidroelectrolíticos o del equilibrio ácido-base no aparecen mientras el filtrado glomerular no esté severamente reducido (fase 4 de ERC). Cuando se produce una sobrecarga hidrosalina y hay reducción severa del filtrado glomerular (< 25 ml/min), existe tendencia a la hipervolemia e hipertensión, sorprende que a pesar de que el

riñón tiene como papel primordial el balance hídrico, la intoxicación hídrica no sea mas prevalente en el paciente con ERC. Por otra parte, en una situación opuesta de deshidratación y la misma función, el riñón es incapaz de reabsorber sodio. La disminución severa del filtrado glomerular también se comporta como una pérdida de la adaptación a la sobrecarga de potasio. Aunque los niveles séricos de potasio tienen tendencia a aumentar, no suelen observarse hiperpotasemias graves hasta filtrados glomerulares muy bajos (<15 ml/min). No obstante, deben considerarse otros factores que pueden inducir hiperpotasemia, aún con filtrado glomerular reducido, entre ellos, el hipoaldosteronismo hiporreninémico asociado a nefropatía diabética o nefropatías intersticiales, o fármacos que bloqueen el SRAA como IECA, ARA II y diuréticos ahorradores de potasio.

La ERC es causa de acidosis metabólica, pero el balance ácido-base normal se mantiene mientras el filtrado glomerular no es < 25 ml/min (ERC, fase 4). La disminución del HCO₃⁻ en plasma es debido fundamentalmente a la disminución de la amoniogénesis tubular y a la retención de H⁺, es decir acidosis hiperclorémica con brecha aniónica normal. Por otra parte, cuando la insuficiencia renal progresa se produce una retención de aniones fosfato, sulfato y ácidos orgánicos determinando un aumento del hiato aniónico. En la uremia (ERC, fase 5) la acidosis predominantemente es mixta.

La acidosis metabólica se asocia con desnutrición proteico calórica, pérdida de masa corporal y auto catabolismo muscular, también esta se considera un factor para el desarrollo de osteodistrofia renal, ya que en el hueso el exceso de ácido produce una pérdida de minerales, puede interferir también con el metabolismo de la vitamina D o en pacientes con acidosis persistente generar osteomalacia o enfermedad ósea de bajo recambio.

NUTRICIÓN

La desnutrición proteico - calórica puede afectar a más del 50% de los pacientes en diálisis. El riesgo de desnutrición, en los pacientes con ERC, aumenta en fases muy avanzadas de insuficiencia renal. Un exceso en la ingesta de proteínas, al contrario de lo que ocurre con los carbohidratos y las grasas, no se acumula en las reservas corporales, sino que se degrada en urea y otros compuestos nitrogenados excretados por el riñón. Además, los alimentos ricos en proteínas contienen cantidades importantes de potasio, fosfato, H⁺ y otros iones. La reducción del filtrado glomerular a <60 ml/min tiene un menor margen en la eliminación de estos compuestos, siendo cada vez menor a medida que la insuficiencia renal progresa.

En la ERC, la restricción proteica controlada (0,8 g/Kg peso/día) permite mantener un balance neutro o con cierta síntesis proteica. Ello gracias a que disminuye la degradación proteica, disminuye la oxidación de aminoácidos esenciales (AAE) y se activa la gluconeogénesis hepática. La desnutrición en la ERC, y en el paciente en diálisis en especial, no sólo es atribuible a una disminución del aporte, ya que se conocen distintos mecanis-

mos que estimulan el catabolismo proteico y consumen la masa muscular. La acidosis metabólica activa el sistema proteolítico ubiquitinproteosoma y destruye de forma irreversible los AAE, degrada las proteínas musculares y disminuye la albúmina en suero. La inflamación crónica, en estrecha relación con la aterosclerosis acelerada, se acompaña de aumento de citocinas circulantes que también estimulan la proteólisis por la misma vía. La diabetes, causa frecuente de ERC, y la resistencia a la insulina, presente también en la ERC, producen pérdida de masa muscular por el mismo mecanismo. La Hemodiálisis (HD) y Diálisis Peritoneal (DP) inducen el catabolismo por diferentes vías. Por último, ciertas toxinas urémicas, podrían por algún mecanismo no conocido en su totalidad, producir anorexia y desnutrición.

ANEMIA

En 1836, Richard Bright, fue el primero en identificar la anemia asociada a la enfermedad renal al observar la palidez en el desarrollo de la enfermedad de Bright. En 1907, Riesman documento su diátesis hemorrágica y cito la descripción de Morgagni de epistaxis y hematemesis en un paciente a quien el "aliento le olía a orina". En 1922, Brown y Roth concluyeron que la anemia de la nefritis crónica se debía a un descenso en la producción de glóbulos rojos en la médula ósea, y en 1957, Jacobson y cols. Publicaron que el factor de crecimiento eritrocitario, de reciente descripción, se producía en los riñones en respuesta a la anemia. Este factor, la eritropoyetina (EPO), surgió como el principal regulador de la eritropoyesis.

La anemia en la ERC se caracteriza por ser del tipo normocítica y normo crónica; el recuento de reticulocitos es bajo para la anemia y la fracción eritroide de la médula se encuentra hipoplásica, sin que exista interferencia con las otras líneas hematológicas (leucocitos y plaquetas). Puede detectarse en estadios tempranos de la enfermedad, haciéndose más severa a medida que empeora la función renal. El déficit en la secreción de EPO es el principal mecanismo patogénico. Otros factores múltiples contribuyen al desarrollo de la anemia renal, la vida media de los glóbulos rojos está acortada, algunas moléculas del grupo de poli aminas, como la espermina y espermidina, se comportan como toxinas urémicas; inhibiendo la eritropoyesis, aunque esta teoría en los últimos estudios han perdido validez debido a su dificultad para reproducir estos hallazgos, por lo cual el papel de estas sustancias inhibitoras en la etiología de la anemia se a minimizado. Por otra parte, se puede presentar déficit de hierro y vitaminas, como el ácido fólico y la vitamina B, así como pérdidas hemáticas, intoxicación por aluminio y fibrosis de la médula ósea secundaria a hiperparatiroidismo. La anemia contribuye al desarrollo de insuficiencia cardiaca en la uremia crónica.

La EPO es una glicoproteína sintetizada por las células intersticiales peri tubulares renales en el individuo adulto. La hipoxia estimula su secreción, con el fin de conservar la masa de hematíes para satisfacer la demanda tisular de oxígeno. En la ERC se observa una

respuesta inapropiada. Los niveles plasmáticos son anormalmente normales en relación a los niveles de bajos de hematocrito o hemoglobina. La anemia, además de la sintomatología propia de cualquier anemia crónica, tiene repercusiones sobre las funciones cognitivas, el sistema cardiovascular, la trombopatía urémica, la nutrición, la inmunidad y la disfunción sexual. Tiene una significación especial la relación de la anemia con la miocardiopatía urémica. La anemia contribuye de forma importante al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI). En los últimos años, se conocen otros efectos de la EPO, más allá de los relacionados con la eritropoyesis. La EPO es un potente regulador de la proliferación y diferenciación de las células progenitoras endoteliales (EPCs). Las células madre CD34+ de la médula ósea pueden diferenciarse en dos vías, la hematopoyética y la endotelial. La EPO, además de estimular la producción de hematíes, tendría la función de movilizar la circulación de EPCs y actuar sobre las EPCs maduras que expresan receptores de EPO. Estas células tendrían una particular relevancia en los fenómenos reparadores de neoangiogénesis. Otros factores que causan anemia en la enfermedad renal crónica a tener en cuenta son: pérdidas sanguíneas crónicas, hemólisis, hiperparatiroidismo secundario, inflamación y déficit nutricionales.

ALTERACIONES CARDIOVASCULARES

Los eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, vasculopatía periférica, accidente vascular cerebral) son la principal causa de morbimortalidad de los pacientes con ERC, antes de diálisis, en diálisis y con trasplante. El motivo son las severas alteraciones que tienen lugar en la estructura de las arterias, coronarias incluidas, así como en el músculo cardíaco.

Es bien sabido que con la uremia coexiste un proceso de aterosclerosis acelerada. En la ERC son frecuentes los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como edad avanzada, HTA, dislipemia tipo IV, diabetes y tabaquismo. Por otra parte, se dan otros factores no tradicionales o emergentes, relacionados con la uremia que explicarían la elevada prevalencia de accidentes cardiovasculares. Entre otros, la anemia, la hiperhomocisteinemia, el metabolismo del fósforo y calcio alterado, la hipervolemia, el estrés oxidativo, la inflamación, la tendencia protrombótica y la hiperactividad simpática. La HTA es a la vez causa y consecuencia de la ERC. Su prevalencia aumenta con la disminución de la función renal, alcanzando el 80% de pacientes en estadio 5. Están implicados varios mecanismos patogénicos. Estimulación del SRAA, hiperactividad simpática, expansión del volumen extracelular, disfunción endotelial, aumento del calcio intracelular, calcificaciones vasculares y posible enfermedad vascular renal. Los fenómenos que afectan la pared arterial son de dos tipos. El primero, la formación de placas de ateroma en la íntima, calcificadas con mayor frecuencia que en la población general. Se produce isquemia del territorio afectado y riesgo de oclusión por trombosis. El segundo, el engrosamiento,

la infiltración y la calcificación de la media. La pérdida de elasticidad arterial resultante provoca un incremento de la presión arterial sistólica y de la presión del pulso, sobrecarga cardiaca de presión, mala adaptación a la hipotensión y eventualmente hipoperfusión coronaria diastólica. Las alteraciones que tienen lugar en el corazón comprenden calcificaciones de las válvulas con disfunción valvular, calcificaciones y lesiones del sistema de conducción con arritmias, miocardiopatía con insuficiencia cardiaca y aterosclerosis coronaria con cardiopatía isquémica. La miocardiopatía urémica se produce por dos mecanismos, sobrecarga de presión y sobrecarga de volumen. La HTA y la falta de elasticidad de la aorta condicionan una sobrecarga de presión que induce una HVI concéntrica. Hay un aumento de la presión sistólica, incremento de miofibrillas, engrosamiento de la pared y pocos cambios en el volumen ventricular. La hipervolemia, la anemia y la fistula arteriovenosa (acceso vascular para hemodiálisis) crean una sobrecarga de volumen y una HVI excéntrica. Se produce un aumento de la presión diastólica, formación de nuevos sarcómeros y aumento del volumen de las cavidades. En la progresión de la miocardiopatía se da muerte celular de miocitos y fibrosis.

Un hecho relevante en la miocardiopatía urémica es la disminución de la densidad de capilares. Inicialmente, las alteraciones estructurales se traducen en disfunción ventricular diastólica y posteriormente disfunción ventricular sistólica. La aterosclerosis ha sido durante años considerada como el depósito pasivo de colesterol en la pared arterial propio del envejecimiento. Pero, los estudios más recientes han demostrado que se trata de un proceso de carácter inflamatorio. El estímulo inicial para la formación de la placa de ateroma es la disfunción endotelial. El daño del endotelio es el resultado del equilibrio entre la agresión y las células reparadoras EPCs. En la ERC con pequeños descensos de la filtración glomerular ya se puede observar disfunción endotelial. La placa de ateroma inestable, cuya ruptura da lugar a la trombosis y al síndrome coronario agudo, se forma por acumulo de macrófagos y células espumosas, mediadores de inflamación y LDL-oxidada. La ruptura de la placa se produce por una erosión superficial, disrupción por la neoangiogénesis o activación de mediadores pro-inflamatorios por células T-helper 1 (Th 1). En la ERC las placas son de morfología más agresiva. Aunque, en la insuficiencia renal, la tendencia a la calcificación arterial clínicamente se traduce en una mayor gravedad. La calcificación de la placa de ateroma, mediada por Th 2, posiblemente la haría más estable, circunstancia, sin embargo, por aclarar.

La insuficiencia renal se caracteriza por la presencia de marcadores de estrés oxidativo y de inflamación. Ambos procesos estarían implicados en la patogenia de la aterosclerosis. El estrés oxidativo consiste en el predominio de especies reactivas de oxígeno (ROS) en el balance entre factores oxidantes y antioxidantes. El medio urémico es propenso al predominio de ROS que, junto a otros mediadores son capaces de activar células inflamatorias (macrófagos y linfocitos). Mediante el factor de transcripción NF-κB se liberarían mediadores pro-inflamatorios, como la IL-6, que provocarían

modificaciones en la pared arterial traduciéndose en el fenómeno de aterosclerosis acelerada, con oxidación de LDL, migración de leucocitos, proliferación de células musculares lisas, calcificación y activación de metaloproteinasas (MMP).

La angiogénesis y remodelado vascular es otro hecho presente en la aterosclerosis. La expresión del factor de crecimiento endotelial (VEGF) está aumentada. La neo vascularización de la placa de ateroma puede promover el crecimiento de lesiones inestables. Por otra parte, la menor capilarización del miocardio en la ERC sugeriría la existencia de cierto grado de resistencia al VEGF o bien alguna alteración de las EPCs en el medio urémico. La calcificación de la media arterial en general y de las arterias coronarias en particular se produce con mucha mayor frecuencia en la ERC, que en otras circunstancias. El depósito de sales de calcio no es un hecho pasivo como consecuencia de un producto $Ca \times P$ demasiado alto. Tal como ha sido expuesto, es un proceso activo producido por la transformación osteoblástica de las células musculares lisas.

OSTEODISTROFIA RENAL

Las lesiones óseas que aparecen en la ERC se clasifican en enfermedad ósea de remodelado alto u osteítis fibrosa o hiperparatiroidismo secundario, y enfermedad ósea de remodelado bajo, bien sea osteomalacia o hueso adinámico. Este tema se revisará a profundidad en el capítulo respectivo en este mismo texto

ETIOLOGÍA.

La enfermedad renal crónica se desarrolla a lo largo de muchos años a medida que las estructuras internas del riñón se van dañando lentamente. Las causas más comunes de ERC son la nefropatía diabética, hipertensión arterial, y glomerulonefritis. Juntas, causan aproximadamente el 75% de todos los casos en adultos. Ciertas áreas geográficas tienen una alta incidencia de nefropatía de HIV.

Las enfermedades del riñón han sido clasificadas según la parte de la anatomía renal que está implicada:

- **Vascular**, incluye enfermedades de las grandes vasos sanguíneos, como estenosis de la arteria renal bilateral, y enfermedades de los vasos sanguíneos pequeños, como nefropatía isquémica, síndrome urémico hemolítico y vasculitis. Vasculitis C-AN-CAS y P-ANCAS, nefrosclerosis hipertensiva.
- **Glomerular**, grupo diverso y dividido en:
 - *Enfermedad glomerular primaria*: glomeruloesclerosis focal y segmentaria y nefropatía por IgA, nefropatía membranosa, enfermedad de cambios mínimos, glomerulonefritis membranoproliferativa.
 - *Enfermedad glomerular secundaria*, como ne-

fropatía diabética, nefritis LÚPICA, artritis reumatoide, síndrome de Goodpasture, Wegener, glomerulonefritis pos infecciosa, hepatitis B y C, Sífilis, HIV, Amiloidosis, Neoplasias entre otros mas.

- **Tubulointersticial**, inducida por medicamentos (alopurinol, sulfas, AINES) o toxinas (infecciones bacterianas, virales, parásitos), enfermedad poli-quística del riñón, mieloma múltiple, metales pesados, radiación, sarcoidosis.
- **Obstructiva**, litiasis renal bilateral, enfermedades de la próstata, fibrosis retroperitoneal, tumores, vejiga neurogenica.

ASPECTOS CLÍNICOS.

En las etapas iniciales de la ERC, cuando las manifestaciones clínicas y resultados de laboratorio son mínimas o inexistentes, el diagnóstico puede ser sugerido por la asociación de manifestaciones inespecíficas por parte del paciente, tales como fatiga, anorexia, pérdida de peso, prurito, náusea. Cuando se trata de signos como tal, la hipertensión, hemólisis, poliuria, nicturia, hematuria o edemas, a pesar de no ser específicos, llevar a pensar en el DIAGNÓSTICO de enfermedad renal. (Tabla 4)

La enfermedad renal crónica podría dividirse en algunas etapas de acuerdo a su relación entre las manifestaciones clínicas, los trastornos metabólicos que ocurren y la función renal.

La etapa inicial se caracteriza por la pérdida silente de la filtración glomerular hasta en un 50% aproximadamente. En esta etapa no hay manifestaciones clínicas específicas de la insuficiencia renal ni manifestaciones bioquímicas significativas detectables en el laboratorio rutinario. Metabólicamente sin embargo, una incapacidad temprana en la capacidad absorbente del calcio intestinal y una temprana pérdida de la capacidad de excreción tubular de fósforo, manifiestan uno de los problemas más serios de la insuficiencia renal como las anomalías en el manejo de los iones (calcio, fósforo y magnesio) y el desarrollo temprano del hiperparatiroidismo asociado a la enfermedad ósea de la enfermedad renal crónica. Podrían estar incluidos en esta etapa los estadios 1 a 3 según la clasificación ya mencionada. A medida que avanza la enfermedad, se podría tener una etapa intermedia o moderadamente avanzada, hay una pérdida entre el 20 - 50% de la filtración glomerular. Probablemente se observe un incremento sostenido, no muy marcado de la urea y la creatinina séricas, incapacidad para concentrar la orina, leve anemia normocítica y normocrómica, pérdida de peso inexplicable y anorexia. Ya cuando la filtración glomerular se pierde aun más, el paciente desarrolla manifestaciones claras de la enfermedad, su función renal está menos del 20%. Generalmente hay una notable pérdida de peso, anemia objetiva con palidez notoria, la anorexia empeora, y también puede haber una serie de manifestaciones gastrointestinales como estreñimiento severo o a veces

diarreas, y sabor metálico en la boca.

La creatinina y la urea suelen estar altos, usualmente con tendencia a ir en aumento en el tiempo. Sin embargo, cuando el paciente ha perdido gran cantidad de peso y la anorexia es muy severa, los valores de urea y creatinina no se encuentren muy elevados.

En la etapa final, también llamada enfermedad renal crónica terminal (ERCT), el paciente tiene generalmente manifestaciones de uremia. La función renal es igual o menor al 10% de lo normal, la urea y la creatinina están marcadamente elevados y el paciente se encuentra con acidosis metabólica grave con anión gap alto, hipercalemia severa, sobre carga hídrica con hiponatremia e hipocalcemia sintomática. La presión arterial puede estar elevada por efecto de la hipervolemia cuando la diuresis se ha reducido notablemente o el paciente está oligoanúrico. Como otras manifestaciones, el paciente puede presentar coma, apatía extrema o irritabilidad marcada, flapping o leve tremor digital. Además puede presentarse sangrado digestivo importante, edema pulmonar, arritmias cardíacas y extrasístoles detectables electrocardiográficamente.

DIAGNÓSTICO.

la prueba estándar para valorar la función renal y tasa de filtración glomerular es la depuración de la inulina. Pero dado que este examen requiere una serie de condiciones especiales para su realización, generalmente se usa la depuración de la creatinina endógena. Este examen sobrestima la verdadera filtración glomerular entre 10 y 50%. Existen otras pruebas para determinar la TFG que se realizan con marcadores radioisotópicos como la gammagrafía renal.

La úrea y la creatinina sérica, indican de manera indirecta el nivel de la filtración glomerular (FG), la alteración en los valores considerados normales en la población, ocurre cuando el 50% de la función renal se ha perdido (figura 1). La relación BUN/creatinina tiene una relación usual de 10/1. Si el paciente es sometido a una carga proteica, la relación será mayor, podría ocurrir también cuando hay un sangrado digestivo, y un estado de hipercatabolismo endógeno, (infecciones severas o septicemias).

La depuración de creatinina puede ser calculada a través de varias fórmulas siendo las más utilizadas la de Cockcroft – Gault y la MDRD, presentan limitaciones para su utilización, ya en ciertos casos se muestra mayor error en la precisión de estas, que son los mismos que afectan la producción de creatinina: la aumentan: Raza negra y atletas por mayor masa muscular, al igual que la dieta hiperproteica. Disminuye: Edad mayor, sexo femenino, amputaciones, desnutrición, dieta vegetariana y enfermedades neuromusculares. Para la MDRD, las limitaciones son: la fórmula fue validada en una población de edad media de USA con un grupo importante de pacientes con deterioro de la función renal, solamente el 6 % de la población evaluada era diabética, no es útil para la evaluación de FG en niños, adultos

mayores de 75 años y pacientes embarazadas, en pacientes con FG > 60 ml/min/ 1.73 m² la diferencia entre filtración glomerular estimada y medida es de 29 a 33 ml/ min/1.73 mt².

Es así como la medida de la depuración en orina de 24 horas se convierte en una mejor herramienta, aunque también tiene limitaciones, uno de ellos la no recolección del volumen total de orina. (Cuadro 1)

CUADRO 1

| Tasa de filtración glomerular | |
|---|--|
| aclareamiento de creatinina orina de 24 horas. | |
| Estimación teórica del Filtrado Glomerular. | |
| (140-edad) x Peso(Kg) | |
| Ecuación de Cockcroft-Gault: TFG (ml/min) = | |
| 72 X Creatinina (mg/dl) | |
| (Si es mujer, el resultado del TFG se multiplica por 0.85). | |
| (Para convertir la creatinina de micromol/l a mg/dl se divide entre 88.4) | |

| MDRD |
|--|
| TFG (mL/min/1.73 m²) = 186 x (CrS.)^{-1.154} x (Edad)^{-0.203} x (0.742 |
| Mujeres) x (1.212 afroamericanos). |
| DEPURACION DE CREATININA |
| DCr = $\frac{\text{Creatinina orina mg/dL}}{\text{Creatinina sérica}} \times \text{Volumen de la orina mL/min.}$ |

Según el reporte del estudio realizado por la doctora Villegas en Medellín y publicado en la revista médica de la UPB en jul. – dic. 2008: “Con los resultados obtenidos se puede concluir que en la población colombiana con enfermedad renal crónica no terminal, la ecuación de CG tiene mejor correlación con la TFG evaluada por DCr. medida en orina de 24 horas que la ecuación de MDRD abreviada, aunque con una mínima diferencia entre las dos”.

Otras anomalías bioquímicas importantes son las relacionadas al calcio y fósforo sérico, aumento de la hormona paratiroidea, aumento de la fosfatasa alcalina, anemia normocítica-normocromica, gases arteriales con acidosis metabólica con anión Gap normal o elevado, motivo por el cual se deben ordenar estos exámenes para completar el contexto de la enfermedad renal crónica y su estadio, entendidos estos como los exámenes básicos mínimos en sangre.

En cuanto a las imágenes es importante destacar la ecografía renal y de vías urinaria, la cual en manos expertas se considera una de las pruebas de imágenes más útiles para el DIAGNÓSTICO etiológico de algunas enfermedades renal, aparte de determinar como primer hallazgo fundamental la existencia de los 2 riñones, es así como en el paciente con HTA entre otras, se observan riñones

disminuidos de tamaño, alteraciones en la diferenciación cortico medular y de la ecogenicidad, en el riñón del diabético, estos pueden observar normales o aumentados de tamaño como sucede también en la Amiloidosis, dos de las pocas causas de enfermedad no obstructiva con riñón "grande". Se puede a su vez documentar hidronefrosis uní o bilateral por enfermedad obstructiva, siendo la litiasis renal o hipertrofia prostática las mas comunes, aunque cualquier lesión que obstruya la vía urinaria la produce (tumores, fibrosis). Se puede determinar en este examen la presencia de quistes renales como DIAGNÓSTICO inicial de tumor, basados en las características de este (quistes complejos) o de acuerdo al numero, ubicación y la edad, siendo además la ecografía renal fundamental para determinar la presencia de enfermedad hereditarias como la poliquistosis renal, entre muchas otras utilidades de esta ayuda radiológica.

Otros pruebas como la cistatina C, proteína producida por todas las células nucleadas en un rango constante y filtrada libremente por el glomérulo, aun en validación y estandarización, promete ser la solución para estudios bioquímico en sangre y determinar la función renal, obviando los inconvenientes de la creatinina y la urea ya discutidos.

MEDIDAS GENERALES BASICAS.

La enfermedad renal es siempre una patología crónica y progresiva. El objetivo clínico es minimizar la velocidad de dicha progresión e identificar y corregir precozmente los factores de riesgo, además de mantener un control estricto de las patologías subyacentes como la HTA y la DM, principales causas de esta entre otras muchas patologías sistémicas con compromiso de la función renal.

El tratamiento de la enfermedad renal crónica comprende:

Tratamiento específico a la enfermedad de base que modifica la progresión en fases iniciales de insuficiencia renal. Como se menciona el control de la hipertensión arterial en la nefrosclerosis hipertensiva o en la nefropatía diabética.

Tratamiento conservador para prevenir la aparición de síntomas de la ERC, minimizar las complicaciones y preservar la función renal el mayor tiempo posible. La modificación, restricción y suplementación de la dieta, es parte fundamental.

Prevención y tratamiento de las complicaciones: requiere la individualización del tratamiento según el compromiso en distintos órganos por la ERC. Lo mas importantes son la anemia, enfermedad cardiovascular y alteraciones del metabolismo del calcio y el fósforo. En la ERC terminal o fase de uremia avanzada el único tratamiento posible es la diálisis, hemodiálisis o diálisis Peritoneal, como tratamiento transitorio y de manera definitiva al trasplante renal (donante vivo o cadáverico).

TRATAMIENTO CONSERVADOR

La dieta en el manejo de pacientes con ERC disminuye

la progresión del daño renal con cierta restricción proteica, puesto que tiene el riesgo de llevar al paciente a una desnutrición. La dieta hipoproteica retrasa la aparición de los síntomas de uremia al reducir la producción de residuos nitrogenados y los síntomas que estos generan como prurito, insomnio, alteraciones neurológicas, neuromusculares, gastrointestinales.

Este efecto es útil en TFG < 25 ml/min. Se deben agregar suplementos (vitaminas hidrosolubles, hierro) las proteínas son < 0,8g/Kg/día. Menor aporte de proteínas puede ocasionar un balance nitrogenado negativo y llevar a desnutrición y a la pérdida de masa muscular. A los pacientes se les debería controlar cada 2 meses parámetros antropométricos como índice de masa corporal, pliegue tricípital y circunferencia del brazo. Parámetros bioquímicos como albúmina, colesterol y linfocitos en sangre. La hipoalbuminemia es un predictor de mortalidad en los pacientes en diálisis. Esta disminución de los niveles de albúmina sérica no depende sólo de la restricción proteica en la dieta sino por la inflamación crónica de estos pacientes.

El aporte calórico adecuado es importante para evitar la malnutrición. En los pacientes con ERC una disminución de la grasa corporal, demuestra un aporte bajo de calorías. El aporte de alrededor de 35 Kcal/kg/día repartida por igual entre carbohidratos y lípidos, con una moderada restricción proteica, proporciona una dieta adecuada con riesgo escaso de desnutrición.

Las alteraciones lipídicas que con frecuencia aparecen en la ERC pueden contribuir al desarrollo de una arteriosclerosis precoz e incluso acelerar la progresión de la ERC. Para mantener a los pacientes con ERC correctamente nutridos también debemos tener en cuenta la ingesta de agua, sal, potasio, calcio, fósforo, oligoelementos y vitaminas.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES.

La anemia comienza generalmente cuando la TFG está por debajo de 30-40 ml/min. Esta anemia está causada por una deficiencia en la síntesis de eritropoyetina endógena (EPO).

La detección y tratamiento precoz de la anemia puede prevenir o mejorar diferentes condiciones adversas como la hipertrofia ventricular izquierda y cardiopatía isquémica disminuyendo la morbi-mortalidad. El tratamiento precoz puede retardar la progresión de la ERC en pacientes no diabéticos. (Ver capítulo anemias).

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Aparte de la necesidad de control de factores clásicos de riesgo cardio-vascular (HTA, diabetes, obesidad, tabaquismo y dislipemia.) existen otros factores no clásicos asociados a la enfermedad renal crónica y/o al tratamiento sustitutivo (diálisis y trasplante) que son: anemia, alteraciones metabolismo del calcio y fósforo, hiperhomocisteinemia, desnutrición, inflamación, estrés oxidativo, activación del eje renina, angiotensina, aldosterona y sis-

tema nervioso simpático, y su tratamiento será útil para mejorar la morbimortalidad de estos pacientes.

La patología cardio-vascular es la primera causa de muerte de los pacientes en diálisis (40-50%), especialmente en pacientes de edad avanzada, varones y diabéticos; siendo siempre mayor que en la población general.

A mayor presión arterial, más posibilidades de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebro vascular e insuficiencia renal. Entre un 80-90% de pacientes con ERC avanzada tienen HTA.

Es de destacar los resultados del tratamiento con IE-CAS o ARAII. El objetivo son cifras de PA < 130/80 y PA < 125/75 si la proteinuria es > 1 g/24 h. Puede ser necesaria la asociación de 2 o más fármacos antihipertensivos y modificación del estilo de vida (restricción de sal, ejercicio físico, tabaquismo, alcohol).

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es otro factor de riesgo cardio-vascular. Puede mejorar al corregir la anemia (eritropoyetina o darbepoetina). En los pacientes en diálisis la retención hidrosalina y el estado hiperdinámico de la FAV (Fístula arteriovenosa) son factores de riesgo para desarrollar HVI.

La HVI es la alteración cardiovascular más común en la ERC (54-100%) y se considera un factor de riesgo independiente de morbimortalidad. Sus consecuencias clínicas son: enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias e hipotensión en hemodiálisis (HD).

Su tratamiento se basa en la corrección de la anemia, en el control de la presión arterial y la insuficiencia cardíaca. También es importante la regulación electrolítica, como la del potasio y el tratamiento de la dislipemia.

En la ERC, la enfermedad coronaria es el resultado más importante de la arteriosclerosis. Puede afectar a un 30% de los pacientes y un 50-60% de los pacientes diabéticos. El tratamiento de la dislipemia disminuye la morbimortalidad cardiovascular.

La dislipemia se manifiesta en la ERC como hipertrigliceridemia (más común) e hipercolesterolemia. El descenso del HDL está presente en el 50-75% de los pacientes, por lo que se deben aplicar las mismas medidas generales y farmacológicas que en la población general. El tratamiento con estatinas mejorará el perfil lipídico además de tener un efecto reno y cardioprotector en fases no avanzadas de ERC. La insuficiencia renal se asocia a hiperhomocisteinemia, que es un factor de riesgo cardiovascular independiente, aunque no se ha demostrado de forma concluyente que su descenso reduzca las complicaciones cardiovasculares.

METABOLISMO DEL CALCIO Y EL FÓSFORO.

Cuando la TFG desciende por debajo de 40 - 60 ml/min se observa un descenso en los niveles del calcitriol, hipocalcemia y un aumento del fósforo sérico. El fósforo es un factor importante del hiperparatiroidismo secundario, disminuye la producción de calcitriol, favorece la

hipocalcemia y estimula directamente la producción y secreción de la hormona paratiroidea. (Ver capítulo metabolismo calcio y fósforo).

DESORDENES LIPIDICOS EN LA ENFERMEDAD CRONICA.

La mayor causa de mortalidad en el paciente renal, es la enfermedad cardiovascular, esta y muchas otras complicaciones son producto del estrés oxidativo, inflamación y dislipidemia.

Los pacientes con ERC leve a moderada, especialmente los que tienen proteinuria, presentan de manera frecuente hipertrigliceridemia y niveles de LDL elevados. De igual manera el colesterol total y el LDL es normal, o bajo en los pacientes con ERC E 5 o terminal en terapia dialítica tipo hemodiálisis (HD). Incluso el aclaramiento o metabolismo de las VLDL y quilomicrones así como sus remanentes aterogénicos están alterados en el paciente con ERC moderada a severa. Esto acompañado por la presencia de acumulo de HDL denso, HDL oxidado y lipoproteínas de densidad intermedia (IDL).

Otra importante alteración en el perfil lipídico que se presenta en la ERC es una importante reducción en los niveles séricos de apoA1 y concentración sérica de HDL. Además la HDL presenta defectos en su maduración, efectos antioxidantes, capacidad antiinflamatoria y del transporte reverso del colesterol (RCT).

El paciente con ERC E 5 que se encuentra en terapia dialítica, la modalidad a la cual es sometido, diálisis peritoneal o hemodiálisis, puede significar diferencias en las alteraciones en el perfil lipídico. Los pacientes en diálisis peritoneal, se presenta colesterol total elevado así como los niveles de LDL, simulando el perfil lipídico de un síndrome nefrótico, esto se debe a la cantidad de proteínas que se pierden en los recambios de líquido en la terapia peritoneal. (Tabla 5)

TABLA 5. ANORMALIDADES LIPIDICAS EN ENFERMEDAD RENAL

| Tipo IRC | Col Total | HDL | LDL | Triglicéridos |
|------------------|-----------|-----|-----|---------------|
| Sind nefrótico | ↑↑↑ | ↓ | ↑↑ | ↑ |
| ERC sin Dialisis | → | ↓ | → | ↑↑ |
| Hemodiálisis | → | ↓ | → | ↑↑ |
| Dial Peritoneal | ↑ | ↓ | ↑ | ↑ |
| Transplante | ↑↑ | → | ↑ | ↑ |

La presencia de estrés oxidativo e inflamación son hallazgos frecuentemente encontrados en el paciente renal, todo esto resulta en una activación de las células endoteliales, disminuyendo la regulación de las moléculas de adhesión así como la expresión de factores quimiotácticos que producen la activación e infiltración de la pared vascular y transformándose en macrófagos.

De manera simultánea a estos fenómenos se genera oxidación de LDL y este con las partículas remanentes y lipoproteínas, son fagocitados por los macrografos situados en la pared vascular, dando paso a la formación de las células espumosas, las cuales son un paso fundamental en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis.

Otros factores alteran el perfil lipídico como son los genéticos, severidad de la inflamación sistémica, desnutrición y algunos medicamentos como esteroides, rapamicina, inhibidores de la calcineurina, sevelamer y otros más. En este contexto los medicamentos como el sevelamer y colestiramina pueden reducir los niveles de colesterol total.

El tratamiento del desorden lipídico en los pacientes depende del estadio en que se encuentre, y las metas a obtener son más rigurosas que en la población general, puesto que tener ERC es a la fecha considerado una categoría de alto riesgo cardiovascular. Tabla 6.

Tabla 6. Metas en el perfil lipídico en pacientes con ERC

| | |
|--|---------|
| Colesterol total | |
| Deseable | < 200 |
| Borde Line alto | 200-239 |
| Alto | >300 |
| LDL (Lipoproteína baja densidad) | |
| Optima | < 100 |
| Cerca de lo optimo | 100-129 |
| Borde Line | 130-159 |
| Alto | 160-189 |
| Muy alto | >190 |
| Triglicéridos | |
| Normal | <150 |
| Borde Line alto | 150-199 |
| Alto | 200-499 |
| Muy alto | >500 |
| Lipoproteína alta densidad (HDL) | |
| Baja | <40 |
| Colesterol No HDL (Col Total- HDL) | |
| Normal | <130 |

En las dos siguientes tablas se resumen las recomendaciones del tratamiento de las dislipidemias de pacientes con ERC, y las dosis maximas de estatinas aceptadas. (Tablas 7 y 8).

Tabla 7.

| MANEJO DE DISLIPIDEMIAS EN ERC EN ADULTOS | | | | |
|---|---|--|--|---|
| Tipo de dislipidemia | Objetivo Terapeutico | Manejo inicial | Alternativa inicial | Continuar con |
| Trigliceridos mayor a 500 mg/dl | Trigliceridos menor a 500 mg/dl, ideal menor a 200 | Cambios en estilo de vida (cev) + fibrato (gemfibrozilo) | Cev + ácido nicotínico (ideal si hay hiperfosfatemia) | Combinar fibrato con ácido nicotínico |
| Ldl mayor de 100 y menor de 130 mg/dl | Ldl menor de 100 mg/dl | Cev + bajas dosis de estatinas | Cev + resinas secuestradoras de acidos biliares (rsab) | |
| Ldl mayor a 130 mg/dl | Ldl menor de 100 mg/dl | Cev + estatinas a altas dosis | Cev + rsab | Estatina + rsab o asociar con ezetimibe |
| Trigliceridos mayor a 500 y ldl mayor a 100 mg/dl | Trigliceridos menor a 500 (ideal menor a 200) y ldl menor a 100 | Cev + fibrato a altas dosis | Cev + ácido nicotínico | Ácido nicotínico + estatina o fibrato + ezetimibe |

Tabla 8. Recomendación de dosis de Estatina

| | > 30 ml/ min | < 30 ml/ min. o diálisis |
|---------------|-----------------|-----------------------------|
| Atorvastatina | 10- 80 mg | 10 – 80 mg. |
| Fluvastatina | 20 -80 mg | 10 – 40 mg |
| Lovastatina | 20- 80 mg | 10 – 40 mg |
| Pravastatina | 20- 40 mg | 20 – 40 mg |
| Rosuvastatina | 10- 40 mg | 5- 10 mg |
| Simvastatina | 20 – 80 mg | 10 – 40 mg |

TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA ASOCIADOS EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

La hemostasia es el proceso que mantiene la integridad del sistema circulatorio luego que sucede un daño vascular.

Es un proceso dinámico y muy regulado que hasta ahora comenzamos a entender.

En condiciones normales, cuando se produce la injuria de la pared del vaso sanguíneo, rápidamente se inician una serie de eventos coordinados diseñados para sellar la ruptura.

Estos eventos para la formación del coágulo inician con el reclutamiento y activación de la plaquetas así como la generación de trombina y fibrina y otros múltiples mecanismos de modulación y autorregulación para prevenir de igual manera la inflamación del vaso y un mayor daño de los tejidos. Un déficit en la función plaquetaria o cualquier otro paso de la cascada de la coagulación pueden ocasionar sangrado anormal, a su vez una mala regulación en los mecanismos mencionados pueden producir fenómenos de trombosis e inflamación con el daño tisular y vascular que esto acarrea.

Los pacientes con ERC muestran un amplio rango de alteraciones en la hemostasia, generando múltiples manifestaciones clínicas que aumentan de manera considerable la morbilidad y la mortalidad en esta población de pacientes.

En los pacientes con enfermedad renal se ha documentado en varios estudios alteraciones en los niveles de concentración plasmática de fibrinógeno y la correlación de estos con marcadores sistémicos de inflamación tales como proteína C reactiva (PCR) e interleuquina 6 (IL6). Los niveles de factor tisular (FT) también se encuentran elevados, además del rol en la activación plaquetaria, se ha propuesto que este podría ser un mediador de la inflamación debido a que este en última instancia activa el receptor de activación de proteasas 1 e induce la cascada de señales intracelulares de la inflamación tales como las dependientes del factor nucleolar kappa – beta, a través de estos contribuye al desarrollo de aterosclerosis en el paciente renal.

En los pacientes renales el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) se asocia con el incremento de fibrinógeno plasmático, dímero D y de la concentración del

factor inhibidor del activador de plasminogeno 1 (PAI – 1), especialmente relacionados con evidente daño de órgano blanco (corazón y riñón).

Como otras anomalías en la hemostasia se pueden encontrar la elevación de los niveles plasmáticos del factor de von Willebrand (vWF) y trombomodulina en el contexto de la disfunción endotelial, incremento de la actividad del FXIIa, FVIIa, complejos activados de la proteína C y estos a su vez incrementan los niveles de los complejos trombina – antitrombina y reducen la actividad de la antitrombina.

En los pacientes con ERC terminal (ERC E 5) aparte de existir los factores ya ampliamente mencionados, empiezan a aparecer signos de disfunción plaquetaria tales como riesgo aumentado de sangrado cutáneo, seroso y por mucosas. Varios factores contribuyen a la disfunción plaquetaria en la ERC E5, como la alteración en las glicoproteínas plaquetarias GPIIb/IIIa, alteración en la liberación de ADP y serotonina de los gránulos plaquetarios y un metabolismo defectuoso del ácido araquidónico y prostaglandinas. Todos estos defectos generan un alteración en la agregación y adhesión de las plaquetas.

Algunas toxinas urémicas como la metilguanidina y el ácido guanidinosuccinico, pueden contribuir a la alteración en la función plaquetaria, estimulando la liberación de óxido nítrico (NO).

La anemia al parecer juega algún papel en la disfunción plaquetaria ya que su corrección mejora la disfunción, pero aun no se conoce bien el mecanismo.

Los pacientes en hemodiálisis pueden activar tPA pero se desconoce como es el mecanismo que contribuye al aumento en la tendencia al sangrado.

Las manifestaciones clínicas en los paciente renales con alteraciones en la hemostasia son el infarto agudo del miocardio, accidente cerebro vascular y enfermedad vascular periférica, pero aun no hay estudios que puedan determinar los factores antes mencionados como factores independientes de riesgo cardiovascular en la enfermedad renal.

Las manifestaciones clínicas de la disfunción plaquetaria son sangrados mucocutaneos como la epistaxis y aparición fácil de equimosis en la piel; otros trastornos como el sangrado gastrointestinal e intracaneal son parcialmente justificados por la disfunción plaquetaria.

Para el DIAGNÓSTICO de estas anomalías no hay ninguna prueba específica disponible, ya que el TP y TPT se encuentran prácticamente normales al igual que el conteo plaquetario. El conteo de factores como el TF, PAI – 1 y otros potenciales marcadores de la alteración en la hemostasia solo se realizan para estudios clínicos y no son recomendados en la práctica clínica. El tiempo de sangría que podría ser utilizado tiene grandes limitaciones técnica y variabilidad del dato, lo cual lo hace pobremente reproducible y se afecta fácilmente por factores como la temperatura y la calidad de la piel.

Se han usado pruebas más específicas como la PFA – 100, utilizada por Zupan y colaboradores, pero no se

encuentra fácilmente disponible. Obtener una valoración de la funcionalidad plaquetaria se considera un objetivo primordial para valorar el riesgo de sangrado por lo cual es objeto de múltiples investigaciones en ejecución.

Los niveles de nitrógeno ureico, creatinina y el grado de anemia, no han podido demostrar un riesgo estadísticamente significativo de riesgo de sangrado.

Los tratamientos específicos para los trastornos de la hemostasia del paciente con ERC, desafortunadamente son extrapolados de la población general, pero la mayoría de autores como JALAL y colaboradores recomiendan el uso de bloqueadores del SRAA, agentes antiplaquetarios y antilipídicos como las estatinas y los fibratos.

Los RAAS se deben iniciar de manera temprana en el paciente con ERC documentada, a la vez que estos contribuyen a la lenta progresión de la enfermedad, además de disminución en el riesgo cardiovascular y de morbilidad y mortalidad.

El uso de ASA si bien esta recomendado en el paciente con ERC, se ha asociado con mayor riesgo de sangrado en pacientes con ERC avanzada.

En el caso de las estatinas su efecto pleiotropico reduciendo sustancias como TF, PAI -1, PCR, favorecen la modulación en la tendencia protrombotica con las disminución plasmática de colesterol. Sin embargo estudios clínicos con rosuvastatina versus placebo no pudieron demostrar alguna diferencia en la sobrevida cardiovascular. Pero estudios como el SHARP en la cual se compara simvastatina versus simvastatina – ezetimiba, demostró algunas diferencias interesantes.

En cuanto al manejo de la disfunción plaquetaria se realizan medidas como la diálisis, corrección de la ane-

mia, crioprecipitados, desmopresina y estrógenos.

La eritropoyetina aparte de mejorar la producción de glóbulos rojos puede ayudar a mejorar el contacto de las plaquetas con el endotelio mejorando la agregación y adhesión.

Cuando se requiere de un rápido tratamiento en la disfunción plaquetaria, en el paciente con ERC con sangrado la desmopresina es el medicamento de elección, esta aumenta el vWF y FVIII, es de acción rápida luego de la administración pero de corta acción, esta puede ser administrada subcutánea o intravenosa en dosis única de 0.3 mcgs/kg.

El crioprecipitado que es rico en FVIII y vWF también tiene un inicio rápido pero tiene una vida media corta (4 – 12 horas), con el riesgo trasmision de virus de hepatitis C y VIH.

Los estrógenos también reducen el tiempo de sangría en los pacientes urémicos, pueden ayudar a un control más prolongado del sangrado, se usa intravenoso 0.6 mg/kg diarios por 5 días o en forma de estradiol vía transdermica 50 – 100 microgramos 2 veces por semana.

CONFLICTO DE INTERESES

Declaro que los conceptos manifestados en este escrito son producto de la revisión bibliográfica de la literatura, bajo la óptica de mi entrenamiento y experiencia como internista nefrólogo, pero ninguno son conceptos propios o demostrados por investigaciones propias. De ninguna manera representa el concepto o la opinión de la empresa en la cual laboro.

Esta revisión la realizo sin ningún ánimo de lucro, ni voy a recibir remuneración económica alguna.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

- EUGENE P. RHEE, RAVI THADHANI;** *New insights into uremia-induced alterations in metabolic pathways, Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2011, 20:593–598.*
- PRADEEP ARORA, VECIHI BATUMAN;** *Chronic Kidney Disease, Medscape reference, Sept 1, 2011.*
- LEVIN, A. STEVENS, P. E.;** *Early detection of CKD: the benefits, limitations and effects on prognosis. Nat.Rev. Nephrol.7, 446 - 457 (2011).*
- VAZIRI, NORRIS. ;** *Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. Blood purify 2011, 31:189 – 196.*
- SHERIDAN. ROSE.;** *Secondary factors and progression of chronic kidney disease. UpToDate, versión 19.2: mayo 2011.*
- OBRADOR. PEREIRA.;** *Epidemiology of chronic kidney disease. UpToDate, version 19.2: mayo 2011.*
- POST. ROSE.;** *Overview of the management of chronic Kidney Disease in adults. UpToDate, versión 19.2: mayo 2011.*
- HEMOSTASIS AND CHRONIC KIDNEY DISEASE/ JALAL ET AL/;** *Seminars in thrombosis and hemostasis / vol. 36, number 1, 2010.*
- SITUACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL EN COLOMBIA 2009.;** *resolución 4700 de 2008, cuenta de alto costo, fondo Colombiano de enfermedades de alto costo, diciembre de 2010.*
- BAIN JR, STEVENS RD, WENNER BR, ET AL.;** *Metabolomics applied to diabetes research: moving from information to knowledge. Diabetes 2009; 58:2429–2443.*
- LEWIS GD, ASNANI A, GERSZTEN RE.;** *Application of metabolomics to cardiovascular biomarker and pathway discovery. J Am Coll Cardiol 2008; 52:117–123.*
- TIMOTHY W. MEYER, AND THOMAS H. HOSTETTER.;** *Uremia, N Engl J Med 2007; 357:1316-25.*
- USRDS 2006 ANNUAL DATA REPORT;** *atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: U.S. Renal Data System, 2006.*
- BAMMENS B, EVENEPOEL P, KEULEERS H, VERBEKE K, VANRENTERGHEM Y.;** *Free serum concentrations of the protein-bound retention solute p-cresol predict mortality in hemodialysis patients. Kidney Int 2006; 69: 1081-7.*
- SORIANO CABRERA S.;** *Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. Nefrología 2004; 24 (Supl 6).*
- VANHOLDER R, DE SMET R, GLORIEUX G, ET AL.;** *Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. Kidney Int 2003; 63:1934-43.*
- K/DOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR CHRONIC KIDNEY DISEASE;** *evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 39 (suppl 1) 1: S1-266. 2002.*
- CORESH J, ASTOR BC, GREENE T, EKNOYAN G, LEVEY AS.;** *Prevalence of chronic disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition examination Survey. Am J Kidney Dis 2003; 41. p. 1-12.*
- VILLANUEVA B I.;** *Hiperlipidemia en la enfermedad renal. En: Restrepo CA (Ed.). Nefrología Básica. Ira edición. La Patria Editorial. Manizales, Colombia. 2007; p:122-127.*