

ENFERMEDAD RENAL CRONICA

Dra. María de los Ángeles Terán de Baudoin¹

INTRODUCCION

La enfermedad renal crónica ha llegado a ser un importante problema de salud pública en el mundo, por su elevada morbimortalidad.

La sostenibilidad de los enfermos renales es altamente costosa y genera un fuerte impacto en las economías de todos los países. ^(1, 2)

En las últimas décadas se ha incrementado su incidencia y prevalencia de manera alarmante, así como también el costo de su tratamiento.

La disminución del filtrado glomerular está asociada con un aumento del riesgo de complicaciones cardiovasculares y por lo tanto con una mayor morbimortalidad cardiovascular. ^(3, 4)

El aumento en la prevalencia de la enfermedad renal crónica, particularmente en el mundo occidental, se explica por el progresivo envejecimiento de la población, el incremento de la diabetes, la hipertensión arterial y la obesidad, que son eventos en los que está asociada una elevada prevalencia de enfermedad renal. ⁽⁵⁾

La guía KDOQI ha propuesto una clasificación (*Tabla 1*) para la enfermedad renal crónica que ha sido ampliamente adoptada. Sobre la base de esta clasificación, U.S. Data Renal Data System asocia la prevalencia a distintos estadios ^(6, 7), siendo la más elevada en el estadio III (7,69% o 25.5 millones de habitantes); sin embargo llegan requerir terapia sustitutiva menos del 2% debido a la elevada mortalidad cardiovascular que tienen los pacientes con enfermedad renal crónica antes de llegar a la fase terminal.⁽⁸⁾ Por lo antes mencionado las guías KDOQI han

recomendado calcular el filtrado glomerular por fórmula en pacientes con riesgo cardiovascular. ⁽⁶⁾

Tabla Nº 1 : Prevalencia de la enfermedad renal crónica en sus diferentes fases. U.S. Renal data System

Estadio	Descripción	VFG ml/min/1.73 m ²	Prevalencia %	Nº Pacientes Millones
I	Daño renal con VFG normal	> 90	1,78	3,6
II	Daño renal con pequeña disminución del VFG	60-89	3,24	6,5
III	Daño renal con moderada disminución del VFG	30-59	7,69	15,5
IV	Daño renal con severa disminución del VFG	15-29	0,35	0,7
V	Insuficiencia renal terminal. Requiere terapia de reemplazo renal			

En Estados Unidos la incidencia se estima en 1-3 niños por millón de habitantes por año. En la población general es de 334 pacientes por millón de habitantes. Siguiendo la tendencia demográfica, se calcula que para el año 2030 habrá aproximadamente 2,2 millones de pacientes que requerirán diálisis o trasplante ⁽⁹⁾

DEFINICIÓN

Según la National Kifney Fundation, la enfermedad renal crónica se define como la lesión renal por más de tres meses, progresiva e irreversible, expresada por anomalías estructurales o funcionales del riñón, con o sin disminución del filtrado glomerular; estas anomalías son histopatológicas, imagenológicas o alteraciones de marcadores de daño renal sanguíneos, como la creatinina y urinarios como la proteinuria. La enfermedad renal crónica es ocasionada por un numeroso grupo de patologías que producen inicialmente un proceso inflamatorio que luego progresa a fibrosis, con el consecuente daño irreversible. Estas causas reportadas por La National Kidney Fundation y Renal data System (10) se detallan en la *tabla Nº 2*.

¹Médico Nefróloga – Internista
 Profesor Titular de la Facultad de Medicina
 Universidad Mayor de San Andrés
 Instituto de Nefrología BOL.

Tabla Nº 2. Causas de Enfermedad Renal crónica U.S. Renal Data System (10)

Causa	Porcentaje de casos
Diabetes Mellitus	44.9
Tipo 1	3.9
Tipo 2	41.0
Hipertensión arterial	27.2
Glomerulonefritis	8.2
Nefritis intersticial u obstrucción	3.6
Poliquistosis renal hereditaria	3.1
Glomerulonefritis secundaria o vasculitis	2.1
Neoplasias o discrasias de células plasmáticas	2.1
Miscelaneus	4.6
Causa desconocida	5.2

La National Kidney Fundation. para la mejoría de los Resultados Globales en Enfermedades Renales (Kidney Disease Improving Global Outcome-KDIGO), ha propuesto la siguiente definición para la enfermedad renal crónica¹:

Según las guías KDIGO una filtración glomerular menor a 60 ml/minuto corresponde a una enfermedad renal crónica sin requerir evidencia de daño renal estructural; en este nivel existe una pérdida del 50% o más de la función renal. Todos los pacientes que tienen filtrado glomerular entre 60 y 89 ml/minuto sin daño estructural no están definidos como portadores de enfermedad renal crónica. (11,12)

En la actualidad la medición del filtrado glomerular no necesita de la determinación de la depuración de creatinina en 24 horas, se recomienda el cálculo estimado a través de las fórmulas de Cockcroft-Gault o de la de MDRD (Estudio de Modificación de la Dieta en Enfermedades Renales)

FISIOPATOLOGIA

Todas las nefropatías crónicas progresan lentamente hacia la falla renal terminal; cuando existe una pérdida de la masa renal (nefronas) se produce una hipertrofia de las

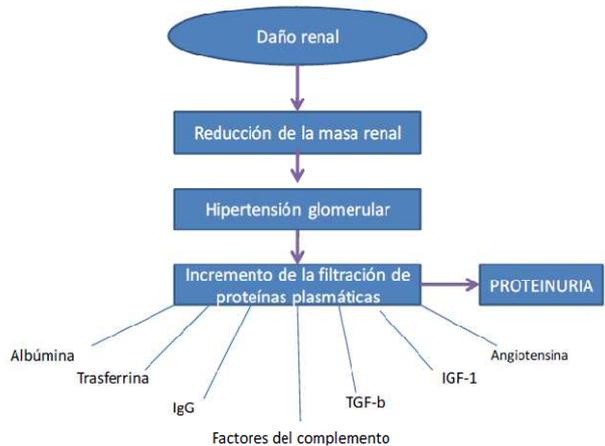
¹ Estas guías permiten referirse a todo el espectro de la enfermedad luego que ocurre el inicio del daño renal, lo que ha permitido estandarizar las publicaciones médicas, epidemiológicas y clínicas, y hacer la enfermedad comprensible a los pacientes. La severidad del daño renal se estadía desde la fase 1 que es leve hasta la fase 5 que es severa.

nefronas remanentes que tratan de compensar la ausencia de las dañadas (13).

Este mecanismo de adaptación procura compensar la pérdida de la función renal, pero conlleva a una serie de cambios hemodinámicos compensatorios a nivel glomerular, que producen una vasodilatación de la arteriola aferente, aumento de la presión intraglomerular en las nefronas remanentes, y esto, que inicialmente es un mecanismo de compensación produce un daño insidioso y persistente en las mismas (14). El deterioro progresivo que se produce se asocia con el reemplazo progresivo de tejido renal sano por fibrosis, que involucra los glomérulos (glomérulo esclerosis) y fibrosis túbulo intersticial.

La hipertensión e hiperfiltración glomerular producen pérdida de proteínas por la membrana basal glomerular, ocasionando proteinuria, activación del sistema renina angiotensina (SRA), activación tubular por transformación de las células epiteliales tubulares en miofibroblastos y finalmente fibrosis del parénquima renal con pérdida definitiva de la función renal (9), como se muestra en la Figura Nº 1.

Fig Nº 1 Consecuencias de la reducción de la masa renal y sus mecanismos de adaptación



La proteinuria por si misma conduce a un daño renal adicional; la capacidad de endocitosis por las células tubulares se satura, y genera una respuesta inflamatoria con activación de los factores de transcripción tubular nuclear kappa B (NF-kB)

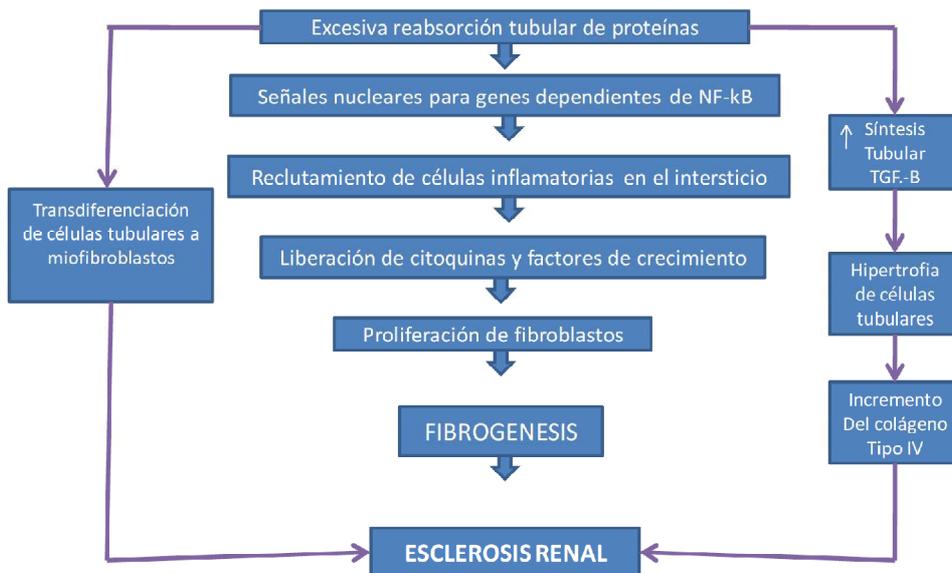
y la proteína activada 1 (AP-1), los que participan en la transcripción de genes pro inflamatorios (MCP-1), RANTES, (osteopontina) y genes profibróticos (TGF- β , PDGF) que llevan a un proceso inflamatorio y fibrosis del intersticio ⁽¹⁴⁾. Este infiltrado está compuesto de linfocitos, CD4, DC8 y monocitos/macrófagos, CD68, que pueden también generar hipertensión sal sensible y retención hidrosalina. El factor de crecimiento TGF- β favorece el cambio fenotípico de las células epiteliales tubulares en células mesenquimáticas miofibroblásticas, lo que conduce a la formación de colágeno como parte importante de la fibrosis, como se ilustra en la *Figura N° 2*.

Con la pérdida de la función renal debida a la pérdida de la función de las nefronas se produce una incapacidad por parte de los riñones de mantener:

1. El equilibrio hidroelectrolítico
2. El equilibrio ácido base
3. La capacidad de eliminar sustancias tóxicas producto del metabolismo
4. La capacidad endocrina de los riñones como la producción de eritropoyetina, vitamina D3, prostaglandinas y sistema renina – angiotensina

La incapacidad de eliminar las sustancias producto del metabolismo interno conduce a la elevación de sustancias que no necesaria-

Figura N° 2 Mecanismos de daño renal por proteinuria a nivel tubular



El rol de la angiotensina II es muy importante en la progresión de la enfermedad renal crónica, ya que induce los cambios hemodinámicos glomerulares que alteran la permeabilidad de la membrana basal glomerular y de esta manera favorece la filtración de proteínas ⁽¹⁷⁾. También es responsable del daño túbulo intersticial, por su acción pro fibrótica comportándose como una citoquina pro fibrótica y pro inflamatoria ⁽¹⁸⁾.

mente son tóxicas como por ejemplo la urea, en la cual no se han demostrado efectos nocivos; sin embargo sirve como marcador de disfunción renal y su eliminación se mide para evaluar el K/TV, y también se usa como de marcador de morbilidad.

Existen cerca de 90 sustancias como toxinas urémicas que se clasifican en moléculas pequeñas hidrosolubles (<500 daltons), moléculas medias (> de 500 daltons) y moléculas pequeñas unidas a proteínas (< de

500 daltons). Algunas tienen efectos demostrables de toxicidad por ejemplo la guanidina que tiene acción neurotóxica ⁽¹⁹⁾, como se ilustra en la *Tabla N° 3*

Tabla N° 3. Toxinas Uremicas

Moléculas pequeñas < de 500 daltons	Moléculas ligadas a proteínas	Moléculas medias > de 500 daltons
Dimeltiguanidina asimétrica ADMA	Fuctoselina	Adrenomedulina
A. B-guanidinpropionico	Glioxal	Peptido natriuretico atrial
Creatinina	A. Hipúrico	B2 microglobulina
Guanidina	Homocisteina	B-endorfina
A. Guanidinoacético	Hidroquinona	Facto D del complemento
A. Guanidinosuccinico	A. Indoxil acetico	Cistatina C
Hipoxantina	Indoxilsulfato	Endotelina
Malonilaldehido	Metilglioxal	A. Hialuronico
Metilguanidina	Carboximetil-lisina	Interleukina 1-B
Mioinositol	P-cresol	Interleukina 6
A. Erótico	Pentosidina	Inmunoglobulinas de cadenas ligeras
Orotidina	Fenol	Leptina
Oxalato	A. Hidroxihipúrico	Neuropeptido Y
Urea	A. Quinolínico	Parato hrmona
A. Úrico	Espermidina	Proteina ligada al retino
Xantina	Espermina	TNF allfa
	Carboximetilpropifuranpr opionico (CMPF)	

MANIFESTACIONES CLINICAS

En las etapas tempranas de la enfermedad renal crónica no hay manifestaciones clínicas por lo que generalmente pasan desapercibidas. Es a partir de los estadios III, IV y V que existen alteraciones sistémicas que se inician levemente y se hacen más severas a medida que progresa la enfermedad. A continuación detallamos las manifestaciones clínicas por sistemas:

- **Sistema nervioso:** encefalopatía que va desde la falta de concentración y convulsiones, hasta el coma, polineuropatía periférica y disfunción del sistema nervioso autónomo.
- **Sistema hematológico e inmunológico:** Anemia por déficit de eritropoyetina, desnutrición y pérdidas por gastritis. Síndromes de hipercoagulabilidad, inmunodeficiencia humoral y celular que conducen a infecciones y mayor incidencia de neoplasias.

- **Sistema cardiovascular:** hipertensión arterial, miocardiopatía, cardiopatía isquémica, pericarditis, vasculopatía periférica y accidentes cerebro vasculares.
- **Aparato ostearticular:** enfermedad ósea de alto y bajo remodelado, amiloidosis por depósitos de beta 2 microglobulina, artritis gotosa, pseudo gota cálcica y calcifilaxis.
- **Sistema respiratorio:** derrame pleural, neumonitis urémica, edema pulmonar y calcificaciones pulmonares
- **Sistema digestivo:** Anorexia, nauseas, vómitos, gastritis, úlcera gástrica y duodenal, ascitis, angiodisplasia de colon y diverticulitis.
- **Estado nutricional:** Desnutrición producida por la hiporexia o anorexia que presentan estos pacientes, asociada a la toxicidad urémica y a la hiperleptinemia.
- **Sistema endocrino:** Hiperinsulinemia, resistencia periférica a la insulina, alteración de la producción de glucagon, TSH, T3, T4, cortisol, LH, FSH, prolactina GH, y leptina.
- **Esfera sexual:** Disfunción eréctil, amenorrea.
- **Piel:** Hiperpigmentación, prurito, xerosis, pseudoporfiria, foliculitis perforante y calcifilaxis.
- **Psicológicas:** depresión
- **Bioquímicas:** retención nitrogenada, hiperuricemia, hiponatremia, hipernatremia, hiperkalemia, acidosis metabólica, hipocalcemia, hiperfosfatemia.

INTERVENCIONES PARA RETARDAR LA PROGRESION DE LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA

En la enfermedad renal crónica, el control de la presión arterial es el pilar fundamental para desacelerar la progresión de la insuficiencia renal. La prevalencia de la hipertensión arterial es más alta a medida que la ERC progresa. Esta absolutamente demostrado que a mejor control de la presión arterial mayor preservación del filtrado glomerular ^(7, 20).

Por otra parte la proteinuria es un factor de riesgo independiente para la progresión del daño renal estructural. Múltiples estudios han

demostrado que reduciendo la proteinuria hay una menor velocidad de pérdida del filtrado glomerular. El uso de antihipertensivos del tipo de la IECA o antagonistas de angiotensina II (ARA II) han demostrado ser muy efectivos en el control de la hipertensión y en disminuir la proteinuria en pacientes con enfermedad renal ^(6, 20, 21).

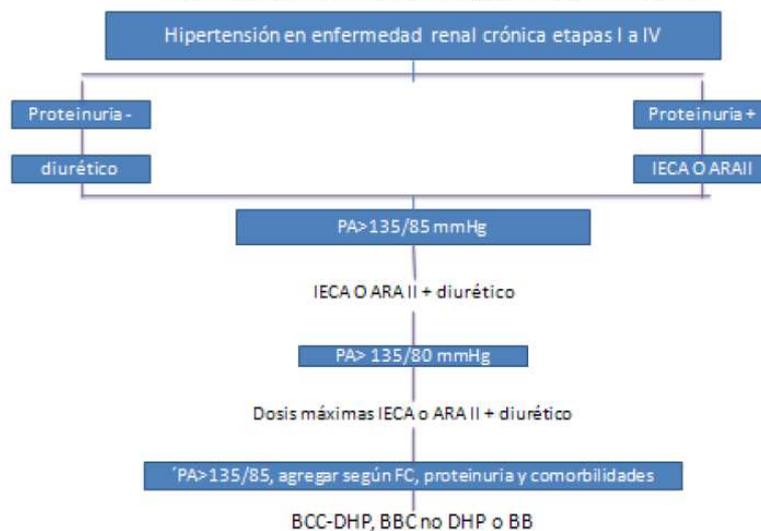
En los diabéticos tipo 1 y 2 el control metabólico adecuado ha demostrado disminuir las complicaciones microvasculares como la nefropatía diabética ^(22, 23).

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA

Tratamiento de la hipertensión arterial: El tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con ERC es fundamental para la preservación o desaceleración de la progresión de la ERC. En la figura Nº 3 (20) se presenta el siguiente algoritmo para el manejo de la presión arterial en ERC.

2. El objetivo de presión arterial a alcanzar en pacientes con ERC sin proteinuria es menor de 130/80 mmHg y menor de 125/75 mmHg en los que tienen proteinuria mayor a 1 gramo en 24 horas.
3. Se debe modificar el estilo de vida, con dieta baja en sodio, menor de 100 mEq/día ó 2,4 gramos de sal al día, reducción de peso llevando a un índice de masa corporal de 20-25 Kg/m², ejercicio aeróbico y moderada ingesta de alcohol
4. La elección del fármaco antihipertensivo depende de la enfermedad de base y del riesgo cardiovascular.
5. Generalmente se requieren 2 fármacos para el control de la presión arterial uno de los cuales debe ser un diurético, que en los estadios IV y V será uno de asa tipo furosemida.

Figura 3: algoritmo en el manejo de la hipertensión arterial en la enfermedad renal crónica



A continuación se hacen las siguientes recomendaciones:

1. Medición periódica de la presión arterial en todos los pacientes con ERC.

6. Los bloqueadores del sistema renina angiotensina y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II son los antihipertensivos de elección porque disminuyen la presión intraglomerular, y la proteinuria. El

uso de la combinación de ambos está indicada para reducir la proteinuria que se mantiene elevada a pesar de recibir tratamiento bloqueante del SRAA, siempre que los niveles de potasio sean normales o menores de 5.5 mEq/L

7. Al iniciar tratamiento o modificar la dosis con inhibidores del SRAA en pacientes con ERC avanzada debe monitorizarse la función renal y los niveles de potasio a las dos semanas de iniciar tratamiento.

Tratamiento de la dislipidemia:

La dislipidemia es un hallazgo muy frecuente en pacientes con ERC, y a medida que se deteriora la función renal, los pacientes tienen más elevada la LDL-C, triglicéridos y disminución de las HDL colesterol. Por lo tanto el riesgo cardiovascular aumenta aún más. En general cerca del 80% de los pacientes con ERC tienen dislipidemia. En todo paciente con ERC debe realizarse una pesquisa del perfil lipídico completo que incluya colesterol total, LDL-C, HDL-C y triglicéridos al inicio del seguimiento y por lo menos una vez al año.

El uso de estatinas es una indicación formal, debe iniciarse con una dosis baja y ajustarla de acuerdo a la respuesta terapéutica y si no hay un resultado favorable deberá asociarse ezetimiba para lograr mayor efectividad. La hipertrigliceridemia debe ser tratada con genfibrozilo o bezafibratos, con este último se debe ser cuidadoso por el riesgo de rabdomiolisis, particularmente si se combina con las estatinas. Desde el punto de vista dietético se indicara dieta baja en grasas saturadas, y si los triglicéridos son muy elevados (> de 1000), se indicará la suspensión total de alcohol y dieta muy pobre en grasas (< del 15% del total de calorías). Los ácidos grasos omega 3 son una buena combinación en pacientes con dislipidemia mixta.

Los objetivos a lograr con el tratamiento son:

1. Colesterol total < de 175 mg/dl
2. LDL colesterol < de 100 mg/dl
3. HDL colesterol < de 40 mg/dl
4. Triglicéridos < de 200 mg/dl.

Tabaquismo:

El tabaquismo es ampliamente conocido como un factor de riesgo cardiovascular en la población general, es un predictor de aterosclerosis. La prevalencia de fumadores es igual que en la población general, pero la vida media de la nicotina es mayor en pacientes con daño renal, y esto conlleva a un mayor riesgo cardiovascular. El tabaco acelera la progresión de la enfermedad renal, particularmente en diabéticos por activación simpática, lesión vascular por aumento de citoquinas como TGF-B, endotelina -1 y aumento del stress oxidativo^(25, 26).

Se deben tomar las siguientes medidas para el control del tabaquismo:

1. Averiguar de manera sistemática qué pacientes son fumadores
2. Analizar el grado de adicción del paciente y su disposición para dejar de fumar
3. Aconsejar con firmeza a los fumadores a abandonar el tabaco
4. Ayudar a establecer una estrategia para dejar de fumar, como terapia conductual y de sustitución con nicotina o tratamiento farmacológico
5. Control y seguimiento.

Tratamiento antiagregante en la enfermedad renal crónica

Los pacientes con enfermedad renal crónica, tienen mayor riesgo cardiovascular, por lo tanto, cuando ya están en estadio III o más, se justifica el uso de aspirina en bajas dosis 85 a 100 mg día. Estudios han demostrado disminución del riesgo cardiovascular con el uso de aspirina^(27, 28). Sin embargo los pacientes en estadios avanzados de enfermedad renal crónica tienen factores de riesgo para sangramiento como gastritis o úlceras gastroduodenales. Por otra parte debe usarse con precaución la terapia antiagregante en paciente con presión arterial no controlada, por el riesgo de producir un accidente vascular hemorrágico.

De lo anteriormente citado se concluye que la terapia antiagregante está indicada con aspirina en pequeñas dosis, o clopidrogel si es que no existen riesgos de sangramiento.

BIBLIOGRAFIA

1. United States Data System: Incidence and prevalence of ESRD. United States renal data System 2007. Annual Data report <http://www.usrd.org/adr.htm>
2. United States Data System: Chronic Kidney Disease. United States renal data System 2007. Annual Data report <http://www.usrd.org/adr.htm>
3. Coresh J, Astor B, Sarnak MJ. Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004; 13:73-81
4. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA. Chronic Kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int*. 2003;87: S24-31
5. Cases Amenós Aleix, Gonzales Jose R, Conthe Gutierrez Pedro, Matalí Gilarranz Arantxa y Garrido Costa Cristina. Prevalencia de la insuficiencia renal crónica en pacientes de alto riesgo o con enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(2):225-8
6. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39: S1-246
7. Abboud Hanna, M. D., and Henrich William L. , M.D. Stage IV Chronic Kidney Disease. *N England J Med* 362;1 January 7, 2010; 56-65
8. Keith D.S, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic disease in a large managed care organization. *Ach. Intern Med* 2004; 164:659-63
9. Mezzano Sergio A, Aros Claudio E. Enfermedad renal crónica: clasificación, mecanismos de progresión y estrategias de renoprotección. *Rev Med Chile* 2005; 338-348
10. Renal data System. USRDS: 2006 annual data report: atlas of end-stage renal disease in United States. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2006. (Accessed December 10, 2009, at http://www.usrd.org/reference_2006.htm)
11. Eknoyan G, Lammeire N, Barsoum R, Eckardt K-U, Levin A, Levin N et al. The burden of kidney diseases: Improving global outcomes. *Kidney Int* 2004; 66:1310-4
12. National Kidney Foundation KD. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 347: 1505-11.
13. Platt R. Structural and functional adaptation in renal failure. *BMJ* 1952; 1372-7
14. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease: the role of hemodinamically mediated glomerular sclerosis in aging renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 652-9
15. Mezzano SA, Ruiz Ortega M, Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hipertensión* 2001; 38:635-8
16. Rodríguez -Iturbe B, herrera Acosta J, Johnson RJ. Interstitial inflammation, sodium retention and the pathogenesis of nephrotic edema: a unifying hypothesis. *Kidney Int* 2002; 62: 1379-84
17. Ruggenenti P, Aros C, Remuzzi G. Renin-angiotensin system, proteinuria and tubule interstitial damage. *Contrib Nephrol* 2001;135:187-99.
18. Ruiz -Ortega M, Ruperez M, Lorenzo O, Esteban V, Blanco J, Mezzano S, et AL. Angiotensin regulates the sintesis of proinflamatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int* 2002; Supp 82: S12-S22
19. Ribes Enrique Andrés. Fisiopatología de la insuficiencia renal crónica. *Anales de Cirugía cardiaca y vascular* 2004; 10(1):8-76
20. Tagle Rodrigo. Terapia antihipertensiva en la enfermedad renal crónica. *Rev. Med. Clin Condes* 2010; 21(4) 541-552
21. Aros C, Remuzzi G. The renin-angiotensin system in progression, remission and remission of chronic nephropathies. *J Hypertens* 2002; 20 (Suppl 3): S45-S53
22. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53
23. Morillas C, Solá E, Górriz JL, Coronel F. Manejo de la hiperglicemia en la

- enfermedad renal crónica. Nefro Plus 2008; 1(2):16-22
24. Cases Amenós A, Gicochea Diezhandiño M y de Álvaro Moreno F. Hipertensión arterial y dislipidemia en el paciente con enfermedad renal crónica (ERC). Antiagregación. Terapéutica por objetivos. Guías S:EN. Órgano oficial de la Sociedad Española de Nefrología (2008)supl.3:39-48
 25. Orth SR, Smoking and kidney. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1663-72
 26. Chauhirun T, Weeson DE. Cigarette smoking predicts faster prohibition. Am J Kidney Dis 2002; 39:376-82
 27. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86
 28. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L y col. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 218-25