

# Enfermedad e insuficiencia renal crónicas

## Primera parte

Juan Carlos Alarcón Grajales<sup>1</sup>

John Mauricio Lopera Vargas <sup>1</sup>

Juan Diego Montejo Hernández<sup>1</sup>

Carlos Mario Henao Velásquez<sup>2</sup>

Gabriel Jaime Rendón Pereira <sup>3</sup>

## 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 ERC se define como: daño renal por  $\geq 3$  meses, definida por daño estructural o funcional con o sin disminución de la Rata de Filtración Glomerular (RFG), manifestada por anomalías patológicas o marcadores de daño renal y por  $RFG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  por  $\geq 3$  meses, con o sin marcadores de daño renal; este es el parámetro que determina el estadio de la enfermedad renal (estadio 1 – 5).

Para el 2002 y basados en las estimaciones realizadas en la población norteamericana, aproximadamente ocho millones de personas presentaban una RFG menor a  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , 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

---

<sup>1</sup> *Médico Internista de la Universidad Pontificia Bolivariana (UPB). Residente de Nefrología UPB.*

<sup>2</sup> *Médico Residente de Medicina Interna de la UPB.*

<sup>3</sup> *Estudiante de Medicina de la UPB.*

*Correspondencia: juank68@epm.net.co*

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 ERC 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 sobrevida, 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 ineluctable loss 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: 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 or  $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  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  $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , 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 inhabitants).

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, hemodialysis, peritoneal dialysis.

## DEFINICIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se define como un proceso fisiopatológico de múltiples etiologías que da lugar a la pérdida progresiva e inexorable del número funcional de nefronas, con la posibilidad de conducir a una Insuficiencia Renal Crónica (IRC). A su vez, la IRC es un estado clínico en el cual hay pérdida irreversible de la función renal, lo cual lleva al paciente a depender permanentemente de una terapia de reemplazo renal con el fin de evitar la condición conocida como uremia. Esta se define como un síndrome clínico y de laboratorio que refleja la disfunción de todos los órganos debido a la IRC no tratada o parcialmente tratada.

De acuerdo con la Rata de Filtración Glomerular (RFG), la enfermedad renal crónica se define como <sup>2</sup>:

1. Daño renal por  $\geq 3$  meses, definida por daño estructural o funcional con o sin disminución de la RFG, manifestada por:
  - a. Anormalidades patológicas o
  - b. Marcadores de daño renal
2. Una RFG  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> por  $\geq 3$  meses, con o sin marcadores de daño renal.

Es la RFG la que define los estadios de la enfermedad renal crónica:

1. Estadio 1: pacientes con daño renal estructural, con RFG  $> 90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>
2. Estadio 2: pacientes con RFG entre 60 y 89 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

3. Estadio 3: pacientes con RFG entre 30 y 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
4. Estadio 4: pacientes con RFG entre 15 y 29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
5. Estadio 5: pacientes con RFG  $< 15$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> o que se encuentren en terapia dialítica; son, por definición, pacientes con IRC.

## EPIDEMIOLOGÍA

En los últimos años, la ERC ha comenzado a recibir un especial interés dentro de los programas de salud pública, debido al continuo crecimiento de los programas de terapia de reemplazo renal y al aumento de comorbilidades severas al inicio de la diálisis, lo que consecuentemente incrementa la mortalidad de estos pacientes. En la primavera de 2002, The National Kidney Foundation (NKF), en los Estados Unidos, publicó un sistema de clasificación para la ERC utilizando la información recolectada desde 1988 hasta 1994 por el Third National Health Nutrition Examination Survey (NHANES III). Basados en las estimaciones realizadas en la población, aproximadamente ocho millones de personas en dicho país tiene una RFG menor de 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>, lo que indica una enfermedad renal en estadio 3 o mayor.

En dicho reporte, las principales comorbilidades se determinaron por los ingresos hospitalarios. Hacia 2001, la población sometida a diálisis era nueve veces mayor que la que no presentaba enfermedad renal y tres veces mayor que la que tenía enfermedad renal en estadios 1 a 4.

Con relación a las comorbilidades de los pacientes sometidos a terapia dialítica se encontró el siguiente comportamiento (en los registros de ingresos hospitalarios) de 1998 a 1994:

1. Admisión por Insuficiencia Cardíaca: disminución en 10-16%,
2. Admisión por Enfermedad Coronaria: incremento de 5-6%.
3. Infecciones: las infecciones (en forma general) se incrementaron en 13% en aquellos pacientes sometidos a terapia dialítica. Con relación a las infecciones generales o por sistemas, fue relevante lo siguiente:
  - a. Incremento de 4% en las infecciones del tracto respiratorio en aquellos pacientes con IRC, si los comparamos con los pacientes de la población general.
  - b. Las tasas de infección son 13 veces más altas en los pacientes en diálisis en comparación con los pacientes sin ERC (sin importar el sistema comprometido) y 3 veces mayor con relación a los pacientes con ERC sin Terapia de Reemplazo Renal (TRR).

Desde 1994, la tasa de mortalidad ha disminuido en 2.6% en los pacientes sometidos a terapia dialítica. A pesar de que en los pacientes con enfermedad renal la tasa de enfermedad cardiovascular (la cual representa hasta 50% de las causas de mortalidad) ha disminuido entre 10.6 y 14.6%, este grupo sigue presentando un riesgo de mortalidad por dicha causa entre 2.1 y 3.2 veces mayor que la población general. La mayoría de las muertes ocurren en el ám-

bito ambulatorio (fundamentalmente por muerte súbita), siendo 3 veces más alta en estos pacientes que en la población general.

La Enfermedad Cardiovascular tiene una incidencia hasta del 80% en los pacientes con ERC comparado con un 45% de los pacientes de la población general; de hecho, anualmente se hacen diagnósticos nuevos de enfermedad cardiovascular en 24% de los pacientes con ERC (independiente de su estadio) vs 15% de pacientes sin ERC.

En números absolutos, la población con IRC de edades comprendidas entre los 45 y 64 años continúa creciendo. Para 2001 continúa siendo mayor el número de casos reportados en hombres (404 por millón de habitantes) que en mujeres (280 por millón de habitantes) y la incidencia total desde 1981 se ha cuadruplicado, de 82 a 334 por millón de habitantes.

La tasa de nuevos casos de ERC/IRC causados por Diabetes Mellitus continúa creciendo, pues fue de 148 por millón de habitantes en 2001. Así mismo, a partir de 1990 hasta 2001 la Hipertensión Arterial como causa de IRC ha crecido en 50%, la Glomerulonefritis Primaria aumentó en 11% y la Enfermedad Poliquística Renal en 21%.

Todo lo anterior hace concluir que la tasa de prevalencia de la IRC sigue en incremento. La edad media de prevalencia es ahora de 57.8-58.9 para blancos, 56 para negros, 58 para asiáticos y 56.3 para hispanos.

En 2001 la tasa de prevalencia se determinó en 1400 pacientes por millón de habitantes, lo que representa un incremento de

2.4% en comparación con el período inmediatamente anterior. El sexo masculino representa las tasas más altas de IRC (1670 por millón de habitantes) en comparación con el sexo femenino (1163 por millón de habitantes). Desde 1980 la prevalencia total se ha quintuplicado al pasar de 271 a 1400 por millón de habitantes en 2001.

Por otro lado, el comportamiento de enfermedades menos comunes pero que también juegan un papel importante en la etiología de la IRC, ha mostrado un incremento:

1. Las Nefropatías por IgA y por IgM han aumentado levemente desde 1995 donde se reportaron 498 casos, para 2001 se reportaron 808, con un crecimiento de 62%.
2. La Nefropatía Lúpica se ha mantenido estable.
3. El número de pacientes con IRC por otro tipo de Glomerulonefritis Secundaria (Vasculitis) también ha permanecido constante.
4. La Enfermedad Poliquística del Riñón desde 1982 al 2001 se ha duplicado (1023 a 2171 casos).
5. El Síndrome de Alport y otras enfermedades hereditarias se han incrementado a partir de 1995 en un 61%.
6. El rápido incremento de Mieloma Múltiple (MM) durante los noventa ha aumentado en cinco veces los pacientes con IRC por esta causa a partir de 1982.

7. La Nefropatía por VIH se ha mantenido relativamente estable desde 1995 cuando se reportaron 949 casos, en 2001 se reportaron 830. Esto contrasta con el crecimiento de la prevalencia de VIH/SIDA en la población general; posiblemente esta estabilidad se explique por la ausencia de biopsias, en este tipo de pacientes, que confirmen la presencia de Nefropatía Asociada a HIV (HIVAN).

Para 2030, el número de pacientes con ERC será de 2.24 millones y cerca del 60%, con edad media de 65 años, será por diabetes <sup>7</sup>.

#### **MEDIDA DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON ERC**

En los pacientes con ERC estadios 1-4, la medida de la función renal es de importancia crucial, no sólo para determinar el momento de la iniciación de la TRR sino también para valorar las medidas tendientes a disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad <sup>5-6</sup>. Es claro que la iniciación temprana de diálisis, basados exclusivamente en parámetros objetivos antes de la aparición de síntomas y signos de uremia, mejora la sobrevida y reduce la morbilidad <sup>8</sup>. Además de los parámetros clásicos para medir la RFG, nuevos determinantes han sido introducidos con el uso de iohexol o cistatina C<sup>9</sup>, así como nuevos conceptos que incluyen la medición del KT/V de la urea de la Función Renal Residual (FRR) o la valoración del estado nutricional del paciente prediálisis <sup>10</sup>.

### Aclaramiento isotópico y medios de contraste

El uso de isótopos radioactivos es un método más práctico que el aclaramiento de inulina (como estándar) para el cálculo de la RFG y de hecho, son mínimas las diferencias entre los dos métodos<sup>11</sup>. El uso de contrastes radiológicos como el iohexol más que marcadores radioactivos, se ha propuesto con el fin de calcular el aclaramiento renal ya que su aclaramiento plasmático muestra excelente correlación con el de la inulina<sup>12-13</sup>.

### Creatinina

La concentración de creatinina sérica o plasmática (CrS) ha sido usada como una medida usual de RFG<sup>13</sup>. Los principales problemas con su interpretación son los cromógenos, que influyen la reacción colorimétrica y que falsamente pueden incrementar sus niveles hasta en un 20%; la eliminación extrarrenal de la creatinina, la cual puede ser en promedio de 2 ml/min, causada por la degradación de la flora intestinal; la secreción tubular de creatinina, la cual se incrementa en forma directamente proporcional a la disminución de la RFG; y por último, la reducción de su producción que en la medida en que disminuye la RFG a 25-50 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, los pacientes disminuyen espontáneamente la ingesta proteica lo cual produce una disminución en la masa muscular y por ende, una disminución en la generación de creatinina, lo que hace que la CrS sea menor a la esperada por cifras de RFG<sup>14-17</sup>.

En relación con el estado nutricional y la función renal, a mayor nivel de CrS, mayor probabilidad de desarrollar síntomas urémicos (por disminución en el RFG) e

igualmente a mayor nivel de CrS al iniciar la diálisis, mayor sobrevida (por mayor masa muscular y por lo tanto, mejor estado nutricional)<sup>18</sup>.

### Aclaramiento de creatinina

La medición del Aclaramiento de creatinina (Creatinina Clearance  $C_{Cr}$ ) resuelve el problema de la variabilidad por la masa muscular pero es absolutamente dependiente de la adecuada recolección de orina y de la secreción tubular de creatinina. La inadecuada recolección del volumen urinario hace que el cálculo del  $C_{Cr}$  sea impreciso. De hecho, en pacientes entrenados, la variación del aclaramiento por problemas en la recolección se encuentra en el orden de 3-14% y alcanza 60% en pacientes no entrenados<sup>19</sup>. Por los anteriores motivos, algunos autores enfatizan que la medición del  $C_{Cr}$  sea abandonado.

Para compensar la secreción tubular de creatinina que sobreestima la función renal, se han propuesto dos medidas:

1. Calcular la RFG como función del promedio entre el  $C_{Cr}$  y el aclaramiento de la urea ( $C_{urea}$ ) ya que este último, debido a su reabsorción tubular, subestima la función renal o RFG. De hecho, en pacientes con RFG < 15ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, la medición del promedio de los dos aclaramientos estima con mayor precisión la RFG<sup>20</sup>.
2. Reducir la secreción tubular de creatinina con inhibidores  $H_2$  como la cimetidina. El problema fundamental de esta prueba radica en que hasta ahora se ha estudiado un número limitado de pacientes con este método y las dosis y guías no han sido determinadas<sup>12</sup>.

### Estimación de la RFG por fórmulas derivadas de la CrS

Ya se han expuesto los problemas inherentes a la imprecisión del  $C_{Cr}$  para la medición de la RFG, se ha considerado por consiguiente que es más preciso utilizar ecuaciones obtenidas de la medición de la CrS<sup>20,21</sup>. Las fórmulas incluyen el peso, la talla, el sexo, la raza y otras variables, multiplicadas por diferentes factores de corrección. Estas fórmulas se basan en el hecho de que la excreción de creatinina es constante e igual a su producción, la cual a su vez es proporcional a la masa muscular<sup>12</sup>.

La fórmula más práctica ha sido validada en pacientes prediálisis<sup>20</sup>:

$$\text{RFG (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 170 \times \text{Cr (mg/dl)}^{(-0.999)} \times \text{edad}^{(-0.176)} \times (0.762 \text{ si es mujer}) \times (1.18 \text{ si es negro}) \times \text{BUN (mg/dl)}^{(-0.170)} \times \text{albúmina (gm/dl)}^{(+0.318)}.$$

Otra de las fórmulas ampliamente utilizada ha sido la de Cockcroft-Gault:

$$\text{CrCl (ml/min)} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso} / 72 \times (\text{CrS}) \times (0.85 \text{ si es mujer})$$

Aunque esta última ecuación sobre-estima la función renal en un 23%, se ha encontrado una correlación del 0.85-0.9 cuando se compara con la depuración medida de creatinina<sup>2</sup>.

### Cistatina C

Dados los problemas con la CrS, otros marcadores endógenos se han buscado con el fin de conocer la RFG. Aunque la b2-microglobulina aumenta progresivamente en forma directamente proporcional a la disminución en la RFG, su producción se incrementa en algunos estados de enfer-

medad, por lo que se ha descartado su uso generalizado en IRC<sup>12</sup>.

La Cistatina C podría ser un marcador ideal pues se produce en las células nucleadas en forma constante, se filtra libremente a nivel glomerular y se reabsorbe para ser metabolizada totalmente a nivel tubular. Su producción no se afecta por procesos malignos o inflamatorios y no depende de la masa muscular o del sexo del paciente. Se correlaciona linealmente con la RFG con sensibilidad de un 94% y especificidad de un 95%<sup>22,23</sup>.

### KrT/V

El KrT/V es una medida fácil de determinar en los pacientes prediálisis puesto que todo lo que se necesita es conocer la eliminación diaria de la urea (Kr), el volumen de distribución de la urea de acuerdo con la fórmula de Watson (V) y expresarlo en el tiempo (T), generalmente en semanas.

Diferentes estudios han mostrado que el KrT/V se correlaciona mejor que el  $C_{Cr}$  con la mortalidad de los pacientes que inician algún tipo de TRR, pero no con los parámetros nutricionales<sup>24,25</sup>.

Las guías de la National Kidney Foundation (NKF) K/DOQI proponen que un KrT/V semanal de 2 es el umbral para el inicio de la diálisis<sup>10</sup>. Se asume, en consecuencia, que el riesgo de morbimortalidad en los pacientes sin diálisis con KrT/V menor de 2 es similar a los pacientes en diálisis con KrT/V por debajo de las recomendaciones establecidas por la NKF para los pacientes en diálisis, aunque lo anterior se deriva de evidencia indirecta.

El  $KrT/V$  es mayor en mujeres y en pacientes malnutridos, que en hombres; esto se deriva fundamentalmente del volumen de distribución de la urea (el cual es menor en estos dos grupos de pacientes), lo que podría sobreestimar la RFG; la situación es completamente diferente en los pacientes con nutrición óptima o con mayor masa muscular, que se caracterizan por tener  $RFG > 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$  pero un  $KrT/V$  menor de 2.0<sup>26,27</sup>. Lo anterior significa que un paciente con ERC avanzada, malnutrido y con bajo peso, podría tener un mayor  $KrT/V$  que su  $C_{cr}$  debido a una disminución en  $V$ .

### Estado Nutricional

Las fórmulas que mejor predicen la RFG incluyen los parámetros nutricionales reflejando la ingesta proteica, ya sea como la concentración de albúmina o la eliminación de la urea urinaria y como ya se mencionó, no hay duda de que los pacientes con malnutrición al inicio de la terapia dialítica, tendrán mayor mortalidad<sup>20,28</sup>.

La aparición del Nitrógeno asociado a proteínas normalizado (nPNA), ha emergido como un marcador útil y reproducible en pacientes con IRC<sup>29</sup>. La recomendación de NFK-DOQI es iniciar diálisis cuando nPNA es menor de 0.8gm/kg/día. Este valor se deriva de estudios en pacientes con diálisis peritoneal (CAPD)<sup>30</sup>. Se ha demostrado que para mantener un nPNA de 0.9 gm/kg/día, se requiere de un  $KT/V$  mínimo de 2.0 al menos en pacientes con CAPD y no ha sido extrapolado a otras poblaciones<sup>31</sup>.

## FUNDAMENTOS DE LOS MECANISMOS DE PROGRESIÓN DE LA ERC

Sin importar la enfermedad renal subyacente (enfermedad primaria), la progresión de la ERC conduce a un punto común, caracterizado por glomérulos escleróticos no funcionales, atrofia tubular y fibrosis intersticial. La destrucción de la masa de nefronas no sólo es consecuencia de la enfermedad primaria, sino también de la glomeruloesclerosis de las nefronas remanentes y al daño tubular asociado a la fibrosis intersticial.

### Glomeruloesclerosis

La pérdida progresiva de nefronas funcionales conduce a un incremento en la presión capilar con aumento en el flujo de las nefronas remanentes (hiperfiltración de nefrona única), lo que a su vez produce injuria en los podocitos con incremento en la producción de matriz extracelular por incremento en la expresión del TGF- $\beta$  por las células mesangiales<sup>32,33</sup>.

### Fibrosis Intersticial

La fibrosis intersticial juega un papel fundamental en la progresión de la enfermedad renal y se apoya en dos observaciones básicas<sup>34,35</sup>:

1. Existe una estrecha correlación entre la función renal al momento de la biopsia y la severidad y extensión de la fibrosis intersticial
2. El mejor marcador pronóstico en la mayoría de las enfermedades renales no es el porcentaje de esclerosis glomerular sino, por el contrario, la extensión de la fibrosis intersticial.



Una de las principales características asociada a la fibrosis intersticial es la presencia de glomérulos «atubulares» los cuales consisten en glomérulos NO escleróticos NO asociados a túbulos. Esto sugiere que la fibrosis disminuye el número de nefronas induciendo a su vez, lesiones tubulares y, finalmente, destrucción tubular secundaria a la disminución en el número de capilares peritubulares. Adicional a la disminución de los capilares tubulares, la lesión isquémica es debida al incremento en la matriz mesangial entre los capilares y los túbulos, lo que disminuye la adecuada entrega de oxígeno en células que, de hecho, se encuentran con incremento en el consumo.

Además de lo anteriormente expuesto, las células tubulares, debido a la transición mesangio-epitelial en situaciones de estrés oxidativo e isquémico, se diferencian en fibroblastos por lo que sintetizan y liberan moléculas profibróticas y proinflamatorias<sup>36</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA DE LA UREMIA

El término uremia fue acuñado en 1847 por P.A. Piorry para puntualizar los problemas debidos a «contaminación de la sangre con orina»<sup>37</sup>.

Las toxinas urémicas son definidas como sustancias «venenosas» las cuales son liberadas por productos del metabolismo en un organismo vivo. En el ámbito de la nefrología, dichas toxinas se acumulan debido a anormalidades metabólicas en el individuo con enfermedad renal.

La toxina urémica debe satisfacer los siguientes criterios<sup>38</sup>:

1. Ser identificable y cuantificable en los diferentes fluidos biológicos.
2. Ser cuantificable en el plasma o tejidos de los pacientes urémicos y su nivel se debe encontrar por encima de los controles sanos.
3. Su concentración se debe correlacionar con los síntomas urémicos y por ende, disminuir cuando dichos síntomas abaten.
4. Se debe demostrar su toxicidad en las células o tejidos.

En el siglo XXI aún no se conoce a ciencia cierta el origen de estas toxinas urémicas. Evidencia directa e indirecta propone que pudieran ser<sup>39</sup>:

1. Derivadas del metabolismo proteico.
2. Derivadas del metabolismo bacteriano producto del sobrecrecimiento intestinal.
3. Alteración en el metabolismo oxidativo.
4. Modificación no enzimática de las proteínas.

Es importante puntualizar las alteraciones básicas y más llamativas que suceden en la uremia y que se han implicado como el origen de las «toxinas urémicas»:

### Acidosis Metabólica

La acidosis describe un estado de alcalinidad sérica y tisular disminuida, caracterizada por un pH normal o bajo (acidosis o acidemia, respectivamente),

pero siempre con un nivel bajo de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^- < 21$  meq/lit) y que progresa con la disminución progresiva de la RFG<sup>40</sup>. Generalmente, la acidosis acompaña al síndrome urémico por 2 factores:

1. Disminución en la amoniogénesis.
2. Disminución en la reconstitución y generación de bicarbonato.

Muchos de los síntomas llamados urémicos e igualmente de las condiciones que los acompañan, son resultado de la acidosis, a saber<sup>39</sup>:

- Náuseas y vómito.
- Anorexia.
- Fatiga e intolerancia al ejercicio.
- Alteración del estado mental.
- Exacerbación de la enfermedad ósea e incremento en la resistencia a la insulina.
- Estimulación del metabolismo de los aminoácidos esenciales musculares e incremento en su metabolismo.
- Incremento en la oxidación de aminoácidos de cadena ramificada.
- Incremento en la degradación proteica muscular.

En los pacientes en diálisis, el cortisol sérico elevado junto con la acidosis, se correlaciona con un pobre estado nutricional y menor sobrevida, debido a la mayor degradación proteica muscular y de hecho, la acidificación en estudios experimentales sólo ha sido reproducida en presencia de esteroides, no obstante, la razón por la cual la acidosis metabólica produce

la degradación proteica no se ha establecido<sup>41,42</sup>. Se considera que existen cuatro vías fundamentales para la degradación proteica muscular:

- Vía lisosomal.
- Sistema dependiente (activado) por calcio.
- Sistema dependiente de ATP.
- Sistema independiente de ATP.

Todas estas vías contribuyen al síndrome urémico y a la acidosis. No obstante, el principal mecanismo de la acidosis en la uremia se debe a la disminución en la amoniogénesis, la cual no compensa la degradación proteica por las vías anteriormente expuestas.

Más allá de la acidosis, la IRC conduce a resistencia a la insulina, la cual a su vez suprime la degradación proteica, lo que podría considerarse como un mecanismo compensador. Adicionalmente, la acidosis en la uremia<sup>43,44</sup>:

1. Disminuye la secreción de  $T_4$  a pesar de la TSH incrementada (pseudohipotiroidismo).
2. Suprime la hormona del crecimiento y disminuye el receptor para el factor de crecimiento como la insulina tipo I (IGF-1), lo que se manifiesta en retardo pondo-estatural en la población pediátrica.
3. Incrementa la resorción ósea debido a que el principal buffer se encuentra en el hueso ( $\text{Ca}^{2+}$ ), produciendo adicionalmente disminución de la actividad osteoblástica.

### **Minerales Traza**

La deficiencia de Zinc (Zn) se asocia a atrofia testicular y gusto anormal <sup>45</sup>.

### **Productos Tóxicos del Metabolismo Proteico**

Por más de cien años se ha sabido que la restricción proteica disminuye el nivel de Nitrógeno Ureico Sérico (BUN) y la severidad de los síntomas urémicos. La remoción de la urea por intermedio de los procedimientos dialíticos conlleva a la remoción de otros productos del metabolismo en forma igual o menos efectiva y esta es la razón por la cual se calcula la efectividad de la diálisis con el KT/V de la urea <sup>46</sup>.

### **Urea**

Los estudios relacionados con la posibilidad de que la urea sea toxina urémica no son concluyentes. La vida media de esta molécula es corta (7 horas) y aunque algunos de los síntomas de la uremia como náuseas, vómito, malestar y sangrado por mucosas pueden ser secundarios a sus niveles elevados, otros síntomas del síndrome urémico no pueden ser explicados por sus altas concentraciones. Esto hace que la urea no llene los criterios de toxina urémica, aunque sí es definitivo que se torna en una sustancia sumamente importante a altas concentraciones, debido fundamentalmente a dos factores:

1. Produce una disminución en la concentración de la Óxido Nítrico Sintetasa Inducible (NOSi) <sup>47</sup>
2. Produce un incremento en las concentraciones de amonio a través de su síntesis vía hepática.

### **Compuestos Guanidino**

Los compuestos guanidino son bases orgánicas fuertes que comparten el grupo amidino (N-L=NH), se acumulan en los pacientes con síndrome urémico debido a que su aclaramiento extra-renal es mínimo.

La síntesis de los compuestos guanidino es aún bastante desconocida. Tanto la Metilguanidina (MG) como el Ácido Guanidino-Succínico (GSA) se incrementan en la medida que aumenta la ingesta proteica, debido a que son derivados del metabolismo de la Arginina. Es probable que la mayoría de los productos guanidino sean sintetizados a nivel hepático por un incremento en la actividad de la glicina-transamidasa y una disminución en la excreción hepática de la arginina <sup>48</sup>. Experimentalmente estos compuestos han demostrado tener la capacidad de producir:

- Disminución del efecto antioxidante del glutatión reducido, lo que conlleva a hemólisis.
- Neuropatía periférica con disminución del umbral convulsivo.
- Alteración en el metabolismo del Óxido Nítrico (NO), lo que a nivel intrarrenal incrementa la resistencia de la arteriola aferente, con la consecuente disminución en la RFG e incremento en la retención de sodio, lo que conduce lógicamente a HTA y edema <sup>38</sup>.

### **Productos Avanzados de la Oxidación**

Son productos derivados de la oxidación de la tiroxina (la cual se produce fundamentalmente en los leucocitos activados) que

se pueden encontrar incluso en fases iniciales de la ERC y se incrementan en forma directamente proporcional a la progresión de la enfermedad renal. Se correlacionan directamente con el nivel de mediadores proinflamatorios como son el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y sus receptores solubles, los cuales a su vez se han implicado en la fisiopatología de la aterosclerosis <sup>49</sup>.

### **Productos del Metabolismo Bacteriano**

Las toxinas urémicas pueden ser sintetizadas por bacterias intestinales con su consecuente absorción, la cual podría estar facilitada por un incremento en la permeabilidad de la mucosa intestinal. Desafortunadamente estas conclusiones son derivadas de estudios animales experimentales y no han sido comprobadas en humanos <sup>39</sup>.

### **Homocisteína**

Es un aminoácido (aa) que contiene sulfuro, idéntico a la cisteína, excepto por el grupo metileno adicional en su cadena lateral. En la ERC los niveles de homocisteína se incrementan por mecanismos poco conocidos aunque se han propuesto los siguientes:

1. Disminución en la excreción renal (es posiblemente el más importante).
2. Disminución en el metabolismo renal de la homocisteína.
3. Inhibición de enzimas relacionadas con el metabolismo de la homocisteína por la retención de toxinas urémicas.

El riñón elimina el 70% de la producción o carga diaria de homocisteína, y la hiperhomocisteinemia comienza a ser aparente con RFG < 70 ml/min y es, por tanto, altamente prevalente (80-95%) en los pacientes con ERC<sup>50</sup>; su nivel de prediálisis se correlaciona directamente con eventos cardiovasculares tanto fatales como no fatales, debido a que crea un microambiente protrombótico gracias a la proliferación de las células del músculo liso vascular, incremento en la agregabilidad plaquetaria, activación de factores de la coagulación (V, X, XII), daño endotelial, disminución en la biodisponibilidad del Óxido Nítrico (NO), incremento en el estrés oxidativo y disminución en los niveles de proteína C activada.

Los pacientes urémicos tienen una alta mortalidad, atribuible principalmente a enfermedad cardiovascular (50% de todas las causas), con un riesgo 25-30 veces más que el de la población general. La uremia entonces, podría considerarse como un modelo de aterosclerosis acelerado y la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo en este tipo de pacientes <sup>50-52</sup>.

Las vitaminas hidrosolubles como el ácido fólico y las vitaminas B6 y B12, son cofactores en el metabolismo de la homocisteína y de hecho, el riesgo de estenosis arterial se ha correlacionado en forma directa con los niveles de homocisteína y en forma inversa con los de estas vitaminas hidrosolubles. En los pacientes que se encuentran en hemodiálisis, adicional a la disminución en la depuración de la homocisteína (debido a que la mayor parte se encuentra unida a proteínas), se incrementa la pérdida en el dializado de aquellas vitaminas hidrosolubles.

### **Moléculas de Mediano Peso Molecular**

Son moléculas entre 500 y 3000 daltons, pobremente caracterizadas, con mayor tasa de aclaramiento por diálisis peritoneal que en hemodiálisis y se han implicado en diferentes signos o síntomas de la ERC e IRC como son:

1. Anorexia.
2. Alteración de la respuesta inmunológica (disminución en la proliferación linfocitaria y disfunción de los polimorfo-nucleares) por disminución de la IL-2<sup>53</sup>.
3. Disminución en la producción de lipoproteínas de alta densidad (HDL), con el consecuente incremento en el riesgo cardiovascular.

No se ha establecido la magnitud en la que estas moléculas de mediano peso contribuyen al síndrome urémico, pero no hay duda de que parte de los síntomas que caracterizan el síndrome, tiene su explicación en la acumulación de estos péptidos sustituidos por aminoácidos nitrogenados.

### **Sistema Endocrino y Síndrome Urémico**

- a. Disminución progresiva en la producción de eritropoyetina.
- b. Disminución en la producción de 1-25 dihidroxi vitamina D<sub>3</sub>.
- c. Disminución en la producción de los esteroides gonadales.
- d. Bloqueo del Factor de Crecimiento como la insulina tipo I (IGF-1).
- e. Resistencia a la acción de la insulina.

### **Anormalidades del transporte iónico en la uremia**

Los cambios, fundamentalmente, se deben a alteraciones sobre la bomba Na-K-ATPasa eritrocitaria por tres mecanismos básicos<sup>39</sup>:

- a. Inhibición de la bomba como resultado de la acumulación de toxinas urémicas.
- b. Disminución en su actividad por cambios en la composición lipídica de la membrana (peroxidación).
- c. Disminución en su actividad por resistencia hormonal periférica (insulina).

### **LA ANEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

La anemia asociada a la enfermedad renal la describió por vez primera en 1836 el Dr. Richard Bright y, desde entonces, los pacientes se han caracterizado por tener anemia normocítica normocrómica con conteo reticulocitario bajo para el grado de anemia y con médula ósea hipoplásica sin interferencia con la leucopoyesis o la megacariopoyesis<sup>54</sup>.

### **Eritropoyesis**

La célula pluripotencial es estimulada por citoquinas no específicas como la Interleuquina 3 (IL-3), el Factor de Crecimiento como la Insulina I (IGF-1) y el Factor de Crecimiento de Colonias Granulocito-Macrófago (GM-CSF) para proliferar como célula eritroide progenitora. Las primeras células que pro-

líferan por este mecanismo comienzan a ganar receptores para la eritropoyetina - EPO- (células CD34<sup>+</sup>) y progresivamente pierden los receptores para las citoquinas hasta que se transforman en Unidades Formadoras de Colonias Eritroides.

### Eritropoyetina

En 1893, Miescher sugirió que la baja tensión de oxígeno actuaba directamente sobre la médula ósea (MO) para estimular la producción eritrocitaria. En 1906, los estudios animales sugerían que los sueros de los sujetos anémicos portaban un factor que incrementaba la eritropoyesis y fue llamado *hémopoiétine*, capaz de estimular la MO, pero no fue sino hasta 1977 que se purificó la EPO y en 1986 se estableció su estructura molecular.

La EPO es una sialilglicoproteína de 165 aminoácidos cuyos niveles se pueden incrementar en los pacientes anémicos hasta en 100-1000 veces (niveles normales de 0.1 mg/ml) como respuesta a la hipoxia; la hipoxia causa la producción de una proteína llamada el Factor Inducible por Hipoxia (HIF-1) el cual liga un «aumentador» inmediatamente corriente abajo del sitio de parada de transcripción del gen de la EPO (el cual se ubica en el cromosoma 7) activando, por consiguiente, la transcripción del gen.

La disminución de la síntesis de la EPO (el sitio de producción de EPO-mRNA se encuentra en las células intersticiales de la corteza renal) es directamente proporcional a la pérdida de la función renal o pérdida de masa nefronal efectiva. No obstante, algunos pacientes con ERC (excluyendo a los pacientes con Enfermedad Poliquística Autosómica Dominante) son, en cierta for-

ma, «resistentes» a la anemia, posiblemente debido al hecho de que la EPO puede ser producida hasta en un 15% por los hepatocitos y los macrófagos; la proporción de estos pacientes en diálisis sólo llega hasta el 7%.

Hasta el advenimiento de la EPO recombinante humana (rhEPO), el 25% de los pacientes urémicos eran dependientes de las transfusiones sanguíneas para corregir su estado anémico. Pero la rhEPO no solo disminuye el riesgo transfusional al incrementar la eritropoyesis en los pacientes con IRC y con adecuados depósitos y movilización del hierro, sino que también se ha encontrado que incrementa la vida media del eritrocito y su sistema antioxidante, su deformabilidad y elasticidad.

Se encuentran en el mercado tres productos de ingeniería genética que se utilizan en los pacientes con ECR e IRC incrementado su eritropoyesis para evitar el síndrome anémico:

1. rhEPO  $\alpha$ : producida por DNA genómico.
2. rhEPO  $\beta$ : producida por DNA complementario.
3. Nuevas Proteínas Estimulantes de Eritropoyesis (ARANESP).

Entre las dos rhEPO no se han encontrado diferencias farmacocinéticas o farmacodinámicas en su potencia o en sus efectos secundarios.

ARANESP (darbepoyetina alfa) es igualmente efectiva a las rhEPO, y se diferencia fundamentalmente en su vida media la cual es 3 veces mayor, lo que podría permitir su utilización 1 vez por semana.

### Efectos de la Anemia en la ERC <sup>55-59</sup>

1. Disminución en la liberación del oxígeno tisular.
2. Incremento en el Gasto Cardíaco (CO).
3. Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI).
4. Angina.
5. Insuficiencia Cardíaca (IC).
6. Alteración en el estado de conciencia.
7. Disminución de la respuesta inmune.

### Definición de la anemia y metas

Mediciones utilizadas para valorar la anemia y sus causas, incluyen la hemoglobina (Hb), el hematocrito (Hto), el recuento reticulocitario y los depósitos de hierro medidos ya sea en forma directa por biopsia de MO o en forma indirecta con lo comúnmente conocido como perfil ferroquinético (ferritina sérica, hierro sérico y porcentaje de saturación de la transferrina). Este perfil indica tanto los depósitos como el hierro disponible (movilizado) para la eritropoyesis y se ha demostrado que entre el 35 y 37.5% de los pacientes con anemia por ERC, presentan deficiencia de hierro bien sea absoluta o funcional <sup>59</sup>.

La medición de la Hb más que la del Hto, es el método preferido para valorar la anemia, ya que el último es un valor derivado del VCM (Volumen Corpuscular Medio) y por ende, es afectado por la cantidad de «agua» plasmática, mientras que la Hb provee un valor absoluto, permanece estable cuando la muestra se recolecta a temperatura ambiente y sus niveles son directamente relacionados con los niveles de la EPO.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido la anemia como niveles de Hb < 13 gm/dl en hombres o menores de 12 gm/dl en mujeres. En pacientes con ERC, algunos discrecionalmente, han definido la anemia como valores de Hb < 10 gm/dl (muy por debajo de la definición de la OMS) y desafortunadamente esto ha sido ampliamente aceptado por la sociedad médica no nefrológica.

No obstante, la mayoría de los estudios con la EPO en los pacientes con ERC e IRC utilizan metas de Hto  $\geq$  33-36% (que se correlacionan con niveles de Hb  $\geq$  11-12.0 gm/dl) demostrando <sup>55,60-63</sup>:

- Mayor consumo de oxígeno tisular ( $VO_2$ ).
- Mayor función muscular.
- Mejor función cognitiva, cardíaca y sexual.
- Mejor calidad de vida.
- Mayor supervivencia en diálisis.
- Menor Hipertrofia Ventricular Izquierda con disminución en el riesgo de muerte en 2.9 veces.

Actualmente el Grupo de Trabajo de la National Kidney Foundation recomienda mantener niveles de Hb de 11 gm/dl para mujeres en edad fértil (menstruantes) y de 12 gm/dl para hombres y mujeres postmenopáusicas; de lo anterior se deriva que aquellos pacientes con ERC con niveles por debajo de la meta, deben ser valorados tanto para la causa de la anemia como su tratamiento <sup>55</sup>. Una pregunta interesante por resolver es: si se mantiene un nivel de Hb mayor del recomendado, ¿los pa-

cientes obtendrían un mayor beneficio? Sólo el trabajo de Amgen con 1200 pacientes en hemodiálisis intentó resolver la pregunta y demostró (con diferencias no estadísticamente significativas) que los niveles altos de Hto ( $42 \pm 3\%$ ) se correlacionaban con mayor incidencia de Infarto Agudo del Miocardio no fatal y muerte<sup>64</sup>.

### Epidemiología de la anemia en ERC

El NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994) fue un estudio diseñado para proveer estimaciones nacionales de la salud y el estado nutricional de la población no institucionalizada de los Estados Unidos de América, con 39.695 sujetos de estudio, mayores de 12 años<sup>65,66</sup>. En este estudio el  $C_{CR}$  fue calculado por la fórmula de Cockcroft-Gault (como ya se había expuesto, el coeficiente de correlación de la fórmula es de 0.8 a 0.9 con las mediciones de  $C_{Cr}$  convencionales)<sup>66</sup>. Dicho estudio encontró los siguientes datos relevantes:

1. La disminución en el nivel de Hb en relación al  $C_{Cr}$  en los hombres sólo fue significativa a niveles menores de 70 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en comparación con las mujeres, en las que sólo fue significativo con niveles de  $C_{Cr}$  menor de 50 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Para cada nivel de disminución en el  $C_{Cr}$ , los hombres presentaron menor nivel de Hb que las mujeres.
2. Un número importante de pacientes con ERC no tiene suficientes depósitos de hierro para la eritropoyesis.
3. La probabilidad de presentar anemia se asocia en pacientes con ERC, que-

nes presentan los siguientes factores de riesgo:

- a. Ser afroamericano
  - b. Ancianos
  - c. Hispánicos
4. Unas 9.7 millones de mujeres y 3.8 millones de hombres de los Estados Unidos se presentan con  $C_{Cr} \leq 50$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> y de éstos, 1'200.000 mujeres y 390.000 hombres, se presentan con Hb < 11 ó 12 gm/dl respectivamente.

La rhEPO es el tratamiento recomendado en los pacientes con ERC (estén o no en diálisis) si los valores de Hb se encuentran por debajo de los niveles recomendados y si la causa de su síndrome anémico sólo puede ser atribuido a la enfermedad renal. Guías similares fueron proporcionadas por la European Renal Association/European Dialysis and Transplantation Association<sup>67</sup>.

### Fisiopatología de la anemia en ERC

Se han identificado los siguientes factores que conducen a un estado anémico a los pacientes con ERC:

1. Defecto en la eritropoyesis, la que se ha considerado como la causa primaria.
2. Hemólisis debido al incremento en el estrés oxidativo y disminución de antioxidantes como la superóxido dismutasa y por consiguiente la peroxidación lipídica de la membrana eritrocitaria.
3. Alta predisposición al sangrado.
4. Deficiencia absoluta o funcional de hierro.



5. Deficiencia de folatos y vitamina B<sub>12</sub>.
6. Disminución en la sobrevida del eritrocito.
7. Presencia de inhibidores de la eritropoyesis en los pacientes urémicos (como los niveles elevados de Paratohormona-PTH.)

La severidad de la anemia en la ERC se relaciona con la duración y la disminución en la RFG; de hecho, el menor nivel de Hb se encuentra en los pacientes anéfricos y en aquellos pacientes sin seguimiento prediálisis con severa disminución en la función renal y que requieren el inicio de terapia de reemplazo renal.

Datos obtenidos del análisis de NHANES III<sup>68</sup> demostraron asociación entre el nivel de Hb y la RFG cuando ésta era inferior a 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, aunque el incremento en la prevalencia de la anemia es más evidente en la población con RFG < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Por el contrario, los niveles de la EPO no han sido adecuadamente caracterizados en los estudios y aparentemente no se correlacionan adecuadamente con el nivel de RFG; lo que está claro, es que en los pacientes con enfermedad renal, los niveles de la EPO son inferiores para el nivel de Hb, comparados con los pacientes sin enfermedad renal.

### Manejo Prediálisis y anemia

Ya ha sido establecido cómo los pacientes con ERC que reciben un adecuado cuidado prediálisis se asocian a mayor sobrevida, menor morbilidad y tasas de hospitalización. En relación al estado anémico y cuidado prediálisis dos estudios clásicos demostraron<sup>69-70</sup>:

1. Los pacientes en prediálisis que reciben rhEPO se presentan con mayores valores de Hb y Hto al inicio de la terapia, lo que se correlaciona a su vez con mayor sobrevida a un año y mejor estado nutricional reflejado en el nivel de albúmina sérica.
2. Los pacientes con adecuado manejo de la anemia prediálisis tienen 45.2% menos probabilidad de muerte a un año.
3. El manejo prediálisis se relaciona con referencia temprana al nefrólogo y los eventos cardiovasculares como enfermedad isquémica y falla cardíaca, se correlacionan indirectamente con el tiempo de cuidado prediálisis.

Adicionalmente se ha propuesto que el manejo de la anemia en el estado prediálisis con rhEPO podría disminuir la velocidad de progresión de la ERC a través de los siguientes mecanismos<sup>35</sup>:

1. Incrementa el potencial antioxidante de los eritrocitos vía en NF-kB que promueve la expresión de genes que codifican el glutatión y la superóxido dismutasa.
2. Aumenta la sobrevida del eritrocito por sobre-expresión de proteínas antiapoptóticas como Bcl-x<sub>L</sub> y Bcl-2, lo que incrementa la capacidad de liberación de oxígeno y la disminución de la hipoxia.
3. Protege, por el mismo mecanismo anterior, a las células endoteliales de la apoptosis.

A pesar de la evidencia anterior y de la disponibilidad de rhEPO, en los Estados Unidos sólo 29% de los pacientes con ERC y

en prediálisis durante el año 2000, recibieron este tratamiento traduciéndose en una incidencia de anemia (Hto < 30%) del 54% <sup>71</sup>.

### **Anemia y enfermedad cardiovascular**

La mayoría de los estudios definen enfermedad cardiovascular como eventos que incluyen falla cardíaca, infarto del miocardio, angina (estable o inestable), enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica.

En una forma simplística, la enfermedad cardiovascular puede ser causada por alteración en la perfusión (vgr enfermedad aterosclerótica que conduce a enfermedad coronaria y daño isquémico) o alteraciones en la estructura y función (vgr, hipertrofia ventricular izquierda) y aunque hasta el 75% de los pacientes que inician terapia de reemplazo renal tienen Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI), no toda la enfermedad cardiovascular es producida en estos pacientes por los convencionales procesos ateroscleróticos y daño isquémico consecuente <sup>72</sup>.

La HVI categóricamente se ha definido como un índice de masa del ventrículo izquierdo > 131 g/m<sup>2</sup> en hombres y > 100 g/m<sup>2</sup> en mujeres <sup>73</sup>. Los factores de riesgo para hipertrofia concéntrica incluyen la Hipertensión Arterial y la edad, mientras que la hipertrofia excéntrica se debe fundamentalmente a condiciones en las cuales se encuentra sobrecarga de volumen como en la anemia y fístulas arteriovenosas.

El 50% de las muertes de pacientes en diálisis son causadas por enfermedad cardiovascular, siendo la falla cardíaca la más común. La probabilidad de falla car-

díaca, luego de iniciar diálisis, es del 80% durante el primer año y la presencia, tanto de falla como de HVI, son predictores de baja sobrevida <sup>60,74,75</sup>.

El valor de Presión Arterial Sistólica (PAS) y el nivel de Hemoglobina sérica se asocian con HVI así como a un mayor número de hospitalizaciones y a cambios en el estado funcional, medido este último bajo la clasificación de la NYHA para falla cardíaca <sup>73</sup>

Algunos estudios han mostrado que en pacientes con ERC, antes de su ingreso a diálisis, la regresión de la HVI y la mejoría de los síntomas de falla cardíaca son posibles <sup>76,77</sup>. Los trabajos, igualmente, han demostrado que el momento apropiado para manejar la anemia en los pacientes con ERC (en relación a la HVI y los eventos cardiovasculares) es antes de su ingreso a diálisis, ya que cuando se encuentran en terapia de reemplazo renal, el beneficio en la disminución o remisión de la enfermedad cardiovascular es mínimo; aunado a lo anterior, la presencia de anemia y de enfermedad cardiovascular, predicen en forma independiente un inicio más rápido de la terapia dialítica.

La enfermedad cardiovascular se presenta aproximadamente 25 veces más frecuentemente en los pacientes con IRC que en la población general, por lo que se ha considerado la IRC como factor de riesgo independiente para mortalidad por dicha causa. El estado anémico se asocia en forma clara a mortalidad cardiovascular en pacientes con IRC, demostrado en el estudio ARIC. En dicho estudio, se valoraron 13.329 pacientes, con un período de seguimiento de 9 años y se encontró que

entre los pacientes con anemia (definida como niveles de Hb < 13 gm/dl en hombres y < 12 gm/dl en mujeres), en niveles de CrS  $\geq$  1.5 gm/dl y  $\geq$  1.2 gm/dl respectivamente, se asocia a mayor riesgo de enfermedad coronaria con RR de 2.74; por el contrario, en los pacientes sin anemia, a pesar de altos niveles de CrS, no se encontró tal asociación <sup>78</sup>.

### NUTRICIÓN EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La prevalencia de malnutrición en los pacientes que inician terapia de reemplazo renal (diálisis) es del 40% y en pacientes con diálisis de mantenimiento es del 18 al 56% <sup>79,80</sup>. Estas cifras son más que preocupantes debido a que la malnutrición proteico-calórica es un importante factor de riesgo para morbilidad y mortalidad en los pacientes que inician diálisis ya que se asocia a 2-10 veces mayor riesgo de muerte con este tipo de terapia <sup>81-85</sup>. Este incremento en la morbilidad aparentemente es de origen cardiovascular en los estudios de cohorte, cada 1 gm/dl de decremento en la albúmina sérica (por debajo de 4 gm/dl) se correlaciona con un incremento del 39% en el riesgo de mortalidad cardiovascular e igualmente cada unidad de decremento en el Índice de Masa Corporal (IMC) se correlaciona con 6% de mayor mortalidad por la misma causa <sup>86</sup>. Otros estudios han demostrado cómo la hipoalbuminemia (albúmina sérica menor de 3.5 gm/dl) se correlaciona con un incremento en la probabilidad de eventos cardiovasculares en los primeros tres años de terapia dialítica de 2.2 veces <sup>87</sup>.

A pesar de su utilidad clínica, las proteínas séricas como la albúmina, la prealbúmina y la transferrina pueden ser insensibles a cambios importantes en el estado nutricional de los pacientes y de hecho, pueden afectarse por factores no nutricionales como la infección/inflamación y la acidosis metabólica de los estados urémicos.

### Factores Causales de Malnutrición en ERC

1. Inadecuada ingesta proteico-calórica debido fundamentalmente a la restricción proteica, que lo que intenta hacer es disminuir los efectos deletéreos de la uremia y disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad renal.
2. Acumulación de un factor anorexígeno aún no identificado, el cual debe ser un péptido de mediano peso molecular.
3. El estado crónico de acidosis metabólica que caracteriza a estos pacientes estimula la degradación de aminoácidos y de la proteína muscular y suprime la síntesis hepática de albúmina.
4. El complejo infección/inflamación que a través de la vía de la ubiquitina-proteosoma causa acelerada degradación de la proteína muscular.

La baja ingesta proteica en los pacientes con ERC/IRC reduce la generación de nitrógeno ureico y de iones inorgánicos, los cuales causan muchas de las alteraciones características de la uremia. Adicionalmente, las dietas hipoproteicas disminuyen los efectos de la hiperfosfatemia, la

acidosis metabólica y la hiperkalemia. Tales dietas se asocian a una disminución en la velocidad de progresión de la enfermedad renal que produce además del retardo en el inicio de la terapia dialítica, un estado de desnutrición en los pacientes con estadio 4 de ERC. En los pacientes con ERC, que consumen dietas no controladas, es evidente una progresiva disminución en la ingesta energética y calórica, la cual se hace más evidente con RFG  $d \leq 50$  ml/min o relacionado con valores de creatinina sérica mayores de 2.0 mg/dl. De hecho, se ha establecido que por cada 10 ml/min de disminución en el ClCr, la ingesta proteica disminuye entre  $0.064 \pm 0.007$  gm/kg/día con una disminución en el peso libre de edema de  $0.38 \pm 0.13\%$  <sup>88</sup>.

De lo anterior se deriva la recomendación que los pacientes con ERC sean manejados como la población general y que reciban, por consiguiente, soporte nutricional con 0.75 mg/kg/día de proteínas (esto se incrementa en pacientes en terapia dialítica), 35 Kcal/kg/día en pacientes mayores de 60 años por la disminución en la actividad física y 30 kcal/kg/día de soporte energético con el fin de que dichos pacientes comiencen terapia de reemplazo renal en las condiciones nutricionales ideales que se correlacionan, como ya se ha dicho, con menor mortalidad<sup>79</sup>. Las guías de la National Kidney Foundation recomiendan un aporte proteico hasta de 1.2 gm/kg/día de nPNA; en un estudio de 129 pacientes se encontró que aportes mayores de 1.1 gm/kg/día de nPNA se relacionaban con un incremento en la masa muscular, pero igualmente con el depósito de grasa subcutánea (indicativo de obesidad visceral), lo que incrementa la morbilidad y mortalidad cardiovascular <sup>89</sup>.

Otro factor, desde el punto de vista nutricional, que ha demostrado ser predictor de mortalidad en este grupo de pacientes (y fundamentalmente en aquellos con diálisis peritoneal) es la Valoración Global Subjetiva (VGS). Los diferentes estudios han demostrado que la VGS tiene una sensibilidad, para predecir malnutrición, del 68% con especificidad del 61% cuando se valora frente al Standard de Nitrógeno Corporal Total. Se infiere de lo anterior, que cualquier grado de DN valorado por este método debe ser considerado como DN potencialmente severa <sup>90,91</sup>.

### Estado Microinflamatorio de la Uremia

Los pacientes con ERC/ICR tienen una alta prevalencia de malnutrición con un incremento hasta de 25-30 veces en la morbimortalidad cardiovascular, ésta a su vez se ha correlacionado con estados inflamatorios crónicos. Ya han sido establecidas las causas del estado microinflamatorio de la uremia, a saber:

1. Modificación proteica: productos de la glicosilación avanzada (sin relación con los niveles séricos de glucosa) se encuentran incrementados en los pacientes con ERC. Estos productos (AGEs) son filtrados por el glomérulo y absorbidos por los túmulos, donde son metabolizados (capacidad que se pierde con la progresión de la enfermedad renal), lo que conduce a su acumulación. Los AGEs juegan un papel fundamental en la activación de mononucleares con incremento en los niveles de citoquinas proinflamatorias (IL-1, TNF $\alpha$  y sus receptores solubles

55 y 75) y debido a su fuerte unión a proteínas, no son depurados por la hemodiálisis <sup>92</sup>.

2. Estrés Oxidativo: la falla renal disminuye la actividad antioxidante (manifestada por la disminución progresiva en la forma reducida del glutatión) e induce la pérdida de antioxidantes naturales como las vitaminas C y E, el zinc y el selenio, ya sea por la falla renal per se o por la terapia dialítica. El consecuente incremento en el estrés oxidativo produce peroxidación lipídica y alteración oxidativa de las lipoproteínas, consideradas marcadores de los estados inflamatorios crónicos <sup>93</sup>.

Posiblemente el proceso más significativo correlacionado con la inflamación en la ERC es la enfermedad vascular (demostrado en el grupo poblacional de Stenvinkel<sup>94</sup>), la cual a su vez se relaciona con la alteración de las lipoproteínas, los cambios en el endotelio vascular y cambios en ligandos específicos en células inflamatorias.

En conclusión, los pacientes con ERC deben ser valorados desde el punto de vista nutricional e inflamatorio a partir de niveles de RFG tan «altos» como 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, con el fin de disminuir la mortalidad cardiovascular.

### Colesterol Sérico

Es claro que la dislipidemia es más prevalente en los pacientes con ERC que en la población general<sup>95</sup>; el incremento en los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos (TGs) y la disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) incrementa la prevalencia de

morbimortalidad en este grupo de pacientes, aunque no se ha establecido específicamente cuál de estas alteraciones conduce a mayor enfermedad renal. En relación con los niveles de Colesterol Total (CT), la evidencia es más oscura. Se ha considerado que los pacientes que ingresan a diálisis con niveles de CT menores a 150-180 mg/dl tienen mayor mortalidad que aquellos pacientes con valores superiores. Esta relación entre niveles bajos de colesterol y mortalidad, sólo ha sido observada en pacientes en hemodiálisis y no en pacientes en diálisis peritoneal<sup>96</sup>. Ha sido sugerido que esta asociación paradójica resulta de la presencia de enfermedad cardiovascular avanzada la cual conduce al complejo inflamación/malnutrición con la consecuente disminución en los niveles de colesterol y mayor mortalidad <sup>97</sup>. El estudio realizado en 823 pacientes en 79 centros de los Estados Unidos, mostró que el nivel de colesterol total es menor en la presencia de inflamación (definido como PCR > 1.0 mg/dl) y malnutrición (definida como albúmina < 3.6 g/dl). Muestra el mismo estudio como los niveles bajos de colesterol se correlacionan más con inflamación y malnutrición, falta de efectos protectores por sus altas concentraciones e incremento de la mortalidad en presencia de niveles elevados en ausencia de inflamación <sup>98</sup>. ■

## 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 level 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 <sup>125</sup>Iothalamate, <sup>169</sup>Yb-DTPA, <sup>99</sup>Tc-DTPA and inulin. *Am J Kidney Dis* 1990; 16:224-235,
12. Brandstron E, Grzegorezyk A, et al: GRF measurements with iohexol and <sup>51</sup>Cr-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 System: 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 Fougeray, 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. En: Pathophysiology of Uremia. Boston Brenner & Rector's; The Kidney 2004. p. 2139-2164.
  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 achiev-

- ing 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, Refsum 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: Hyperhomocysteinaemia 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. En: *Hematologic consequences of Renal Failure*, Boston Brenner & Rector's *The Kidney* 2004. p. 2165-2188.
  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 cardiopulmonary 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 SF, 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 continous peritoneal dialysis: association with clinical out-

- comes. 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 F, 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, Stefansdy A, Rambauek 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; 56(2) 383-392
  105. Hernández D, Concepcion MT, Lorenzo V, Martinez ME, et al. Adynamic bone disease with negativ 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. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38(6): 1351-7
  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 osteodystrophy 1999; 33: 287-293.
  110. Massry S, Smogorzewski M. Divalent ion metabolism and renal osteodystrophy. En: Massry & Glassock'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), Ca<sub>x</sub>PO(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. Metcafe W, Khan Ilt, et al: Can we improve early mortality in patients receiving renal replacement therapy?. *Kidney Int* 2000; 57:2539-2545.
120. Metcafe 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, Prescottt 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 rererral to a nephrologists: Outcomes amon 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 Porspective 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 Porspective 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 metanalysis 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 ARF. Part 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, Daugirdas JT. Peritoneal Access Devices. En: *Handbook of Dialysis*. Third Edition. 2001. p. 309-332,2001.
167. Hye RJ, Stabile BE. Complications of Percutaneous vascular access procedures and their management. En: *Vascular Access, Principles and Practice*. Third Edition. 1996. p. 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.
169. Jungers P, Zingraff J, Albouze G, Chauveau P, Page B, Hannedouché T, et al. Late referral to maintenance dialysis : Detrimental consequences. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8 :1089-1093.