

Enfermedad e insuficiencia renal crónicas

Segunda parte

Juan Carlos Alarcón Grajales¹
John Mauricio Lopera Vargas¹
Juan Diego Montejo Hernández¹
Carlos Mario Henao Velásquez²
Gabriel Jaime Rendón Pereira³

Resumen

La Enfermedad Renal Crónica (ERC), se define como un proceso fisiopatológico de etiología múltiple, que produce pérdida progresiva e inexorable del número funcional de nefronas, con la posibilidad de dar lugar a una condición denominada Insuficiencia Renal Crónica (IRC), la cual, a su vez, conduce al paciente a depender permanentemente de una terapia de reemplazo renal.

La enfermedad renal crónica, se define como:

1. Daño renal por ≥ 3 meses, definida por daño estructural o funcional con o sin disminución de la Rata de Filtración Glomerular (RFG), manifestada por:
 - a. Anormalidades patológicas, o
 - b. Marcadores de daño renal.

¹ *Médico Internista de la Universidad Pontificia Bolivariana (UPB). Residente de Nefrología UPB.*

² *Médico Residente de Medicina Interna de la UPB.*

³ *Estudiante de Medicina de la UPB.*

Correspondencia: e-mail: juank68@epm.net.co

2. RFG < 60 ml/min/1.73m² por e» 3 meses, con o sin marcadores de daño renal y es este parámetro el que determina el estadio de la enfermedad renal (estadio 1 – 5).
3. Para el 2002, y basados en las estimaciones realizadas en la población norteamericana, aproximadamente ocho millones de personas presentaban una Rata de Filtración Glomerular (RFG) menor a 60ml/min/1.73m², lo cual corresponde a una enfermedad renal en estadio 3 o mayor. En números absolutos, la población con IRC en edades comprendidas entre los 45 y 64 años, continúa creciendo y la incidencia total desde 1981 se ha cuadruplicado (de 82 a 334 por millón de habitantes).

Sin importar la enfermedad renal subyacente (enfermedad primaria o secundaria), la progresión de la ERC deriva en un punto común, caracterizado por glomérulos escleróticos no funcionales, atrofia tubular y fibrosis intersticial, con la acumulación de «toxinas urémicas». Sin embargo, después de 150 años de ser descritas por vez primera, continúa siendo elusiva su adecuada caracterización.

La Enfermedad Renal Crónica, se acompaña de condiciones comórbidas como síndrome anémico, síndrome malnutrición-inflamación, acidemia/acidosis metabólica, dislipidemia, y enfermedad ósea que incrementan la morbi-mortalidad, fundamentalmente, de origen cardiovascular en este grupo de pacientes. Por tal motivo, el éxito en el manejo de los pacientes en Terapia de Reemplazo Renal (Hemodiálisis o Diálisis Peritoneal), reside en un adecuado y temprano manejo prediálisis, con el fin, no sólo de disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad independiente de la causa primaria, sino también de incrementar la supervivencia, al disminuir la severidad y prevalencia de las condiciones anteriormente enunciadas, cuando se inicia la terapia dialítica.

Palabras clave: Insuficiencia Renal Crónica; Hemodiálisis; Diálisis Peritoneal.

Abstract

Chronic Kidney Disease, is defined as a pathophysiologic process with multiple etiologies, that produces a progressive and ineludible lost of the number of functional nephrons, with the possibility of giving place to a condition called Chronic Renal Failure, which itself drives the patient to permanently depend on Renal Replacement Therapy.

Chronic Renal disease is defined as:

1. Renal damage lasting 3 or more months, defined as structural or functional damage with or without decline in Glomerular filtration Rate (GFR), evidenced by pathological abnormalities or renal damage markers.
2. GFR < 60ml/min/1.73 73m² lasting 3 or more months, with or without renal damage markers. This is the parameter that establishes the stage of renal disease.

In 2002 based on the estimates carried out in the North American population, approximately eight million people had a GFR < 60ml/min/1.73 m², which corresponds to a Renal Disease at least in Stage 3. In absolute numbers, the population with CRF between ages of 45 and 64 keeps growing and the total incidence since 1981 is four times bigger (82 to 334 per million habitants).

Regardless of the underlying renal disease (primary or secondary), the progression of Chronic Renal Disease ends in a common point, characterized by sclerotic and non-functioning glomeruli, tubular atrophy and interstitial fibrosis, with the accumulation of «uremic toxins». Even though, after 150 years of being described for the first time, its adequate characterization is still elusive.

Chronic Renal Disease has some associated conditions like anemic syndrome, malnutrition-inflammation syndrome, metabolic acidosis, dyslipidemia and bone disease that increases the morbimortality mainly cardiovascular morbimortality in this group of patients. Thus , the success in the management of the patients in Renal Replacement Therapy (Hemodialysis or Peritoneal Dialysis) relies on the adequate and early predialysis management looking for slowing the progression speed of the disease independently of the primary cause, but also, to decrease the severity and prevalence of the former mentioned conditions when the dialytic therapy is started.

Key Words: Kidney failure, chronic; Hemodiálisis; Peritoneal dialysis.

ENFERMEDAD ÓSEA ASOCIADA A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En el paciente sin enfermedad renal, el proceso de remodelación ósea es el resultado de un balance entre la producción de matriz ósea (por los osteoblastos) y de resorción (por los osteoclastos) ⁹⁹. En los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC), se genera un proceso anormal de recambio óseo y, de hecho, 75-100% de los pacientes con ERC, cuando la Rata de Filtración Glomerular (RFG) es menor de 60 ml/min, tienen alguna alteración en esta homeostasis. En la medida que la RFG disminuye por debajo del nivel mencionado, se incrementan las concentraciones de fósforo sérico (P), se disminuye la absorción de Calcio (Ca) por el tracto gastro-intestinal, disminuyen los niveles de 1,25 (OH)₂ Vitamina D₃, y se incrementan los niveles de paratohormona (PTH), dando lugar a Hiperparatiroidismo secundario de la ERC ¹⁰⁰.

No obstante, los pacientes con ERC están expuestos a factores adicionales que alteran

el metabolismo óseo, como son la exposición prolongada al aluminio (quelantes de fósforo), terapia esteroidea prolongada (por glomerulopatías crónicas), diabetes mellitus y acidosis metabólica.

Regulación de la PTH en IRC

En los pacientes con ERC (y, fundamentalmente, en aquellos con IRC), se encuentra disminución en los niveles de la 1,25 (OH)₂ Vitamina D₃ (potente inhibidor de la PTH, a nivel postranscripcional) y en la expresión de su receptor en la paratiroides, lo que produce, lógicamente, un incremento en la producción de PTH. Igualmente, se encuentra disminución en la concentración de Ca con incremento en la de P, factores que adicionalmente incrementan la síntesis de PTH ¹⁰¹⁻¹⁰².

Patrones de Respuesta Ósea

Los diferentes patrones están influenciados por la edad del paciente, la enfermedad renal primaria, el método de terapia de reemplazo renal y el tratamiento

farmacológico. Se han identificado los siguientes:

1. Enfermedad ósea de alto recambio: es la alteración más común y es la característica del hiperparatiroidismo secundario; se encuentra en 40% de los pacientes prediálisis, sometidos a biopsia. Además de la alteración ósea típica, esta condición produce efectos inotrópicos negativos, disfunción de las células T, incremento en los niveles de insulina y triglicéridos y alteración en la hematopoyesis (resistencia a la EPO)^{103,104}.
2. Osteodistrofia Mixta: se caracteriza por hiperparatiroidismo con un patrón de mineralización ósea defectuosa (no hay formación ósea) y se encuentra en 30% de los pacientes prediálisis sometidos a biopsia.
3. Enfermedad ósea de bajo recambio: esta condición incluye la osteomalacia, la cual se debe fundamentalmente a la acidemia y la disminución en la $1,25(\text{OH})_2$ Vitamina D_3 ¹⁰⁰; la enfermedad ósea inducida por aluminio (exótica en la actualidad gracias al uso de otro tipo de quelantes del fósforo y agua tratada en hemodiálisis); y la Enfermedad Ósea Adinámica (EOA), la cual se encuentra en 30% de los pacientes prediálisis con enfermedad ósea y hasta en 25-66% de los pacientes que ya se encuentran en terapia dialítica^{100,105}. Esta última se caracteriza por formación ósea sin incremento en el engrosamiento osteoide y se asocia a factores como la supresión de la PTH (farmacológica), edad, diabetes mellitus y diálisis peritoneal. Estos

pacientes tienen mayor incidencia de fracturas patológicas, calcificaciones vasculares (calcifilaxis) e incremento en 3 veces de la mortalidad por causa cardiovascular^{100,106}.

Enfermedad ósea y riesgo de fracturas

En los pacientes con ERC/IRC se encuentra un incremento en el riesgo de fracturas hasta de 4.4 veces por encima de la población general, debido a la disminución en la Densidad de Masa Ósea (DMO)¹⁰⁷. Aunado a los factores de riesgo de la población general para fractura de cadera¹⁰⁸, los pacientes con ERC con niveles disminuidos de PTH intacta (iPTH) presentan un factor de riesgo adicional para fractura. De hecho, se ha establecido que los pacientes con ERC/IRC con niveles de iPTH en el rango de 1-3 veces el valor normal, son los de menor prevalencia para fractura de cadera¹⁰⁹.

Diagnóstico de la Osteodistrofia Renal

1. Radiología: no es específica ni sensible pero existen características de acuerdo con el tipo de enfermedad ósea¹¹⁰:
 - a. Enfermedad de alto recambio: resorción endosteal, intracortical y subperiosteal (la más común). Erosión de falanges terminales, pelvis, clavícula, fémur, tibia y mandíbula. Formación de quistes y apariencia de «sal y pimienta» en el cráneo.
 - b. Enfermedad de bajo recambio: se identifican las zonas de Loose o pseudofracturas en las regiones

angulares de las ramas púbricas, escapulares o costales.

- c. **Gamagrafía Ósea:** es una técnica sensible para la detección de enfermedad ósea y para su seguimiento, aunque no brinda información sobre el tipo y severidad de la enfermedad en los pacientes con ERC.

2. Marcadores serológicos:

- a. **iPTH:** Aunque las pruebas serológicas que permiten su medición detectan fragmentos C terminales activos que representan 50% del incremento en la PTH en los pacientes con IRC, su incremento se relaciona directamente con la enfermedad ósea¹⁰⁰.
- b. **Índice de PTH:** Se utiliza fundamentalmente en los pacientes sometidos a terapia de reemplazo renal y se calcula así¹¹¹⁻¹¹²:

$$\text{PTH (total) / iPTH} - \text{PTH (total)}$$

Un índice mayor de 1 predice un recambio óseo normal o incrementado, mientras que si es menor de 1 predice un bajo recambio.

- 3. **Estudio histopatológico:** la biopsia de hueso con doble marcación de tetraciclina, continúa siendo la prueba de oro para el diagnóstico de la enfermedad ósea en los pacientes con ERC, aunque tiene cinco indicaciones claras para ser realizada¹¹³.
 - a. Fracturas patológicas.
 - b. iPTH entre 100-500 pg/ml en pacientes con hipercalcemia.

- c. Fosfatasa Alcalina incrementada.
- d. Sospecha de enfermedad ósea asociada a depósito de aluminio.
- e. Paciente quien será sometido a paratiroidectomía.

Alteraciones clínicas por Hiperparatiroidismo en ERC^{100,110,113-114}.

1. **Generales:** neuropatía motora, disminución del Índice Cardíaco, prurito, disminución de la respuesta inmune, necrosis tisular, disfunción eréctil.
2. **Musculoesqueléticas:** ruptura tendinosa espontánea, fracturas y dolor óseo.
3. **Disminución en el crecimiento pondoestatural en niños.**
4. **Piel y Tejidos Blandos:** ulceración y necrosis de piel secundarias a calcificaciones vasculares (calcifilaxis o arteriopatía calcífica urémica). Su incidencia se incrementa con el hiperparatiroidismo secundario y el incremento en el producto Ca/P.

Mortalidad y Producto Ca/P

Se ha identificado la asociación entre el producto Ca/P y la mortalidad de los pacientes con IRC/ERC. Un estudio con 2669 pacientes en hemodiálisis, demostró que aquellos con producto Ca/P > 72, presentaron 34% mayor RR de mortalidad vs Ca/P < 52. Se encontró que, por cada 10 puntos en el incremento del producto, se incrementaba en 11% la mortalidad. Actualmente, se recomienda mantener el producto por debajo de 55 mg²/dl².¹¹³

Prevención y tratamiento de la Enfermedad Ósea en ERC

Son claras las metas que se debe trazar el equipo médico, al enfrentarse a los pacientes con ERC en relación con la enfermedad ósea, a saber: ¹¹⁰

1. Mantener las concentraciones (y el producto) de calcio y fósforo dentro de los límites normales.
2. Prevenir y tratar adecuadamente el hiperparatiroidismo secundario.
3. Revertir la enfermedad ósea existente.
4. Prevenir el desarrollo de complicaciones secundarias al hiperparatiroidismo.

Teniendo en cuenta estas metas, las estrategias de prevención y tratamiento son:

1. En pacientes con ERC estadio 3 (RFG < 60 ml/min) se debe iniciar la búsqueda activa de alteración en la homeostasis ósea. La prevención se inicia con el control adecuado de los niveles de fósforo (4.6 mg/dl en pacientes con estadios de ERC 3 y 4 o 5.5 mg/dl en pacientes en diálisis); para lograr dichos niveles frecuentemente se requiere de quelantes y entre estos agentes se encuentran los cálcicos (como el carbonato de calcio) y los no cálcicos (como el sevelamer y el lantánido carbonato). El producto Ca/p en los pacientes prediálisis, debe ser menor de 55 mg²/dl² que se logra adicional a la restricción del fósforo dietario (800-100 mg/día) con el uso de los quelantes mencionados ^{113,115-116}.
2. La presencia de calcificaciones vasculares, se relaciona con mayor prevalencia de muerte cardiovascular en los pacientes con IRC. Además de factores como la edad y el momento de inicio de diálisis, el producto Ca/P es uno de los principales factores de riesgo para la presencia de calcificaciones coronarias ¹¹⁷. En este grupo de pacientes o pacientes con Ca corregido mayor de 10.2 mg/dl y/o PTH menor de 150 pg/ml, se prefieren los ligadores de fosfato no cálcicos y evitar el uso de esteroides de la vitamina D (calcitriol) ¹¹³.
3. Supresión de la PTH: los valores de iPTH se correlacionan con el estadio de la ERC; en los pacientes con estadio 3 y 4 el valor ideal es 2-4 veces el control, mientras que para estadio 5, 2-3 veces el control, con el fin de evitar la Enfermedad Ósea de Bajo recambio. Los análogos de la vitamina D muestran una actividad supresora de la PTH similar al calcitriol. El paracalcitol (19-nor-1,25 dihidroxivitamina D₂) reduce los niveles de PTH más rápidamente que el calcitriol, con menores episodios de hiperfosfatemia y sin diferencia en los niveles de calcio. El OCT (22-oxa calcitriol) es equipotente en la disminución de la PTH al calcitriol pero sin incremento significativo en los niveles de calcio. El doxercalciferol disminuye efectivamente la PTH con efectos secundarios similares al calcitriol. Los calcimiméticos disminuyen directamente a través de receptores cálcicos en la paratiroides la secreción de PTH. En

aquellos pacientes con severo hiperparatiroidismo secundario (niveles de PTH³ 10 veces el control) o hipercalcemia/hiperfosfatemia persistente, la paratiroidectomía total o subtotal con autotrasplante, es la opción.

REFERENCIA DEL PACIENTE CON ERC AL NEFRÓLOGO

La incidencia de la IRC crece en forma exponencial, tanto en Europa como en los Estados Unidos. Este fenómeno se debe, entre otras razones, a un incremento en el número de pacientes que inician terapia de reemplazo renal y a su mayor sobrevivencia. En los Estados Unidos, hasta 30% de los pacientes en un programa de Terapia de Reemplazo Renal (TRR), son mayores de 65 años, y, en algunos países de Europa, este porcentaje es mucho mayor, como en Alemania (50%) y Grecia (40%)⁵.

Desafortunadamente, entre 20 y 50% de los pacientes que llegan a diálisis, requieren de tal tratamiento días o semanas, y la principal razón para esta situación, es la referencia tardía al nefrólogo¹¹⁸. Esta referencia tardía se asocia a mayor morbilidad, mortalidad y mayores costos derivados, fundamentalmente, de la necesidad de hospitalización¹¹⁹⁻¹²³.

Referencia tardía

En algunos pacientes, la IRC solamente se torna obvia con la aparición de francos síntomas urémicos. Esta condición sólo puede ser evitada con el seguimiento adecuado de la función renal en TODOS los pacientes lo cual es absolutamente

imposible; esto no implica que no se deba hacer dicho seguimiento en los pacientes con riesgo de enfermedad renal. En 12 centros de Londres se auditaron 16.855 pacientes entre los 50 y 75 años, de los cuales 15.5% presentaban hipertensión y/o diabetes. La prevalencia de la ERC fue de > 110.000 pacientes/millón, pero solamente 28% había sido referido al nefrólogo y de hecho, 29% de estos pacientes presentaban proteinuria en los 12 meses anteriores a la valoración por el subespecialista¹²⁴.

Un estudio similar fue realizado en Canadá con 2781 pacientes ambulatorios remitidos a un laboratorio para cuantificación de CrS y se estimó la Rata de Filtración Glomerular (RFG) con la fórmula de Cockcroft-Gault. De la totalidad de los pacientes, 91.4% tenían niveles de CrS entre los rangos de normalidad y de estos, 15.2% tenía RFG calculada $d > 50$ ml/min. Los datos históricos del mismo laboratorio mostraron que 2 años antes del período de estudio, 72% de este grupo presentaba CrS anormal con RFG anormales; 18% tenían CrS normal con RFG anormal. Esto representa una prevalencia significativa de función renal anormal entre pacientes con rangos de CrS dentro de la normalidad¹²⁵.

Aunque la CrS incrementa en relación con la disminución de la RFG, no se debe olvidar que existen factores que alteran el nivel de la misma, como la secreción tubular, la cual se incrementa proporcionalmente con la disminución de la filtración glomerular y la disminución en su producción en relación con la disminución progresiva de la masa muscular del paciente en la medida que progresa la enfermedad.

En resumen, se ha estimado que para individuos con CrS en el rango inferior de lo normal, ésta debe incrementar hasta en 13 desviaciones standard antes de sobrepasar los niveles de normalidad y por ende, es un valor que carece de sensibilidad para la identificación de leves a moderados decrementos en la RFG, lo que consecuente y lógicamente, conlleva a una referencia tardía del paciente ¹¹⁸.

Se han identificado factores que influyen en la referencia tardía al nefrólogo:

1. Atención del paciente por otro grupo de especialistas (al contrario de los médicos generales que los remiten más tempranamente) como cardiólogos, endocrinólogos e internistas generales
2. Factores socioeconómicos y accesibilidad a los servicios de salud especializados (lo que ha cambiado al menos en parte con la legislación colombiana a partir de 1993).
3. Incremento en la edad y número de condiciones comórbidas de los pacientes con ERC.

Referencia tardía y calidad de prediálisis

Teóricamente, la referencia temprana de un paciente con ERC al nefrólogo propende una mejor condición clínica y mejor preparación para el inicio de la terapia dialítica; la referencia tardía, por el contrario, se ha asociado a mayor prevalencia de complicaciones urémicas al inicio de la diálisis, con incremento, tanto en el número como en el tiempo de hospitalizaciones y de accesos vasculares temporales (con el consecuente incremento

en los riesgos) y, lógicamente, a un mayor costo en el tratamiento de la enfermedad.

Los pacientes con referencia tardía, tienen mayor probabilidad de iniciar diálisis con mayor hipoalbuminemia y anemia, con menor probabilidad de tener acceso vascular definitivo o recibir rhEPO.

La mayoría de los estudios determina de forma arbitraria que los pacientes deberían recibir atención prediálisis por un tiempo mínimo de 4 meses. Sin embargo, aún así, el control nefrológico de estos pacientes sigue siendo menos que ideal: hasta 56% de los pacientes, se presentan a diálisis con hipoalbuminemia, 33% con anemia (Hematocrito menor de 28%), solamente 40% de los pacientes ha recibido rhEPO, y sólo otro 40% de los pacientes, tiene acceso vascular definitivo funcional ¹²².

Otros estudios, como el de Metcalfe et al ¹²⁶, define que la referencia temprana al nefrólogo es aquella que se realiza al menos un mes antes del inicio de la diálisis, sólo con el fin de planear el tipo de acceso vascular o el acceso peritoneal.

Desafortunadamente, no existe un consenso sobre lo que se denomina referencia tardía al nefrólogo y, de hecho, las definiciones varían entre 1 y 4 meses antes de iniciar la terapia dialítica. Nueve (9) estudios realizados entre 1990 y 1998, con 9160 pacientes en total, revelan que entre 10 y 35% de los pacientes fueron referidos al nefrólogo, menos de un mes antes del inicio de la terapia dialítica, y en general, más de 70% de ellos requirió la implantación de un catéter temporal para HD, por la ausencia de acceso vascular definitivo ^{121-123,126-131}

Referencia tardía y selección de la modalidad de diálisis

La mayoría de los reportes, coinciden en que la referencia temprana al nefrólogo, junto con una presentación responsable de las opciones terapéuticas, se correlaciona con mayor escogencia de diálisis peritoneal ¹³²⁻¹³³. La referencia temprana brinda tiempo para la educación del paciente, permite que éste ajuste su estilo de vida y promueva el autocuidado, lo que se traduce en un impacto significativo en la calidad de vida y en el costo del tratamiento.

MANEJO PREDIÁLISIS EN PACIENTES CON ERC

La ERC se asocia, como ya ha sido expuesto, a una serie de extensas consecuencias fisiopatológicas, comorbilidades y complicaciones, las cuales se desarrollan desde estadios tempranos de la enfermedad y contribuyen substancialmente a la alta morbimortalidad de los pacientes que inician terapia dialítica. Existe un claro consenso, en relación con que la intervención en aquellos estadios disminuye la velocidad de progresión de la enfermedad, independientemente de la causa primaria e incrementa la sobrevida, al disminuir la severidad y prevalencia de las condiciones comórbidas, cuando la terapia dialítica se inicia. ¹³⁴⁻¹³⁷

El aumento del número de pacientes con IRC se atribuye, fundamentalmente, a dos factores ^{1,3,138}:

1. Incremento en la expectativa de vida en este grupo de pacientes, a pesar de una mayor incidencia (en relación con

la población general) de mortalidad cardiovascular.

2. Incremento en la incidencia de pacientes que desarrollan IRC, especialmente en la población de los pacientes diabéticos. No obstante, de la totalidad de los pacientes con ERC, aquellos con IRC representan un porcentaje mínimo. El Third National Health and Nutrition Survey (NAHNES III) estimó que aproximadamente 19.2 millones de pacientes se encuentran en estadios tempranos o intermedios de la enfermedad (estadios 1-4) mientras que sólo 372.000 pacientes se encuentran en estadio 5.

El panel de expertos del National Institute of Health (NIH), concluye que, en los pacientes con ERC, la prediálisis se fundamenta en la remisión temprana al equipo renal, no sólo para prevenir o disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad renal, sino también para reducir la morbimortalidad durante este período y en el subsecuente de terapia de reemplazo renal. ^{3,136,137,139,140}

Pereira ¹⁴¹ y Obrador y Pereira, ¹³² describieron los componentes de un cuidado óptimo en los pacientes con ERC y los objetivos primarios de ese cuidado, como son la disminución en la velocidad de progresión de la enfermedad renal, modificación de los factores de riesgo para el desarrollo de comorbilidades, prevención de las complicaciones inherentes a la ERC, mejoramiento de los índices de calidad de vida y preparación adecuada del paciente que ingresará a terapia dialítica.

El cuidado prediálisis involucra la intervención, no sólo del equipo renal (nefrólogo, nutricionista con experiencia en pacientes con enfermedad renal, trabajador social, psicólogo y personal paramédico), sino también de médicos generales, endocrinólogos, cardiólogos e internistas generales.

A continuación, se plantean las estrategias que se deben implementar en el período prediálisis, de acuerdo con el estadio de la ERC.

Población de riesgo y ERC estadio 1

La población de riesgo con ERC estadio 1 (RFG > 90 ml/min/1.73m²), está comprendida por individuos con historia familiar de enfermedad renal, con predisposición a enfermedades crónicas como la HTA, Diabetes Mellitus o con enfermedad renal conocida, diagnosticada por pruebas de laboratorio o estudio anatomopatológico. En este estadio de la enfermedad, las acciones se basan en la pronta identificación de los pacientes en riesgo y el manejo agresivo, tanto de la enfermedad renal primaria como de los factores predisponentes (como diabetes e hipertensión arterial).

El reconocimiento temprano y la terapia agresiva de la diabetes mellitus, disminuyen en conjunto la incidencia de microalbuminuria en más de 30% de los pacientes con DM tipo 1 y reduce el desarrollo de nefropatía en los pacientes con DM tipo 2.^{142-146.}

El control de las cifras tensionales en los pacientes con ERC, debe lograr mantener cifras por debajo de 130/80 mmHg. La alta prevalencia de enfermedad

cardiovascular en fases tempranas de la ERC, fue encontrada en el estudio poblacional de Framingham, el cual evidenció que los pacientes con ERC presentaban el doble de prevalencia de enfermedad cardiovascular, frente a pacientes sin ERC¹⁴⁷. Igualmente, Levyn y Foley demostraron que 80% de los pacientes con IRC se presentan con enfermedad cardiovascular, definida ésta por la presencia de HVI, dilatación del ventrículo izquierdo, IC o enfermedad cardíaca isquémica¹⁴⁸. En aquellos pacientes con HTA y ERC, la escogencia de la medicación antihipertensiva es de capital importancia, ya que hay medicamentos que, en forma independiente a la disminución de las cifras tensionales, disminuyen la velocidad de progresión de enfermedad renal, particularmente en los pacientes con proteinuria/creatinuria mayor de 500-1000 mg/gm; en este grupo específico, los medicamentos recomendados son los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs), los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina (ARA II) y los Calcio-antagonistas NO dihidro-piridínicos¹⁴⁹⁻¹⁵⁶. No obstante, hasta 24% de la población adulta de los Estados Unidos es hipertensa y de ésta, sólo 60% conoce su estado de hipertensión; aunado a lo anterior, 47% de esta población no se encuentra en tratamiento y sólo 25% maneja cifras tensionales por debajo de 140/90⁶⁶.

Población con ERC estadio 2

Estos pacientes se caracterizan por tener RFG 60 y 89 ml/min/1.73m². En este estadio la mayoría de los pacientes pueden ser manejados por el médico general a menos que la CrS se encuentre por encima de 3 mg/dl,

momento en el cual debe ser referido al nefrólogo. No obstante, la detección y el manejo temprano de la ERC está lejos de ser ideal. Wong et al ¹⁵⁷ encontraron que 86% de los médicos de cuidado primario reportaban monitoreo para enfermedad renal en los pacientes diabéticos pero sólo 58% hacían microalbuminuria y de estos, 30% seleccionaban un método inadecuado para su medición. Aunado a lo anterior, menos de 10% refería al paciente tempranamente al nefrólogo.

Población con ERC estadíos 3 y 4

Los pacientes con estadio 3 (RFG 30-59 ml/min/1.73m²), deben ser siempre valorados por el nefrólogo, con el fin de prevenir o tratar apropiadamente las complicaciones asociadas a la enfermedad renal como la anemia y las alteraciones en la homeostasis Ca/P. Cuando los pacientes se encuentran en estadio 4 (RFG 15-29 ml/min/1.73m²) los objetivos de manejo fundamentalmente son el estado nutricional, la sobrecarga hídrica, la acidosis y el acceso vascular permanente.

La creación temprana de un acceso vascular definitivo, disminuye la morbimortalidad de los accesos vasculares urgentes; no obstante, hay reportes sobre cambios hemodinámicos importantes en los pacientes prediálisis en los que se confecciona una Fístula Arteriovenosa Nativa. Se ha encontrado que dos semanas después de su confección, se incrementa el gasto cardíaco, el volumen y la fracción de eyección y disminuye la resistencia vascular periférica ¹⁵⁸. Se ha asumido que la creación de FAV junto con la anemia, pueden contribuir a la HVT¹⁵⁹. Se ha demostrado (aunque en un número bajo de pacientes)

que la creación de la FAV incrementa la masa ventricular izquierda, produce dilatación de la aurícula izquierda e incrementa los niveles de Péptido Atrial Natriurético en 90% de los pacientes a los tres meses de ser realizada. Estos hechos irían en contra de la aceptación general de una confección temprana del acceso vascular definitivo ya que adicionalmente podría incrementar la mortalidad. ^{158,160}.

El éxito de la terapia en los pacientes en estadíos 3 y 4 de ERC, depende, fundamentalmente, de la referencia temprana al nefrólogo.

Población con IRC o ERC estadio 5

Los pacientes con estadio 5 de ERC (RFG < 15 ml/min/1.73m²), son pacientes que requieren o que ya han iniciado terapia de reemplazo renal. La morbimortalidad de este grupo, no depende sólo de su enfermedad de base, como Diabetes Mellitus o HTA, sino también de las condiciones comórbidas que se lograron prevenir o tratar adecuadamente en los estadíos previos de la enfermedad (anemia, desnutrición, producto Ca/P elevado o hiperparatiroidismo secundario).

Se ha insistido en que los pacientes en este estadio de la enfermedad, deberían tener confeccionado su acceso vascular definitivo (para hemodiálisis) o acceso peritoneal. No obstante, sólo un porcentaje de los pacientes (máximo 40%) inician HD con Fístula Arterio Venosa (FAV), lo que implica que, hasta 60% o más, requiere de acceso vascular temporal. Es importante revisar algunos aspectos específicos sobre el tema y su preponderancia en el resultado final de los pacientes con terapia dialítica.

ACCESOS VASCULARES

El acceso vascular (AV) ideal ha de reunir tres requisitos:

- Tener la capacidad de poder ser utilizado de forma segura y reiterada
- Proporcionar flujos de sangre suficientes para suministrar la dosis de diálisis adecuada
- Carecer de complicaciones o poseer una baja incidencia de las mismas

Tal AV no existe en la actualidad, pero hay que reconocer que la FAV radiocefálica o braquiocefálica es la modalidad que más se acerca a estos criterios, ya que una vez alcanzada su maduración proporciona flujos óptimos y posee una duración que en ocasiones sobrepasa la mediana de supervivencia de algunos grupos de pacientes ¹⁶¹. El estudio colaborativo del grupo de trabajo de accesos vasculares de la Sociedad Española de Nefrología (GAVSEN) muestra la distribución de las tres modalidades de AV en un corte de población de 6.000 pacientes en tratamiento regular con HD ¹⁶²; 81% de los pacientes se dializaba a finales de 1.999 en España con una FAV y 18% restante utilizaba de forma equitativa un catéter central o un injerto. Esta distribución difiere sensiblemente de la que muestra el estudio DOPPS en EEUU ya que la mayor parte de los pacientes se dializaba con un injerto y tan sólo 25% con una FAV.

Accesos vasculares venovenosos

Los accesos arteriovenosos, ampliamente socorridos en un principio (exceptuando

FAV o injertos vasculares), han sido abandonados casi en su totalidad, fundamentalmente debido a las complicaciones inherentes a su uso como la aterosclerosis local con depósitos cálcicos y colesterolínicos que favorecen la obstrucción y el desgarro de la pared, la anticoagulación agresiva con el alto riesgo de hemorragia y la canulación repetida del vaso. Los procedimientos de canulación quirúrgica provocan adicionalmente la anulación permanente del vaso utilizado y su agotamiento. A raíz de lo expuesto previamente, las técnicas arteriovenosas son menos utilizadas y han sido reemplazadas por los accesos veno-venosos, con una bomba impulsora agregada al circuito.

Sitio de elección para el acceso

Es el estado clínico del paciente, el principal determinante en la elección de la vía de acceso vascular temporal. Tradicionalmente, se han descrito tres tipos diferentes de acceso vascular ^{164,165}:

1. Yugular Interno: tanto anterior como posterior; es el más conveniente en pacientes que se movilizan y por tiempos más prolongados. Tiene menor incidencia de trombosis y en comparación con los subclavios, mayor incidencia de infección. Por el alto riesgo de complicaciones (pulmonares o vasculares) no es la ruta de elección en pacientes con sobrecarga hídrica pulmonar (edema pulmonar).
2. Subclavio: durante el inicio de los accesos vasculares en HD, esta vía fue la preferida; actualmente ha sido relegada por el mayor riesgo de estenosis y/o trombosis de la vena

subclavia, vena cava superior o tronco braquiocefálico.

3. Femoral: es de rápido y fácil acceso, con menor incidencia de complicaciones y es la ruta preferida en aquellos pacientes con compromiso pulmonar o hiperkalemia severos, aunque tiene la mayor rata de infecciones, de recirculación y de trombosis con su uso prolongado. (mayor de 5 días).

Complicaciones de los Accesos Vasculares Temporales ¹⁶⁴⁻¹⁶⁵

1. Mecánicas: lesión válvula tricúspide, perforación de cavidades derechas,
2. Infecciones :tasa global de 1 episodio/ 1000 días-catéter
3. Flujo inadecuado: por mala posición o plicatura del catéter
4. Hemorragia: las más frecuentes producidas por trauma o desgarro vascular o por sobreanticoagulación.
5. Tardías: trombosis vascular, lesiones neurológicas (plexopatía braquial)
6. De la técnica de inserción: punciones arteriales, pseudoaneurismas, fistulas arteriovenosas traumáticas. ■

REFERENCIAS

1. US Renal Data System. USDRS 2000 Annual Data Report. National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda: MD, US Renal Data System; 2000.
2. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 2002; 39 (suppl 2): S1-S266.
3. USDRS 2001 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda: MD, US Renal Data System; 2001.
4. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2004; 43 (suppl 1): S1-S290.
5. Coresh J, Wei GL, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine nivel in the United States: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1999). Arch Intern Med 2001; 168:1207-1216
6. Keane WF, Eknoya G: Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): A position paper of the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 1999; 33:1004-1010,
7. USDRS 2003 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda: MD, US Renal Data System; 2003.
8. Bonamini U, Feletti C: Benefits of early initiation of dialysis. Kidney Int (Abst) 1985; 28 (suppl 17):557-559.
9. Nilsson-Ehle P, Grubb A: New markers for the determination of GFR: Iohexol clearance and cystatin C concentration. Kidney Int 1994; 46(suppl 47):S17-S19.
10. National Kidney Foundation. Dialysis Outcomes Quality Initiative: Initiation of dialysis. Am J Kidney Dis 1997; 30 (suppl 2):S70-S73.
11. Perrone Rd, Steinman TI, Bekc GJ, et al: Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency. Simultaneous comparison of ¹²⁵Iothalamate, ¹⁶⁹Yb-DTPA, ^{99m}Tc-DTPA and inulin. Am J Kidney Dis 1990; 16:224-235,
12. Brandstron E, Grzegorezyk A, et al: GRF measurements with iohexol and ⁵¹Cr-EDTA: A comparison of the two favoured GFR markers in Europe. Nephrol Dial Transplant 1998; 38:1176-1182.
13. Rodrigo E, Angel L M, et al: Measurement of renal function in pre-ESRD patients. Kidney Int 2002; 61(suppl 80):S11-S17.
14. Molitch ME, Rodman E, et al: Spurious serum creatinine elevations in ketoacidosis. Ann Intern Med(Abst) 1980 ; 93:280-281.
15. Dunn SR, Gabuzda GM, Superdock KR, et al: Induction of creatinase activity in chronic renal failure: Timing of creatinine degradation and effect of antibiotics. Am J Kidney Dis 1997; 28:72-77.
16. Levey AS: Measurement of renal function in chronic renal disease. Kidney Int 1990; 38: 167-184.
17. Iktzler TA, Greene JH, Wingard RL, et al: Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 1995; 6:1386-1391.
18. United States Renal Data Swystem: USRDS 1992: Comorbid conditions and correlations with mortality risk among 3399 incident hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1992; 20(suppl 2):S32-S38.
19. Walser M: Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1998; 32:23-31.
20. Levey AS, Bosh JP, Lewis JB, et al: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine. A new prediction equation. Ann Int Med 1999; 130:877-884.

21. Toto RD, Kirk KA, Coresh J, and the AASK pilot study investigators: Evaluation of serum creatinine for estimating glomerular filtration rate in African Americans with hypertensive nephrosclerosis: Results from the African American Study of Kidney disease and hypertension (AASK). *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:279-287.
22. Coll E, Botey A, Alvarez L, et al: Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:205-207.
23. Meier P, Froidevaux C, Dayer E, Blanc E: Cystatin C concentration and glomerular filtration rate. *Lancet* 2001 ; 357:634-635.
24. Tattersall J, Greenwood R, Farrington K: Urea kinetics and when commence dialysis. *Am J Nephrol*(Abst) 1995; 15:283-289.
25. Kublmann MK, Heckmann M, Riegel W, Köhler H: Evaluation of renal KT/V as a marker of renal function in predialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60:1540-1546.
26. Caravaca F, Arrobas M, Pizarro JL, Sánchez-Casado E: Uraemia symptoms, nutritional status and renal function in predialysis end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:776-782.
27. National Kidney Foundation K/DOQI: Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37 (suppl):S68-S71.
28. Hakim RM, Lazarus JM: Initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1319-1328.
29. Pollock CA, Ibels LS, Allen BJ: Nutritional markers and survival in maintenance dialysis patients. *Nephron*(Abst) 1996; 74:625-641.
30. Blumenkrantz MJ, et al: Metabolic balance studies and dietary protein requirements in patients undergoing continuous peritoneal dialysis. *Kidney Int*(Abst) 1982; 21:849-861.
31. Jansen MA, Korevaar JC, Dekker FW, NECOSAD Study Group: Renal function and nutritional status at the start of chronic dialysis treatment. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:157-163.
32. Krtz W, Gretz N, Lemley KU: Progression of glomerular diseases: Is the podocyte the culprit? *Kidney Int* 1998; 54:687-697.
33. Neuringer JR, Brenner BM: Hemodynamic theory of progressive renal disease: A 10 year update in brief review. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:98-104.
34. De Heer E, Sijpkens YW, et al: Morphometry of interstitial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 6):72-73.
35. Jerome Rossert, Bruno Fougueray, Jean J Boffa: Anemia management and the delay of chronic renal failure progression. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (Suppl):S173-S177.
36. Eldy AA: Molecular insights into renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 7:2495-2508.
37. Richet G: Early history of uremia. *Kidney Int* 1998; 33:1013-1015.
38. Bergstrom J: Why are dialysis patients malnourished?. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 229-241.
39. James L Bailey and William E Mitch. Pathophysiology of Uremia. *Brenner & Rector's, The Kidney* 2139-2164, 2004.
40. Hakim RM, Lazarus JM: Biochemical parameters in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1988; 11:238-247.
41. May RC, Bailey JL, et al: Glucocorticoids and acidosis stimulant protein and amino acid catabolism in vivo. *Kidney Int*(Abst) 1996 ; 49:679-683.
42. Garibotto G, Russo R, et al: Skeletal muscle protein synthesis and degradation in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1994; 45:1432-1439.
43. Brungger M, Holter HN, Krapf R: Effect of chronic metabolic acidosis on the growth hormonal IGF-1 endocrine axis: New cause of growth hormone insensitivity in humans. *Kidney Int* 1997; 51:216-221.
44. Franch HA, Mitch WE: Catabolism in uremia: The impact of metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (Suppl 4):S78-S81.

45. Mahayan SK, Abbas AA, et al: Effect of oral zinc therapy on gonadal function in hemodialysis patients: A double blind study. *Ann Intern Med*(Abst) 1982; 97:357-361.
46. Levine J, Bernard DB: The role of urea kinetic modeling, TAC urea and KT/V in achieving optimal dialysis: A critical reappraisal. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:285-301.
47. Meslinger T, Friedl R, Volu I et al: Urea induces macrophage proliferation by inhibition of inducible oxide nitric synthesis. *Kidney Int* 2002; 56:581-588.
48. McAllister RJ, Ramhausek MH, et al: Concentration of dimethylarginine in the plasma of patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:2449-2452.
49. Watko-Sarsat V, Descamps-Latscha B: Advanced oxidation protein products: Novel uraemia toxins and proinflammatory mediators in chronic renal failure?. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 12:1310-1312.
50. Perna AF, Ingrosso D, et al: Metabolic consequences of hyperhomocysteinemia in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (Suppl 1):585-590.
51. Nygard O, Norduehavy JE, Refsun H, et al: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 1997; 337:230-236.
52. Gupta A, Robinson K: Hyperhomocysteinemia and end-stage renal disease. *Am J Nephrol* 1997; 10:77-84.
53. Haag-Weher M., Bai B., Hari WH.: Isolation of a granulocyte inhibitory protein of a uraemic patients with homology of B2 microglobulin. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:382-388.
54. Giuseppe Remuzzi, Arrigo Schieppati and Luigi Minetti: Hematologic consequences of Renal Failure, Brenner & Rector's *The Kidney*: 2165-2188, 2004
55. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia in Chronic Kidney Disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (Suppl):S182-S237.
56. Robertson HT, Haley NR, et al: Recombinant erythropoietin improves exercise capacity in anemic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* (Abst) 1990 ; 15:325-332.
57. Harnett JD, Foley RN, et al: Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int*(Abst) 1995; 47:884-890
58. McDugall IC, Lewis NP, Saunders MJ, et al: Long term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anemia by erythropoietin. *Lancet* 1990; 335:489-493.
59. Hutchinson F, Jones WJ: A cost-effectiveness analysis of anemia screening before erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:651-657.
60. Foley RN, et al: The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:53-61.
61. Levin A, Singer J, et al: Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: Identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:347-354.
62. Valderrabano F: Erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 1996; 50:1377-1391.
63. Walls J: Haemoglobin-Is more better? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 16:56-61.
64. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al: The effects of normal as compared with low hematocrit levels in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoietin. *N Eng J Med* 1998; 339:584-590.
65. National Center for Health Statistics. Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994: Plan and operation of Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Centers for Disease Control and Prevention, 1996.
66. Chi Yuan Hsu, Charles E McCulloch, Gary C Cuchan: Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:504-510.

67. European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (Suppl 5):5-13.
68. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al: Serum creatinine levels in the US population: Third National Health Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:992-999.
69. Jay L Xue, Wendy L St Peter, et al: Anemia treatment in the Pre-ESRD patients and associated mortality in elderly patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:1153-1161.
70. Hörd WH, Macdougall IC, et al: Predialysis Survey on Anemia Management: Patient referral. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:49-61.
71. Hsu CY, Chertow GM: Chronic renal confusion: Insufficiency, failure, dysfunction or disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:415-418.
72. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al: Clinical echocardiographic disease in patients starting end-stage disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47:186-192.
73. Adeera Levin: Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: A review of the current state of knowledge. *Kidney Int* 2002; 80 (suppl): S35-S38.
74. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, et al: Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:912-916.
75. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, et al: Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1277-1285.
76. Portodes J, Torralbo A, Martin P, et al: Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:250-256.
77. Hagashi T, Suzuki A, Shoji T, et al : Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:250-256.
78. Claudine TJ, Jerome LA, et al: Association of high serum creatinina and anemia increase the risk of coronary events: Results from the Prospective Community-based Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2919-2925.
79. Joel D Kopple: Dietary protein and energy requeriments in ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 4): S96-S104.
80. Joel D Kopple: Therapeutic approaches to malnutrition in chronic dialysis patients: The different modalities of nutritional support. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:180-185.
81. Leavey SE, Strawdesman RL, Jones CA, Port FK, Held PJ: Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:997-1006.
82. Auram MM, Mittman N, et al: Markers for survival in dialysis: A seven year prospective study. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:209-219.
83. Fiaccadosi E, Lombardi M, et al: Prevalence and clinical outcome associated with preexisting malnutrition in acute renal failure: A prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:581-593.
84. Spiegel DM, Breger JA: Serum albumin: A predictor of long term outcome in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 23: 283-285.
85. US Renal Data System: Comorbid conditions and correlations with mortality risk among 3399 incident hemodialysis patients: *Am J Kidney Dis* 1992; 20:32-38.
86. Fung F, Sherrard DJ, et al: Increased risk for cardiovascular mortality among malnourished end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:307-314.
87. Cooper BA, Penne EL, et al: Protein malnutrition and hypoalbuminemia as predictors of vascular events and mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:61-66.
88. Mitch WE, Maroni BJ: Factors causing malnutrition in patients with chronic uremia. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:176-179.

89. Ohkawa S, Kaizu Y, Odamaki M, et al: Optimum dietary protein requirement in non diabetic maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:454-463.
90. Cooper BA, Barlett LH, et al: Validity of subjective global assessment as a nutritional marker in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:126-132.
91. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:198-207.
92. Migata T, Vela Y, Horie K, et al: Renal catabolism of advanced glycation end products: The fate of pentosidine. *Kidney Int* 1998; 53:416-422.
93. George A Kaysen: The microinflammatory state in uremia: Causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1549-1557.
94. Stenvinkel P, Heimbürger O, et al: Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55:1899-1911.
95. Kasiske BL: Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 3):S142-S156.
96. Kunitoshi I, Masanobu Y, et al: Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61:1887-1893.
97. Colin Baigent and David C Wheeler: Should we reduce blood cholesterol to prevent cardiovascular disease among patients with chronic renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1118-1119.
98. Liv Y, Coresh J, Eustace JA, et al: Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: Role of inflammation and malnutrition, *JAMA* 2004; 291(4):451-459.
99. Martínez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 496 – 502.
100. Elder, Graham. Pathophysiology and Recent Advances in the Management of Renal Osteodystrophy, *J Bone Miner Res* 2002; 17:2094-2105.
101. Valimaki S, Farnebo E, Forsberg L, Larsson C. heterogeneous expression of receptor mRNA in parathyroid glands of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2001; 60: 1666 –1675.
102. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid glands of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51: 328–336.
103. Ritz E, Stefansky A, Rambašek M. The role of the parathyroid glands in the uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 808–813.
104. Rostand Sg, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 383–392
105. Hernandez D, Concepcion MT, Lorenzo V, Martinez ME, et al. Adynamic bone disease with negative aluminium staining in predialysis patients: Prevalence and evolution after maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 517-523.
106. Avram MM, Mittman N, Myint MM, Fein P. Importance of low serum intact parathyroid hormone as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: 14 years of prospective observation.
107. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 58: 396–399
108. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1115–1121.

109. Atsumi K, Kushida K, Yamasaki K, Shimizu S, et al. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodistrophy 1999; 33: 287–293.
110. Massry S, Smogorzewski M. Divalent ion metabolism and renal osteodistrophy. En: Massry & Glasscock 's ed. Textbook of nephrology. 2001. p. 1394-1425
111. Bianchi ML, Colantonio G, Campanini F, Rossi R, et al. Calcitriol and calcium carbonate therapy in early chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1595–599.
112. Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H, Friedler RM, et al. Improved assessment of bone turnover by the PTH (1-84) / large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1460–1468
113. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 42: suppl 4.
114. Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, Stivleman et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end stage renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 324–332.
115. Block GA, Hulbert ST, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607 – 617
116. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Port FK. Association of elevated serum PO(4), CaxPO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131- 2138
117. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, et al. Coronary artery calcification in young adults with end stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-1483.
118. Lamiere N, Wauters JP, Górriz JL, et al: An update on the referral pattern of patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2002; 61 (suppl):S27-S34.
119. Metcalfe W, Khan Ilt, et al: Can we improve early mortality in patients receiving renal replacement therapy?. *Kidney Int* 2000; 57:2539-2545.
120. Metcalfe W, Khan Ilt, et al: Can we improve early mortality in patients receiving renal replacement therapy?. *Kidney Int* 2000; 57:2539-2545.
121. Chesser AM, Baker LR: Temporary vascular access for first dialysis is common, undesirable and usually avoidable. *Clin Nephrol* 1999; 51:228-232.
122. Arora P, Obrador GT, Ruthazer R, et al: Prevalence, predictors and consequences of late nephrology referral at a tertiary care center. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1281-1286.
123. Roubicek C, Brunet P, Huiart L, et al: Timing of nephrology referral: Influence on mortality and morbidity. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:35-41.
124. Kissmeyer L, Kong C, et al: Community nephrology: Audit of screening for renal insufficiency in a high risk population. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2150-2155.
125. Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A: Screening for renal disease using serum creatinina: Who are we missing?. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1042-1046.
126. Metcalfe W, Khan IH, Prescott GJ, Simpson K, MacLeod AM: Can we improve early mortality in patients receiving renal replacement therapy?. *Kidney Int* 2000; 57:2539-2545.
127. Schmidt RJ, Domico JR, Sorkin MI, Hobbs G: Early referral and its impact on emergent first dialysis, health care costs, and outcome. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:278-283.

128. Lameire N, Van Biesen W: The pattern of referral of patients with end-stage disease to the nephrologists-A European survey. *Nephrol Dial and Transplant* 1999; 14 (Suppl 6):S16-S23.
129. Astor BC, Eustace JA, et al: Timing of nephrologist referral and arteriovenous access use: The CHOICE Study. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:494-501.
130. Avorn J, Winkelmayr WC, et al: Delayed nephrologists referral and inadequate vascular access in patients with advanced chronic kidney failure. *J Clin Epidemiol* 2002; 55:711-716.
131. Cass A, Cunningham J, et al: Delayed referral to a nephrologists: Outcomes among patients who survive at least one year on dialysis. *Md J Aust(Abst)* 2002; 177:135-138.
132. Obrador GT, Pereira BJ: Early referral to the nephrologists and timely initiation of renal replacement therapy: A paradigm shift in the management of patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:398,417.
133. Diaz Buxo JA: Modality selection. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (Suppl):S112-S117.
134. Morbidity and Mortality of Dialysis. NIH Consensus Statement 1992; 11(2):1-33.
135. Fouque D, Laville M, Boissel JP, et al : Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency : Meta-analysis. *BMJ* 1992; 304:216-220.
136. Zabetakis PM, Nissenson AR: Complications of chronic renal insufficiency: Beyond cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 (Suppl 3):S31-S38.
137. Kausz AT, Khan SS, Abichandi R, et al: Management of patients with chronic renal insufficiency in the northeastern United States. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1501-1507.
138. Collins AJ, Ma JZ, Xia A, Ebben J: Trends in anemia treatment with erythropoietin usage and patient outcomes. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(Suppl 4):S133-S141,
139. National Kidney Foundation K/DOQI: Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2002; (Suppl 1):S1-S266,
140. Consensus Development Conference Panel: Morbidity and mortality of renal dialysis: An NIH consensus conference statement. *Ann Int Med* 1994; 121:62-70,
141. Pereira BJ: Optimization of pre-ESRD care: The key to improved dialysis outcomes. *Kidney Int* 2000; 57:351-365.
142. 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; 352:837-853.
143. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703-713.
144. American Diabetes Association: American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations 2001. *Diabetes Care* 2001; (Suppl 1):S1-S133,
145. Khan IH, Catto GR, et al: Chronic renal failure: Factors influencing nephrology referral. *QJM* 1994; 87:559-564.
146. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329:977-986.
147. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, et al: Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214-2219.
148. Levin A, Foley RN: Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 (Suppl 3):S24-S30.

149. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Eng J Med* 1993; 329:1456-1462.
150. Lebovitz HE, Wiegmann TB, Cnaan A, et al: Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: Role of baseline albuminuria. *Kidney Int* 1994; 45 (Suppl): S150-S155.
151. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2001; 345:851-860.
152. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Eng J Med* 2001; 345:861-869.
153. Kshirsagar AV, Joy MS, et al: Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: A systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:695-707.
154. He J, Whelton PK: Elevated systolic blood pressure as a risk factor for cardiovascular and renal disease. *J Hypertension* 1999; 17 (Suppl):S7-S13.
155. 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; 31:954-961.
156. Giatras I, Lau J, Levey AS: Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: A meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 1997; 127:337-345.
157. Wong T, Foote EF, et al: Physician knowledge and practice patterns relating to diabetic nephropathy. *J Am Pharm Assoc* 1999; 39:785-790.
158. Ori Y, Korzets A, Katz M, et al: The contribution of an arteriovenous access for hemodialysis to left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:745-752.
159. Amann K, Rychlik I, et al: Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney Int* 1998; 54 (Suppl 68):578-585.
160. Ori Y, Korzets A, Katz M, et al: Haemodialysis arteriovenous access- A prospective haemodialysis evaluation. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl):S94-S97.
161. National Kidney Foundation K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (Suppl): S137-S181.
162. Rodríguez JA, López Pedret J, Piera L y Grupo Trabajo AV SEN. El acceso vascular en España: análisis de su distribución, morbilidad y sistemas de monitorización. *Nefrología* 2001; 21:45-51.
163. Claudio Ronco: Continuous renal replacement therapies in AREPart 2. *Nephrol Dial Transplant* 1994; (Suppl): S201-S209.
164. Claudio Ronco: Continuous renal replacement therapies in the treatment of acute renal failure in intensive care patients: Theoretical aspects and techniques. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 4(Suppl):191-200.
165. Manns M, et al: Continuous replacement therapies. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 185-207.
166. Ash SR, Dauguidas JT. Peritoneal Access Devices. *Handbook of Dialysis*, Third Edition,309-332,2001.
167. Hye RJ, Stabile BE. Complications of Percutaneous vascular access procedures and their management. *Vascular Access, Principles and Practice*. Third Edition, 93-103,1996.
168. Schmidt RJ, Domico JR, Sorkin MI, Hobbs G. Early referral and its impact on emergent first dialyses health care, costs, and outcome. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:278-283.