

Epidemiología

Si bien en la Argentina carecemos de información certera, se estima que existen más de 24.300 pacientes en diálisis con una prevalencia que supera los 600 pmp, y muestra un crecimiento sostenido de esta población, en los últimos 10 años, que oscila entre el 6 y el 8% anual⁽²³⁾.

En 2005 ingresaron 5416 pacientes a diálisis crónica (DC) representando una tasa de 140.34 pacientes por millón de habitantes/año (ppm). En 2006 ingresaron 5493 pacientes representando una tasa de Incidencia de 140.95 pacientes ppm; de tal manera que la Tasa bruta de Ingresos a DC de Argentina tuvo un incremento de 0.44% entre 2005 y 2006.

En el mundo esta tasa es muy variable presentando años de ascensos y otros de reducción, con tendencia hacia un crecimiento lento. En general, Argentina presenta tasas de Incidencia a DC semejante a sus vecinos Uruguay y Chile. Respecto al resto del mundo las tasas de Argentina son superiores a las de España, Australia, Nueva Zelanda, Rusia y Países Nórdicos y bastante inferiores a las de Taiwán, Japón y Estados Unidos de Norteamérica en el mismo período, entre otros⁽²⁴⁾.

La alta prevalencia mundial de esta patología, inclusive en países industrializados, nos muestra el poco conocimiento que se ha tenido de la patogenia y el escaso éxito de medidas preventivas.

Definición

La expresión "enfermedad renal crónica" (ERC) se refiere a todo el espectro de enfermedad renal que ocurre luego del inicio del daño renal. Se define a la ERC como la presencia de un daño renal estructural con VFG normal o levemente reducida (VFG 60-90 mL/min), independientemente de la etiología subyacente (Tabla 1).

La evidencia del daño estructural potencialmente progresivo puede derivar de un estudio histológico o imagenológico, o de las alteraciones persistentes del examen de orina por un plazo superior a tres meses, particularmente la presencia de albuminuria.

De acuerdo al KDIGO, una VFG inferior a 60 mL/min corresponde a una ERC, sin requerir evidencia adicional de daño renal estructural. Este punto de corte fue seleccionado debido a que representa el 50% o más de reducción de la función renal normal de un adulto joven, además de la evidencia que demuestra que la morbimortalidad aumenta a medida que la VFG disminuye bajo 60 mL/min.

Los pacientes con VFG entre 60 y 89, sin daño estructural, no están definidos como portadores de ERC.

Definición de enfermedad renal crónica:

1. Daño renal por ≥ 3 meses, definido por anomalías estructurales o funcionales del riñón, con o sin disminución de la VFG, manifestado por:
 - Anormalidades anatómicas o histopatológicas,
 - Marcadores de daño renal, incluyendo anomalías sanguíneas o urinarias
 - Anormalidades en exámenes imagenológicos.
2. VFG < 60 mL/min/1,73 m² por ≥ 3 meses, con o sin daño renal.

Fuente: National Kidney Foundation KD: Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (suppl 1): S1-S266.

La severidad del síndrome resultante está representada en un esquema de etapificación que se extiende desde el daño renal con función conservada (fase 1) hasta el nivel de insuficiencia renal que requiere tratamiento de sustitución renal (fase 5) (tabla 2).

Tabla 2. Fases y prevalencia de la enfermedad renal crónica (edad >20 años)

Fase	Descripción	VFG (mL/min/1,73 m ²)	%
1	Daño renal con VFG normal o ↑	≥ 90	3,3
2	Daño renal con ↓ leve de la VFG	60-89	3,0
3	↓ moderada de la VFG	30-59	4,3
4	↓ severa de la VFG	15-29	0,2
5	Insuficiencia renal	< 15 o diálisis	0,1

Tomado de National Kidney Foundation KD: Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (suppl 1): S1-S266.



Causas

Las etiologías más frecuentes de ERC que progresan a diálisis en Argentina se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Etiologías de IRCT en población incidente al ingreso a DC y prevalente en DC, 2006.

ETIOLOGIAS	Ingresos 2006 n: 5493 (%)	Prevalentes 2006 n: 6769 (%)
Nefropatía diabética.	33.8	23.7
Nefroangioesclerosis hipertensiva	21.0	19.3
Desconocida	18.1	20.6
Glomerulonefritis	7.4	12.5
Nefropatía obstructiva	5.8	5.5
Poliquistosis renal	5.0	6.9
Otras	4.5	5.8
Nefropatía lúpica	1.6	2.0
Nefritis T. intestinal	1.3	2.5
Mieloma Múltiple	0.7	0.2
Sme. Urémico Hemolítico.	0.4	0.7
Amiloidosis	0.4	0.2
Nefropatía familiar	0.1	0.1

Fuente: Registro Argentino de Diálisis Crónica, Informe 2008 (SAN-INCUCAI)

La principal causa de muerte de los pacientes en la etapa prediálisis y diálisis es la enfermedad cardiovascular (ECV). Los factores de riesgo de progresión de la enfermedad renal son los mismos que los de la ECV (tabla 3)

Tabla 3. Factores de riesgo cardiovascular en ERC.

TRADICIONALES	
Sexo masculino	Hipertrofia Ventricular Izquierda
Edad avanzada	Tabaquismo
Diabetes	Sedentarismo
Hipertensión arterial	Enfermedad coronaria previa
Dislipidemia	Obesidad
Proteinuria	Obesidad central
NO TRADICIONALES	
Anemia	Producto Ca * P aumentado
Bicompatibilidad	Hiperfosfatemia
Desnutrición	Uso de quelantes con Calcio
Estrés oxidativo	Disfunción endotelial
Hiperhomocisteinemia	Inflamación crónica

Fuente: Cusumano AM, Inserra F. Enfermedad renal crónica: Necesidad de implementar programas para su detección precoz y prevención de su progresión. Revista de nefrología, diálisis y trasplante 2007; Vol 27 (nº3): 113-118

Fisiopatología

Las nefropatías crónicas que evolucionan a IRC terminal, tienen dos características dominantes:

- La respuesta a la injuria por distintos mecanismo patógenos sobre el glomérulo, los túbulos y el tejido intersticial suele converger en

un denominador histológico común: esclerosis difusa parenquimatosa,

- El riñón dañado tiene propensión hacia el autodeterioro con progresión de la enfermedad una vez que la injuria ha cesado.

El daño glomerular primario puede producirse por depósito de sustancias biológicamente activas (toxinas, proteínas amiloides, inmunoglobulinas, etc.), acumulación de matriz mesangial, coagulación intracapilar, fenómenos inflamatorios, etc. Asimismo, la injuria puede iniciarse o ser facilitada por factores mecánicos como la hiperperfusión glomerular y la hipertensión del capilar glomerular o por las anormalidades metabólicas asociadas a la diabetes y la hiperlipemia, generando un filtrado glomerular excesivo y deletéreo a causa principalmente del pasaje de macromoléculas (proteinuria) a través de la membrana basal glomerular.

En el glomérulo remanente se produce vasodilatación a predominio de la arteriola aferente originando hiperflujo y un incremento de la presión capilar media (hipertensión glomerular), secundario a la falla de la autorregulación del flujo sanguíneo intrarrenal, exponiendo así a los capilares a la hipertensión arterial sistémica y a un mayor flujo de macromoléculas (nuevamente, proteinuria) y cristaloideas que, a posteriori, estimularán la síntesis de matriz mesangial y la proliferación de sus células.

El sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona interviene cuando se genera vasodilatación, intentando corregir la pérdida de autorregulación; la angiotensina II produce vasoconstricción mayor de la arteriola eferente al mismo tiempo que contrae el mesangio, aumentando la presión intraglomerular y estimulando la proliferación mesangial, lo que genera una "sobrecompensación" que al principio puede ser beneficiosa para mantener adecuadamente la perfusión glomerular, pero luego genera mayor deterioro y pérdida de proteínas a través de la membrana basal glomerular, involucrándose en la patogénesis de la injuria glomerular.

Por otro lado, la generación de angiotensina II produce liberación intrarrenal de Factor de Crecimiento Transformador Beta tipo1 (TGF B1), un potente inhibidor de la acción de las metaloproteasas (especialmente la colagenasa), permitiendo el depósito de proteínas del colágeno y formando así fibrosis intersticial, peri e intraglomerular.

Existen otros factores que promueven la aparición y progresión de la esclerosis de los glomérulos, como:

Hipertensión arterial sistémica: la transmisión directa de la presión sobre la pared capilar



glomerular interviene en el desarrollo del daño glomerular, condicionando la aparición de hiperperusión e incremento del filtrado glomerular. La pérdida de la función renal esta directamente relacionado a los valores tensionales.

Sobrecarga proteica en la dieta: se observó que era deletéreo a nivel renal, generando hiperflujo e hipertrofia a nivel de la nefrona, progresando a la esclerosis glomerular, lesión túbulo-intersticial, proteinuria y ERC. La restricción proteica contribuye a enlentecer la progresión de la enfermedad renal, no sólo por disminuir la intensidad de la hipertrofia e hiperperusión renal sino también por disminuir los niveles séricos de lípidos, la activación inmunocelular y suprimir la proliferación celular.

Hiperlipidemia: las LDL y VLDL podrían estimular la proliferación mesangial y neutralizar la carga eléctrica de la membrana basal glomerular facilitando la aparición de proteinuria

Obstrucción urinaria: el incremento de la presión hidrostática en el sector excretor se trasmite a las estructuras renales originando una alteración, más temprana en la medula renal. La dilatación progresiva de los cálices y papilas renales disminuyen el espesor del parénquima, afectando el aporte sanguíneo por la compresión de los vasos rectos originando la caída del flujo plasmático renal y de la presión de perfusión. Además la obstrucción urinaria suele acompañarse de un componente infeccioso

Tabaquismo: es un factor de riesgo independiente en la progresión de la ERC. Actúa sobre la generación de hipertensión arterial, intervención en el metabolismo de los lípidos, daño vascular (glomerular) directo y estimulación de tejido de reparación (fibrosis).

Diagnóstico

El diagnóstico de ERC se basa en los antecedentes de haber presentado un síndrome nefrótico o nefrítico, nocturia, signos o síntomas de osteodistrofia, anemia severa en ausencia de hemorragia y, en general, la presencia de riñones pequeños bilaterales con aumento de la ecogenicidad por ecografía.

La creatinina plasmática es la forma más económica de detectar a los pacientes con ERC; se considera que para el biotipo occidental, una mujer adulta con creatininemia $\geq 1,5$ mg/dL, y un hombre adulto con ≥ 2 mg/dL, pueden presentar enfermedad renal.

Una vez detectado al paciente con probable afección renal, otras mediciones deben efectuarse para objetivar adecuadamente la función renal. Para ello existen fórmulas para calcular la depuración de creatinina o el filtrado glomerular, tanto para valores plasmáticos como en la orina, considerando medidas antropométricas que tienen diferentes grados de complejidad en el cálculo y mayor o menor especificidad y sensibilidad cuando se las compara con el gold-estándar (depuración de inulina).

En la tabla 4 se observan tres ecuaciones actualmente utilizadas para calcular el clearance de creatinina (las dos primeras) y la tasa de filtración glomerular (MDRD ecuación 7).

También es importante la medición de microalbuminuria y/o proteinuria de 24 hs (para evaluar daño endotelial –glomerular- establecido), función tubular y endócrina.

Tabla 4. Fórmulas para estimar filtrado glomerular.

Fórmula de Cockcroft–Gault :

$$CI Cr = ((140 - \text{Edad}) \times \text{Peso}) : (\text{Pcr} \times 72)) \times (0.85, \text{ si es mujer})$$

Depuración de creatinina medida:

$$CI Cr = (\text{Ocr} \times (\text{VO} : 1440)) : \text{Pcr}$$

MDRD Ecuación 7:

$$TFG = 170 \times [\text{Pcr}]^{-0.999} \times [\text{Edad}]^{-0.176} \times [0.762, \text{ si es mujer}] \times [1.180, \text{ si es de raza negra}] \times [\text{P urea}]^{-0.170} \times [\text{Alb}]^{+0.318}$$

Alb = albúmina sérica (g/dL); CI Cr = depuración de creatinina (mL/min per 1.73 m²); TFG = tasa de filtrado glomerular (mL/min per 1.73 m²); Pcr = creatinina plasmática (mg/dL); Ocr = creatinina urinaria de 24 hs (mg/dL); VO: volumen urinari de 24 hs.; P urea= urea plasmática (mg/dL).

La reagudización de una ERC es frecuente y no siempre diagnosticada, por lo cual se debe buscar causas reversibles ante un diagnóstico de falla renal crónica o cuando un paciente con ERC empeora su función renal rápidamente.

Factores de reagudización de ERC

Falla Pre-renal

Depleción de volumen
Falla cardíaca
AINES, IECA
Disminución del volumen plasmático efectivo (cirrosis, sme. nefrótico)

Falla renal intrínseca

Hipertensión arterial severa
Infecciones
Drogas nefrotóxicas
Agentes de contraste (NTA)
En mieloma, hipercalcemia, hiperuricemia.
Nefropatía isquémica

Falla Post-renal

Uropatía obstructiva



Trombosis de las venas renales
Ateroembolia (difícilmente reversible)

Evolución clínica de la ERC

A lo largo del tiempo, y de acuerdo al deterioro del filtrado glomerular, se encontrará una mayor incidencia de síntomas, signos y complicaciones clínicas y de laboratorio. Se considera que aquellos pacientes con estadio 2 usualmente presentarán hipertensión arterial y tendrán anomalías en el laboratorio de disfunción en otros sistemas, pero *sin síntomas*. Los pacientes que cursan una etapa 3 (VFG entre 30 a 59 mL/min/1.73) presentarán mayor deterioro con aparición de escasos síntomas, siendo los pacientes en etapa 5 los que presenten la mayor signosintomatología, denominada “síndrome urémico” (tabla 5).

Durante las fases iniciales no existen *manifestaciones clínicas* de disfunción renal. Su diagnóstico puede ser casual por un análisis de orina, que evidencia densidad reiteradamente baja

o que no supera los 1.016 -1.018 con restricción acuosa, con o sin proteinuria y variable celularidad según la causa de la falla renal.

Hay una buena correlación anatomofuncional en esta fase:

a) si la lesión asienta en el glomérulo se observa una disminución del filtrado glomerular y tanto el flujo plasmático efectivo renal como la función de secreción tubular están conservados (la densidad máxima urinaria puede estar descendida por que la capacidad de concentración está disminuida con relación a un aumento de la eliminación de los solutos por las nefronas sanas) y

b) si la lesión primaria es a nivel túbulo-intersticial, la manifestación inicial puede ser la incapacidad de concentrar la orina, debiéndose a la alteración de la respuesta de la nefrona distal a la hormona antidiurética y/o a la disminución de la hiperosmolaridad medular.

Tabla 5. Asociación de etapas de ERC con complicaciones

Fase	Descripción	VFG (mL/min/1,73 m ²)	HTA o anomalías de laboratorio	Síntomas
1	Daño renal con VFG normal o ↑	≥90	--- ^a	--- ^a
2	Daño renal con ↓ leve de la VFG	60-89	+ -	---
3	↓ moderada de la VFG	30-59	+	+ -
4	↓ severa de la VFG	15-29	++	+
5	Insuficiencia renal	<15 o diálisis	+++	++

^a Las manifestaciones de daño renal pueden ocurrir durante esta etapa, aún si la VFG no está alterada (ej. sme. nefrótico, sme. nefrítico, sme. tubular); VFG, velocidad de filtrado glomerular; HTA, hipertensión arterial. Símbolos: --- ninguno; + - posible; + leve; ++ moderado; +++ severo

A continuación se realizará una descripción breve de la etapa terminal de la ERC, el “Síndrome urémico”:

Es un síndrome constituido por las alteraciones humorales que aparecen en el período descompensado de la ERC a la cual se le suma las perturbaciones de casi todos los aparatos y sistemas consecutivos a dichas alteraciones. La VFG es < a 15 mL/min/1.73m² y los trastornos se detallan a continuación:

-Alteraciones cardiovasculares: Presenta HTA secundaria a la alteración hidrosalina o al aumento de resistencias vasculares periféricas por SRAA, originando cardiopatía hipertensiva con hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca congestiva que puede llevar a edema agudo de pulmón. Pericarditis urémica que cursa con dolor, precordial, frote, a veces fiebre, con derrame pericárdico de tipo hemorrágico, pudiendo producir taponamiento.

-Alteraciones pulmonares: puede presentarse un pulmón urémico (infiltrados en campos medios bilateral = edema pulmonar no hipertensivo multifactorial por sobrecarga de volumen, ICC, hipoproteinemia) secundario a un aumento de la permeabilidad capilar generada por la reacción inflamatoria que genera el depósito de sustancia nitrogenadas de desecho. Mayor incidencia de infecciones debido a alteraciones inmunitarias.

-Alteraciones neurológicas: Al comienzo pueden presentar trastornos de conducta, insomnio o hipersomnia, alteraciones de la ideación, falla en el cálculo. A medida que la enfermedad progresa presenta irritabilidad neuromuscular: asterixis, mioclonías, fasciculaciones y temblores. En los estadios finales puede presentar abulia, letargo, estupor y coma, pudiendo incluso sobrevenir convulsiones. La neuropatía periférica puede manifestarse como síndrome de las piernas



inquieta o parestesias en miembros inferiores y superiores.

-Alteraciones gastrointestinales: Presenta anorexia intermitente (a veces selectiva a la carne), náuseas matutinas que desaparecen después del vómito y mejor con la restricción proteica, aliento urémico, gastroenteritis ulcerativa urémica que puede presentar náuseas, vómitos, diarrea y hemorragia gastrointestinal.

-Alteraciones dermatológicas: Palidez mucocutánea secundaria a anemia y al depósito de urocromos en la piel, hematomas por trastornos hemorrágicos (disfunción plaquetaria, trastornos de la coagulación), prurito por aumento del producto calcio-fósforo que ocasiona micrometástasis de fosfato cálcico en la piel, incremento en suero de las moléculas tóxicas e incremento de PTH; la escarcha urémica rara vez se observa.

-Alteraciones metabólicas: La concentración de albúmina, transferrina y aminoácidos se encuentra disminuida secundaria a la hiporexia, restricción proteica y pérdida de albúmina en orina. Hay disminución del metabolismo de la insulina por lo que disminuye su requerimiento, dislipemia, con aumento de las LDL, e hipertrigliceridemia por disminución de la lipoproteinlipasa.

-Alteraciones hematológicas: Se describe clásicamente anemia normocítica normocrómica secundaria a: déficit en la producción de eritropoyetina y aumento de la destrucción periférica de eritrocitos. Además puede tener un componente ferropénico y/o megaloblástico debido a pérdidas sobreagregadas (gastrointestinales, hematomas) y déficit en la ingesta de hierro y folatos por hiporexia. A nivel inmunológico existe disfunción leucocitaria y depresión de la respuesta inmune por linfopenia, reducción de la producción de anticuerpos y reacción atenuada frente a antígenos intradérmicos y anomalías plaquetarias debido a una alteración en la agregación plaquetaria.

-Alteraciones endocrinas: El hombre puede presentar disfunción gonadal, con pérdida de la libido, disminución del tamaño testicular, espermatogénesis alterada; en las mujeres puede presentarse con amenorrea o menorragia e infertilidad, explicada, en parte, por secreción aumentada de prolactina. Hay una disminución de la T₄ total con T₄ libre normal por alteración de las proteínas fijadoras, aunque los pacientes, en general, clínicamente son eutiroideos; además hay un aumento de la hormona de crecimiento.

La alteración más importante es el hiperparatiroidismo secundario. Cuando el filtrado glomerular es menor a 50mL/min, disminuye la excreción renal de fósforo y aumenta la fosfatemia, decrece la hidroxilación renal de la vitamina D (1-25 ó 24-25 dihidroxocolecalciferol), reduciéndose la calcemia. Estos tres componentes estimulan la liberación de PTH llevando a la desmineralización del hueso, que se agrava con la acidosis, pues

ésta tiende a ser compensada mediante el carbonato óseo (importante sistema buffer lento). Las alteraciones óseas típicas de la osteodistrofia renal son:

Osteítis fibroquística: debido a la resorción subperióstica de los huesos tubulares (falanges, extremo distal de la clavícula), se ven zonas traslúcidas semejantes a tumores quísticos;

Osteoporosis;

Osteosclerosis: hay un aumento de la densidad ósea, afectando principalmente a vértebras y observándose bandas horizontales que alternan con zonas osteoporóticas;

Osteomalacia: reducción del recambio óseo, reducción del número de osteoblastos y osteoclastos e incremento del volumen y espesor del osteoide que se manifiesta con dolores óseos acompañados de fracturas, sobre todo en los huesos planos;

Calcificaciones metastásicas: de tejidos blandos en piel, TCS, córnea, conjuntivas, periarticular, etc.

Las manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo son dolor, fracturas, debilidad de músculos proximales, prurito y anemia por fibrosis de la médula ósea.

Tratamiento

En la evolución de la ERC, se deben plantear tres objetivos terapéuticos:

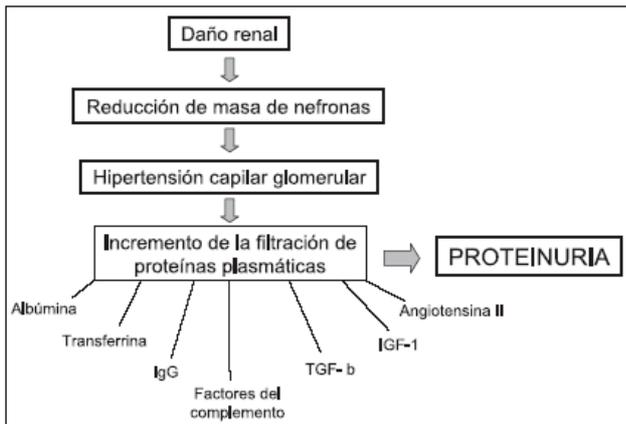
1) Eliminar la injuria primaria (o enfermedad de base) que generó la ERC

La primera medida está destinada al tratamiento de la enfermedad de base (Ej. en pielonefritis recurrentes, antibióticos y si es el caso corrección urológica; en las glomerulopatías adecuada inmunosupresión y en caso de nefropatía isquémica, reperfusión del/los órgano/s afectados; etc.).

2) Evitar la progresión de la ERC

La segunda medida es común a todas las causas de nefropatías crónicas, y está destinada a hacer remitir o regresar la evolución de la ERC. Aquí ingresa el concepto de renoprotección, que es una estrategia terapéutica que intenta revertir o frenar la historia natural de la ERC a través de la acción sobre los mecanismos que producen el deterioro de la función renal (Figura 2 y 3).

Figura 2



La **hipertensión arterial** es un factor agravante que debe ser tratado en forma intensiva. Si el paciente tiene una proteinuria mayor a 1gr/24hs, la TA debe reducirse a una TAM menor de 95 mmHg (125 / 75), mientras que en el resto de los pacientes se recomienda alcanzar una TAM de 102 mmHg (130/85). Los fármacos de elección son los IECA y los ARA II, asociándose frecuentemente a diuréticos de asa, mientras que las tiazidas no suelen presentar una eficacia prolongada salvo que se los asocia con los diuréticos de asa. Estudios en desarrollo sugieren que el tratamiento combinado con IECAs y ARAs II estaría indicado cuando con monoterapia y un óptimo control de la hipertensión, el paciente persiste con proteinuria mayor de 1 gramo/día.

Los IECA y ARA II, además, tienen una acción directa sobre la hipertensión glomerular,

aumentando la relajación de la arteriola eferente y disminuyendo el mecanismo que lleva a la hiperfiltración glomerular. Se discute actualmente cuál es el valor de filtrado glomerular por debajo del cual los IECA dejan de ser beneficiosos para la evolución de la nefropatía crónica. No hay un punto de corte, pero en general se considera que no debe administrarse este fármaco a pacientes con menos de 25-30 mL/min/1.73 m² de filtrado glomerular. Asimismo, hay controversia de cuánto es la caída de filtrado que se puede considerar renoprotectora en un paciente al cual se le ha administrado IECA o ARA II. En la actualidad, se considera que hasta un 25% de caída de filtrado es saludable para el riñón; cifras superiores obligarán a suspender el fármaco, por que existe la posibilidad de reagudizar la ERC por fenómenos prerrenales generados por estas drogas sobre la hemodinamia renal.

Los bloqueantes cálcicos no-dihidropiridínicos (efecto sobre la proteinuria y la TA) son de segunda línea durante la ERC grado I y II, teniendo efecto sinérgico con los IECA y los diuréticos de asa; cuando se aproxima a etapas preterminales, se sugiere utilizarlos en la primera línea, ya que están contraindicados los IECA. Otras drogas útiles son alfa-metil-dopa y alfa y beta-bloqueantes y las estatinas pueden actuar disminuyendo la proteinuria, por otros mecanismos diferentes a la inhibición del sistema renina-angiotensina. Según la respuesta al tratamiento, tendremos que la evolución de la enfermedad tuvo una remisión, regresión o persistió en progresión (v. tabla 6).

Tabla 6. Definiciones de progresión, remisión y regresión de nefropatías crónicas proteinúricas.			
Variable	Progresión	Remisión	Regresión
Proteinuria	≥ 1 g/24h	<1 g/24h	<0.3 g/24h
Filtrado glomerular	Disminución (*)	Estable	Aumento
Cambios histológicos	Empeoramiento	Estable	Mejoría

(*) Mayor que la declinación asociada con la edad (1 mL/min/1.73 m² por mes)

Es importante realizar una correcta dieta, **con restricción proteica**, cuyo principio básico será su alto contenido calórico y el poseer la cantidad indispensable de proteínas de elevado valor biológico como para impedir un balance nitrogenado negativo que puede llevar a la depleción proteica y a la autofagia. Siempre el ingreso calórico debe estar entre los 35 a 50 kcal/kg/día, alcanzada mediante los hidratos de carbono y las grasas y el aporte proteico debe ser de 0.7-0.8 gr/kg/día. Si la proteinuria es > 3 gr/24hs, debe sumársele a las proteínas totales de la dieta; otras de las ventajas de la restricción proteica es la disminución de la ingesta de potasio, fósforo y la producción de hidrogeniones.

El tratamiento de la **dislipemia** de la ERC en estadios tempranos (1 a 3) es un objetivo primario. Entre las lipoproteínas, las que contienen apoB son las más nefrotóxicas y estudios experimentales

sugieren que las lipoproteínas circulantes juegan un papel directo en la patogénesis de la glomeruloesclerosis y los cambios túbulo-intersticiales. Estudios prospectivos realizados en pacientes no diabéticos con ERC demostraron que el aumento de LDL y apoB se correlaciona con mayor progresión de nefropatía y se considera como objetivo una LDL < 100 mg/dl ó 2.6 mmol/L, o LDL+VLDL < 3.4 mmol/L. Las drogas de elección son las estatinas que además disminuyen la proteinuria y preservan el filtrado glomerular. Monitorear perfil lipídico cada 6 a 12 meses para ajustar tratamiento.

El valor del control de la **glucemia** en la prevención de la microalbuminuria ya ha sido establecido. El riesgo de nefropatía es bajo cuando se mantiene a la HbA_{1c} en concentraciones inferiores a 7%. Si el adecuado control glucémico puede evitar la progresión en albuminurias existentes no es claro,



sin embargo, el control glucémico intensivo es recomendado por la mayoría de los autores debido a que limita las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes.

Se recomienda metformina vo como tratamiento de primera línea para pacientes con DM 2 con o sin sobrepeso con ERC en fases 1 y 2 con función renal estable durante al menos 3 meses (grado A). Dicha terapia debe discontinuarse si se presentan cambios agudos en la función renal o durante interurrencias que pudieran precipitar dichos cambios (trastornos gastrointestinales, obstrucción intestinal o deshidratación, fallo hepático, sepsis) o causar hipoxia (insuficiencia cardíaca o respiratoria) por el riesgo aumentado de acidosis láctica. Se debe tener especial precaución en pacientes con terapia concomitante con IECA, ARA II, AINE o diuréticos otras la administración de contraste ev por el mayor riesgo de falla renal.

Cambios en el estilo de vida: Con el **tabaquismo**, el riesgo de progresión a ERC terminal se duplica en diabéticos y no diabéticos (nefropatía por IgA, poliquistosis). Los diabéticos que fuman tienen un riesgo aumentado de desarrollar microalbuminuria. Desafortunadamente, el beneficio de cesar el consumo de cigarrillos, quizás la más importante de las medidas tomadas para proteger el riñón de la progresión de la enfermedad, no es adecuadamente apreciada por los pacientes y los médicos.

La **obesidad** se relaciona en forma directa con dislipemia, mayor incidencia de diabetes, hipertensión arterial e hiperperfusión con hiperfiltración glomerular debido a una mayor demanda metabólica ejercida sobre el parénquima renal. Como hemos observado, todo estos son factores que inciden sobre la supervivencia renal; en consecuencia una adecuada nutrición, ayudará a retrasar el curso de la ERC. Por lo tanto se recomienda un BMI 18.5-24.9 kg/m² o perímetro de cintura <102 cm en hombres y <88 cm en mujeres.

El **consumo de alcohol** debe reducirse a menos de 14 medidas standard semanales para hombres y 9 medidas standard para mujeres, también con el fin de mejorar las cifras tensionales.

Realizar **ejercicio** aeróbico de moderada intensidad (caminata, ciclismo o natación) 30-60 minutos, 4 a 7 veces por semana.

A modo de resumen en la tabla 7 se observan los objetivos buscados para la nefroprotección.

Tabla 7. Objetivos de tratamiento en la nefroprotección	
Variables	Objetivos
Presión arterial (mmHg)	<125/75 (*)
Proteinuria de 24 h (g)	< 0.3
LDL colesterol (mmol/L)	< 2.6
LDL + VLDL colesterol (mmol/L)	< 3.4
Porcentaje HbA1c (**)	<7%
No fumar, BMI, restricción	

de ingesta de alcohol, ejercicio.	
(*) A la mañana, pre tratamiento. (**) En diabéticos.	

3) Tratar las complicaciones derivadas de la progresión de ERC

El balance hídrico: es importante que el paciente ingiera una cantidad importante de agua como para evitar la deshidratación y mantener una diuresis diaria elevada mayor a 2.500ml/día, que se regulará de acuerdo a la ingesta. En un sujeto sano, se calcula que un volumen urinario de **1 mL/Kg/hr** es un índice indirecto de adecuada perfusión renal. En condiciones de estabilidad se recomienda que los pacientes ingieran una cantidad de líquidos equivalentes al volumen de orina emitido más 500 cc, con lo que se consigue un balance de agua adecuado.

El balance salino: Si el paciente no presenta HTA o edemas debe ingerir una dieta normosódica. Si por el contrario, se comprueba hipotensión ortostática, este se aumentará, y en caso que presente hipertensión o edemas, este se limitará de 2 a 4 gr/día y se agregará diuréticos (preferentemente de asa).

Potasio: mientras la diuresis sea elevada, raramente se produce retención de potasio. Incluso en estadios avanzados la kalemia no suele superar 6.5mEq/L y generalmente no presenta síntomas ni cambios ECG. El mayor riesgo sucede cuando se suministra una carga de potasio abruptamente (ya sea por la dieta o por iatrogenia), ya que el riñón con ERC no está capacitado para el manejo de los cambios plasmáticos bruscos de este electrolito. Se aconsejan dietas con 60 a 90 mEq/día de potasio. Se debe restringir el potasio en situaciones de hipoaldosteronismo hiporreninémico ó bajo tratamiento con IECA.

El fósforo y el calcio: La hiperfosfatemia contribuye a la progresión de la ERC por lo que la cantidad de fósforo de la dieta debe reducirse a 800-1000mg/día, cuando el filtrado glomerular es menor a 50ml/min. Si el filtrado se reduce más, está indicado el tratamiento con productos quelantes del fósforo como el carbonato de calcio 1-2gr/día *con las comidas*. Cuando se requieren dosis elevadas para poder controlar los niveles de fósforo, es decir dosis que pueden producir un ingreso elevado de calcio aumentando el riesgo de calcificaciones metastásicas, sólo debe emplearse con valores de fosfatemia inferiores a 7mg/dL, para que el producto Ca x P se mantenga por debajo de 65. El hidróxido de aluminio se trata de evitar por el riesgo de su acumulación en los huesos y el cerebro, pero puede usarse por períodos cortos en casos de severa hiperfosfatemia ya que es un potente quelante del fósforo.



A continuación se detalla una dieta básica para pacientes ERC moderada a severa: **35 kcal/kg/d**

Proteínas: 0.6 a 0.8 o 1 gr prot/kg/día de alto valor biológico ó 0.3 gr/kg/día suplementados con cetanoálogos y/o amino-ácidos esenciales.

Lípidos: 30-40% del aporte calórico. Si hay hipercolesterolemia, reducirlo a 30%, con más de poli-insaturados, y mayor proporción de hidratos de carbono para mantener el total energético.

Hidratos de carbono: 50-60% del total calórico, predominantemente polisacáridos. Limitar el consumo de mono y disacáridos si hay hipertrigliceridemia.

Fibras totales: aumentar la ingesta a 25-30 gr/día.

Sodio: individualizado

Potasio: sin restricción, excepto en presencia de hipoaldosteronismo hiporreninémico o IECA

Calcio: 1200 a 1600 mg/día

Fósforo: 700-800 mg/día

Vitaminas: Suplementar con ácido fólico, complejo vitamínico B.

La acidosis: debe evitarse ya que contribuye a la osteodistrofia renal y a la hiperkalemia. Cuando el HCO_3^- es menor a 15mEq/L se pueden dar dosis bajas de bicarbonato de Na^+ (300-600mg, 3 veces al día) teniendo precaución en los pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial y edemas. La acidosis de difícil corrección tiene indicación de diálisis.

La osteodistrofia renal: se debe intentar mantener los niveles de calcio y fósforo dentro de parámetros normales y suprimir la PTH. En los casos de hipocalcemia, además de administrar carbonato de calcio *fuera de las comidas* (acción de aporte) para aumentar su absorción, se requiere de la administración de calcitriol (0.25- 1ug /día VO) que se ajusta con el objeto de mantener el calcio sérico entre 10-11mg/dL. Este debe medirse en forma semanal, y la dosis ajustarse cada 2 a 4 semanas. El efecto indeseable es la hipercalcemia, sustituyéndose en estos casos por la forma EV (1-2.5 ug/ 3 veces por semanal) ya que suprime la PTH de una manera más eficaz y con menor aumento de calcemia. En casos de hiperparatiroidismo grave con *hipercalcemia severa resistente, prurito que no responde a la diálisis, calcificaciones extraóseas progresivas, calcifilaxia* (necrosis isquémica de la piel o de los tejidos blandos asociados a calcificaciones vasculares) la paratiroidectomía puede ser una opción válida. El objetivo buscado con el tratamiento: PTHi:< 300 pg/mL, calcemia: 10-11 mg/dL, fosfatemia: < 5.5 mg/dL, producto $\text{P} \times \text{Ca}^{++}$ < 65.

La anemia: La anemia del paciente renal crónico es un factor de riesgo independiente de mortalidad temprana y de progresión ERC. El objetivo de tratamiento es mantener el hematocrito $\geq 35\%$, en cualquier etapa de la ERC. Como se explicó anteriormente es de origen multifactorial, y el tratamiento debe ajustarse según el déficit predominante; en la mayoría de los casos, se debe administrar complejo vitamínico B, ácido fólico y

hierro para alcanzar niveles de ferritina de 100ng/ml y saturación de transferrina $>20\%$. La administración de eritropoyetina se comenzará una vez corregido el déficit anterior si $\text{Hb} < 10 \text{ mg/dl}$ con el objetivo de elevarla a 11-12mg/dl. Hay diferentes esquemas, pero una opción válida es comenzar con dosis entre 80 y 120 U/Kg/sem en administración SC, e ir evaluando periódicamente (cada 15 días) el aumento del hematocrito. También existen pacientes, que a pesar de un adecuado manejo, no mejoran los niveles de hematocrito, lo que puede ser producido porque el paciente tiene otra causa menos frecuente de anemia (hipotiroidismo, toxicidad aluminica, etc.) o por resistencia a la eritropoyetina (por anticuerpos anti-EPO, déficit de hierro por sangrado no aparente, etc.). Todas estas eventualidades son de resorte del especialista.

Inicio de terapia de reemplazo renal

A pesar que los objetivos terapéuticos apuntan al retraso en la progresión de ERC y sus complicaciones, una proporción de los pacientes ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/m}^2$) requerirá terapias de reemplazo y, por lo tanto, educación y acompañamiento para optimizar la preparación para las mismas.

El transplante renal de donante vivo debería ser la primera opción y de donante cadavérico, es una opción significativamente mejor que la diálisis.

Para los pacientes en plan de hemodiálisis, debe considerarse la necesidad de realización del acceso vascular en la etapa de preparación (flebografía y evitar venopunturas, infecciones y mediciones de TA en el brazo no dominante para proteger la vasculatura para el acceso).

Como alternativas a la hemodiálisis trisemanal pueden plantearse la diálisis nocturna o diálisis peritoneal.

Debe considerarse también la posibilidad de negativa del paciente a terapias de reemplazo y el tratamiento conservador correspondiente con un equipo multidisciplinario (nefrólogos, nutricionistas, enfermeros, psicólogos, trabajadores sociales, profesionales de cuidados paliativos y acompañantes espirituales) con el fin de incluir los planos vitales físico, psicológico y espiritual del paciente con ERCT y su familia.

Conclusión

A mediados de los '80s, el Dr. Barry Brenner cambió completamente la perspectiva dándole un rol a la hipertensión capilar glomerular en la fisiopatogenia de la ERC. Treinta años después, a la luz de nuevos descubrimientos en la patogenia, y drogas que actúan sobre la misma, podemos intentar cambiar la historia natural de la ERC, con una terapéutica en conjunto hacia la **nefroprotección**. El control de la presión arterial y la glucemia junto con la restricción proteica son las medidas más eficaces para frenar la progresión de la IRC. El



tratamiento de la anemia generalmente requiere tratamiento con eritropoyetina en las fases más avanzadas de la IRC y en los pacientes en diálisis. Su corrección puede retrasar la entrada a diálisis. Se deben evitar aquellos procesos intercurrentes que, al actuar sobre el riñón, deterioran la función renal.

La diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial son detectadas parcialmente por los sistemas de salud y muchos de los pacientes ignoran que las padecen. Sumado a esto, una vez detectadas, y como consecuencia de una gran cantidad de factores solamente una pequeña minoría de los pacientes logran llegar a las metas terapéuticas establecidas por las guías y consensos, que les permitirían recibir el beneficio de los tratamientos.

Las estrategias terapéuticas efectivas para retardar la aparición de las complicaciones, especialmente las cardiovasculares y las renales existen, pero las mismas no llegan masivamente a la población que padece estas patologías.

La elevada mortalidad cardiovascular de los pacientes con ERC probablemente determina que solo una minoría llegará a la IRCT.

La conformación de programas óptimos de atención primaria, una adecuada formación clínica y una derivación oportuna al nefrólogo podrán a futuro reducir el ingreso de personas a programas de diálisis y trasplante renal, y de esta forma prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 652–59.
2. Levey A and the Modification of Diet in Renal Disease Study Group (MDRD). A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation *Ann Intern Med*. 1999;130:461-470.
3. Valderrabano F, Berthoux FC, Jones EH, Mehls O. Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994 end stage renal disease and dialysis report. The EDTA–ERA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (suppl): 2–21.
4. Rutkowski B. Changing pattern of end-stage renal disease in central and eastern Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:156–60.
5. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448–56.
6. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 954–61.
7. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and endstage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13–18.
8. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000; 356: 147–52.
9. Parving H-H, Osterby R, Anderson PW, Hsueh WA. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's. The kidney*, 5th edn. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 1864–92.
10. Rovin BH, Tan LC. LDL stimulates mesangial fibronectin production and chemoattractant expression. *Kidney Int* 1993; 43: 218–25.
11. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor to ESRF in non-diabetic chronic nephropathies. *Kidney Int* 1998; 53: 1209–16.
12. The GISEN Group. Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857–63.
13. The Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39: 587–93.
14. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement of dialysis in chronic nephropathy patients on long-term Ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet* 1998; 352: 1252–56.
15. Ruggenti P, Perna A, Lesti M, et al. Pretreatment blood pressure reliably predicts progression of chronic nephropathies. *Kidney Int* 2000; 58: 2093–101.
16. Ors M, MacKenzie HS, Troy JL, Rennke HG, Brenner BM. Effects of combination therapy with enalapril and losartan on the rate of progression of renal injury in rats with 5/6 renal mass ablation. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 224–30.
17. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease. *Lancet* 1982; 2: 1309–11.
18. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL, et al. Effects of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59:260–69.
19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
20. Remuzzi G. Cigarette smoking and renal function impairment. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 807–13.
21. Orth SR, Ogata H, Ritz E. Smoking and the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1509–11.233–39.
22. National Kidney Foundation KD: Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification- *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (suppl 1): S1-S266.
23. Cusumano AM, Inserra F. Enfermedad renal crónica: Necesidad de implementar programas para su detección precoz y prevención de su progresión. *Revista de nefrología, diálisis y trasplante* 2007; Vol 27 (nº3): 113-118.



24. Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Bisignano L, Soratti M, Hansen Krogh D, Moríñigo C. Registro Argentino de Diálisis Crónica 2006. INCUCAI-SAN, Informe 2008.
25. Rozman C, Cardellach F. Farreras: Medicina Interna. Harcourt ediciones. Decimocuarta edición, 2000.
26. Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, et al. Guidelines for the Management of chronic kidney disease. CMAJ 2008; 179 (11): 1154-1161.
27. Singh G. Glomerulonephritis and managing the risks of chronic renal disease. *Pediatr Clin N Am*, 2009; 56: 1363–1382
28. Abboud H, Henrich W. Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 362,1: 56-63