



Universidad Nacional Autónoma de México.

Facultad de Química.

Insuficiencia Renal Crónica
y su complicaciones de tipo Hematológicas: Anemia.

Trabajo Monográfico de Actualización.

Que para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo

Presenta:

Juan Carlos Bolaños Arroyave.



México D.F.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado

Presidente: Peniche Villalpando Laura Elizabeth

Vocal: Carmona Salazar Laura

Secretario: Damián Santos René

1er. Suplente: Valdez Gómez Luz María del Rocio

2° Suplente: Mendieta Rergis Araceli

Sitio donde se desarrollo el tema: UNAM FES-Cuautitlán.

Asesor del Tema: Damián Santos René

Sustentante: Bolaños Arroyave Juan Carlos

Figuras y Tablas.....	6
Abreviaturas.....	9
I.Introducción.....	16
II. Información general sobre el Tema.....	18
1. La anemia	
• 1.1- Definición de anemia clasificación.....	18
• 1.2- Metabolismo del hierro y sus parámetros.....	28
• 1.3- Causas de la anemia.....	34
• 1.4- Anemias Secundarias a Padecimientos no Hematológicos.....	37
• 1.5- Diagnóstico de las anemias Normocíticas Normocrómicas.....	42
2. El Riñón	
• 2.1- Morfología.....	47
• 2.2- Fisiología.....	49
• 2.3- La Enfermedad Renal.....	55
• 2.4- La Nefropatía diabética.....	63
2.4.1- Fisiopatología.....	63
2.4.2- Aspectos de la ND.....	76
2.4.3- La diabetes ¿Qué representa en México?.....	84
• 2.5- Glomerulonefritis aguda postestreptocócica (GNAPE).....	86
3-La Insuficiencia renal crónica	
• 3.1-Etiología y causas de la nefropatía crónica.....	92
• 3.2- Fisiopatología.....	102
3.2.1- Desarrollo y progresión.....	102
3.2.2- Patogenia de la uremia.....	104
3.2.3- Manifestaciones clínicas.....	113
3.2.4- Factores reversibles que afectan la función renal.....	135
3.2.5- Reducción del deterioro funcional.....	137
• 3.3- Diagnóstico.	
3.3.1- Definición de diagnóstico.....	139
3.3.2- Evaluación de la capacidad renal. Fórmulas para medir la TFG.....	141
3.3.3- Evaluación de la proteinuria.....	145
3.3.4- Tamizaje.....	150
3.3.5- Clasificación del padecimiento.....	151
3.3.6- Las causas de la IRC importancia para el diagnóstico.....	155
• 3.4- Factores de riesgo para la IRC. Detección precoz y Prevención.....	156
• 3.5- Impacto de la IRC en la morbimortalidad.....	160
• 3.6- Tratamiento.....	161
3.6.1- Intervenciones terapéuticas y preventivas.....	161
3.6.2- Tratamiento del estado urémico.....	163
3.6.3- Preparación e inicio del tratamiento de la nefropatía terminal.....	173
3.6.4- Diálisis.....	174
3.6.5- Diálisis Peritoneal.....	175
3.6.6- Hemodiálisis.....	183

3.5.5- El trasplante renal.....	188
• 3.7- Nutrición en la IRC.....	194
3.7.1- Causas de la desnutrición.....	195
3.7.2- Tratamiento para la nutrición en la IRC.....	197
• 3.8- Datos estadísticos.	
3.8.1- Datos a nivel internacional.....	202
3.8.2- La situación de América Latina.....	209
3.8.3- El caso de México.....	217
• 3.9- Marcadores genéticos y papel de la obesidad.....	223

4- La Anemia de la Insuficiencia Renal Crónica

• 4.1- Definición.....	229
• 4.2- Importancia e Implicaciones.....	229
• 4.3- Patogenia de la anemia.....	230
• 4.4- Evaluación de la anemia en la IRC.....	234
• 4.5- Evaluación del metabolismo de hierro y tratamiento con hierro.....	238
• 4.6- Frecuencias de Exámenes de Laboratorio.....	242
• 4.7- Reacciones Adversas y toxicidad al Tratamiento con Hierro.....	242
• 4.8- Los niveles óptimos de Hb.....	243
• 4.9- Agentes estimulantes de la Eritropoyesis (AEE).....	246
• 4.10- Respuesta Inadecuada al tratamiento con AEE.....	251
• 4.11- Efectos Adversos de los AEE	254
• 4.12- Indicación de las Transfusiones.....	255
• 4.13- Complicaciones de la anemia en la IRC.....	255
• 4.14- Corrección de la anemia en la IRC y sus efectos cardiovasculares.....	259
• 4.15- Efectos pleiotrópicos de la EPO.....	259
• 4.16- Manejo de la anemia en pacientes con Trasplante renal.....	260
• 4.17- Nuevas modalidades de Tratamiento.....	261

5-Perspectivas sociales

• 5.1- Aspectos económicos de la terapia de remplazo renal.....	263
• 5.2- Situaciones actuales y futuras en la ERCT en México.....	272

III.Discusión.....	279
--------------------	-----

IV.Conclusiones.....	289
----------------------	-----

V.Bibliografía.....	296
---------------------	-----

FIGURAS

Figura 1. Fórmula para el ajuste de la cifra de reticulocitos a la masa eritrocitaria real de cada paciente

Figura 2. Clasificación de las anemias con el uso de los índices eritrocitarios y estudios del hierro.

Figura 3.4.5 Esquemas que representan una guía general para el estudio en el laboratorio de la anemia.

Figura 6. Absorción del hierro. Mecanismos implicados en el enterocito

Figura 7. Evaluación de los niveles de hierro en el organismo

Figura 8. Diagnóstico de las anemias normocíticas normocrómicas de acuerdo a los estudios clínicos más habituales.

Figura 9. Estructura del riñón

Figura 10. Mecanismos moleculares relacionados en la inducción y progresión de la ND

Figura 11. Explicación a detalle de las partes de la nefrona

Figura 12. Fases evolutivas de la Nefropatía diabética.

Figura 13. Evolución natural de la nefropatía diabética en la DM-2.

Figura 14. Tendencia de casos nuevos en México de faringoamigdalitis de 2000-2011.

Figura 15. Origen de la IRC por frecuencia.

Figura 16. Diagnóstico de la nefroangioesclerosis. Datos clínicos de sospecha.

Figura 17. Mecanismos involucrados en la uremia

Figura 18. Conjunto de manifestaciones clínicas que pudiesen presentarse en el paciente con IRC.

Figura 19. Patofisiología del hiperparatiroidismo secundario

Figura 20. Patogenia de las enfermedades óseas en la insuficiencia renal crónica.

Figura 21. Evaluación de la proteinuria.

Figura 22. Tamizaje de la ERC.

Figura 23. Modelo de aproximación preventiva de la IRC.

Figura 24. Factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con IRC

Figura 25. Tratamiento no sustitutivo de la IRC

Figura 26. Medidas frecuentes del tratamiento no sustitutivo en la IRC.

Figura 27. Recomendaciones preventivas en pacientes con IRC.

Figura 28. Imagen de diálisis peritoneal.

Figura 29. Accesos vasculares para HD

Figura 30. Imagen de HD.

Figura 31. Incidencia de Enfermedad renal terminal. Internacional

Figura 32. Porcentaje de incidencia de pacientes con enfermedad renal terminal que se tribuyen a diabetes 2010. Internacional

Figura 33. Prevalencia de la Enfermedad renal terminal. Internacional

Figura 34. Porcentaje de distribución de prevalencia de diálisis por modalidad. Internacional

Figura 35. Tasa de Prevalencia de trasplantes renales de diferentes países por millón de habitantes 2010.

Figura 36. Tasa de nuevos trasplantes renales de diferentes países por millón de habitantes 2010.

Figura 37. Prevalencia de ppm que reciben tratamiento de remplazo renal en todas las modalidades 1991-2008 en América Latina

Figura 38. Variabilidad en la prevalencia, de tratamiento de remplazo renal entre países de AL 2008.

Figura 39. Tasa de incidencia en ppm del año 2008 en algunos países de AL.

Figura 40. Tasa de nuevos trasplantes renales en ppm en AL en diferentes países para el 2009.

Figura 41. Plan típico de evaluación clínica para la anemia en la IRC.

Figura 42. Fisiopatología del remodelado cardiaco asociado a la anemia. SNS. Estimulación sistema nervioso simpático.

Figura 43. Tendencia proyectada de la mortalidad en personas con ERCT en México, entre 2005 y 2025 por grupos de edad.

Figura 44. Resultados generales de las estimaciones de parámetros epidemiológicos de la ERCT en México para el periodo 2005 a 2025.

Figura 45. Tendencia proyectada de la prevalencia de ERCT en México para el periodo 2005 a 2025 por edades.

TABLAS

Tabla 1. Clasificación de las anemias macrocíticas.

Tabla 2. Clasificación de las anemias por disminución en la producción.

Tabla 3. Tipos de Trastornos no hematológicos de importancia

Tabla 4. Datos para realizar diagnóstico diferencial entre anemia ferropénica y ATC

Tabla 5. Causas de anemia en cáncer no hematológico.

Tabla 6. Clasificación histológica de las glomerulonefritis.

Tabla 7 .Clasificación de las glomerulonefritis primarias atendiendo a sus manifestaciones clínicas e histológicas.

Tabla 8.Principales causas de enfermedad renal.

Tabla 9.Datos clínicos y de laboratorio iniciales básicos para definir los síndromes principales en nefrología.

Tabla 10. Moléculas relacionadas con la patogénesis de la ND.

Tabla 11. Control de los factores de riesgo vascular en DM-2 con ND.

Tabla 12. Factores secundarios que provocan la progresión.

Tabla 13.Compuestos incriminados como toxina de la Uremia.

Tabla 14. Alteraciones hormonales en la Uremia.

Tabla 15.Anormalidades clínicas en la uremia

Tabla 16. Factores reversibles responsables del deterioro de la función renal.

Tabla 17. Evaluación inicial de la IRC.

Tabla 18. Ecuaciones para estimar la VFG

Tabla 19. Definiciones de proteinuria y albuminuria

Tabla 20.Clasificación de los estadios de la IRC.

Tabla 21. Clasificación propuesta por KDIGO

Tabla 22.Historia clínica del paciente y el diagnóstico probable de la enfermedad renal.

Tabla 23 .Objetivos de la evaluación clínica en la IRC.

Tabla 24.Clasificación de los factores de riesgo en IRC[^]

Tabla 25. Causas, factores de riesgo y vías de entrada para la peritonitis.

Tabla 26. Factores catabólicos. Hormonales y metabólicos del enfermo con ERC que contribuyen a la desnutrición.

Tabla 27.Pacientes con ERC en AL extrapolado de NHANES III.

Tabla 28.Aspectos epidemiológicos generales de la población.

Tabla 29.Principales complicaciones por programa dialítico.

Tabla 30.Causas de Defunción por programa dialítico.

Tabla 31.Mecanismos de la anemia en la IRC.

Tabla 32.Estudios a realizar en casos especiales para realizar una evaluación más amplia en la anemia de la IRC

Tabla 33.Dosificación de los AEE.

Tabla 34. Otras causas de ineficacia al tratamiento con AEE.

Tabla 35 .Otros efectos adversos asociados al uso de AEE

Abreviaturas

A

A	Amstrongs
AANE	Aminoácidos no esenciales
AASU	Alteraciones asintomáticas del sedimento urinario.
Acl Cr	Aclaramiento de Creatinina
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
ADE	Ancho de Distribución Eritrocitaria
ADH	Hormona anti diurética
AEE	Agentes estimulantes de la eritropoyesis
AEE	Aminoácidos esenciales
AG	Angiotensina
AGES	Productos finales de glicosilación avanzada
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
Alb/Cr	Relación albumina creatinina
AMPc	Adenosin monofosfato cíclico
ANCA	Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos
APOL 1	Apolipoproteina L1
APT	Anemia post trasplante
ARA	Antagonistas de receptores de angiotensina
ARB	Bloqueadores de receptores de angiotensina II
ARVD	Activador de Receptores de vitamina D
ASA	Aspirina
ATC	Anemia de los Trastornos Crónicos
ATP	Adenosin trifosfato
AV	Arterio venoso
AZT	Zidovudina

B

BFU-E	Burst forming eritroid unit eritroid
BUN	Blood urea nitrogen

C

C1	Fracción C1 del complemento
C3	Fracción C3 del complemento
C5	Fracción C5 del complemento
CERA	Activador Continuo del Receptor de la Eritropoyetina
CFU-E	Colonia formadora de unidades eritroides
CG	Cockroft-Gault
CM	Células mesangiales
CMHC	Concentración Media de Hemoglobina Corpuscular
Cr S	Creatinina sérica
CTFH	Capacidad Total de Fijación del Hierro
CTGF	Connective tissue growth factor
CV	Cardiovascular

D

D/P	Dializado plasma
DM	Diabetes mellitus
DM-1	Diabetes mellitus tipo 1
DM-2	Diabetes mellitus tipo 2
DMP	Diagnóstico Médico Previo
DMT1	Proteína transportadora de iones metálicos divalentes
DP	Diálisis peritoneal
DPA	Diálisis peritoneal automática
DPCA	Diálisis peritoneal continua ambulatoria
DPCC	Diálisis peritoneal continua cíclica
DPIN	Diálisis peritoneal intermitente nocturna
DPT	Diálisis peritoneal tidal
Dx	Diagnóstico

E

EAR	Estenosis arterial renal
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
ECV	Enfermedad cardiovascular

EEG	Electroencefalográficas
EF	Endotelio fenestrado
EGO	Exámen general de orina
EMT	Epithelial Mesanchimal Transition
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
EPO	Eritropoyetina
EPO-R	Receptor de eritropoyetina
EPOrHu	Eritropoyetina recombinante humana
ERA	Enfermedad renal ateroembólica
ERA	European Renal Association
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ERCT	Enfermedad renal crónica terminal
EU	Espacio urinario

F

FAL	Fosfatasa Alcalina
Fc	Fragmento cristalizabile
FG	Filtrado glomerular
Fl	Femtolitro
FRR	Fracción renal residual

G

G6PD	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
GEFS	Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
GLUT-1	Glucose transporter-1
GNAPE	Glomerulonefritis aguda postestreptocócica

H

HA	Hipertensión arterial
Hb	Hemoglobina
HbA _{1c}	Hemoglobina glucosilada
HCM	Hemoglobina Corpuscular Media

HD	Hemodiálisis
HIF	Factor inducible de hipoxia
HLA	Human leukocyte antigen
HTA	Hipertensión arterial
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda
Hx	Historia

I

ICC	Insuficiencia cardiaca congestiva
IDMS	Isotope dilution mass spectrometry
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IFG-1	Factor de crecimiento intrapidérmico uno
IFN- γ	Interferon Gamma
Ig A	Inmunoglobulina A
Ig M	Inmunoglobulina M
Ig-G	Inmunoglobulina G
IL -18	Interleucina 18
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de masa corporal
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
IMVI	Índice de masa del ventrículo izquierdo
IPR	Índice de Producción de Reticulocitos
IRA	Insuficiencia renal aguda
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
IRCT	Insuficiencia Renal Crónica Terminal
IRRP	Insuficiencia renal rápidamente progresiva
IST	Índice de saturación de Transferrina

K

KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
-------	--

L

LADKTR	Latin American Dialysis and Kidney Transplant Registry
LEC	Líquido extracelular
LES	Lupus eritematoso sistémico

M

MBG	Membrana basal glomerular
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
ME	Matriz extracelular
MO	Médula ósea
MTAC	Coefficiente de transferencia de masa
MYH9	Myosin Heavy Chain 9

N

NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NAPLr	Nephritis associated plasmin receptor
NCHS	Centro Nacional de Estadísticas de Salud
ND	Nefropatía diabética
NHANES	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición E.U.A
NKF-KDOQI	National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NO	Oxido nítrico
NT	Nefropatía terminal

O

ODR	Osteodistrofia renal
OMS	Organización Mundial de la Salud

P

PA	Presión arterial
----	------------------

PAF	Factor Activador de Plaquetas
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno 1
PAS	Presión arterial sistólica
PCR	Proteína C reactiva
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PET	Test de Equilibrio peritoneal
PF4	Factor plaquetario 4
PGDF	Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas
PI3K	Fosfatidil-inositol cinasa 3
PKC	Protein cinasa C
PTH	Hormona paratiroidea

R

RAAS	Sistema renina angiotensina aldosterona
RHOA	Ras homolog gene family, member A
RRs	Riesgo relativo

S

SCF	Factor de crecimiento de células progenitoras
SHU	Síndrome hemolítico urémico
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SLANH	Sociedad latinoamericana de Nefrología e Hipertensión
SMD	Síndrome mielodisplásico
SNS	Estimulación de sistema nervioso simpático
SPEB	Streptococcal pyrogenic exotoxin
SPSS	Sistema de Protección Social en Salud
STAT	Signal transducer and activator of transcription

T

T3	Triyodotironina
T4	Tiroxina
TFG	Tasa de Filtración glomerular

TGF- β	Factor transformador de crecimiento beta
TIBC	Total iron-binding capacity
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
TP	Transporte peritoneal
TRR	Tratamiento o terapia de remplazo renal
TSH	Hormona tiroestimulante.
Tx	Tratamiento

U

UF	Ultrafiltración
UIBC	Serum Unsaturated iron-binding capacity
USRDS	United States Renal Data System

V

VCM	Volumen Corpuscular Medio
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VFG	Velocidad de Filtración Glomerular
VHB	Virus de hepatitis B
VHC	Virus de Hepatitis C
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
VSG	Velocidad de sedimentación globular

Introducción.

Dentro del área clínica se reconoce que el padecimiento de la insuficiencia renal crónica y su anemia, son tan comunes que demandan acción desde la atención médica primaria hasta la atención de especialidades, esto implica una exigencia de recursos humanos y económicos tremendos, tanto para las instituciones públicas y privadas como para la población en general , de allí la relevancia de comprender y observar el desenlace de dicha alteración .El objetivo del presente trabajo es brindar información suficiente y clara para el profesional de la salud como para cualquier persona interesada en el padecimiento, ya sea porque lo padece o tienen alguna relación con el.

El trabajo monográfico se realiza a través de una revisión actualizada de la información publicada en medios impresos y electrónicos, con la finalidad de permitir entender de fondo el tema, empezando con las generalidades que nos pondrán en contexto que buscamos tanto para la situación hematológica como renal, para continuar con la valoración de la insuficiencia renal crónica y sus consecuencias, poniendo énfasis en la anemia de carácter secundario, brindando una perspectiva científica y social, la cual permita crear un nuevo enfoque que ayude a la prevención, diagnóstico temprano, manejo y solución en años venideros. Así como concientizar a una futura población que la va a poseer o en buena medida va estar relacionada con ella.

Se eligió este tema por su relevancia y magnitud, ya que afecta a un gran número de personas de todas las edades, estratos sociales y que va en aumento, por lo que consideramos que toda la información que se genere acerca del mismo resulta relevante ya que curiosamente se puede corregir de manera importante con medidas sencillas. Parte de la problemática del tema está estrechamente relacionada con las enfermedades metabólicas adquiridas, ya que actualmente son las más importantes de acuerdo al número de pacientes que las poseen y la

demanda que exigen a las instituciones de salud, en especial hablamos de la diabetes mellitus y sus complicaciones. La insuficiencia renal crónica es una de estas por su frecuencia en la clínica diaria, abordamos el tema no solamente por esta causa, sino por todo lo que implica.

El riñón es un órgano importante para llevar a cabo procesos como excreción de sustancias endógenas y exógenas, síntesis de hormonas como la eritropoyetina y el calcitriol, además de regular la presión arterial y el equilibrio ácido base por mencionar algunas, dada su estructura y su funcionalidad es un órgano susceptible a numerosos cambios fisiopatológicos que lleven a la pérdida paulatina e inexorable de sus estructura y funcionalidad, pudiendo llevar a complicaciones tales como el síndrome urémico y todo lo que involucra, en especial la anemia debida a la falta de síntesis de eritropoyetina. Este argumento marca de manera resumida la línea de trabajo incluyendo temas desde etiología, patogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico, factores de riesgo, tratamiento, así como epidemiología y factores sociales de la insuficiencia renal crónica y su anemia.

III. Información general sobre el Tema.

1. La Anemia

1.1 Definición de anemia y clasificación.

La hemoglobina (Hb) debe ser el único parámetro de medición para poder definir si hay o no anemia dentro de una citometría hemática. Las cifras "normales o de referencia" de la hemoglobina son variables y dependen de la edad sexo, altura del sitio de residencia etc. (1) Es el resultado de una disminución de la producción o bien de una destrucción acelerada de hematíes, que caracteriza o acompaña a un buen número de entidades patológicas. Con frecuencia, las manifestaciones clínicas son inespecíficas. El diagnóstico comienza con un hemograma, el frotis de sangre periférica y los parámetros bioquímicos relativos al metabolismo del hierro (2). Debemos de tomar en cuenta que la anemia es solamente un hecho clínico(signo) y no una entidad diagnóstica (enfermedad) por lo que siempre debemos buscar y tratar el hecho causal. (3)

Clasificación de las anemias.

El objetivo de su clasificación permite que el profesional de la salud identifique la lesión eritrocínética relacionada con el uso de resultados de pruebas de laboratorio y obtener un diagnóstico preciso, aunque esto es muy cierto debe tenerse en cuenta que con frecuencia, la anemia se desarrolla a partir de más de un mecanismo, lo cual complica la correlación e interpretación de los resultados de laboratorio. Además la presencia de factores de complicación pueden alterar los hallazgos típicos de una anemia específica. (4) Las anemias pueden clasificarse según criterios fisiopatológicos o morfológicos.

Clasificación Morfológica.

Desde el punto de vista morfológico, suelen clasificarse de acuerdo con el tamaño promedio y concentración de hemoglobina de los eritrocitos, según lo indican los índices eritrocitarios. Esta clasificación es útil debido a que el VCM (Volumen Corpuscular Medio) ,la HCM (Hemoglobina Corpuscular Media) y la CMHC (Concentración Media de Hemoglobina Corpuscular) se conocen en el momento de diagnosticar la anemia, y ciertas causas de anemia producen característicamente un tipo específico de eritrocito (grande , pequeño o normal) .Las categorías generales de la clasificación morfológica incluyen: macrocítica-normocrómica, normocítica-normocrómica y microcítica- hipocrómica.(2)

Una vez más debe recalcarse el hecho de que aunque al principio parezca que una anemia pertenece a una de estas categorías, la expresión morfológica puede ser resultado de una combinación de factores. Por ejemplo una deficiencia de hierro y folato puede dar lugar a una VCM normal aun cuando la deficiencia de hierro suele ser microcítica y la de folato macrocítica. Por lo regular, casos complicados pueden detectarse mediante el examen de frotis de sangre para determinar la morfología específica de los eritrocitos. (4)

Sin embargo, una evaluación morfológica de la anemia no es suficiente; la determinación de la fisiopatología de la anemia por medio de pruebas de laboratorio adicionales dan información aún más significativa. Además, la historia y el examen físico del paciente son esenciales para establecer el diagnóstico diferencial entre estas clasificaciones.

Clasificación fisiopatológica.

Desde este punto de vista, las anemias pueden clasificarse según la respuesta reticulocitaria: anemias regenerativas y arregenerativas. El recuento de reticulocitos refleja el estado de actividad de la médula ósea. Los valores normales de los reticulocitos en sangre periférica se sitúan en torno al 0,5-1% en los primeros meses de vida y el 1,5% después, y ya de forma estable, durante toda la vida.

En las anemias regenerativas se observa una respuesta reticulocitaria elevada, lo cual indica incremento de la regeneración medular, como sucede en las anemias hemolíticas y en las anemias por hemorragia. Las anemias no regenerativas son aquellas que cursan con respuesta reticulocitaria baja y traducen la existencia de una médula ósea hipo/inactiva. En este grupo se encuentran la gran mayoría de las anemias crónicas. Los mecanismos patogénicos en este grupo de entidades son muy variados e incluyen, principalmente, cuatro categorías: a) alteración en la síntesis de hemoglobina; b) alteración de la eritropoyesis; c) anemias secundarias a diversas enfermedades sistémicas; y d) estímulo eritropoyético ajustado a un nivel más bajo. Estas son las siguientes:

-Alteración en la síntesis de hemoglobina. La más frecuente en este grupo es la anemia por deficiencia de hierro.

-Alteración de la eritropoyesis. Pueden incluirse en este grupo las anemias crónicas por deficiencia de folatos, las anemias secundarias a la infiltración neoplásica de la médula ósea, las anemias aplásicas hereditarias y adquiridas, las aplasias selectivas de la serie roja hereditarias y adquiridas y las enfermedades por depósito.

-Anemias secundarias a diversas enfermedades sistémicas. Se incluyen a) enfermedades infecciosas crónicas; b) anemias secundarias a enfermedades del colágeno: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide juvenil, dermatomiositis

y enfermedad mixta del tejido conectivo; c) anemia de la insuficiencia renal crónica; y d) anemia observada en los tumores sólidos y en otras neoplasias no hematológicas.

-Estímulo eritropoyético ajustado a un nivel más bajo. En este último grupo, se incluyen las anemias crónicas arregenerativas secundarias a una alteración en el estímulo eritropoyético en que el nivel de hemoglobina se ajusta a un nivel metabólico más bajo, como se observa en el hipotiroidismo, en la desnutrición grave y en la hipofunción de la hipófisis anterior.(2)

Si se considera que la respuesta normal compensadora de la médula ósea y la disminución de las concentraciones de hemoglobina de la sangre periférica es una disminución en la producción de eritrocitos, es de esperarse que una anemia persistente sea el resultado de tres mecanismos fisiopatológicos: 1) Un defecto de proliferación, 2) Un defecto de maduración, y 3) Un defecto de supervivencia (aumento de la destrucción). Estas son las tres clasificaciones funcionales de la anemia. La clasificación funcional utiliza el IPR (Índice de Producción de Reticulocitos) o de hierro en el suero, o ambos, para clasificar una anemia. Los defectos en proliferación y maduración suelen tener un IPR inferior a dos, mientras que defectos en la supervivencia se caracterizan por un IPR superior a dos. Aunque algunas anemias pueden ser resultado de varios mecanismos, por lo regular uno es el dominante, y su identificación es el paso inicial en el estudio del paciente anémico. Si las clasificaciones funcionales y morfológicas de la anemia se combinan, el resultado es una clasificación con el uso del IPR, estudios de hierro y morfología del eritrocito. Cuando una anemia no está incluida en cualquiera de estas categorías, tal vez sea multifactorial. (4)

Índice de producción reticulocitaria (IPR)

$$\text{Reticulocitos (corregidos)} = \frac{\text{Reticulocitos real (\%)} \times \text{hematócrito real}}{\text{Hematócrito normal para la edad/sexo}}$$

$$\text{Índice de producción reticulocitaria (IPR)} = \frac{\text{Reticulocitos corregidos (\%)}}{\text{Vida media del reticulocito (días)}}$$

$$\text{Índice de producción reticulocitaria (IPR)} = \frac{\text{Reticulocitos real (\%)} \times \text{hematócrito real}}{\text{Hematócrito normal para la edad/sexo} \times \text{Vida media del reticulocito (días)}}$$

Vida media del reticulocito (según el hematócrito)	
<i>Hcto</i>	<i>Días</i>
45	1
35	1,5
25	2
15	2,5

Figura 1. Fórmula para el ajuste de la cifra de reticulocitos a la masa eritrocitaria real de cada paciente.⁽²⁾

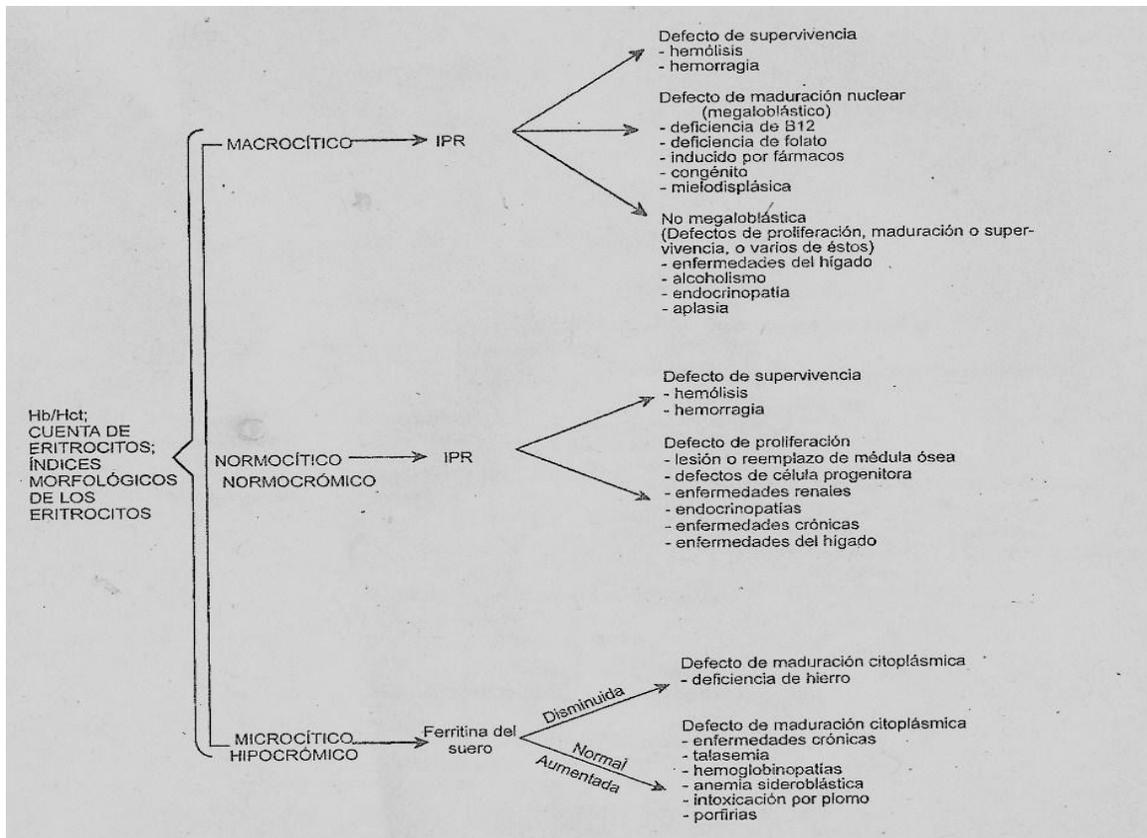


Figura 2. Clasificación de las anemias con el uso de los índices eritrocitarios y estudios del hierro.⁽⁴⁾

A continuación se explican más a detalle los tipos de defectos.

1) Defectos Proliferativos.

Se caracterizan por disminución en los índices proliferación, maduración y liberación de eritrocitos como respuesta a la anemia. Los hallazgos de laboratorio más característicos son los eritrocitos normocíticos-normocrómicos y un IPR menor de dos, lo cual significa una liberación inapropiada de reticulocitos de la médula ósea para el grado de anemia. La médula ósea es hipocelular con reservas de hierro normales o aumentadas.

Por el contrario, es posible que los mecanismos eritropoyéticos estimulantes sean normales, pero la médula ósea no responde de manera apropiada a los estímulos.

También estos defectos se acompañan con disminución en el periodo de vida del eritrocito pero no afecta significativamente la compensación. Pocas veces, la hipoproliferación se debe a una anomalía de las células progenitoras hematopoyéticas. (4)

2) Defectos de maduración.

Son aquellos que perturban el proceso ordenado de desarrollo (ya sea nuclear o citoplasmático) produciendo células cualitativamente anormales. Los eritrocitos son macrocíticos en defectos nucleares y microcíticos en defectos citoplasmáticos. A pesar del proceso de maduración anormal, la médula ósea aumenta la producción de eritrocitos y da lugar a una hiperplasia eritroide de la médula ósea. Por medio de mecanismos desconocidos la médula ósea reconoce que las células son intrínsecamente anormales y las destruye en su mayor parte antes de liberarlas a la sangre periférica (eritropoyesis ineficaz). Como muchos de los eritrocitos anormales no son liberados a la sangre periférica, el IPR suele ser menor de dos. Con frecuencia se presentan los poiquilocitos (alteración en forma del eritrocito), indicadores de eritropoyesis anormal, en proporción directa con la gravedad de la anemia.

Los defectos de maduración citoplásmica son provocados por producción anormal de hemoglobina; por tanto, el defecto está limitado a la línea celular eritroide. La producción de hemoglobina puede estar deteriorada debido a una o más de las razones siguientes: abasto limitado de hierro; utilización defectuosa del hierro; disminución de la síntesis de hemoglobina y síntesis defectuosa de porfirina. Una gran parte de los eritrocitos con defectos de maduración citoplasmática son microcíticos e hipocrómicos, con grado variable de poiquilocitosis. Estas anemias se distinguen mejor con el uso de los resultados de las pruebas de hierro.

Como en todas las células hematopoyéticas en desarrollo tienen núcleos, los defectos de maduración nuclear afectan a todas las líneas celulares hematopoyéticas y tal vez también a otras células del cuerpo. Como resultado, la sangre periférica no solo refleja anemia, sino también pancitopenia con cambios morfológicos característicos aparentes en todas las líneas celulares. Estos cambios se denominan de manera colectiva megaloblásticos. Los indicios citológicos de megaloblastosis en la línea celular eritroide incluyen: eritroblastos grandes, eritrocitos macrocíticos y variación en tamaño de las plaquetas (4)

3) Defectos de supervivencia.

Estos defectos son el resultado de la pérdida prematura de eritrocitos circulantes, ya sea por hemorragia o por hemólisis. En este tipo de defecto aumenta la proliferación de la médula ósea y la maduración es ordenada: es el único defecto funcional en el cual el IPR suele ser superior a dos. El frotis de sangre periférica refleja esta actividad eritropoyética aumentada por la presencia de eritrocitos policromáticos (reticulocitos de recambio).

En contraste con los poiquilocitos que se desarrollan en la médula ósea como resultado de deseritropoyesis o defectos de proliferación y maduración, los poiquilocitos (esquistocitos y/o esferocitos) de un defecto de supervivencia se forman después de que la célula abandona la médula ósea. El esquistocito es el resultado del traumatismo mecánico de la célula, como desgarros por tiras de fibrina o daños por paso a través de capilares anormales. Los esferocitos indican daños extravasculares de la membrana eritrocítica. En general la población de los eritrocitos es normocítica y normocrómica; sin embargo, es posible que prevalezca macrocitosis (dependiendo del grado de reticulocitosis) o microcitosis (de acuerdo al número de esquistocitos) o microesferocitos.

A continuación se presentan esquemas generales de pruebas de laboratorio útiles en el diagnóstico de las anemias. (4)

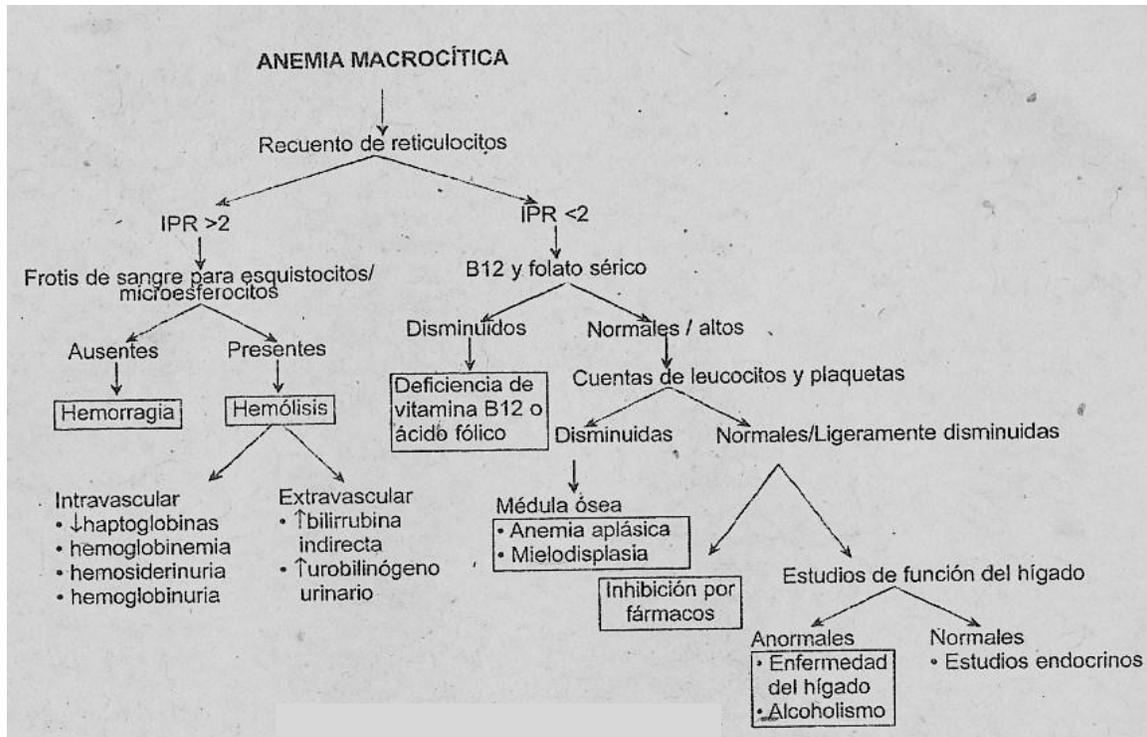


Figura 3. (4)

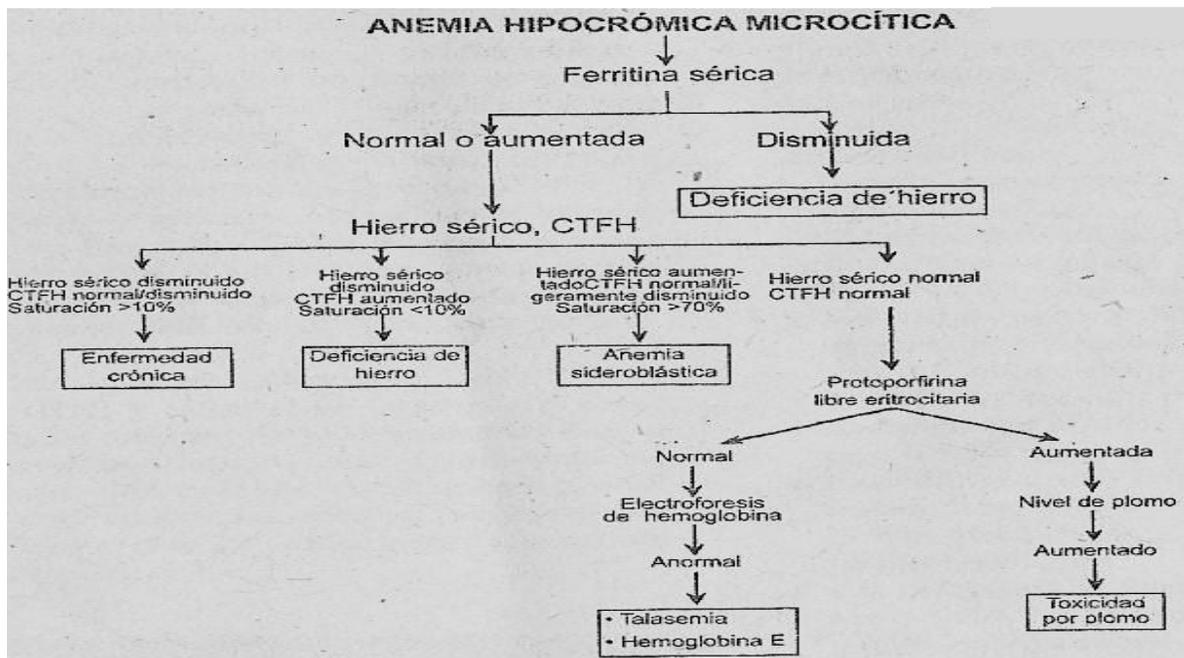


Figura 4. (4)

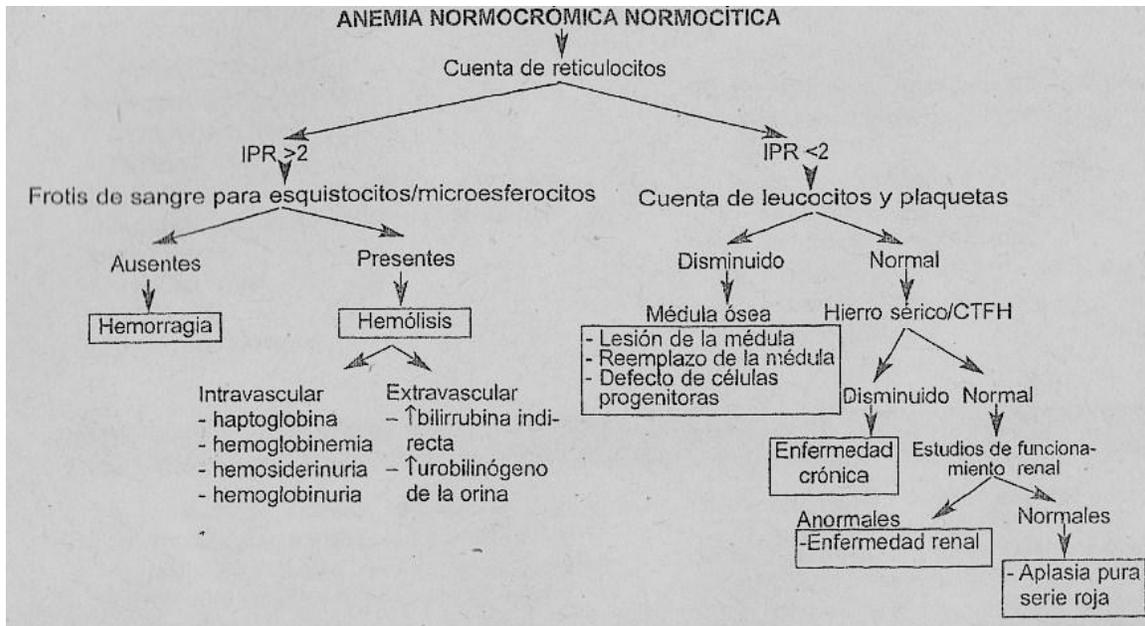


Figura 5 .Esquemas que representan una guía general para el estudio en el laboratorio de la anemia. (Figuras 3,4,5).(CTFH capacidad total de fijación del hierro).⁽⁴⁾

Los índices eritrocitarios y la morfología de las células en un frotis de sangre teñido darán el primer indicio importante de la clasificación morfológica .Los resultados de las siguientes pruebas, el IPR y los estudios de hierro, darán indicios sobre los mecanismos fisiopatológicos implicados.(4)

El diagnóstico para la anemia como se dijo se establece al combinar la información obtenida con la historia clínica, el examen físico y estudios de laboratorio. Las pruebas como medición de hemoglobina, hematocrito, cuenta de eritrocitos, recuento de reticulocitos, examen de frotis de sangre, índices eritrocitarios y bilirrubina en suero nos permiten evaluar la presencia de anemias así como evaluar la producción y destrucción de eritrocitos. Así mismo el análisis morfológico nos permite realizar una clasificación inicial debido a que algunas anemias se caracterizan por poseer una morfología específica de los eritrocitos. Mientras que el recuento de reticulocitos nos dice como esta tabajando la médula osea, también el exámen de frotis es indispensable para evaluar tanto anisocitosis (variación en tamaño del eritrocito) como poiquilocitosis (variación en forma del

eritrocito), la anisocitosis se calcula y expresa con el ADE (ancho de distribución eritrocitaria).

Cuando están presentes, las inclusiones en los eritrocitos son útiles para determinar la causa de la anemia. Ejemplo los cuerpos de Pappenheimer indican metabolismo del hierro defectuoso, y los cuerpos de Howel Jolly se encuentran en la anemia megaloblástica, después de esplenectomía y en algunas anemias hemolíticas, es por ello que tomar en cuenta estas características de la misma forma nos ayudara a una clasificación. El examen de médula ósea se realiza cuando hay resultados inconclusos.

La clasificación se realiza de acuerdo con un esquema funcional o morfológico, o por una combinación de ambos. (4)

1.2. Metabolismo del hierro y sus parámetros

El hierro es un nutriente esencial en los seres humanos. El 75% forma parte del grupo HEM (65% en la hemoglobina, 10% en otros la mioglobina, los citocromos, la catalasa y la mieloperoxidasa, un 22% se encuentra en los depósitos de reserva en forma de ferritina y hemosiderina, y un 3% se integra en sistemas enzimáticos muy importantes. El hierro circulante (unido a la transferrina) constituye solamente el 0,1% del hierro corporal, aproximadamente ,5-4 mg en los adultos. (5)

El hierro debe regularse con cuidado por que en su forma libre o en cantidades excesivas se vuelve tóxico. La regulación del hierro en el organismo es compleja y esta controlada en detalle para preservar la cantidad necesaria pero sin llegar a niveles tóxicos.(6)

Hierro de la dieta

La biodisponibilidad depende de su forma química y de la presencia de otros elementos que favorecen o inhiben la absorción. El hierro se absorbe de dos formas hemo y no hemo. La primera se absorbe de manera más eficiente que la segunda (hierro inorgánico) y de diferente manera. No se enfatizará en mecanismos como absorción, regulación, excreción, transporte y almacenamiento ya que a pesar de ser importantes para el entendimiento posterior de varios aspectos no son el objeto de estudio.

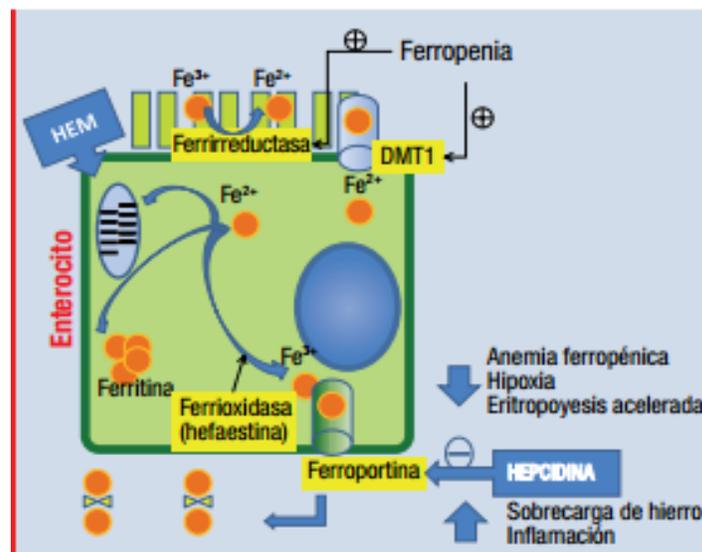


Figura 6. Absorción del hierro. Mecanismos implicados en el enterocito DMT1: proteína transportadora de iones metálicos divalentes.

El papel de la hepcidina

Plantea que el centro de control del tráfico de hierro es el hígado y su efector la hepcidina, pequeña hormona peptídica que se produce fundamentalmente por los hepatocitos en respuesta a la cantidad de hierro circulante, cuya expresión es modulada por los mismos factores que la absorción del mineral. Esta proteína es secretada a la circulación e interactúa con los enterocitos vellosos, (7) este

péptido ejerce su función a través de la degradación de la proteína ferroportina. La ferroportina es una bomba biológica de hierro situada en el epitelio intestinal y en la membrana de los macrófagos, su función es la de transportar hierro desde la célula intestinal al plasma y desde el macrófago a la masa total de eritrocitos circulantes y tejidos formadores de eritrocitos (8). Su función es regular el nivel de absorción de hierro a través del control de la expresión de la Ferroportina.

Más tarde, si se requiere hierro en la médula ósea para la síntesis de hemoglobina, la Ferroportina es re expresada en la superficie celular y la liberación de hierro a la circulación se reanuda. Las moléculas de Ferroportina están presentes en los macrófagos y hepatocitos que son también diana para la hepcidina. Este modelo demuestra que la homeostasia del hierro depende de la retroalimentación regulatoria entre necesidades y reservas. Además, coincide con la existencia de una señal entre el compartimiento de reservas (macrófagos y hepatocitos) y los sitios de utilización (fundamentalmente médula ósea) que determina la cantidad de hierro liberada a la circulación y entregada a la eritropoyesis.

Las concentraciones de hierro plasmático y la saturación de transferrina van a reflejar la diferencia entre el hierro transferido al plasma, regulado por la interacción hepcidina/Ferroportina, y el consumo del hierro en la médula ósea por la actividad eritropoyética; y en menor grado, por otros tejidos. El compartimiento plasmático de transferrina es relativamente pequeño y puede ser recambiado cada 3 horas, aproximadamente. De este modo, las concentraciones de hierro responden rápidamente a los cambios en las concentraciones de hepcidina. La incorporación celular de hierro en sus diferentes formas son también regulados, pero parece ser que la regulación de la expresión de Ferroportina en la membrana celular, es el modo predominante a través del cual se regula la transferencia de hierro al plasma.(7)

Otros aspectos a entender

La regulación del hierro se realiza mediante el control de la absorción de acuerdo a los depósitos y necesidades, de acuerdo al transporte la transferrina transporta el hierro en el plasma a los eritroblastos en la médula, el receptor de transferrina se encarga de facilitar el ingreso del hierro unido a la transferrina a la célula, está presente en grandes cantidades en los precursores eritroides. La síntesis del receptor de transferrina es inducida por la deficiencia de hierro. Cuando la transferrina esta saturada por completo, el hierro absorbido en el intestino se deposita en el hígado. Cuando la transferrina esta ausente por un defecto congénito, el hierro se absorbe en el intestino y se acumula. La captación celular de hierro está mediada en mayor medida por la interacción del receptor y la molécula de transferrina. De acuerdo a los depósitos, el hierro ingresa en un depósito soluble "quelable" en la célula, donde se utiliza para la síntesis de componentes celulares esenciales o se deposita como ferritina, una forma de hierro de depósito no toxica o como ferritina parcialmente degradada o precipitada denominada hemosiderina.

Evaluación de laboratorio.

Existen varias pruebas (figura 7) para evaluar los niveles de hierro del organismo. La evaluación con un solo tipo de prueba podría no brindar información suficiente. Debe saberse que miden las pruebas y que variaciones pueden producirse por el ritmo circadiano y el estado clínico para poder interpretar la importancia del resultado de la prueba.

Las concentraciones de hierro sérico corresponden al Fe^{3+} unido a la transferrina sérica y no incluyen al hierro presente en el plasma como hemoglobina libre. El hierro sérico disminuye con la deficiencia de hierro pero también en otros trastornos debido a que en condiciones normales solo alrededor de un tercio de los

sitios de unión al hierro de la transferrina están ocupados por Fe^{3+} y dos tercios de los sitios están insaturados. Esto se conoce como la capacidad de unión insaturada sérica (UIBC, serum unsaturated iron-binding capacity). A la cantidad total de sitios se denomina capacidad de unión al hierro total (TIBC, total iron-binding capacity o CTFH). Es más útil calcular hierro sérico, TIBC, y el cálculo del porcentaje de saturación juntos. El porcentaje de saturación se calcula mediante la división de la concentración del hierro sérico entre la TIBC y la multiplicación del resultado por 100. Los rangos de referencia de saturación varían entre el 16 y el 60%.

La ferritina plasmática está presente en la sangre en concentraciones muy bajas. Se encuentra en equilibrio con los depósitos corporales, y las variaciones en la cantidad de hierro en los depósitos se reflejan en la concentración de ferritina plasmática. Esta última disminuye en etapa temprana en el desarrollo de la deficiencia del hierro. Aumenta en algunas patologías crónicas, más allá de la cantidad de hierro almacenado. (6)

El receptor sérico de transferrina se modifica por varias situaciones, aumenta cuando las células carecen de hierro, pero no se incrementan en la enfermedad crónica. Aún se cuestiona su utilidad como los niveles de hierro.

La protoporfirina del eritrocito puede determinarse. La concentración de protoporfirina "libre" de los eritrocitos aumenta en los trastornos de la síntesis del hemo, como en la deficiencia del hierro, el envenenamiento con plomo y las anemias sideroblásticas, así como otras patologías. Los niveles de protoporfirina aumentan en las patologías crónicas, más allá de los niveles de hierro.

Las concentraciones de hierro tisular pueden evaluarse mediante una biopsia tisular de la médula ósea o el hígado. La cantidad de hierro puede estimarse en

forma visual por medio de la reacción azul de Prusia, o por análisis químicos. Algunos macrófagos, eritrocitos nucleados y reticulocitos se observa el hierro teñido. El patólogo habitualmente estima la concentración de hierro almacenado. Por lo general en la sangre periférica no se detectara hierro en los eritrocitos maduros ni en los reticulocitos. En condiciones normales en el extendido de médula ósea se encuentran gránulos de hierro en el 10 % o más de los eritrocitos nucleados y contienen de una a tres inclusiones azules que representan hierro. Estas células se denominan sideroblastos y los gránulos se denominan siderosomas o moléculas de ferritina. Los reticulocitos en la médula ósea que contienen hierro se denomina siderocitos.(6) Muchos de estos parámetros se calculan mediante métodos químicos, inmunológicos o fluorescencia algunos son comunes en la rutina en clínica.

Medida	Rango de referencia (adultos)	Uso diagnóstico
Ferritina sérica	15 a 300 µg/L	Indicador de los depósitos de hierro
Hierro sérico	10 a 30 µmol/L	Indicador del suministro tisular de hierro
TIBC sérica y transferrina	47 a 70 µmol/L	Indicador del suministro tisular de hierro
Saturación de transferrina	16 a 60%	Indicador del suministro tisular de hierro
Receptor sérico de transferrina	2,8 a 8,5 mg/L	Indicador del hierro funcional disponible
Protoporfirina cinc del eritrocito	< 80 µg/dL de glóbulos rojos	Indicador del hierro funcional disponible
Biopsia de médula ósea o de hígado	Visualización cualitativa de depósitos de hierro normales	Evaluación directa de los depósitos de hierro
Recuento de sideroblastos en médula ósea	> 10% sideroblastos	Evaluación directa del hierro funcional disponible

Figura 7.Evaluación de los niveles de hierro en el organismo. (6)

1.3 Causas de la Anemia.

A continuación se presenta un panorama general, para entender las anomalías hematológicas más comunes.

Anemia por defectos de la síntesis del hem.

La producción anormal de hemoglobina suele ser por trastornos del hem o de la síntesis de la globina. El resultado de este defecto de la maduración citoplasmática es la anemia hipocrómica microcítica. Puede ser provocado por una síntesis defectuosa de globina de tipo genético denominado talasemias o por un metabolismo defectuoso del hierro, donde la anemia sideropénica y la sideroblástica la caracterizan, la primera es por falta de hierro en la ingesta, y la segunda a pesar de que hay hierro no se puede utilizar puede ser de tipo adquirido o hereditario en la síntesis de porfirina o por inadecuada reutilización de hierro a partir del macrófago (anemia de padecimientos crónicos) (4).

Hemoglobinopatías.

Son enfermedades resultantes de una anomalía genéticamente determinada de la estructura o síntesis de la molécula de hemoglobina. La anomalía se vincula con la cadena de globina, la porción hem de la molécula es normal. La anomalía de la globina puede ser un defecto cualitativo en la cadena de globina (anomalía estructural) o un defecto cuantitativo en su síntesis mejor conocido este último como Talasemias. Se vinculan frecuentemente con anemia hemolítica crónica, su expresión clínica varía según el tipo de cadena de globina implicada (α, β, δ o γ), la gravedad de la hemólisis y la producción compensadora de otras cadenas de globina normales. Algunos de estos padecimientos no producen signos ni síntomas clínicos de enfermedad.(4)

Anemias macrocíticas Megaloblásticas y no Megaloblásticas.

Las anemias macrocíticas se caracterizan por eritrocitos grandes los cuales suelen tener un contenido normal de hemoglobina en relación con su tamaño .

La macrocitosis detectada en los contadores celulares automatizados no siempre puede identificarse microscópicamente en los frotis de sangre teñidos .En algunos casos el tamaño de los eritrocitos en los contadores aumenta de manera falsa a causa de hiperglucemia, aglutininas frías y leucocitosis extrema. La causa más común de macrocitosis es el alcoholismo, seguida por las deficiencias de folato y cobalamina, los fármacos que incluyen quimioterapia, la reticulocitosis causada por hemólisis o hemorragia, la mielodisplasia y las enfermedades del hígado e hipotiroidismo.

Las anemias megaloblásticas resultan de la síntesis anormal del DNA (defecto de maduración nuclear).La base de las anemias no megalobásticas no esta bien definidas, pero puede vincularse con un aumento de de los lípidos en la membrana.(4)

Megaloblasticas.	No Megalobásticas.
Deficiencia de vitamina B ₁₂ o de folato.	Alcoholismo.
Efectos de la quimioterapia.	Enfermedad del hígado.
Mielodisplasia u otros trastornos primarios de la médula ósea.	Hemolisis o hemorragia. Hipotiroidismo.

Tabla 1. Clasificación de las anemias macrocíticas. ⁽⁴⁾

Anemias por defectos en la producción.

Son un grupo heterogéneo de trastornos adquiridos y consitutucionales caracterizados por anemia normocítica o macrocítica y fundamentalmente normocrómica,

aunado a hipocelularidad crónica de la médula ósea. La médula ósea, ocupada normalmente por tejido hematopoyético se sustituye por grasa. (tabla 2). Los términos aplásica, aplasia o hipoplásica se refieren a la médula ósea con disminución general de la celularidad hematopoyética "pancitopenia". Si hay hipoplasia (disminución en sólo uno de los elementos celulares, deben usarse los términos hipoplasia eritroide, mieloide o megacariocítica, para definir la entidad específica correspondiente.

El defecto hematopoyético suele ser por disminución, daño o inhibición de las células progenitoras eritroide unipotencial o la célula progenitora pluripotencial .

I-Anemia aplásica	
A-Adquirida. 1-Idiopática. 2-Por Medicamentos. 3-Por agentes químicos. 4-Por radiación ionizante. 5-Por agentes biológicos. 6-Embarazo. 7-Hemoglobinuria paroxística nocturna.	B-Constitucional. 1-Anemia de Fanconi 2-Anemia aplásica familiar 3-Disqueratosis congénita 4-Síndrome de Shwachman-Diamond
II-Aplasia pura de serie roja	
A-Infecciones transitorias.	
B-Aplasia pura de serie roja adquirida	
C-Síndrome de Diamond-Blackfan	
III-Otras anemias por disminución de la proliferación.	
A.Anemia de las enfermedades renales crónicas	
B.Anemia vinculada con anomalías endócrinas.	

Tabla 2. Clasificación de las anemias por disminución en la producción.⁽⁴⁾

Anemia Hemolítica.

Son un grupo heterogéneo de anemias normocíticas normocrómicas en las cuales el eritrocito se destruye prematuramente. Esta hemólisis puede producirse cuando los eritrocitos son intrínsecamente anormales. Estas anormalidades incluyen defectos en la membrana celular, hemoglobinas estructuralmente anormales, talasemia, y deficiencias o defectos o ambas cosas de las enzimas celulares. La hemólisis también se puede producir en presencia de anormalidades extrínsecas del eritrocito, puede ser por factores antagonistas en el ambiente de las células (o sea toxinas, agentes infecciosos) o por exposición a concentraciones anormales de lípidos en la circulación; factores físicos o mecánicos en el plasma(o sea, depósito intravascular de fibrina) o anticuerpos o complemento, o ambas cosas, depositados en la membrana del eritrocito (anemias hemolíticas inmunitarias)

Las anormalidades intrínsecas por lo general se determinan genéticamente, mientras que las anormalidades extrínsecas son adquiridas. (4)

1.4 Anemias Secundarias a Padecimientos no Hematológicos.

Este tipo de anemias constituyen una gran mayoría en comparación con aquellas que se originan por enfermedades primariamente hematológicas. Los trastornos no hematológicos capaces de originar la anemia son muy numerosos, de acuerdo a la frecuencia que generalmente se observan en la práctica médica, se mencionan las siguientes. (9)

I	Anemia de Trastornos Crónicos.
II	Anemias secundarias a infecciones.
III	Anemias secundarias a trastornos Endócrinos y Metabólicos.
IV	Anemias Secundarias a Neoplasias Malignas no Hematológicas.
V	Anemias secundarias a alcoholismo y cirrosis.
VI	Anemias secundarias a inflamaciones Crónicas.
VII	Anemias por desnutrición.
VIII	Anemia de la Insuficiencia Renal Crónica.

Tabla 3. Tipos de Trastornos no hematológicos de importancia.⁽⁹⁾

I-Anemia de Trastornos Crónicos. (ATC)

De forma simplista puede decirse que la ATC es la que acompaña a los padecimientos infecciosos inflamatorios y neoplásicos de evolución crónica. Es una anemia de moderada a intensa de tipo normocítica normocrómica, sus causas siguen en discusión.

Se conoce que la ATC está plenamente condicionada por la activación del sistema inmune y a la elaboración de citocinas por los macrófagos. Ejemplos son la acción de la IL-1 en el metabolismo del hierro donde se inmoviliza el hierro intracelular o también otros mecanismos donde secuestra al hierro por medio de la lactoferrina como componente de la inmunidad innata. Esto logra una incapacidad de donar el hierro a los eritroblastos. Se concluye que hay inmovilización de hierro intracelular y la transferencia de este metal a los macrófagos, ocurriendo una hipoferremia con aumento en los depósitos de hierro. Se caracteriza por: a) Hierro sérico bajo con capacidad de fijación normal o disminuida en contraposición a la anemia ferropriva. b) Índice de saturación de la transferrina normal. c) Transferrina baja. d) Hemosiderina elevada en medula ósea. e) Sideroblastos disminuidos.

La inmunidad también tiene un efecto en la destrucción eritrocitaria exagerada y en la inhibición de la producción y de la acción de la EPO, esta acción se atribuyen a diversas citocinas como el TNF, el interferon γ y TGF- β solo por mencionar algunos.

Diagnóstico de la ATC.

Se debe de hacer dentro de un contexto clínico el cual el paciente sufra una enfermedad crónica, además de ser normocítica normocrómica en ocasiones se aprecia microcitosis e hipocromía por lo que es fundamental hacer un diagnóstico diferencial con la anemia por deficiencia de hierro. Por consiguiente los siguientes datos clínicos son de importancia.(9)

Alteraciones en el Metabolismo de Hierro.		
Sangre.	Deficiencia de Hierro.	Trastornos Crónicos.
Hierro sérico.	Disminuido.	Disminuido.
Capacidad de fijación.	Alta.	Normal o baja.
Índice de Saturación.	Bajo.	Normal o alto.
Transferrina(Capacidad total de fijación)	Alta.	Baja.
Ferritina	Baja.	Normal o baja.
Medula Ósea.		
Hierro de depósito (Hemosiderina)	Bajo o ausente.	Aumentado.
Sideroblastos	Bajo o normales.	Bajos o ausentes.

Tabla 4. Datos para realizar diagnóstico diferencial entre anemia ferropénica y ATC.(9)

Investigar el origen de la causa de la anemia es necesario. Al haber ferropenia no hay que administrar hierro ya que será innecesario, más bien agravara la situación por acumulación de hierro. La administración de EPO recombinante humana

(EPOrHu) debe considerarse tomando en cuenta la enfermedad base. La utilización de transfusión de sangre, en paquete globular esta a cuestión del tratamiento. (9)

II. Anemias secundarias a Infecciones.

Los enfermos con infección crónica invariablemente presentan cierto grado de anemia. Es posible generalizar y decir que cualquier microorganismo patógeno que persista más de dos o tres semanas en los tejidos humanos es capaz de originar anemia. Si analizamos la gran cantidad de padecimientos de este tipo y los diversos mecanismos que causa la anemia resultaría en una complicación. Sin embargo existen grupos que comparten características comunes.

1) Anemia secundaria a infecciones crónicas. La etiología de la anemia es la misma que la ATC, destacan infecciones pulmonares, empiema, meningitis, infecciones urinarias, endocarditis, peritonitis, abscesos intraabdominales, osteomielitis e infecciones virales

2) Anemia por hemólisis exagerada. Puede dividirse en dos grupos de hemólisis, la primera causada por anticuerpos, de tipo "inmunológica", o la segunda causada por el agente patógeno directamente, por ejemplo tenemos protozoarios como *plasmodium*, *toxoplasma*, *leishmania* y *trypansomoma* o bacterias como *Bartonella*, *Clostridae*, *Vibrio cholerae*, *M. Tuberculosis*

3) Anemia asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Aun siendo asintomático se padece algún grado de anemia acentuándose más con el síndrome plenamente establecido. Las causas de la anemia son múltiples. Aparte del común denominador de los mecanismos de infección e inflamación crónica, los principales factores propios de la anemia que complica el SIDA son:

Infecciones que llegan a médula ósea o que causan inhibición en la maduración de precursores. 2) Mielosupresión por algunos fármacos. 3) Menor producción de EPO. 3) Inhibición directa de la eritropoyesis. 4) Invasión directa del VIH por células del tronco. En el manejo de esta anemia es fundamental el control de infecciones secundarias.(9)

III-Anemias en pacientes con trastornos Endocrinos y Metabólicos.

En general cuando no hay otras complicaciones propias de estos trastornos, la anemia casi siempre es moderada y en ocasiones casi no produce síntomas, ejemplos de ellas son: el hipotiroidismo, la DM e hipogonadismo.

IV- Anemias secundarias a neoplasias malignas no hematológicas.

Las causas particulares que causan anemia de este tipo de cánceres no hematológicos son múltiples y complejas; entre ellas las más relevantes son:

1.-Pérdidas sanguíneas por hemorragias agudas y/o crónicas.
2-Efectos del tratamiento con quimioterapia y/o cobaloterapia.
3-Anemia de los trastorno Crónicos ya explicado.
4-Metástasis tumorales a médula ósea.
5-Anemias microangiopáticas secundarias a liberación de mucina por algunos carcinomas diseminados.
6-Factores nutricionales e inanición.

Tabla 5. Causas de anemia en cáncer no hematológico. (9)

V-Anemias secundarias a alcoholismo crónico y cirrosis.

La ingesta de alcohol moderada y ocasional no origina problemas hemáticos apreciables; en cambio, la ingestión de cantidades excesivas de alcohol genera

alteraciones importantes, a la cabeza de ellas la anemia Megaloblástica. La complicación más frecuente y más seria del alcoholismo exagerado es la cirrosis alcohólica, en la cual se encuentra anemia en un 75 % de los casos.

VI-Anemias secundarias a Inflammaciones Crónicas.

Enfermedades de inflamaciones crónicas de origen no infeccioso como artritis reumatoide, lupus eritematoso, dermatomiositis, escleroderma y otros menos frecuentes, todos son capaces de producir y originar anemia secundaria de tipo normocítica-normocrómica y con reticulocitos normales o bajos. Los mecanismos de este tipo de anemia son los mismos que los de la ATC. (9)

VII-Anemias por Desnutrición.

Los factores nutricionales, en pediatría, tienen importancia en el desarrollo de la anemia. En el adulto, la desnutrición por si sola solo va originar anemia en casos extremos de deprivación alimenticia inclusive en aquellos estrictamente vegetarianos. En la anemia carencial más frecuente, como es la anemia ferropriva, los factores nutricionales representan un papel totalmente secundario. (9)

VIII-Anemia de la Insuficiencia Renal Crónica (IRC).

Como tema esencial de nuestro estudio abarcaremos todo un capítulo para el tema.

1.5 Diagnóstico de a anemia Normocítica Normocrómica

El volumen corpuscular medio (VCM) es el parámetro hematimétrico que aporta mayor información para establecer una orientación diagnóstica inicial en cualquier tipo de anemia. Las anemias normocíticas cursan con VCM entre 80 y 100 fl, y

están asociadas a una gran variedad de trastornos, generalmente de curso crónico, tales como hepatopatías, insuficiencia renal, enfermedades autoinmunes, neoplasias, endocrinopatías o infecciones crónicas, en los que intervienen distintos mecanismos etiopatogénicos, siendo la anormal utilización del hierro por el organismo y una producción deficiente de eritropoyetina dos de los mecanismos más frecuentes. (10). Su evaluación diagnóstica es complicada, ya que en ocasiones las anemias que clásicamente son asociadas a microcitosis o macrocitosis pueden presentarse con VCM normal, como la anemia ferropénica o el síndrome mielodisplásico (SMD), respectivamente. Las anemias normocíticas suelen tener hemoglobina corpuscular media (HCM) normal, y por ello se denominan normocrómicas. En el estudio inicial de cualquier tipo de anemia, es fundamental realizar una anamnesis y una exploración física detalladas como primer paso para la aproximación diagnóstica. En el caso de las anemias normocíticas esto es especialmente importante, por ser la que más se relaciona con otros trastornos sistémicos (hepatopatía, endocrinopatía, etc.), sangrado y hemólisis.

Debe interrogarse sobre la presencia de síntomas propios del síndrome anémico e indagar sobre la utilización de fármacos, consumo de drogas de abuso, enfermedades de base o intervenciones quirúrgicas recientes. En la exploración física se deben buscar los signos propios de anemia. La realización de una exploración sistemática debe incluir un tacto rectal para descartar sangrado digestivo, así como identificar signos de posibles patologías asociadas (arañas vasculares, circulación colateral abdominal y eritema palmar en el caso de hepatopatía, o bien fragilidad vascular, feto urémico, edemas y pigmentación pajiza cutánea en el caso de la insuficiencia renal crónica como ejemplo. (11)

Pruebas diagnósticas de las anemias normocíticas.

Para iniciar el estudio y establecer la etiología de la anemia es necesario realizar algunos estudios de laboratorio básicos como hemograma, recuento reticulocitario, estudio morfológico de sangre periférica y determinación de velocidad de sedimentación globular (VSG), que en el caso de las anemias normocíticas se completa con el estudio del metabolismo férrico, vitamina B12 y ácido fólico, creatinina sérica, pruebas de función hepática, tiroidea y niveles de cortisol, así como niveles de eritropoyetina (EPO) sérica para descartar insuficiencia renal crónica, endocrinopatía o hepatopatía asociadas. En algunas ocasiones será necesario realizar aspirado y biopsia de médula ósea para completar el estudio. (Ver figura 8).

Los reticulocitos son los precursores directos del hematíe y su presencia en sangre periférica permite conocer el carácter regenerativo o arregenerativo de la anemia, clasificándose como regenerativas o arregenerativas según el número de reticulocitos.

Los ejemplos de las anemias regenerativas o hiperproliferativas (periféricas) son las hemorragias agudas y la hemólisis. No obstante, el hiperesplenismo y las anemias carenciales en tratamiento sustitutivo también pueden cursar con el mismo patrón hematológico. Por el contrario, las anemias con VCM normal y cifra de reticulocitos disminuida son las anemias hipoproliferativas, o centrales, entre ellas, la anemia de los trastornos crónicos (ATC) es la más frecuente. Este tipo de anemia se presenta en procesos inflamatorios, infecciosos y neoplásicos, así como durante la evolución de procesos endocrinológicos (trastornos de la función tiroidea o alteraciones de las glándulas suprarrenales), insuficiencia renal crónica y en algunas hepatopatías.

El estudio de médula ósea y sangre periférica es de igual relevancia. Las anemias normocíticas hipoproliferativas pueden presentar también alteraciones de otras líneas celulares (leucocitos y/o plaquetas). Por ello, es muy importante la realización de un hemograma completo en el estudio inicial y, además, en los casos con sospecha de insuficiencia medular primaria será necesario realizar un estudio de médula ósea (MO). La presencia de hipocelularidad de MO asociada a pancitopenia, con ausencia de signos inflamatorios en presencia de infección sistémica y sin alteraciones relevantes en el frotis es característica de la aplasia medular.

El hallazgo de hiposegmentación nuclear de los neutrófilos (pseudopelger), disminución de los niveles de fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL) junto con MO normo o hiper celular y bi/pancitopenia se observa en los síndromes mielodisplásicos. El aumento de formas inmaduras en sangre periférica (cayados, metamielocitos, mielocitos), dacriocitos (eritrocitos en "lágrima"), pancitopenia y eventual presencia de síndrome constitucional es típico de la mieloptisis -con reacción leucoeritroblástica- por infiltración medular secundaria a neoplasias de mama, próstata y adenocarcinoma gástrico, como principales exponentes.(11)

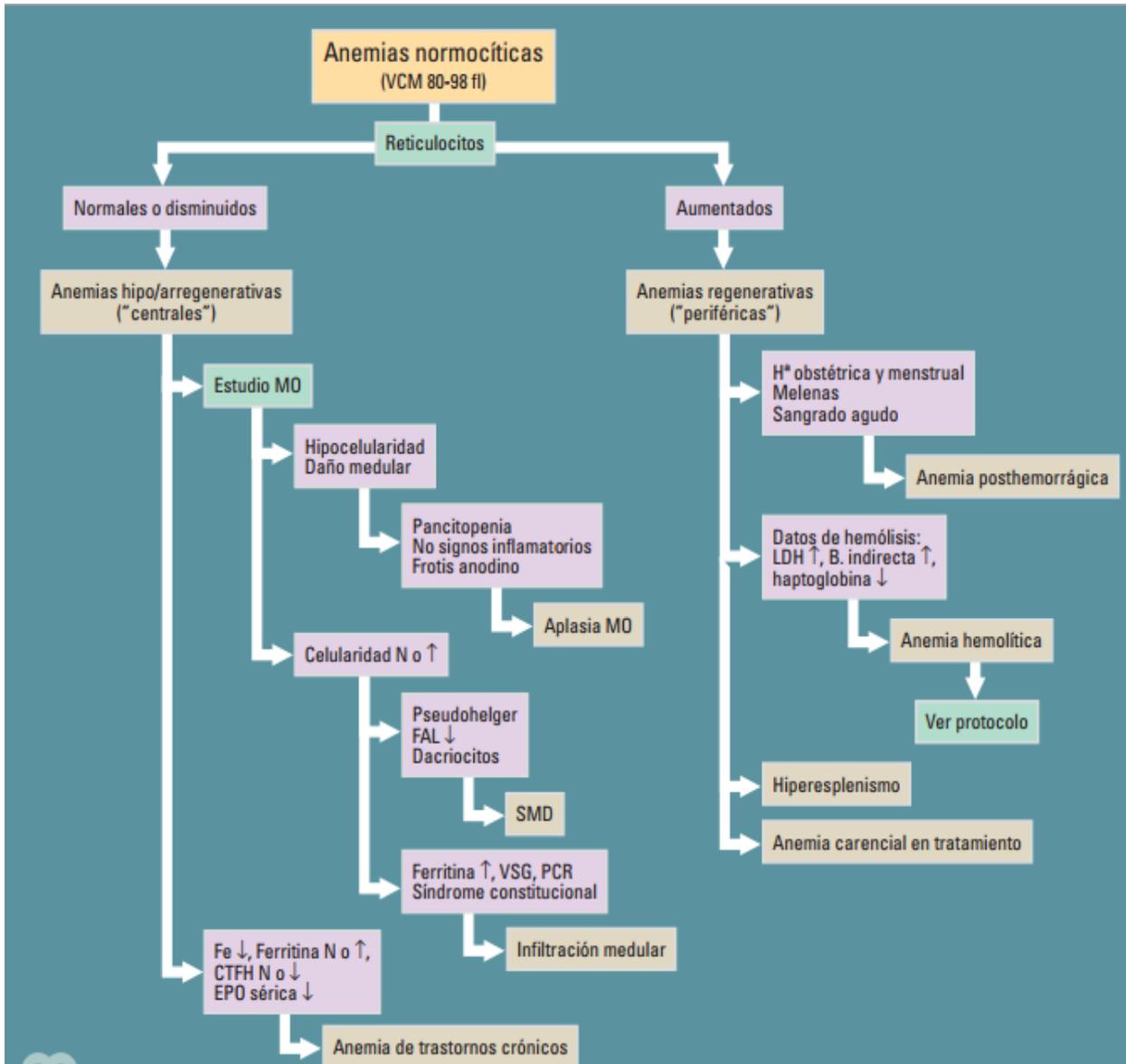


Figura 8. Diagnóstico de las anemias normocíticas normocrómicas de acuerdo a los estudios clínicos más habituales. ⁽¹¹⁾

2. El Riñón.

2.1 Morfología.

Estructura y función normales del riñón.

Los riñones consisten en un par de órganos encapsulados localizados en el espacio retroperitoneal. En el hilio de cada riñón ingresa una arteria renal y sale una vena renal. Aproximadamente el 25 % del gasto cardiaco va a los riñones.

La unidad anatómica de la función renal es la nefrona, una estructura consistente en una madeja de capilares denominada glomérulo, el sitio en el cual la sangre se filtra, y un túbulo renal desde el cual se recuperan el agua y las sales en el filtrado. Cada riñón humano tiene alrededor de un millón de nefronas. El glomérulo consiste en una arteriola eferente y otra aferente además de una madeja de capilares interconectados tapizados con células endoteliales y cubiertos con células epiteliales que forman una capa continua con las correspondientes a la cápsula de Bowman y al túbulo renal. El espacio entre los capilares en el glomérulo se llama mesangio.

El túbulo renal en sí tiene diferentes regiones estructurales: el túbulo contorneado proximal a partir del cual se recuperan 80 % de los electrolitos y del agua: el asa de Henle, y el túbulo contorneado distal y el tubo colector. En estas porciones la orina se concentra y se realizan cambios hidroelectrolíticos adicionales en respuesta al control hormonal. (1) (ver figura 9)

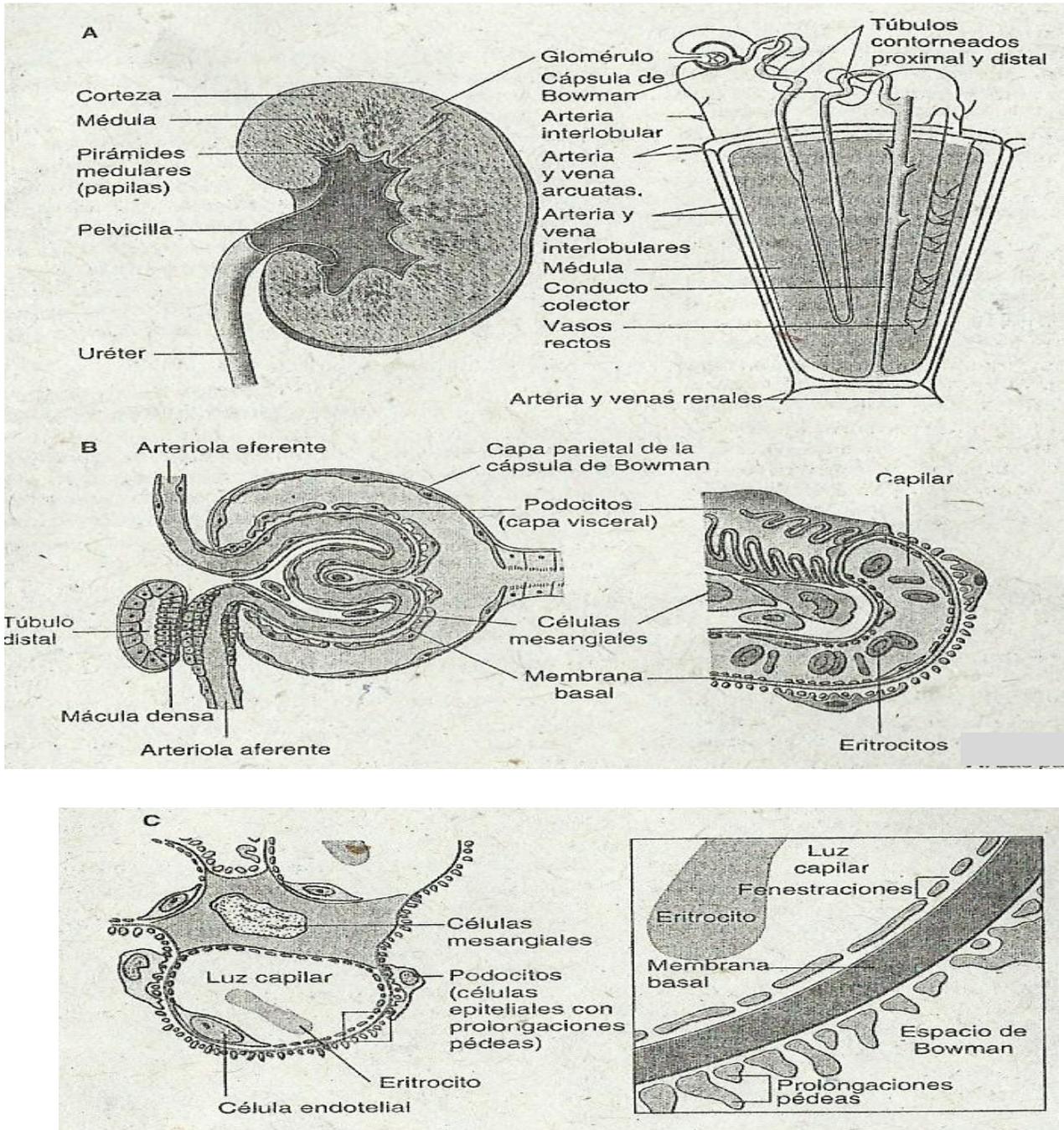


Figura 9. Estructura del riñón. A. Partes básicas del riñón normal. B. El glomérulo y el capilar glomerular. C. La estructura detallada del glomérulo y de la membrana glomerular de filtración, compuesta por célula endotelial, membrana basal y podocito.
(1)

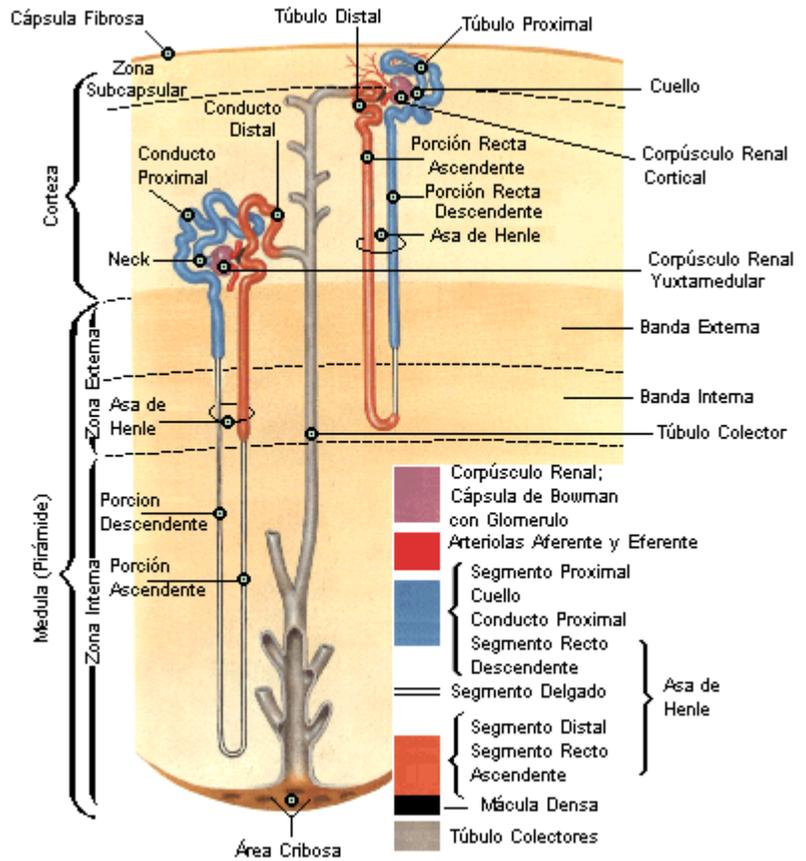
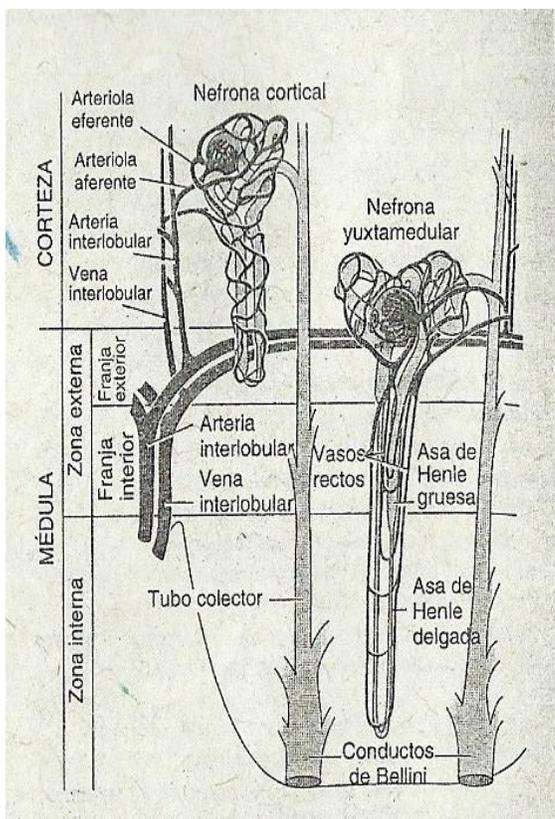


Figura 10. Suministro vascular de las nefronas cortical y yuxtamedular (izq.). Explicación a detalle de las partes de la nefrona (der.).⁽¹⁾⁽¹²⁾

2.2 Fisiología

Filtración glomerular y reabsorción tubular.

Es el primer paso en el proceso de formación de la orina. El líquido pasa de los capilares glomerulares al espacio de la cápsula de Bowman, atravesando la barrera de filtración. Este filtrado glomerular no contiene células, prácticamente carece de proteínas y, en cambio contiene la mayoría de los iones inorgánicos y solutos orgánicos de bajo peso molecular en una concentración similar a la del plasma.⁽¹⁾

Se denomina tasa de filtración glomerular (TFG) al volumen de filtrado que se produce por unidad de tiempo. En una persona joven y sana, la TFG es de alrededor de 180L/día (125ml/min).

Las moléculas van restringido su paso a través de la barrera de filtración en función de su peso molecular y de su carga eléctrica. (10). El límite de la proteinuria fisiológica es 150 mg al día; el 50 % es albúmina, por ser pequeña y aniónica y el otro 50 % está formado por proteínas tubulares y del tracto urinario. (13)

La carga eléctrica es la segunda variable que determina el paso de las macromoléculas a través de la barrera de filtración. Entre dos moléculas del mismo tamaño se filtraran mejor aquellas con carga positiva, puesto que las moléculas cargadas negativamente son repelidas por la barrera de filtración. (10)

Después de la filtración en el glomérulo, en el túbulo proximal se reabsorben activamente del líquido tubular la mayor parte de Na^+ , y bajo condiciones normales casi la totalidad de K^+ y de la glucosa. El agua se reabsorbe de manera osmótica. (1).Aquí también tiene lugar la secreción de fármacos y toxinas, así como los ácidos y bases orgánicos de desecho metabólico. (13) Hay que mencionar que a lo largo de todo el túbulo renal se secretan numerosas sustancias mediante la acción de los transportadores existentes. Los ejemplos de las sustancias secretadas incluyen aniones y cationes orgánicos como la creatinina, la histamina fármacos y toxinas.

En el asa de Henle gracias a un mecanismo multiplicador de contracorriente logra la concentración de la orina.

En los túbulos colectores ocurre la absorción del agua, directamente mediante los canales de agua controlados por la vasopresina u hormona antidiurética (ADH). También en esta sección bajo control de la aldosterona, ocurre la resorción del Na^+ desde el líquido tubular y el transporte K^+ y H^+ hacia dicho líquido. Los ácidos fosfóricos y sulfúrico y algunos otros no son volátiles, por lo tanto, no pueden excretarse por los pulmones. En vez de eso deben de excretarse como sales por el riñón y por eso se denominan "ácidos fijos". La excreción urinaria de los ácidos fijos también tienen lugar en el túbulo colector. Esta parte constituye la última región del túbulo renal antes de que los 1 a 2 ml/min remanentes del filtrado glomerular original ingresen a los uréteres como orina. (1)

Regulación renal de la presión sanguínea.

El riñón participa de manera importante en la regulación de la presión sanguínea, principalmente su acción sobre el equilibrio del Na^+ , un determinante importante de la presión sanguínea. Primero, la concentración de Na^+ en el líquido tubular proximal se percibe en la mácula densa, (1) parte del aparato yuxtaglomerular constituida por la parte gruesa del Asa ascendente de Henle y del Túbulo contorneado distal, esta estructura está en contacto con la arteriola aferente y eferente, es un receptor sensible a los cambios de Na^+ , sus células reconocen el volumen y composición de la orina que sale del asa de Henle y transmiten esta información al glomérulo, para que este modifique el volumen de orina producido. (13) Este también valora la presión sanguínea, un indicador importante del estado del volumen intravascular en circunstancias normales. Mediante la acción de estos dos sensores, la escasez del Na^+ o menor presión sanguínea actúan como estímulo para la liberación de la renina. La renina una proteasa elaborada en las células yuxtaglomerulares, está escinde el angiotensinógeno sanguíneo para generar angiotensina I, la cual a continuación se escinde a angiotensina II mediante la enzima convertidora de angiotensina. La angiotensina

II aumenta la presión sanguínea al desencadenar directamente la vasoconstricción y al estimular la secreción de la aldosterona en las corteza suprarrenal, lo cual favorece la retención de Na^+ y agua a cargo del túbulo colector. Todos estos efectos expanden el líquido extracelular y, por consiguiente la presión de perfusión renal, lo que completa el ciclo de retroalimentación negativa homeostática que alivia el estímulo inicial de la liberación de renina.

La depleción del volumen intravascular también desencadena la liberación de vasopresina o ADH. Los receptores en el cuerpo carotídeo y de otras partes detectan la disminución en la presión sanguínea y activan las vías neuronales autónomas, las cuales incluyen las fibras que van al hipotálamo, sitio de liberación y control de la vasopresina, esta se libera y viaja a todo el cuerpo en el torrente sanguíneo. En la membrana plasmática apical del túbulo colector renal, la vasopresina facilita la inserción de canales para agua, lo que aumenta el número de los mismos. Esto resulta en la reabsorción de agua libre. (1)

Regulación renal del catabolismo del Ca^{2+} .

El riñón participa de manera muy importante en la homeostasis del calcio y del fósforo. En primer lugar el riñón constituye el sitio de la 1α -hidroxilación o 24 hidroxilación del 25-hidroxicolecalciferol en el túbulo proximal, el metabolito hepático de la vitamina D_3 dando como resultado la forma más activa de la vitamina D. Esto incrementa la absorción del calcio a lo largo del intestino sólo por mencionar. Además, el riñón constituye un sitio de la acción de la hormona paratiroidea, lo cual favorece la retención del calcio y la eliminación de fósforo en la orina. (1)

Regulación renal de la eritropoyesis.

El riñón constituye el sitio principal en la producción de la hormona eritropoyetina, la cual estimula la producción y la maduración de los hematíes a cargo de la médula ósea.(1)

Regulación de la función renal.

Existen diversos mecanismos físicos, hormonales y neuronales mediante los cuales se controlan las funciones del riñón. Bajo condiciones normales, la vasopresina, junto con la física del multiplicador de contracorriente del asa de Henle, y el intersticio medular hipertónico, posibilitan la concentración de la orina. Esto confiere al riñón normal la capacidad de conservar la homeostasis líquida bajo muy diversas condiciones (orina concentrada o diluída, según las necesidades corporales de conservar o excretar sal y agua). (1)

El riñón es capaz de mantener su flujo sanguíneo y el filtrado glomerular (FG) relativamente constantes, a pesar de las variaciones de la presión arterial sistémica, mediante un sistema de retroalimentación (13). La retroalimentación tubuloglomerular se refiere a la capacidad del riñón para regular la velocidad de filtración glomerular (VFG) en respuesta a la concentración del soluto en el túbulo renal distal. Cuando la mácula densa detecta una concentración excesiva del Na^+ en el líquido tubular, se desencadena la vasoconstricción de la arteriola aferente (1) y cuando disminuye el Na , se dilata la arteriola aferente y aumenta la liberación de renina que concluya en la producción de angiotensina II, un vasoconstrictor de la arteriola eferente que aumenta la presión intraglomerular. Por tanto la dilatación de la arteriola aferente y la constricción de la eferente consiguen normalizar el FG por juego de presiones y resistencias vasculares (13). Varias sustancias vasoactivas como las prostanglandinas, óxido nítrico y péptidos

como la endotelina y la bradicinina, contribuyen al control humoral de la retroalimentación tubuloglomerular.

Otro reto importante para el riñón consiste en la regulación del flujo sanguíneo cortical respecto del medular. El flujo sanguíneo en la corteza renal necesita ser suficiente para conservar la VFG lo bastante grande como para depurar de manera eficiente los desechos que se excretan por el riñón, sin exceder la capacidad de los túbulos renales para la reabsorción del soluto. De igual manera, el flujo sanguíneo en la médula debe regularse estrechamente ya que el flujo excesivo puede alterar el gradiente osmolar logrado mediante el mecanismo de contracorriente. El flujo sanguíneo insuficiente en la médula puede causar lesión anóxica del túbulo renal. Desde el punto de vista de las nefronas individuales, la redistribución del flujo sanguíneo de la corteza hacia la médula involucra el suministro sanguíneo preferencial (y, por tanto, de oxígeno) a las nefronas con asas de Henle largas que se introducen profundamente en la médula.

La mayor parte del consumo del de oxígeno en la médula se utiliza para generar ATP que sirve como combustible al conjunto de transportadores activos involucrados en la resorción del soluto en el asa de Henle. Por tanto, cuando la demanda de oxígeno excede el suministro disponible, los mecanismos reguladores tienden a limitar la carga de trabajo de los transportadores consumidores de ATP. Estos mecanismos reguladores disminuyen el soluto entregado al asa de Henle; es decir, disminuyen la VFG (retroalimentación tuboglomerular). El flujo sanguíneo renal también se desvía de manera preferente hacia las nefronas medulares. En los momentos de una demanda excesiva de oxígeno se liberan mediadores, los cuales favorecen la vasoconstricción de algunos lechos vasculares y en la dilatación de otros. Esto sirve para disminuir la VFG y, al mismo tiempo, redistribuir el flujo sanguíneo desde la corteza hacia la médula.

Las adaptaciones del riñón a la lesión también deben considerarse como modalidades de la regulación. Así la pérdida de nefronas ocasiona una hiperfiltración glomerular compensadora (incremento de la VFG por nefrona) y en hipertrofia renal. Si bien la hiperfiltración puede resultar una adaptación en el corto plazo, al permitir la conservación de la VFG total del riñón, se le ha involucrado como un evento incitante frecuente en la destrucción subsiguiente de la nefrona por diversas causas. Se estima que una vez que tienen lugar la hiperfiltración glomerular, se inicia la progresión gradual e inexorable hacia la insuficiencia renal crónica.

Existen otras adaptaciones a la lesión clínicamente importantes. La mala perfusión renal por cualquier causa produce respuestas que mejoran la perfusión mediante la vasodilatación arteriolar aferente y la vasoconstricción arteriolar eferente, en respuesta a los estímulos hormonales y neurales. Estos efectos reguladores se refuerzan mediante estímulos que determinan el equilibrio del Na^+ al influir en la presión sanguínea y por lo tanto en la presión de perfusión renal.

La inervación simpática a cargo de los nervios renales influye en la liberación de la renina. Las prostaglandinas renales participan de manera importante en la vasodilatación, en especial en los pacientes con mala perfusión renal crónica. Finalmente, el riñón constituye la fuente de varias hormonas peptídicas cuyas funciones se comprenden mal, pero que quizá afecten la perfusión renal y la VFG.

(1)

2.3 La enfermedad renal.

La patología renal afecta a todas las estructuras renales. Las alteraciones glomerulares producen las glomerulonefritis. Si la lesión predomina en los túbulos y el intersticio, da lugar a las nefropatías tubulointersticiales. Si predomina en los

vasos, origina nefropatías vasculares. (13) también se puede categorizar por la naturaleza de los factores que han dado lugar a la enfermedad renal. (1)

Glomerulopatías.

La enfermedad glomerular puede además, clasificarse de acuerdo con la presentación clínica. Así algunos trastornos se presentan con proteinuria intensa, pero sin evidencia de una reacción inflamatoria celular (trastornos nefróticos), en tanto que otros dan grados variables de proteinuria concomitante con la presencia de hematíes o leucocitos en la orina (trastornos nefríticos). (1)

Hablamos de glomerulonefritis primarias cuando la afectación renal no es la consecuencia de una enfermedad más general y las manifestaciones clínicas están restringidas al riñón, y de secundarias cuando la afectación está en el seno de una enfermedad sistémica: lupus, diabetes, amiloidosis, etc. (14). Las primarias son enfermedades de base inmunológica, aunque en la mayoría se desconoce el antígeno o causa de la enfermedad, algunos microorganismos así como factores genéticos pueden ser la causa de la enfermedad.

Es necesario realizar la biopsia renal para identificar la glomerulopatía, en ésta se observan alteraciones glomerulares reversibles como proliferación celular y depósitos fibrinoides y lesiones poco reversibles con tendencia a evolucionar a la esclerosis como la fibrosis, hialinosis y necrosis fibrinoide, siempre acompañadas de algún daño tubulointersticial (13)

Cabe señalar que las glomerulonefritis son entidades muy heterogéneas tanto por su etiología como por su evolución, no es posible establecer una clasificación única que permita diferenciar las glomerulonefritis en grupos homogéneos. (Ver tablas 6 y 7)

Glomerulonefritis proliferativas: con aumento del número de algunas células glomerulares	Glomerulonefritis no proliferativas: sin aumento del número de células de los glomérulos.
-Glomerulonefritis mesangial: por IgA o IgM	-Glomerulonefritis de cambios mínimos.
-Glomerulonefritis membranoproliferativa o mesangiocapilar.	-Glomerulosclerosis segmentaria y focal.
-Glomerulonefritis posestreptocócica o endocapilar difusa.	-Glomerulonefritis membranosa o extramembranosa.
-Glomerulonefritis extracapilar.	

Tabla 6. Clasificación histológica de las glomerulonefritis. ⁽¹⁴⁾

Glomerulonefritis	AASU	Hematuria recurrente	Síndrome nefrotico	Síndrome nefrítico	IRRP	Glomerulonefritis crónica
De lesiones mínimas	-	-	++++	-	-	-
Focal y segmentaria	+	-	+++	-	-	++
Membranosa	+	-	+++	-	-	+
Mesangial por IgA	++	+++	+/-	-	+	+++
Membranoproliferativa	+	-	++	++	-	+
Extracapilar	-	-	+	++	+++ +	+
Endocapilar	+	-	+	++++	-	-

Tabla 7 .Clasificación de las glomerulonefritis primarias atendiendo a sus manifestaciones clínicas e histológicas. (AASU alteraciones asintomáticas del sedimento urinario; IRRP insuficiencia renal rápidamente progresiva)⁽¹⁴⁾

Tenemos de relevancia la vasculitis (inflamación de vasos sanguíneos de origen inmunitario o por agentes patógenos) ya que la mayoría de las vasculitis se presentan como enfermedades renales agudas y con afectación glomerular, se caracterizan por una necrosis vascular y glomerular que afecta a vasos de muy distintos calibres. (13) Otra enfermedad es el síndrome hemolítico urémico (SHU) una entidad clínica muy peculiar, donde esta presente un daño microangiopático a nivel renal. (15)

También hay que considerar aspectos relacionados a la hipertensión arterial, esta característica puede acompañar a cualquier enfermedad renal y ser causa de diversas alteraciones: en el caso de hipertensión de larga evolución, a través de la nefroangioesclerosis, se logra el daño renal. Otra anomalía es la hipertensión maligna (presión arterial muy alta que aparece de manera súbita y rápida) donde ocurre necrosis del glomérulo. (13)

Nefropatías tubulointersticiales.

Sus causas más frecuentes son la isquemia y la toxicidad sobre las células tubulares. Pueden ser causas de una isquemia una hemorragia o el descenso de tensión arterial, pero también el bloqueo de la sangre arterial en los glomérulos en el caso de lesiones glomerulares severas. La toxicidad tubular renal produce alteraciones morfológicas inespecíficas, ejemplo de ellos son los contrastes yodados y algunos fármacos como la gentamicina que afectan sobre todo al túbulo proximal.

Nefritis tubulointersticial.

Esta patología puede ser primaria (por infección directa por vía hematógena, urinaria y autoinmune) o secundaria a afectación glomerular y vascular, así como metabólica (igual que en la diabetes). La afectación tubulointersticial es un factor pronóstico importante en la evolución clínica de todas las causas de patología renal. (13)

Recapitulando podemos decir que ciertas regiones del riñón son particularmente susceptibles a ciertas lesiones; 1) la médula renal constituye un ambiente de baja tensión de oxígeno, lo cual la hace más susceptible a la lesión isquémica 2) El glomérulo constituye el filtro inicial en el ingreso de la sangre al riñón y, por tanto,

un sitio notable de la lesión relacionada con el depósito del complejo inmunitario y la fijación del complemento.³) Los factores hemodinámicos reguladores del flujo sanguíneo tienen efectos profundos sobre el riñón debido a que la VFG, depende del flujo sanguíneo y debido a la susceptibilidad del riñón a la lesión hipóxica.

Un esquema de organización que combina el sitio y la causa de la enfermedad renal es muy útil (Tabla 8)

Las causas **prerrenales** de la insuficiencia renal corresponden a las que resultan del inadecuado flujo sanguíneo hacia el riñón, incluyen la depleción intravascular del volumen, las lesiones estructurales de las arterias renales, los efectos de los fármacos sobre el flujo sanguíneo renal, o la hipotensión de cualquier causa que produce hipoperfusión renal.

Las causas **intrarrenales** son aquellas que ocasionan lesión directa de la nefrona, mas que indirecta como una consecuencia secundaria de la perfusión inadecuada o de la obstrucción. Incluyen trastornos específicos del riñón, así como enfermedades sistémicas con manifestaciones notables en el riñón. Algunos de estos trastornos se manifiestan como lesión glomerular, en tanto que otros involucran principalmente a los túbulos. La evaluación de los trastornos dentro de cada categoría se puede realizar según la causa específica, o fenotipo y las manifestaciones.

Las causas **posrrenales** se vinculan con la obstrucción de las vías urinarias ya sea por cálculos renales lesiones estructurales (ej tumores, hiperplasiaprostática o constricciones) o anomalías funcionales (ej espasmo o efectos farmacológicos). (1)

Enfermedades Prerrenales.	
-Verdadera depleción del volumen. Pérdidas Gastrointestinales, renales, o por sudor o hemorragia.	
-Insuficiencia Cardiaca.	
-Cirrosis hepática (incluso síndrome hepatorenal).	
-Síndrome nefrótico (sobre todo después del tratamiento con diuréticos).	
-Hipotensión.	
-Antiinflamatorios no esteroideos.	
-Estenosis bilateral de la arteria renal(en particular después de la terapéutica con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina)	
Enfermedades Intrarrenales	
Enfermedad vascular. Agudas: Vasculitis. Hipertensión maligna. Esclerodermia. Enfermedad tromboembólica. Crónicas: Nefrosclerosis.	Enfermedad tubular. Agudas: Enfermedad tubular aguda. Mieloma múltiple. Hipercalcemia Nefropatía por Ácido úrico Crónicas: Enfermedad del riñón poliquístico. Riñón medular con esponja.
Enfermedad glomerular. Glomerulonefritis Síndrome nefrótico	Enfermedad intersticial. Agudas: Pielonefritis. Nefritis intersticial.(generalmente inducidas por fármacos). Crónicas: Pielonefritis(principalmente por reflujo vesicoureteral) Abuso de analgésicos.
Enfermedades posrenales.	
Uropatía obstructiva.	
Enfermedad prostática.	
Procesos malignos.	
Cálculos.	
Anormalidades congénitas.	

Tabla 8.Principales causas de enfermedad renal. ⁽¹⁾

Manifestaciones de la función renal modificada.

Estas manifestaciones corresponden a los efectos sobre la excreción de urea y sobre la conservación de los equilibrios del Na⁺, del K⁺, del agua y el control acidobásico. La falla en la excreción adecuada de la urea, manifestada por un incremento progresivo del BUN y de la creatinina sérica, resulta en uremia. En ausencia de mecanismos adecuados de depuración renal, la ingestión de cantidades excesivas de Na⁺, K⁺, agua o ácidos provocan anormalidades electrolíticas, del volumen y acidobásicas que puedan poner en peligro la vida del paciente.

Además, la ingestión excesiva de Na⁺ en un paciente con insuficiencia renal ocasiona expansión del volumen intravascular con las complicaciones de hipertensión e insuficiencia cardiaca congestiva, en tanto que la ingestión excesiva de agua causa edema periférico. La siguiente tabla expresa de manera sencilla los datos clínicos de laboratorio básicos para identificar los principales síndromes en nefrología. (Tabla 9). (1)

Datos clínicos y de laboratorio iniciales básicos para definir los síndromes principales en nefrología.		
Síndrome	Indicios importantes para el diagnóstico	Datos frecuentes sin valor diagnóstico.
Insuficiencia renal aguda o rápidamente progresiva	Anuria. Oliguria. Declinación de VFG.	Hipertensión, hematuria, proteinuria, piuria, cilindros y Edema
Nefritis aguda.	Hematuria, cilindros de eritrocitos, azoemia, oliguria, Edema, hipertensión.	Proteinuria, piuria, congestión circulatoria.
Insuficiencia Renal Crónica.	-Azoemia > a 3 meses -Síntomas o signos prolongados de uremia. -Síntomas o signos de osteodistrofia renal. -Riñones reducidos en tamaño bilateralmente.	Hematuria, proteinuria, cilindros, Oliguria, poliuria, nicturia, Edema, hipertensión, Trastornos electrolíticos.

	-Cilindros extensos en sedimento urinario.	
Síndrome nefrótico	-Proteinuria > 3.5g/1.73 m ² por 24 h. -Hipoalbuminemia. -Hiperlipidemia. -Lipiduria.	Cilindros. Edema.
Anormalidades urinarias asintomáticas	-Hematuria. -Proteinuria.(Por debajo del intervalo nefrótico) -Piuria estéril. -Cilindros.	
Infección de vías urinarias.	-Bacteriuria > 10 ⁵ colonias/ml. -Otros agentes infecciosos registrados en orina. -Piuria. -Cilindros con leucocitos. -Polaquiuria.Urgencia urinaria. -Hipersensibilidad vesical. -Hipersensibilidad en flanco.	Hematuria. Azoemia leve. Proteinuria leve. Fiebre.
Defectos tubulares renales.	-Trastornos electrolíticos. -Poliuria, nicturia -Síntomas y signos de osteodistrofia renal. -Riñones grandes. -Defectos de transporte renal.	Hematuria. Azoemia leve. Proteinuria leve. Fiebre.
Hipertensión.	Hipertensión sistólica/diastólica.	Proteinuria. Cilindros. Azoemia.
Nefrolitiasis.	-Antecedentes de paso o extracción de cálculos. -Cálculos visibles en rayos X. -Cólico renal.	Hematuria Piuria Polaquiuria, urgencia.
Obstrucción de vías urinarias	-Azoemia, oliguria, anuria, -Poliuria, nicturia, retención urinaria. -Disminución en la velocidad del chorro urinario. -Próstata grande. - Hipersensibilidad de costado, vejiga llena después de micción.	Hematuria. Piuria Enuresis, disuria.

Tabla 9. Datos clínicos y de laboratorio iniciales básicos para definir los síndromes principales en nefrología. ⁽¹⁾

2.4 La Nefropatía Diabética

La diabetes mellitus (DM) es un problema de salud mundial de gran importancia, se contabilizan 171 millones 2.8% de número de diabéticos en el año 2000, cifra que se incrementara al 4.4 % de la población mundial para el 2030, lo que representara 366 millones de personas.

La nefropatía diabética (ND) es una de las complicaciones microangiopáticas más graves de la enfermedad y se entiende como ésta, a la afectación renal del diabético en la cual tiene una proteinuria superior a 300 mg/dl en ausencia de otra patología renal. Se acompaña muy frecuentemente de hipertensión arterial (HA) y disminución de la función renal. (17) La nefropatía diabética en la actualidad, es la principal causa de insuficiencia renal crónica.

2.4.1 Fisiopatología

Existen una gran diversidad de mecanismos los cuales están involucrados en la patogonesis de esta nefropatía, a continuación dilucidaremos los mecanismos de acción más importantes.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RASS)

Este sistema juega un papel importante en la homeostasis y control de la presión arterial, la perfusión tisular y el control del volumen extracelular, por lo tanto tienen una relevancia a nivel renal ya que influye en los efectos hemodinámicos sistémicos y locales, así como en procesos de infiltración celular y de la

inflamación. La desregularización del RASS puede conducir a la hipertensión y al daño del tejido renal. (18)

1) Renina

La renina y su receptor están estrechamente relacionados, con el desarrollo de la nefropatía, su receptor esta concerniente en la producción de citocinas inflamatorias como TNF- α e IL-1 β , independientemente de los efectos renales de la angiotensina II. También se sabe que la renina por sí sola regula la expresión de TGF- β 1, el colágeno tipo IV y PAI-1 aumentando sus niveles, las consecuencias son la producción de elementos que contribuyan a la fibrosis renal así como a la producción de citocinas inflamatorias. Un hallazgo es que el tratamiento con aliskiren, un inhibidor de la renina, disminuye la concentración de todas las sustancias mencionadas produciendo un efecto renoprotector al inhibir la fibrosis renal.

2) Angiotensina II (Ang II)

Es el mayor producto activo producido por el sistema RASS. Es una molécula maestra en el desarrollo de la nefropatía diabética. Lidera el desarrollo de la hipertensión y daño renal. Induce daño directo a los podocitos, interactúa con una gran cantidad factores que intervienen en la TFG. Es de notar que la hiperglucemia induce la producción de AngII, sugiriendo que las altas cantidades de glucosa activan el sistema RASS. Existen múltiples vías en las cuales interviene la Ang II en el origen de la nefropatía diabética. Primero incrementa los niveles de TGF- β , lo cual resulta en una acumulación de matriz extracelular, por el incremento en la síntesis de matriz proteica como fibronectina, colágenos y laminina, y por la inhibición de la degradación de esta matriz. Esto se ha confirmado con estudios que evalúan el efecto renoprotector con antagonistas de la Ang II que actúan

sobre el TGF- β . También se ha analizado que el TGF- β además incrementa la expresión de PAI-I, e inclusive la misma Ang-II por si misma incrementa la expresión de PAI-I independientemente de TGF- β , el cual se sabe tiene actividad fibrótica. También se ha visto que Ang-II sobrerregula la expresión de Rho-A causando fibrosis renal además de que regulariza a nivel renal citocinas inflamatorias como IL-6 y MCP-1 a las cuales se les conoce su relación con el desarrollo de la nefropatía diabética. De igual manera ha sido confirmado esto cuando se observa que la inhibición de la Ang II mejora la nefropatía diabética a través de la supresión de la función renal de MCP-1. Por otra parte se sabe que el VEGF está aumentado cuya síntesis es estimulada por el Ang-II. Numerosos estudios también han indicado que este mismo Ang-II incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) a nivel renal por la activación de la NADPH oxidasa lo cual contribuye al estrés oxidativo.

3) Aldosterona

Es considerado como uno de los mayores mediadores de la nefropatía diabética, ya que se sabe que el bloqueo de receptores de mineralocorticoides (naturaleza de la aldosterona) previenen la progresión de la nefropatía. También es bien reconocido que los niveles de hiperglucemia incrementan la producción de aldosterona renal. La Ang-II provoca la producción de aldosterona lo que se traduce en la acumulación de matriz extracelular. Por otra parte estudios que utilizan espirolactona, un antagonista del receptor de la aldosterona, demuestran que disminuyen la albuminuria y mitigan la glomeruloesclerosis por la disminución en la activación de genes que regulan la matriz, como el TGF- β , VEGF, el factor de crecimiento de insulina y otros, asimismo la espirolactona tiene, efecto renoprotector por la reducción del estrés oxidativo y la atenuación de la expresión del MCP-1. Por lo tanto podemos decir que la aldosterona acelera el daño renal por la inducción en la producción de factores de crecimiento y ROS que intervienen en

el proceso de degradación de la matriz extracelular, y podemos sugerir que los antagonistas de la aldosterona pueden promover una estrategia profiláctica en el manejo de la nefropatía en el paciente diabético.(18)

Papel de la protein cinasa C (PKC)

La activación de PKC está relacionada en la regulación de un gran número de funciones vasculares, como contractibilidad, proliferación celular y síntesis de matriz extracelular proteica. La isoforma PKC- α esta involucrada en la nefropatía diabética ya que estimula de VEGF, asimismo para PKC- β y PKC- ϵ , se ha documentado que son mediadas por altas cantidades de glucosa la y que a su vez inducen la expresión de VEGF. Muchos estudios han dilucidado algunos resultados sobre las diferentes isoformas de las PKC. Entre estos resultados se ha encontrado la relevancia en las isoformas PKC- α y PKC- β . Es interesante conocer la función de las diferentes isoformas de PKC con estudios en ratas knock-out tal es el caso de la PKC- α , que cuando es activada se asociada con la ocurrencia de albuminuria durante el curso de la nefropatía diabética, las ratas knock-out tuvieron una protección contra la albuminuria, pero la hipertrofia renal y glomerular no fueron prevenidas. En contraste, PKC- β juega un rol importante en la hipertrofia tubular y en el engrosamiento glomerular, los ratones knock-out de PKC- β fueron protegidos contra el desarrollo de estas alteraciones por la reducción de TGF- β , CTGF, y las moléculas de la matriz bajo condiciones de diabetes, pero la albuminuria no es prevenida en estos ratones knock-out. Sin embargo estudios con fármacos como el ruboxistaurin, un inhibidor selectivo de la PKC- β , provee efecto reno protector por reducción de la albuminuria y mantenimiento de la tasa de filtración glomerular por un año en pacientes diabéticos tipo 2. Además se nota que la activación de estas dos isoformas PKC- α y PKC- β están asociadas con el incremento de la actividad de la NADPH sugiriendo una vía en común entre las diferentes isoformas para producir daño renal. Estos estudios demuestran que el mecanismo que envuelve a las PKC en la progresión e inducción del daño renal es

muy complejo. Sin embargo puede dislumbrar una solución en el manejo de la nefropatía diabética el uso apropiado de inhibidores de las isoformas PKC. (18)

El rol de la oxidasa NADPH

Las células mesangiales, expresan todos los componentes requeridos para que sea funcional la NADPH oxidasa, exceptuando la subunidad catalítica, la gp91phox, sin embargo homólogos de la gp91phox fueron identificados, estos homólogos son el NOX-2 y son encontrados en podocitos, células mesangiales y endotelio; otros homólogos como el NOX-4 es encontrado en el glomérulo, túbulo proximal y distal y se le atribuye como el de mayor expresión en el riñón y el mayor responsable como fuente de producción de ROS en el riñón. Las altas concentraciones de glucosa incrementan la expresión de varias subunidades de la NADPH oxidasa, además la alta glucosa induce la producción intracelular de ROS en las células mesangiales y tubulares, esta enzima además puede estimular otros sistemas y producir aun mas ROS. La NADPH oxidasa media el estrés oxidativo renal promoviendo la expansión mesangial y albuminuria por el incremento de la expresión de fibronectina y colágeno-1 en el riñón. En adición los ROS, deriva en la fibrosis misma, en una inflamación y un daño directo al DNA del glomérulo del diabético. Estas afirmaciones se confirman con inhibidores de la NADPH oxidasa, que marcadamente atenúan la progresión de la nefropatía previniendo glomeruloesclerosis y albuminuria. También la inhibición de NOX-4 oxidasa reduce por completo la hipertrofia glomerular y renal en la corteza y glomérulo del diabético, esto sugiere un importante rol del NOX4. Se sabe que tienen un papel en la expresión de fibronectina en el riñón, además en los ROS generados a partir del NOX-4 se ha notado que están relacionados en la acción que tiene el Ang-II en la producción proteica en las células mesangiales y la hipertrofia renal. Por otra parte lo que rodea a los NOX y a la NADPH oxidasa ha mostrado que regulan el crecimiento y el proceso profibrótico de células renales, lo que sugiere

que el estrés oxidativo y las vías de señalización profibrótica en condiciones de diabetes son mediados por el incremento de esta vía de expresión /activación de este sistema NOX-4 NADPH oxidasa. Más recientemente se ha identificado una proteína la TNFAIP8 (Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 8) que ha demostrado ser un compuesto crítico en la proliferación celular en el mesangio durante del daño renal en la diabetes, e interesantemente la NADPH oxidasa ha mostrado que regula la expresión de dicha proteína. Por todo lo dicho esta enzima interviene críticamente en la progresión de la nefropatía diabética y parece ser un blanco terapéutico apropiado además de ser un tema nuevo para la investigación. (18)

Rol del factor de crecimiento de betta. (TGF β)

La superfamilia de los TGF β está compuesta por varias multifuncionales citocinas. Se ha considerado el efecto de tres isóformas de TGF β ((TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3) sobre el efecto fibrogénico, ahora se sabe que la sobreexpresión de estas isoformas ocurre en diferentes patrones en diferentes tejidos. Vale la pena señalar que las isoformas de TGF- β juegan un papel crucial en la inducción de la fibrosis renal a través de la regulación de los marcadores de que provocan acumulación de la matriz. Las deposiciones tubulointersticiales y glomerulares de fibronectina fueron correlacionadas con TGF- β 1. PAI-1 se correlacionó con el TGF- β 1 y TGF- β 3, pero no con TGF- β 2, lo que sugiere una relación más directa con la expresión de TGF- β 1 y la deposición de proteínas en la matriz. Sin embargo, un estudio diferente sugiere que los niveles de TGF- β 2 se pueden elevar rápidamente en los glomérulos y túbulos durante la fase aguda de una diabetes experimental (días 3-14) ,en este momento es cuando la tasa de síntesis de colágeno-I aumenta al máximo en la corteza renal de rata experimental. El tratamiento con anticuerpo TGF- β 2 ha demostrado que tiene efectos renoprotectores durante los primeros 14 días de la diabetes por la atenuación de la síntesis de colágeno-I y albúmina

urinaria, sugiriendo el papel que tiene la TGF- β 2 en las etapas agudas prefibróticas en la nefropatía diabética, ésto solo confirma el papel que tiene la sobreexpresión de las diferentes isoformas, que pueden expresarse en diferentes patrones durante daños agudos, comparados con la fibrosis crónica, actualmente se sabe que las tres isoformas se encuentran elevadas en glomérulo y regiones tubulointersticiales en pacientes con nefropatía diabética.

El papel del TGF- β 1 está más esclarecido, es secretado por células mesangiales en altas cantidades de glucosa. La sobre expresión en general de TGF- β tienen un gran numero de acciones: incrementa la síntesis de PAI-I, estimula la síntesis de fibronectina en las células mesangiales; disminuye la actividad del activador plasmogénico y de MMP-2, estimula la expresión de CTFG, que promueve la deposición de matriz extracelular como colágeno Iy IV; provoca la expresión de VEGF y mejora la expresión de interleucina 18(IL-18) en células del tubulo proximal.El TGF- β ejerce su función fibrótica renal a través de la señalización de las moléculas SMAD2 y SMAD 3, los cuales están reguladas por la inhibición de SMAD 7 por lo tanto se inhibe la fibrosis renal. Merece la pena notar que SMAD2 y SMAD3 están fuertemente activadas en experimentos con enfermedades renales incluyendo la nefropatía diabética. Sin embargo la expresión de SMAD 7 esta pérdida en el riñón diabético, lo cual causa un desbalance entre TGF- β y la vía de señalización SMAD y resulta en el desarrollo de fibrosis renal mediante la activación de genes de colágeno por ejemplo. El rol de este desbalance fue confirmado al usar anticuerpos anti TGF- β los cuales mostraron una verdadera reducción de la fibrosis renal y proteinuria a través de la inhibición de la vía SMAD/TGF- β .No solamente se ha encontrado que la fibrosis es mediada por esta vía, también por otras las cuales involucran cinasas mitogénicas como la p38MAPK y c-Jun N-terminal-kinase.

Esto explica que el TGF- β activa varias vías de señalización, que colectivamente juegan un importante rol en la patogénesis de la nefropatía diabética, para añadir más a estos elementos fibrogénicos, el TGF- β también sobrerregula la expresión de GLUT-1 en las células mesangiales, lo que incrementa la concentración intracelular de glucosa y acelera la progresión de las anormalidades metabólicas en el riñón diabético. Por otra parte, está relacionado en la producción de ROS a través de la NADPH oxidasa en las células mesangiales a altas exposiciones de glucosa. Las estrategias que tengan como blanco el TGF- β también tienen mucha relevancia. (18)

Rol del factor de necrosis tumoral α (TNF α)

La inflamación juega un papel importante, citocinas inflamatorias como IL-1, IL-6, IL-18 y el TNF α , están relacionadas en el desarrollo de la nefropatía diabética. Esta última es una de las principales citocinas inflamatorias y es producida en células renales, como en el túbulo intersticial y el túbulo proximal, su daño es atribuido principalmente a la reducción de flujo sanguíneo y TFG así como a la alteración a la barrera funcional de las paredes vasculares. Varias evidencias se han mostrado, por ejemplo en ratas diabéticas se han encontrado altos niveles de RNAm de TNF α comparado con ratas normales, otro hallazgo es la sobrerregulación de la expresión de nefrina por el TNF α , la nefrina es una importante proteína reguladora de la filtración glomerular, esto se ha visto en riñones embrionarios principalmente en células epiteliales y podocitos, este mal funcionamiento se relaciona con una elevada proteinuria, este mecanismo puede ser uno de los elementos por el cual el TNF α promueve cambios funcionales en el riñón.

El TNF α media sus efecto biológico por su unión a dos específicos receptores, receptor TNF tipo 1 y TNF tipo2, lo curioso es que se ha notado elevadas concentraciones de estos receptores en pacientes diabéticos tipo-2 y han sido

asociados a la progresión del estado final del daño renal. A su vez al TNF α se le asocia la estimulación en la liberación de otras citocinas y factores de crecimiento, incluyendo el MCP-1 y el TGF β , sugiriendo que tiene un papel en la fibrosis renal.

El tratamiento con pentoxifilina un inhibidor de la síntesis de TNF α , ha notado poseer un potencial efecto antifibrótico a través de la inhibición de CTFG, confirmando lo antes dicho. A parte de la expresión renal de TNF α , la excreción urinaria de TNF α en pacientes diabéticos ha sido asociada a la severidad de daño glomerular y tubulointerstitial en pacientes con DM-tipo2. En soporte a esto se ha visto que el tratamiento con infliximab, un anticuerpo monoclonal contra TNF α reduce la excreción de albúmina en ratas. Es necesario realizar más estudios que evalúen el efecto terapéutico de los inhibidores de TNF α . (18)

Rol del sistema JAK/STAT

Las cinasas Janus (janus kinasas JAK) son unas cinasas no receptores de tirosina, consisten de cuatro miembros: JAK-1, JAK-2, JAK-3, y TYK-2. Estas moléculas activan siete miembros transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT), STAT-1, 2-STAT, STAT-3, 4-STAT, STAT-5a, STAT-5b, y STAT-6 por tirosina y / o fosforilación de serina. Una vez que las STATs han sido activados, éstas transmiten señales a blancos citosólicos y nucleares, que conducen a alteraciones en el crecimiento celular, la proliferación y otras funciones celulares.

Bajo altas concentraciones de glucosa JAK-2 y STAT-1, -3 y -5 son activadas a través de TGF- β y la síntesis de fibronectina en las células mesangiales. Interesantemente AG-490 un inhibidor específico de JAK-2, previene esta inducción por alta glucosa, aboliendo la fosforilación de tirosina de JAK-2, STAT1 y 3. Esto sugiere que la vía de activación de JAK-2, STAT1 y 3 por hiperglucemia juega un rol importante en la proliferación celular y en la síntesis proteica de

matriz extracelular en las células mesangiales del glomérulo. Además las altas concentraciones de glucosa aumentan la activación de JAK/STAT por AngII en las células mesangiales. Muchos otros hallazgos sugieren que el sistema JAK/STAT está estrechamente relacionado con la mediación de la fibrosis renal. Inclusive también se ha encontrado que juegan un rol en el estrés oxidativo mediante la generación de peroxinitrilo, un oxidante fuertemente reactivo que promueve cambios estructurales y funcionales en los riñones de ratas diabéticas, a través de la activación del sistema JAK/STAT. Se ha demostrado que en ratones diabéticos knock-out STAT-3, hay menor proteinuria, expansión mesangial, proliferación celular glomerular así como menor infiltración de macrófagos, comparado con las ratas diabéticas de referencia. Por añadir, la reducción de la actividad de STAT-3 suprime la estimulación de numerosos marcadores de la inflamación. Curiosamente se ha analizado que en el compartimiento tubulointerstitial algunas miembros de la familia JAK/STAT están desregulados en estadios tempranos de la nefropatía diabética, como sea la mayoría de los miembros de la familia están expresados en altos niveles en la nefropatía diabética progresiva. Por otra parte, en el compartimiento glomerular estos genes están altamente expresados en estadios tempranos de la nefropatía diabética y bajamente expresados en estadios de nefropatía diabética progresiva. Colectivamente estos resultados sugieren que la regulación de JAK-/STAT en el glomérulo juegan un crucial rol al principio y progresión de la nefropatía diabética, aunque en el tubulointerticio, estos miembros están solamente relacionados en la nefropatía diabética progresiva. La vía JAK/STAT parece que actúa como un mediador central en la patogénesis de la temprana y progresiva nefropatía diabética y la inhibición parece ser una buena estrategia para el manejo de la nefropatía diabética. (18)

Rol de la Adenosina

La adenosina es un autocoide que juega un papel crucial en la función renal , afectando procesos como la TFG, la liberación de renina, inflamación intrarrenal así como el crecimiento de las células mesangiales, vascular y de músculo liso, ejerce su función fisiológicas y fisiopatológicas a través de la interacción con sus receptores (AR) receptores de adenosina y sus subtipos A1-AR,A2a-AR, A2b-AR and A3-AR. Estos receptores se han encontrado en riñones de ratas y ratones y vale la pena notar que la diabetes mellitus induce el incremento de los niveles de A1-AR y A2a-AR en el riñón. Por el contrario los niveles de A2b-AR decrecieron y los niveles de A3b-AR mRNA se mantuvieron sin cambios pero las proteínas asociadas a membrana aumentaron para A3B-AR. Estos cambios en la expresión del gen AR y su contenido de proteína receptor sugieren una relación de la adenosina y el daño renal. La activación del A2a-AR ha notado que provee efectos renoprotectores durante condiciones de diabetes, con la administración de agonistas de este receptor marcadamente reduce la infiltración por macrófagos, inflamación así como el decrecimiento de cambios funcionales e histológicos por el decrecimiento de la producción de fibronectina y estimulación del MCP-1 relacionados a la nefropatía diabética. Por otra parte la activación de A2b-AR nota una relación con los altos niveles de glucosa y la inducción de VEGF en el glomérulo renal, a su vez, se ha observado que media la liberación de TGF- β 1 del glomérulo de ratas diabéticas. Estas observaciones sólo ponen de manifiesto la necesidad de investigar el efecto de agonistas del A2a-AR y antagonistas del A2b-AR. (18)

Los receptores canabinoides

Existen dos tipos de receptores canabinoides, CB1 y CB2, ejercen un rol preponderante en el manejo del metabolismo de la energía periférica, estos receptores están principalmente expresados en el sistema nervioso central, interesantemente se ha observado que la sobrerregulación del receptor CB1 está

involucrado en el daño y la desregularización del receptor CB2 en el riñón que tiene efectos beneficiosos sobre el riñón, estos dos receptores juegan un papel en la patogénesis de la nefropatía diabética. Como sea hacen falta más estudios que diluciden sus efectos en la función renal en pacientes con diabetes mellitus.(18) A continuación se describen las definiciones más elementales de moléculas relacionadas con los mecanismos antes mencionados, para tener una mejor comprensión de lo escrito.

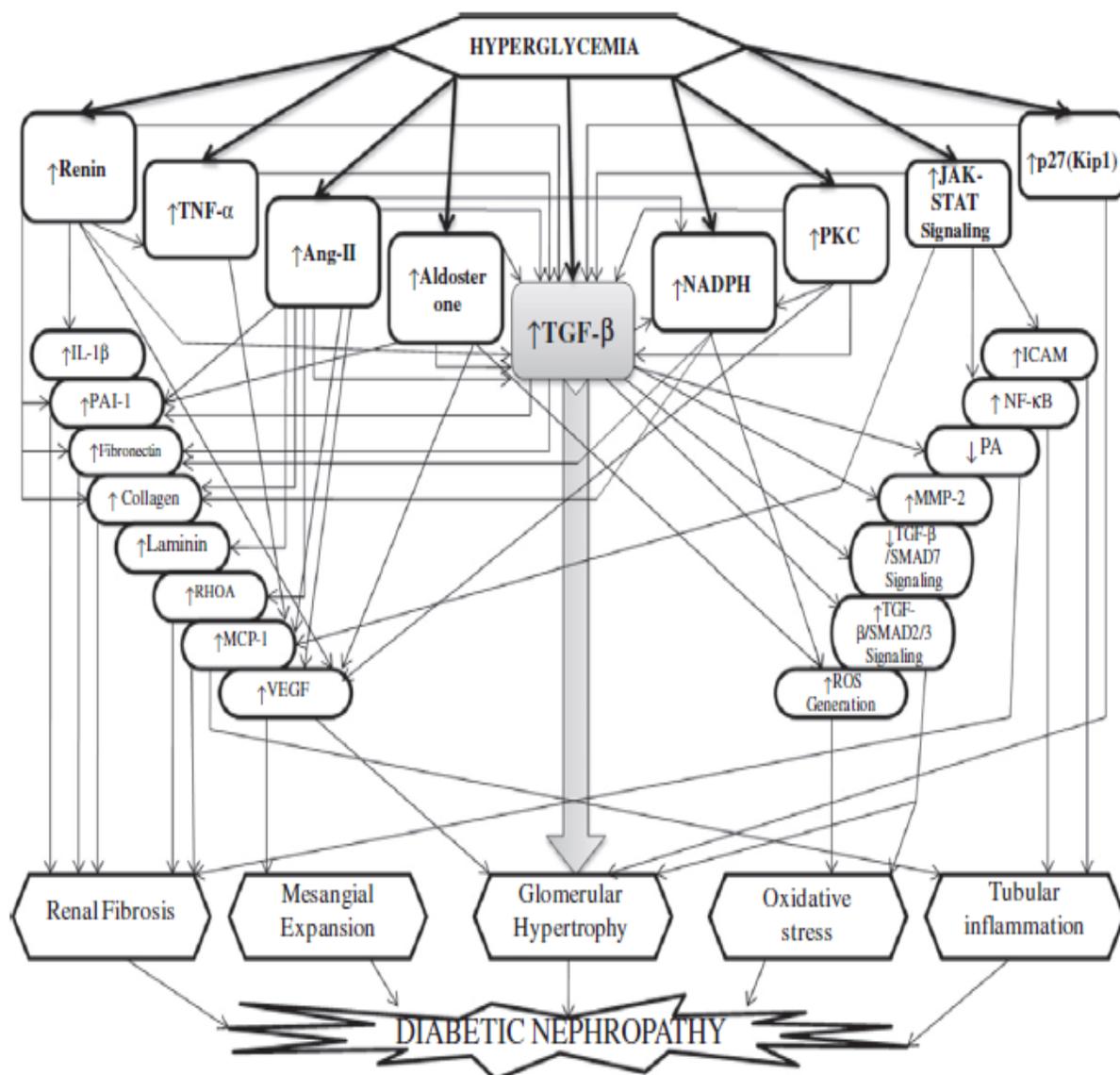


Figura 10. Mecanismos moleculares relacionados en la inducción y progresión de la ND.⁽¹⁸⁾

<p>TNF-α: Está relacionada en la regulación de un gran espectro de procesos biológicos incluyendo proliferación celular, diferenciación, apoptosis, metabolismo de lípidos y coagulación. En general participa en el proceso de inflamación. (19)</p>
<p>TGF-β1: factor de crecimiento transformante beta 1 relacionada con control del crecimiento celular, regula otros factores de crecimiento, proliferación celular, procesos de diferenciación y apoptosis. (19)</p>
<p>Colágeno tipo IV: Es el colágeno que forma la lámina basal que subyace a los epitelios. Es sintetizado por las células epiteliales y endoteliales. Su función principal es la de sostén y filtración. (20)</p>
<p>VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular, es una proteína señalizadora implicada en la vasculogénesis y en la angiogénesis. Actúa en células endoteliales y tiene varios efectos, incrementa la permeabilidad vascular, crecimiento de células endoteliales, migración celular e inhibidor de la apoptosis.(19)</p>
<p>PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno 1.Es una proteasa cuya principal función es inhibir el activador tisular de plasminógeno, por lo tanto es un supresor de la fibrinólisis. (19)</p>
<p>RHOA: Ras homolog gene family, memberA. Forma parte de una gran familia de proteínas relacionadas con la temporización y regularización de la división celular, regula el citoesqueleto de actina en la formación de fibras. (19)</p>
<p>IL-6: Interleucina 6.Es una citocina segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos que interviene en la inflamación tiene actividad proinflamatoria como antiinflamatoria así como la maduración de las células B. Es un pyrogeno endógeno. (19)</p>
<p>MCP-1:monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1).Proteínas relacionadas en la inmunorregulación y en el proceso de inflamación. Esta citocina expresa actividad quimio táctica para células del sistema inmune.(19)</p>
<p>PKC: Protein cinasa C. Se refiere a la familia completa de isoformas de enzimas protein cinasas, relacionadas en el control de otras proteínas. Se les conoce una multiplicidad de funciones como modulación membranal,regulación de transcripción crecimiento celular etc.(21)</p>
<p>CTGF: connective tissue growth factor. Tiene roles importantes como adhesión celular, migración, proliferación, angiogenesis, desarrollo esquelético, reparación de tejidos etc. Es un mitógeno secretado por las células vasculares endoteliales. Pertenece a la familia de las proteínas de la matriz extracelular.(19)</p>
<p>NADPH: Es una enzima multimolecular que consiste en dos elementos unidos a la membrana, la subunidad α (gp91phox) y la subunidad β (p22phox), tres componentes citosólicos (p67phox, p47phox y p40phox), y una proteína G de bajo peso molecular (ya sea rac 2 o rac 1). Se encarga de producir ROS cuya principal función es defensa para combatir infecciones. (18)</p>

<p>Familia NOX: NOX1, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1, y DUOX2 son homólogos de las subunidades de la oxidasa NADPH. Las funciones fisiológicas de la familia de las enzimas NOX son diversas, van desde defensa, señalamiento celular, regulación génica y diferenciación celular. (22)</p>
<p>MMP-2: Matix metaloproteinase 2. Pertenece a la familia de metaloproteinasa relacionadas con la separación de la matriz extracelular en procesos normales fisiológicos. (19)</p>
<p>IL 18: Interleucina 18. Es un citocina proinflamatoria que aumenta la actividad de las células NK en bazo y estimula la producción de interferon gamma en las células T colaboradoras. El cual es importante para la activación de varias células. (19)</p>
<p>SMAD: La familia SMAD proporciona instrucciones para la producción de proteínas que ayudan a regular la actividad de genes particulares así como el crecimiento y la división celular (proliferación). Las proteínas llevan a cabo estas funciones como parte de la vía que relaciona al (TGF-β), que transmite señales desde el exterior de la célula al núcleo. Este tipo de vía de señalización permite que el medio ambiente fuera de la célula afecte de cómo la célula produce otras proteínas. El proceso de señalización comienza cuando la proteína llamada TGF-β se une a su receptor en la superficie de la célula, que luego activa un grupo de proteínas Smad (llamado receptor de SMADs-regulado o R-SMADs). El R-SMADs incluye a las proteínas SMAD1, SMAD2, SMAD3, SMAD5 y SMAD8. Estos R SMADs luego se unen juntos en varios grupos de proteínas (o complejos) con otra proteína Smad, SMAD4, también llamado el SMAD mediador común (o Co-SMAD). Una vez que se formo el complejos de proteínas SMAD, son transportadas al núcleo. En el núcleo, el complejo SMAD se une a áreas específicas de ADN, donde controlan la actividad de genes particulares y regulan la proliferación celular. Cuando la vía de señalización necesita estar apagado, dos proteínas SMAD, SMAD6 y SMAD7 (conocidos como los inhibidores SMADs o I-SMADs), inactivan los receptores para el TGF-β en la superficie celular. El I-SMADs también se cree que interfieren con la formación de complejo SMAD-SMAD4 (23)</p>

Tabla 10. Moléculas relacionadas con la patogénesis de la ND

2.4.2 Aspectos de la Nefropatía diabética

La patogenia no solamente contempla los mecanismo anteriores, se ha mencionado que los productos de glicosilación avanzada abundantes en el transcurso diabético junto con su activación de los receptores, alteran vías de transducción de señales de la matriz extracelular, la síntesis de citocinas, hormonas y radicales libres así como de proteínas tisulares. Otro fuente es la vía del polirol, que explica un acúmulo intracelular de sorbitol en células renales, lo que desencadena en procesos que involucran la pérdida de la integridad funcional celular y daño de las células endoteliales, glomerulares y tubulorrenales.

Ahora que ya se analizaron los mecanismos moleculares en la patogénesis de la nefropatía diabética, abordaremos de manera global el padecimiento.

Tomando en cuenta aspectos anteriores se visualiza que la hiperglucemia es el factor primordial y la causa de la lesión tisular. La glucosilación no enzimática de proteínas circulantes y estructurales es responsable de producir una hiperfiltración glomerular e incrementar la secreción de citocinas y factores de crecimiento que producen proliferación mesangial e incremento de la matriz extracelular. Junto al aumento en la expresión y síntesis de muchos factores como el TFG- β entre tantos. La hiperglucemia por si misma aumenta la expresión de los receptores AT₁ de angiotensina II. Todo ello lleva a un acúmulo de matriz extracelular por un aumento en la producción y reducción de la degradación de colágeno.

La elevación de la presión arterial (PA) produce daño vascular e incrementa la presión intraglomerular. La transmisión de la PA sistémica a los capilares glomerulares se facilita por la disminución del tono de la arteriola aferente característico de esta enfermedad, y por el incremento del tono de la arteriola eferente inducido por la angiotensina II. Se provoca así hipertensión intraglomerular que produce proliferación mesangial y daño glomerular. Aunque en el paciente diabético se reduce la actividad renina-plasmática, se ha demostrado una hiperactivación intrarrenal del sistema renina angiotensina. Esta hiperactividad local aumenta la concentración de angiotensina II, que incrementa la expresión de citocinas, factores de crecimiento, el estrés oxidativo y la producción de colágeno tipo IV. Es decir, la hiperactividad de la angiotensina II amplifica los efectos de la hiperglucemia y de la hipertensión.

Es evidente la influencia de la hipertensión glomerular y el desarrollo de lesiones en la nefropatía diabética. Otro factor es la sobreexpresión de GLUT-1 mesangial, este inducirá sobre activación celular en los glomérulos sometidos a hipertensión,

lo que provocará alteraciones fenotípicas celulares, inducción de exceso de TGF- β y perpetuación de la secuencia de señalización y proliferación mesangial.

La existencia de una historia familiar de enfermedad o cardiovascular (como HA) son factores de riesgo claros para desarrollar nefropatía. La genética molecular describe algunos polimorfismos de genes candidatos asociados con mayor riesgo de desarrollar ND o con aceleración de la progresión hacia la insuficiencia renal. El más constante es la presencia del alelo D del polimorfismo inserción / deleción del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que produce una mayor concentración de la enzima en sangre y tejidos y, como consecuencia, aumento de la síntesis de angiotensina II. Recientemente se han identificado polimorfismos, que contienen genes de susceptibilidad para la ND, tanto en la DM-1 como en DM-2: el gen carnosinasa-1 en el cromosoma 18q, el de la adinopectina en el cromosoma 3q, y el gen de sumergimiento y movilidad en el cromosoma 7p.

Se sabe que cuando hay proteinuria establecida resulta tóxica para los túbulos del intersticio, con lo que se acelera la progresión hacia la insuficiencia renal. En ausencia de tratamiento, el filtrado glomerular decrece a razón de 10 ml/min/año, acentuándose con una mayor intensidad la proteinuria, un peor control metabólico y de la presión arterial.(17)

Historia natural de la enfermedad.

Tras una primera fase preclínica, a partir de los 5 años de evolución aparece microalbuminuria, que es la señal de alarma que lanza el riñón acerca de la presencia de disfunción endotelial. Se produce hiperfiltración glomerular. El incremento en la excreción urinaria de albumina y otras proteínas marca la progresión hacia proteinuria establecida y el inicio de la nefropatía, que en la DM-1, puede ir precedida de la aparición de hipertensión arterial y que en la DM-2

suele ya estar presente .Ello se debe a los cambios estructurales que han sido sucediéndose, engrosamiento de las membranas basales capilares y expansión mesangial y que continuarán acentuándose. La progresión vendrá marcada por el aumento de la proteinuria y descenso progresivo del filtrado glomerular, con elevación de la creatinina plasmática; es decir aparición de la insuficiencia renal. La IRC terminal puede llegar después de 20–30 años de evolución en la DM-1. Mientras que en la DM-2 podemos diagnosticar la propia diabetes mediante la hipertensión arterial o a través de la detección de la nefropatía. (17)

- **ESTADIO 1: HIPERTROFIA RENAL, HIPERFILTRACIÓN GLOMERULAR**
 - Aumento del tamaño renal y del filtrado glomerular
 - Aumento del volumen y de la superficie de filtración glomerular
- **ESTADIO 2: LESIÓN ESTRUCTURAL RENAL SIN ALTERACIONES FUNCIONALES**
 - Aumento del tamaño renal y del filtrado glomerular
 - Incremento en el espesor de la membrana basal glomerular
 - Expansión mesangial por el depósito de proteínas
 - No se detecta microalbuminuria
- **ESTADIO 3: MICROALBUMINURIA**
 - Albúmina entre 30 y 300 mg/día ó 20-200 µg/min
 - Alteración en la carga de pared capilar glomerular
 - Esclerosis glomerular
 - Reversible con el control glucémico y de la presión arterial
- **ESTADIO 4: NEFROPATÍA ESTABLECIDA**
 - Albuminuria (> 300 mg/24 horas; > 200 µg/min; >300 mg/g)
 - Deterioro progresivo del filtrado glomerular: insuficiencia renal progresiva
- **ESTADIO 5: INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL**
 - Proteinuria en aumento, llegando al rango nefrótico, con o sin síndrome nefrótico acompañante
 - Insuficiencia renal terminal que requiere tratamiento sustitutivo

Figura 12.Fases evolutivas de la Nefropatía diabética.⁽¹⁷⁾

Evolución clínica.

El estricto control de la presión arterial, el control metabólico de la glucemia, la estabilización de la proteinuria y el control adecuado de las alteraciones lipídicas son aspectos fundamentales e interdependientes para frenar la evolución de la DM. De su manejo precoz y adecuado dependerá la reducción de la progresión de

la nefropatía diabética y del riesgo vascular del paciente diabético .Los estudios revelan que el estricto control de la glucemia y de la HbA_{1c} reducen el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares igual que el control estricto de la presión arterial, también se ha revelado que la intensidad de la proteinuria en los pacientes con DM-2 influye con la evolución de la nefropatía diabética. Los pacientes con proteinuria basal igual o superior a 3g/día tenían 5.2 veces más probabilidad de alcanzar el objetivo de duplicación de la creatinina plasmática y 8 veces más probabilidad de llegar a la IRCT que los pacientes con proteinuria inicial menor a 3 g / dl.

La creatinina o el aclaramiento de la creatinina puede subestimar el grado de deterioro de la función renal. Actualmente existen métodos isotópicos para calcular el filtrado glomerular o, más fácilmente, aplicando las fórmulas adecuadas para estimarlas. (17)

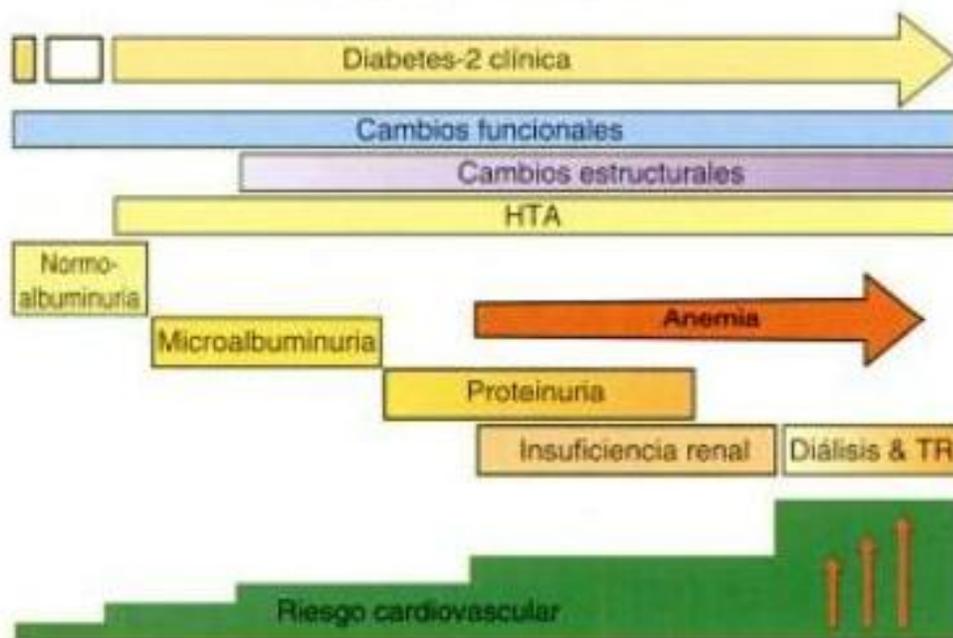


Figura 13. Evolución natural de la nefropatía diabética en la DM-2.HTA (Hipertensión arterial).⁽¹⁷⁾

Prevención y Tratamiento.

Control metabólico hidrocarbonado y proteico .Implicaciones dietéticas.

El mal control de la glucemia es un factor predictivo de mayor riesgo cardiovascular e incremento de la mortalidad posterior en diálisis. La hipoglucemia es frecuente en presencia de insuficiencia renal. Los hipoglucemiantes orales, biguanidas y sulfonilureas, deben ser evitados. La metformina puede provocar acidosis láctica. Nategnilina, repagnilida y glitazonas pueden ser utilizados con filtración glomerular no menor a 30 ml/min, vigilando la glucemia , la HbA_{1c} y la función renal. Las nuevas gliptinas pueden administrarse con filtración glomerular <30 ml/min .Las nuevas incretinas o inhibidores de la dipeptidil-dipeptidasa-4 "sitagliptina, vildagliptina" pueden ayudar al control de la glucemia, especialmente en pacientes con filtración glomerular < 30 ml/min.

La dieta es muy compleja. La restricción proteica es muy necesaria para frenar la nefropatía diabética .Conforme avanza la insuficiencia renal, ha de ser equilibrada para evitar la desnutrición y el riesgo del hipercatabolismo, ajustando la dieta ingesta proteica a 0.6-0.8 g/kg/día, con un 60 a 65% de carbohidratos, reducción de grasas saturadas a un tercio de las calorías totales y reducción de peso especialmente en la DM-2. (17)

Nefropatía incipiente: Microalbuminuria.

La determinación seriada de la excreción urinaria de albúmina debe practicarse rutinariamente desde el diagnóstico de la diabetes, dado que el grado de microalbuminuria se correlaciona con el desarrollo de la nefropatía y con la afección cardiovascular. La detección debe hacerse tanto en la DM-1 como en la DM-2 .

Hay evidencias de la necesidad de detener el sistema renina angiotensina aldosterona, mediante inhibidores de la ECA en la DM-1 y antagonistas de los receptores de la angiotensina II en la DM-2. También se ha demostrado que tratamientos pueden prevenir la microalbuminuria con la combinación trandolapril-verapamilo en diabéticos tipo 2 normoalbuminúricos.

También se ha demostrado que el irbersartan reduce significativamente la progresión de la nefropatía incipiente hacia la nefropatía establecida en la DM-2, siendo este un beneficio independiente del control de la presión arterial. (17)

Se estima que 20 a 40% de los pacientes con DM desarrollan nefropatía incipiente (microalbuminuria) después de 15 a 20 años de evolución. De éstos, 20-40% desarrollan nefropatía (proteinuria > 0.4 g/dl) en un período de 15-20 años desde el inicio de la DM y una vez que se establece la proteinuria, la función renal disminuye progresivamente a razón de 10 a 12 ml/min por año, en pacientes no tratados. La hipertensión y la proteinuria aceleran la progresión a la insuficiencia renal terminal. (24)

La proteinuria de la nefropatía diabética puede alcanzar el rango nefrótico. Antes de que ello suceda debemos de intensificar el tratamiento con inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o una combinación de ambos con vigilancia estricta de la función renal y del potasio. La hipertensión arterial es otro factor de progresión de las complicaciones micro y macrovasculares. La reducción de la presión arterial disminuye la microalbuminuria y enlentece la velocidad del descenso de la filtración glomerular, aunque no la detiene en las fases avanzadas. Los niveles de presión arterial recomendados en el diabético se deben de mantener por debajo de 130/80mmHg o de 120/75mmHg si la proteinuria es de mayor de 1 g/ día.

Otros tratamientos simultáneos. Dislipidemia, obesidad y riesgo vascular. Anemia y mal nutrición.

La obesidad se asocia con ambos tipos de diabetes, especialmente con la DM-2. En la dislipidemia de la DM-2 predominan las lipoproteínas ricas en triglicéridos, que son más aterogénicas y de ahí la relación de las complicaciones cardiovasculares de la diabetes, se sabe que el riesgo cardiovascular aumenta cuatro veces más en el diabético que en el no diabético y también la experimentación animal afirma que la dislipidemia induce al desarrollo de la nefropatía diabética.

La enfermedad vascular constituye la primera causa de mortalidad en estos pacientes, la prevención vascular debe basarse en la tabla 11.

La anemia es más precoz en el diabético con IRC que en el no diabético y debe ser tratada tempranamente, dado que puede contribuir a mejorar la cardiopatía isquémica y a frenar la progresión de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), y mejorar la calidad de vida de diabético. Los eritropoyéticos externos han cambiado profundamente la problemática en estas situaciones y pueden contribuir desde etapas tempranas a mejorar la HVI y aminorar los factores de riesgo vascular. Debemos prevenir la malnutrición en las fases avanzadas de la IRC con dieta adecuada y suplementos.

Cuando todas estas medidas fracasan y avanzamos hacia la fase de la IRCT, debemos preparar al paciente diabético para su entrada en tratamiento sustitutivo renal. Ello incluye la realización de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

El paciente diabético puede ser candidato a un trasplante combinado reno pancreático en la DM-1, o renal aislado en la DM-2, siempre bajo una estricta

valoración del riesgo cardiovascular de cada paciente. La posibilidad de un trasplante de islotes pancreáticos aún no ofrece perspectivas exentas de un elevado riesgo y la implicación de los precursores hematopoyéticos abre un futuro esperanzador a delinear en años venideros. (17)

Objetivos
-Control estricto de la presión arterial (<130/80mm Hg)
-Proteinuria > 1g/24 h intentar lograr valor <125/75 mm Hg
-Reducir la proteinuria (< 1g/24 horas)
-Control de la glucemia (HbA1c ≤ 6.5 %)
-Cese del hábito tabáquico
-Control de la dislipidemia (LDL-colesterol <100mg/dl, HDL-colesterol >45 mg/dl en varones y >55 mg/dl en mujeres, triglicéridos < 150 mg/dl.
-Antiagregación plaquetaria.
Tratamiento
Medidas no farmacológicas.
-Dieta adecuada para el control metabólico y restricción de sal (< 6g/día)
-Control del exceso de peso
Fármacos antihipertensivos
Primer escalón: IECA (DM-1) o ARA (DM-2). Uso alternativo si hay intolerancia.
Segundo escalón: Diuréticos tiazidicos (12.5-25 mg/24h) En insuficiencia renal moderada-avanzada, diurético de asa
Tercer escalón: Antagonistas del calcio o β-bloqueantes o α-bloqueantes.β-bloqueantes si no se han usado antes. Otros fármacos de acción central (moxonidina)

Tabla 11. Control de los factores de riesgo vascular en DM-2 con ND. (17)

La concientización de los profesionales y del propio paciente acerca de las necesidades de una educación integral, es la premisa clave para la aplicación precoz de todas las pautas conocidas para frenar la progresión o historia natural de la enfermedad y así poder ejercer una adecuada prevención de la DM y de la ND, así como su tratamiento según las pautas más actualizadas. (17)

2.4.3 La diabetes ¿Qué representa en México?

En el año 2012 la OMS indicó que en el mundo existen más de 347 millones de personas con (DM). Respecto a las defunciones por diabetes dicha organización señaló que más del 80% se registran en países de ingresos bajos y medios y que casi la mitad de esas muertes corresponden a personas de menos de 70 años, y un 55% a mujeres; así mismo prevee que las muertes por diabetes se multipliquen por dos entre 2005 y 2030. Por otro lado, la OMS indicó que para el año 2030, la DM será la causante de 4.6 millones de muertes y que 439 millones de personas en el mundo la padecerán. Respecto a la incidencia de esta enfermedad, se ha indicado que varía considerablemente de una región geográfica a otra, como consecuencia del medio ambiente, el estilo de vida y de ciertos factores de riesgo.

El efecto de la transición demográfica y epidemiológica que presenta nuestro país, demuestra una tendencia hacia el envejecimiento, un incremento en la esperanza de vida al nacimiento en el 2010 a 75 años de edad (72 para hombres y 77 para mujeres), así como un ascenso en las tasas de mortalidad general, pasando de 485.62 defunciones por 100,000 habitantes en el año 1990 a 497.95 defunciones por 100,000 habitantes en el 2012 (cifras preliminares), de las cuales 48.2 defunciones por 100,000 habitantes se debieron a la DM.

En México para el año 2011 se registraron 427,125 casos de Diabetes Mellitus y para el 2012 fue de 418,797 casos .A su vez, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012 reportó que la proporción de adultos con Diagnóstico Médico Previo (DMP) de diabetes fue de 9.2%, demostrando un incremento importante en comparación con la proporción reportada en la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000 (5.8%) y la ENSANUT 2006 (7.3%). Entre los adultos incorporados al Sistema de Protección Social en Salud (SPSS), la prevalencia de DMP de diabetes en el 2006 fue de 7.5% y en el 2012 de 8.4%

Los datos de la ENSANUT 2012 identifican a 6.4 millones de adultos mexicanos con diagnóstico médico previo de diabetes. El total de personas adultas con diabetes podría ser incluso el doble, de acuerdo a la evidencia previa sobre el porcentaje de diabéticos que no conocen su condición. Con la ENSANUT 2006 se obtuvo una proporción total de diabéticos que desconocían su diagnóstico de 7.1%. (25)

Se estima que en México, 9.3% de los pacientes con DM tuvieron proteinuria y en pacientes con DM e hipertensión el 19% tenían proteinuria. De acuerdo a estas cifras se puede estimar que en México hay más de 500,000 diabéticos con proteinuria de los cuales 100 a 200,000 evolucionarán a insuficiencia renal en los próximos años. (24)

2.5 .Glomerulonefritis aguda postestreptocócica (GNAPE)

Este padecimiento es en buena medida consecuencia de una infección bacteriana y se desarrolla como una glomerulonefritis aguda. Luego de la infección aguda por estreptococos del grupo A hay un periodo de latencia de 1 a 4 semanas, después del cual en ocasiones se desarrolla nefritis. El periodo de latencia sugiere que estas enfermedades postestreptocóccicas no pueden atribuirse al efecto directo de la bacteria diseminada, sino que en realidad representan una respuesta de hipersensibilidad. La nefritis va precedida más comúnmente de una infección cutánea pero también de cuadros de faringoamigdalitis. A veces los complejos antígeno-anticuerpo sobre la membrana basal glomerular inician la glomerulonefritis. El antígeno más importante tal vez está en la membrana del protoplasto del estreptococo. (26)

La patogénesis puede involucrar una respuesta inflamatoria ocasionado por complejos inmunes. La presencia de proteínas de la bacteria con efectos nefritogénicos. Una disminución en el complemento sérico y la observación de sus

efectos en glomérulo sugieren un evento mediado por complejos inmunes. Entre los mecanismos propuestos se incluyen: I) depósito de complejos inmunes. II) reacción cruzada de anticuerpos contra antígenos del estreptococo y del glomérulo. III) alteración del tejido glomerular por productos del estreptococo y IV) activación directa por componentes del estreptococo depositados en el glomérulo.

En la nefritis aguda aparecen sangre y proteínas en la orina, hay edema, hipertensión arterial y retención de nitrógeno ureico; la concentración sérica del complemento disminuye. Algunos pacientes mueren; algunos desarrollan glomerulonefritis crónica y por último insuficiencia renal; aunque la mayoría se recupera por completo. (27)

Microbiología.

La mayoría de los estreptococos que contienen antígenos del grupo A son *S. pyogenes*. Este es un patógeno considerado prototipo de afección humana. El *S. pyogenes* es el principal patógeno asociado con invasión local o sistémica y de trastornos inmunológicos postestreptocócicos. El *S. pyogenes* produce típicamente grandes zonas (1cm de diámetro) β -hemólisis alrededor de colonias mayores de 0.5 mm de diámetro. Son positivos a PYR (hidrólisis de L-pirrolinidonil-2-naftalamida) y suelen ser susceptibles a bacitracina.(26)

Antígenos nefritogénicos como la proteína M la cual se ha postulado que podría actuar como un superantígeno capaz de activar células T autoreactivas con inducción o agravamiento de reactividad autoinmune y liberación de mediadores inflamatorios. Otros antígenos como (NAPLr "nephritis associated plasmin receptor") y la exotoxina catiónica pirogénica B del estreptococo y su zimógeno

precursor)SPEB/zSPEB (estreptococcal pyrogenic exotoxin) se han localizado en el glomérulo junto con anticuerpos.

Epidemiología.

La incidencia de la GNAPE se ha reducido considerablemente en países de primer mundo donde los casos que se presentan se han relacionado con condiciones debilitantes y alcoholismo. Sin embargo, continúa siendo muy común en otras regiones del mundo. Es la causa más frecuente de nefropatía en las unidades pediátricas de cuidado intensivo en países del tercer mundo.

La faringe, amígdalas y la piel son las zonas más frecuentes de infección estreptocócica nefritogénica. Las farinfoamigdalitis ocurren, habitualmente, en invierno y primavera y las infecciones cutáneas suelen tener preferencia por los meses de verano en países tropicales. Las epidemias suelen presentarse en brotes cíclicos en algunas comunidades que comparten las características de ser densamente pobladas, tener nivel socioeconómico bajo, deficientes condiciones de higiene y acceso limitado a la atención médica oportuna. La tasa de glomerulonefritis epidémica posterior a infecciones estreptocócicas varía entre 5 y 25 %. (17)

A pesar de que existe el estado de portador asintomático de *S. pyogenes* en nasofaringe o perineo, el organismo debe ser considerado patológico si se encuentra en cultivos u otros medios. La última fuente de los estreptococos del grupo A es una persona que alberga estos microorganismos. La persona puede presentar infección clínica o subclínica, o a veces ser un portador que distribuye directamente el estreptococo a otras personas a través de la piel o del aerosol de secreciones respiratorias. La secreción nasal de una persona portadora de

S.pyogenes es la fuente más peligrosa de propagación de estos microorganismos. Es dudosa la función de las ropas de cama, utensilios o ropas contaminadas. La ubre infectada de un vaca produce leche que a veces causa propagación epidémica del estreptococo β -hemolítico. La clasificación y tipificación inmunitaria de los estreptococos son herramientas valiosas para el seguimiento epidemiológico de la cadena de transmisión. (26)

Clínica.

La infección estreptocócica que precede a la nefritis esta habitualmente localizada en garganta o en piel. El intervalo entre infección y nefritis es de dos a tres semanas en los casos que siguen a faringoamigdalitis y de cuatro a seis semanas en los casos secundarios a piodermatitis. La incidencia de glomerulonefritis después de infecciones del grupo A es muy variable. La mayoría de los casos con GNAPE son subclínicos y se manifiestan por hematuria microscópica y descenso del complemento sérico. Los casos sintomáticos generalmente se presentan, entre los 2 y los 12 años y son dos veces más frecuentes en varones que niñas por razones aún desconocidas. Los casos subclínicos son igualmente frecuentes en ambos sexos.

Las manifestaciones clínicas son hematuria, edema, hipertensión, oliguria, debilidad, anorexia y ocasionalmente dolor sordo en las fosas lumbares. El cuadro clínico completo del síndrome nefrítico agudo (hematuria, edema e hipertensión arterial) se presentan en un 40 a 50 % de los casos de GNAPE sintomática. Menos de 4 % de los pacientes tienen proteinuria en rango nefrótico (> 3.5 g/dl) y 1% tienen una azoemia de curso rápido en progreso.

La complicación más frecuente del síndrome nefrítico agudo es la insuficiencia cardiaca. En niños, esta complicación se presente cuando se intenta forzar la

diuresis con administración de líquidos. Puede presentarse hipercalemia ocasionalmente, sobre todo, cuando se prescriben inhibidores de la ECA o ARAS (17)

Diagnóstico.

a) Identificación de la infección estreptocócica

El diagnóstico de las infecciones estreptocócicas es basado en el cultivo, por lo general las muestras para cultivo provienen de exudados faríngeos, hemocultivos o secreciones purulentas en piel. Las muestras son sembradas en placas de agar con sangre para observar la β hemolisis característica, los estreptococos son catalasa negativos presentan reacción serológica al grupo A. La prueba de sensibilidad a la bacitracina en un disco de 0.4 U representa una determinación clave para la determinación de la especie. Existen otras pruebas de confirmación. (27)

b) Del padecimiento renal

La metodología diagnóstica comienza por definir si se trata de una enfermedad sistémica que se presenta con glomerulonefritis aguda o si se trata de una enfermedad renal primaria. La ausencia de síntomas y signos de enfermedad sistémica, los títulos elevados de anticuerpos anti-estreptocócicos, complemento sérico disminuido, y el descarte de otras entidades, permiten, usualmente, el diagnóstico de GNAPE. (17)

Tratamiento.

Los pacientes con GNAPE deben recibir tratamiento con antibióticos, como si tuvieran infección activa. La penicilina, la fenoxietilpenicilina oral y en alérgicos a penicilina la eritromicina es la opción. El tratamiento del síndrome nefrítico

incluye restricción de la ingesta de sodio y líquidos. Los diuréticos de asa usualmente inducen un aumento significativo de la diuresis y aceleran el regreso a los valores normales de la presión arterial y peso seco. La hipertensión arterial requiere tratamiento específico en aproximadamente, la mitad de los pacientes. El edema pulmonar agudo es una complicación de extraordinaria gravedad. La uremia y la hipercalcemia pueden requerir diálisis. En general el niño aguarda reposo relativo por sí mismo, en las etapas agudas, pero a largo plazo el reposo en cama no mejora el pronóstico de la enfermedad. (17)

Pronóstico

La mortalidad temprana por GNAPE en niños es excepcional. En pacientes mayores de 60 años la mortalidad a veces alcanza un 25 %.

Datos epidemiológicos de interés para México

El número de personas que poseen GNAPE en México no es un dato que se posea con facilidad y aun más el dato que derive en pacientes con IRC por GNAPE, los datos epidemiológicos que se añaden son de faringoamigdalitis estreptocócica de la población mexicana como un indicativo de las susceptibilidad en la población. Hay que señalar que la presencia de este cuadro clínico no necesariamente deriva en GNAPE, hay que indicar que tampoco se toman en cuenta los datos de piodermatitis estreptococcicas que es otro cuadro común para presentar el problema renal.

En siete años consecutivos se han registrado variaciones mínimas para la faringoamigadalitis postestreptococcica, durante 2011 el número de casos fue de 111 594, con incidencia de 102.17 por cada 100 000 habitantes, lo que ubicó a esta causa en el decimotercer lugar de las enfermedades transmisibles. No se

observaron mayores diferencias por sexo y en cuanto a la edad, destacaron los grupos de 1 a 4, 5 a 9 y 25 a 44 años como los más afectados. En cuanto al comportamiento por entidad, las mayores incidencias se registraron en Tamaulipas (908.28), Oaxaca (460.11) y Guerrero (400.77), en tanto que Yucatán estuvo en el extremo opuesto (1.17).(28)

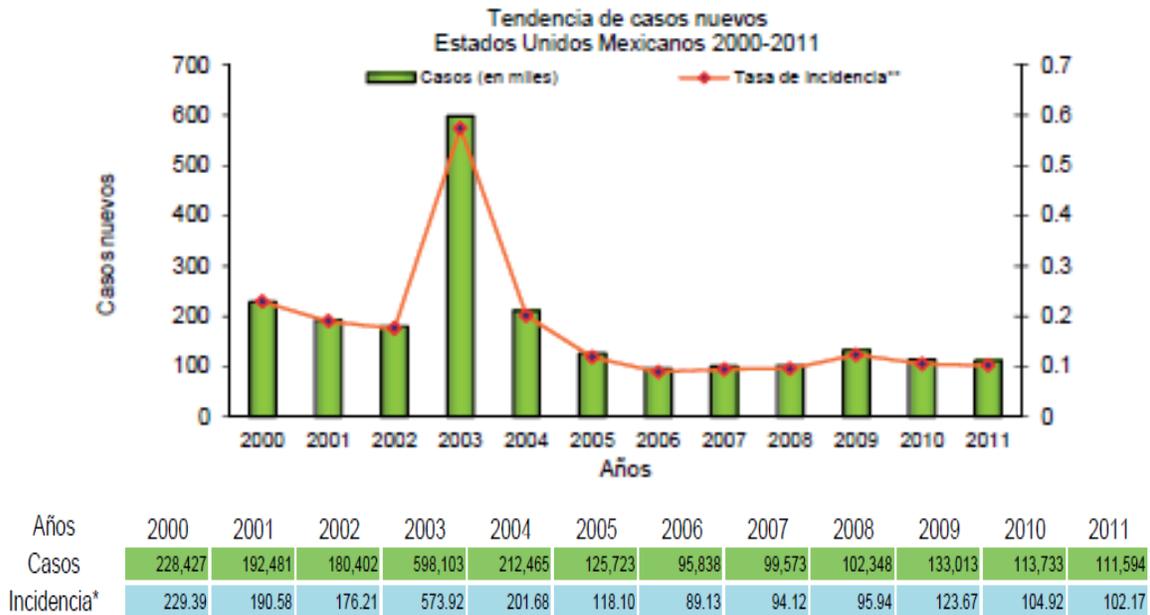


Figura 14. Tendencia de casos nuevos en México de faringoamigdalitis de 2000-2011. Tasa de Incidencia por 100,00 habitantes. (28)

3. La insuficiencia Renal Crónica (IRC)

La IRC o ERC (Enfermedad Renal Crónica) se manifiesta por una nefropatía que se caracteriza por el descenso de la tasa de filtración glomerular (TFG) y signos histológicos de reducción en el número de nefronas. La evolución clínica normalmente es la de la pérdida progresiva e inexorable de la función de la nefrona, que desemboca en último término en la nefropatía terminal (NT). El término NT se usa para pacientes que reciben el tratamiento sustitutivo renal (diálisis o trasplante) para evitar la uremia potencialmente mortal.

La nefropatía crónica se define como la presencia de daño renal o TFG < 60 ml /min) 1.73 m² durante tres meses o más, con independencia de la causa. La nefropatía crónica se divide en estadios según su gravedad ver capítulo (3.3.5). (29)

Los pacientes con insuficiencia renal crónica y uremia muestran una variedad de síntomas, signos y anormalidades de laboratorio adicional a la observada en la insuficiencia renal aguda. Esto refleja la naturaleza de la evolución larga y progresiva del deterioro renal y los efectos de este sobre muchos tejidos. Así la osteodistrofia, la neuropatía, los riñones pequeños bilaterales demostrados en la radiografía o ultrasonido abdominales, junto con la anemia constituyen hallazgos iniciales sugerentes de una evolución crónica en un paciente diagnosticado con insuficiencia renal. (30)

3.1- Etiología de la nefropatía crónica.

Si es posible, debe establecerse la causa de la nefropatía porque la corrección de algunas afecciones permite la recuperación funcional parcial o total.

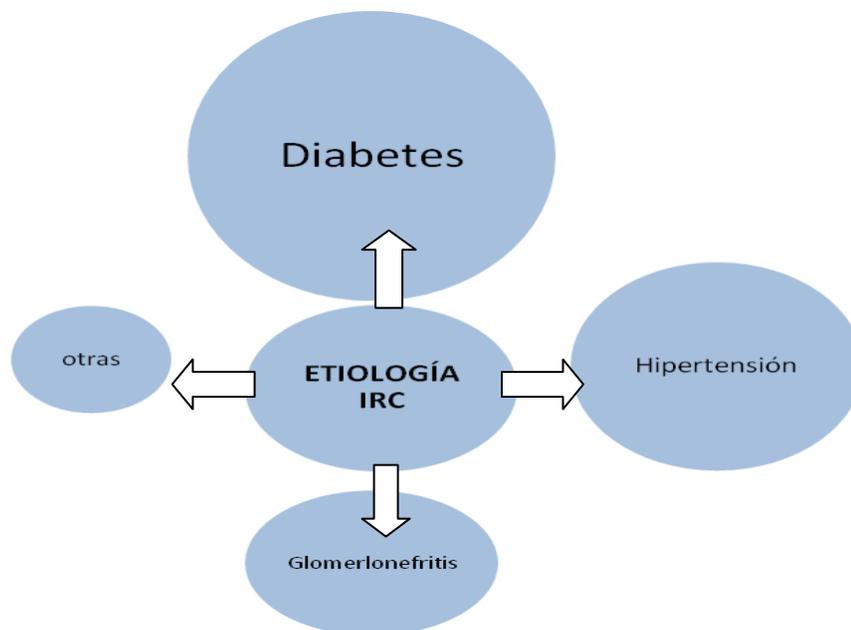


Figura 15. Origen de la IRC por frecuencia

1- Enfermedades glomerulares.

La diabetes mellitus (DM) se ha convertido en la causa más frecuente de nefropatía crónica. Se calcula que el 40 % de los pacientes que tienen diabetes mellitus tipo 1 durante más de 20 años desarrollará una nefropatía. Si bien la incidencia de NT en pacientes con DM tipo 2 es menor que la encontrada en el tipo 1, al ser mayor el número de pacientes con DM tipo 2 se convierte en la causa más frecuente de NT comparado con los de tipo 1. (Ver capítulo 2.4).

La glomerulonefritis representa la tercera causa más frecuente de NT. Las enfermedades glomerulares más frecuentes son la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), la membranoproliferativa y la glomerulonefritis lúpica. No obstante, hay que mencionar que la mayoría de las enfermedades glomerulares no se puede clasificar y es posible que la NT sea la responsable de una parte relativamente importante de enfermedades glomerulares no clasificadas. (29)

Glomerulonefritis Focal y Segmentaria.

Se identifica dos orígenes, el de las glomerulonefritis primarias (en las que no existe ningún agente o condición asociada) y el origen de las secundarias (por hiperfiltración, tóxicos, cicatrización, procesos glomerulares previos, etc.) En las formas primarias se habla a favor de un posible factor circulante no caracterizado aún. Existen también formas genéticas raras probablemente relacionadas con alteraciones de genes que codifican proteínas de la membrana basal.

Glomerulonefritis membranoproliferativa.

Es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en el adulto (25-30%). Tiene un origen idiopático y podría representar la presencia de auto anticuerpos no identificados formando depósitos de inmunocomplejos tras la respuesta humoral. Esta enfermedad puede tener relación también con otras situaciones (neoplasias, enfermedades sistémicas, infecciones, uso de drogas, etc.). Las enfermedades neoplásicas son responsables del 5-10% de los casos de glomerulonefritis membranosa, en particular el carcinoma de pulmón, de mama y de colon. (14)

Glomerulonefritis lúpica.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria .Esto lleva a que se presente inflamación prolongada (crónica). La causa subyacente de las enfermedades auto inmunitarias no se conoce completamente. La enfermedad es mucho más común en mujeres que en hombres y puede presentarse a cualquier edad, pero aparece con mayor frecuencia en personas cuyas edades están comprendidas entre los 10 y 50 años. Las personas de raza negra y las asiáticas resultan afectadas con más frecuencia que las personas de otras razas. El LES puede también ser causado por ciertos fármacos. Los síntomas varían de una persona a otra y pueden aparecer y desaparecer. Casi todas las personas con LES padecen hinchazón y dolor articular. Algunos desarrollan artritis. Puede afectar la piel, las articulaciones, los riñones, el cerebro y otros órganos. (31)

La afectación renal en el LES alcanza a la mitad de los pacientes en algún momento de la enfermedad y tiene gran trascendencia, ya que va a influir de modo independiente en la supervivencia del paciente, siendo un riesgo para la enfermedad renal crónica, recientemente se ha podido conocer alguno de los mecanismos del desarrollo de nefritis lúpica relacionado a linfocitos B hiperactivos. (84).El daño renal presenta una amplia gama de síntomas según las estructuras dañadas. Puede manifestarse en forma de glomerulonefritis rápidamente

progresiva, hasta una glomerulonefritis membranoproliferativa difusa. Puede desembocar en una insuficiencia renal que lleve a la muerte. La albuminuria está casi siempre presente, más otras alteraciones de la orina que pueden llevar en casos extremos, hasta la anuria. La oliguria renal por daño renal que puede ser potencialmente reversible, puede desencadenar una insuficiencia renal aguda. (32)

Entre los hitos terapéuticos más notables en nefritis lúpica, hay que colocar los pulsos de ciclofosfamida asociados a esteroides. Su amplia utilización permitió alcanzar las mayores tasas de remisiones, tanto de la enfermedad lúpica en general como de la afectación renal en particular. (31)

2-Enfermedad vascular.

La hipertensión es la segunda causa descrita de la NT. El riesgo relativo en poblaciones con hipertensión de desarrollar NT para una presión arterial diastólica > 120 frente a, 70 mmHg fue de 30.9. Para una presión arterial sistólica >200 frente a, 120 mm Hg el riesgo relativo fue de 48.2. En todo el intervalo, la presión arterial representó un factor de riesgo independiente de progresión de la nefropatía. Otras causas vasculares menos frecuentes de nefropatía crónica son la enfermedad ateroembólica y la estenosis bilateral de la arteria renal. (29)

La nefroangioesclerosis.

El término nefroangiosclerosis, nefrosclerosis o nefropatía hipertensiva suele aplicarse a la ERC que complica la HT esencial. En la práctica, la nefroangioesclerosis es una entidad con perfiles clínicos poco concretos, que agrupa a los pacientes hipertensos con ERC en los que no se aprecian causas reconocibles de otra patología. (Ver capítulo 2.3 Enfermedad Renal. Enfermedades vasculares.)

La relación de la nefroangioesclerosis como causal de la HTA esencial es todavía objeto de debate. No parece evidente que la HTA esencial tratada pueda conducir a la ERC terminal. Por esta razón, se han postulado que las alteraciones estructurales renales podrían preceder a la HTA y que la nefrosclerosis sería un proceso intrínseco de la microvasculatura renal preglomerular con pérdida de la capacidad de autorregulación. Esta anomalía daría como resultado una excesiva vasoconstricción preglomerular o una vasodilatación persistente de la arteriola aferente. Un flujo plasmático renal crónicamente alterado conduciría a largo plazo a la HTA y a la insuficiencia renal.

Comparada con las nefropatías glomerulares primarias o con la nefropatía diabética, la progresión de la insuficiencia renal es lenta en la mayoría de casos, sobre todo en la raza caucásica. Se reconoce que no están bien reconocidos los factores de progresión de la enfermedad, lo que dificulta la aplicación de medidas preventivas. Habitualmente se citan la raza negra, el grado de insuficiencia renal en el momento del diagnóstico, el nivel de presión arterial sistólica (PAS) y el grado de proteinuria.

La progresión de la enfermedad puede verse favorecida por la presencia concomitante de lesiones ateroscleróticas en la aorta y arterias renales principales y de procesos como la diabetes tipo 2, la hiperuricemia y la dislipemia. En cuanto a la edad de llegada a ERC terminal, en afroamericanos oscila entre los 45 y los 64 años, mientras que en norteamericanos de origen caucásico es superior a los 65 años. (16)

1. Historia familiar de HTA
2. Sexo hombre y edad superior a 55 años
3. Historia de HTA esencial, no maligna, de largo tiempo de evolución
4. Presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo
5. Daño vascular aterosclerótico a otros niveles: arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular
6. Ausencia de diabetes mellitus
7. Nivel de creatinina inicial entre 1,3 y 2,0 mg/dl. Filtrado glomerular estimado inicial 30-59 ml/min/1,73 m². Proteinuria inferior a 1,0 g/24 horas.
Ausencia de microhematuria
8. La progresión de la insuficiencia renal es, habitualmente, infrecuente o lenta
9. Dislipidemia e hiperuricemia asociadas
10. Riñones simétricos y ligeramente disminuidos de tamaño en la ecografía
11. La enfermedad es predominante en la raza negra

HTA: hipertensión arterial.

Figura 16. Diagnóstico de la nefroangioesclerosis. Datos clínicos de sospecha.⁽¹⁶⁾

En la raza afroamericana se ha demostrado una relación de la enfermedad con polimorfismos del gen MYH9. No existen estudios en raza caucásica. Se especula que la terapéutica podría ser abordada con nuevas perspectivas e incluir algo más que el bloqueo del sistema renina angiotensina y el control estricto de la presión arterial. El efecto renoprotector de los agentes hipolipemiantes y antiagregantes está por dilucidar. Son necesarios estudios histológicos para reconocer los marcadores clínicos y genéticos que condicionan la progresión en las diferentes razas.

En la nefroangiosclerosis, la lesión microscópica más característica es la hialinosis de las arteriolas aferentes. Las alteraciones vasculares producirían vasoconstricción, isquemia glomerular (retracción del ovillo con esclerosis focal o global) y, en algunas zonas, fibrosis intersticial y atrofia tubular. Otros autores señalan que la hialinización de las arteriolas aferentes provocaría inicialmente vasodilatación, hipertrofia glomerular y, a largo plazo, lesiones de glomerulosclerosis que favorecerían la aparición de proteinuria y la progresión de la enfermedad. (16)

Enfermedad ateroembólica

La enfermedad renal ateroembólica (ERA) forma parte de una entidad multisistémica y puede definirse como el fracaso renal secundario a la embolización de cristales de colesterol liberados de las placas de ateroma de grandes arterias, que migran a vasos distales produciendo su oclusión y dando lugar a fenómenos isquémicos y reacciones inflamatorias. El riñón es el órgano que con mayor frecuencia se ve afectado debido a la proximidad de las arterias renales a la aorta abdominal y por el alto flujo sanguíneo renal.(33) El embolismo de colesterol es una enfermedad causada por la suelta de cristales de colesterol desde las placas arterioscleróticas ulceradas de la aorta ejemplificando las placas de ateroma grandes. Esta liberación puede ocurrir de forma espontánea o más frecuentemente tras procedimientos vasculares invasivos o tras tratamientos anticoagulantes o fibrinolíticos. La enfermedad renal ateroembólica constituye un tipo de fracaso renal agudo con unas características clínicas muy determinadas. La supervivencia renal y del paciente es mala, pero existe un porcentaje significativo de recuperaciones espontáneas de la función renal. La supervivencia renal fue significativamente mejor en los casos espontáneos y no se observan efectos beneficiosos del tratamiento esteroideo.(34) Su incidencia ha aumentado en los últimos años por varios factores: una mayor sospecha, la supervivencia de los pacientes con enfermedad ateromatosa sistémica, el aumento de procedimientos vasculares invasivos y el incremento en el uso de anticoagulantes y trombolíticos. (33)

Estenosis renal

Estenosis es el estrechamiento que restringe una abertura. La estenosis de la arteria renal ocurre cuando una arteria renal se estrecha y causa que disminuya el flujo de sangre a ese riñón. (35) La estenosis arterial renal (EAR) es producida

básicamente por dos enfermedades, la aterosclerosis y la displasia fibromuscular. Esta lesión se asocia a dos síndromes clínicos frecuentes, la hipertensión y la nefropatía isquémica. La estenosis puede ocurrir como una lesión anatómica de manera aislada, o en asociación con la hipertensión, la nefropatía, o ambas. La aterosclerosis es la enfermedad más frecuente de las arterias renales. Las displasias fibromusculares son arteriopatías no arterioesclerótica ni inflamatoria que afecta predominantemente a las arterias de mediano calibre como la renal donde no es tan común. La enfermedad isquémica es una entidad específica como causa de insuficiencia renal. Aunque el grado de estenosis se ha considerado el principal factor responsable de la pérdida de función renal en los pacientes con aterosclerosis, no es el único, ya que a largo plazo se producen daños en el parénquima renal que contribuyen a la insuficiencia renal. Si se obstruyen las dos arterias renales, generalmente se produce una insuficiencia renal. (36) El tratamiento va dirigido con fármacos antihipertensivos, la angioplastia y cirugía vascular. La principal prevención se basa en evitar la ateroescclerosis así como el control periódico de la tensión arterial y en reducir los factores de riesgo cardiovasculares. (35)

3-Nefritis intersticial.

Es un término descriptivo que implica fibrosis y respuesta inflamatoria en el intersticio del riñón. Los glomérulos se afectan solo secundariamente como consecuencia de la fibrosis y los cambios vasculares. Dada la posible reversibilidad o prevención de este grupo de nefropatías, es importante distinguir la nefritis intersticial de la glomerulonefritis.(29)

4-Nefropatía por reflujo.

La nefropatía por reflujo es la segunda nefropatía más frecuente en la infancia, es responsable del 30 % de las nefropatías avanzadas en niños menores a 16 años. El riñón del lactante es especialmente sensible al reflujo intrarrenal que es el causante de esta nefropatía.

5-Nefropatía hereditaria.

Entre el 5 y el 8 % de los pacientes con nefropatía crónica tiene una causa hereditaria, como nefropatía poliquística autosómica dominante (NPQAD), síndrome de Alport, enfermedad de Fabry, síndrome nefrótico congénito, enfermedad medular quística, cistinosis o amiloidosis familiar. Se trata de otro grupo de nefropatías para las que no existe tratamiento específico. No obstante, gracias al consejo genético hay algunas que se pueden prevenir.(29)

Otras

Asociada a VIH. Varias complicaciones nefrológicas pueden ocurrir durante la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) especialmente en estadios avanzados de la enfermedad o relacionadas con otras infecciones o drogas. Poco conocida es la prevalencia de alteraciones renales subclínicas de pacientes VIH surgidas como complicación o relacionadas a la infección y/o tratamiento. (37)

Asociadas a virus de hepatitis C. El virus de hepatitis C es causa de una enfermedad mundial que puede progresar a una infección crónica y presentar múltiples complicaciones extrahepáticas, como una glomerulopatía secundaria. La supervivencia de los pacientes con hepatitis C crónica y enfermedad renal es menor al

avanzar el daño renal. La Glomerulonefritis especialmente membranoproliferativa es la alteración renal con mayor asociación al virus de hepatitis C. (38)

3.2 .Fisiopatología

3.2.1. Desarrollo y Progresión

La patogenia de la enfermedad renal aguda resulta muy diferente de la correspondiente a la enfermedad crónica. En tanto que la lesión aguda del riñón causa la necrosis y el desprendimiento de las células epiteliales tubulares, a menudo seguidas por la regeneración de éstas con restablecimiento de la arquitectura normal, la lesión crónica ocasiona la pérdida irreversible de las nefronas. Como resultado, menos nefronas cumplen una mayor carga funcional, y esto se manifiesta como un incremento en la presión de filtración glomerular e hiperfiltración. Por razones no bien comprendidas, esta hiperfiltración compensadora, la cual se puede considerar como una variante de "hipertensión" en el ámbito de la nefrona individual, predispone a la fibrosis y a la cicatrización (esclerosis glomerular). Como resultado se incrementan las velocidades de la pérdida y la destrucción de la nefrona, y esto acelera la progresión a la uremia, el complejo de síntomas y signos que tiene lugar cuando la función renal residual es inadecuada.

Debido a la enorme reserva funcional de los riñones, se puede perder hasta 50% de las nefronas sin evidencia alguna en el corto plazo de deterioro funcional .En esto radica la razón por la cual las personas con dos riñones saludables están capacitadas para donar uno de estos destinados al trasplante. Cuando la disminución de la VFG llega hasta el intervalo entre 30 y 50 % y queda aproximadamente 20% de la capacidad renal inicial, se observa algún grado de azoemia (aumento de las concentraciones sanguíneas de los productos

normalmente excretados por los riñones). A pesar de esto, los pacientes pueden permanecer largamente asintomáticos debido a que logran un nuevo estado basal en el cual las concentraciones sanguíneas de estos productos no resultan lo bastante grandes como para producir intoxicación abierta. Sin embargo, incluso en este nivel aparentemente estable de función renal, se está en progreso hacia la insuficiencia renal crónica en etapa terminal acelerada por la hiperfiltración. Además, como los pacientes con este grado de VFG poseen poca reserva funcional, pueden fácilmente presentar uremia con cualquier estrés adicional (pej. infección, obstrucción, deshidratación, o fármacos nefrotóxicos), o en cualquier estado catabólico acompañado por incremento en el intercambio de productos nitrogenados y disminución en la VFG. Por debajo de aproximadamente 20 % de lo normal, la capacidad excretora renal es insuficiente para evitar el desarrollo de la uremia franca. (30)

Tal como se indicó, está demostrado que cuando se produce la pérdida crítica del número de nefronas por varias causas diferentes, el tejido renal remanente se pierde también finalmente, provocando la NT.

Los mecanismos compensadores que se ponen en marcha con la pérdida de la función renal y que median en esta lesión aún no se conocen a detalle pero se reconoce que son la causa del deterioro de la nefropatía, y actualmente se cree que la alteración de la hemodinámica intrarrenal y la hipertensión sistémica tienen una gran importancia. Se han demostrado que el reflujo plásmatico glomerular, la presión hídrica intraglomerular y la TFG aumentan mucho en las nefronas restantes cuando la masa renal se reduce quirúrgicamente. Esta alteración de los episodios hemodinámicos intrarrenales puede provocar la lesión glomerular, con la esclerosis glomerular y el deterioro funcional consecuente. Cualquier lesión o enfermedad que reduzca el número de nefronas parece causar una dilatación compensadora de la arteriola aferente, lo que permite que el lecho capilar

glomerular este expuesto al aumento de la presión hídrica, con la lesión resultante. Esta idea se apoya en que la hipertensión es especialmente nociva para los glomérulos de un riñón enfermo, y que el tratamiento de la hipertensión reduce en gran medida la tasa y la intensidad de la lesión glomerular en nefropatías como la glomeruloesclerosis diabética y la glomerulonefritis .Existen otros cambios secundarios o compensadores como la hipertrofia glomerular compensadora, que pueden causar la lesión glomerular así como los presentados en la (tabla 12). De igual modo otros factores como el aumento de las necesidades de energía en el territorio intrarrenal, la calcificación del parénquima renal o el hierro en el líquido tubular también favorecen la lesión tubulointersticial en el riñón aquejado. (29)

Hipertensión intraglomerular e hipertrofia glomerular.
Proteinuria
Enfermedad de tubulointersticial
Hiperlipidemia
Retención de fosfato
Acidosis metabólica
Toxicidad por hierro
Toxinas urémicas
Aumento del metabolismo de prostanoïdes.

Tabla 12. Factores secundarios que provocan la progresión. (29)

3.2.2 .Patogenia de la uremia.

La patogenia de la insuficiencia renal crónica deriva en parte de la combinación de los efectos tóxicos de: 1) la retención de los productos normales excretados por los riñones (p ej. productos nitrogenados provenientes del metabolismo proteínico); 2) productos normales como las hormonas presentes en mayores cantidades; y 3) la pérdida de los productos normales del riñón (cómo la eritropoyetina).

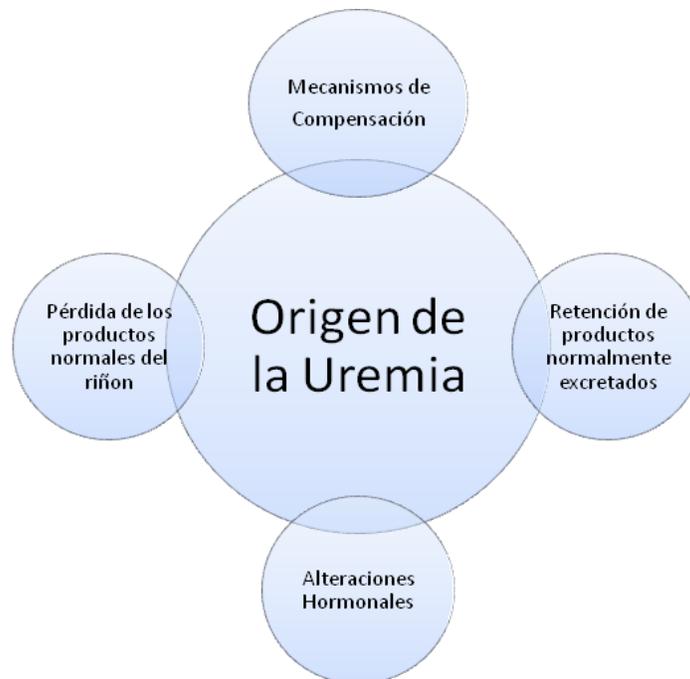


Figura 17. Mecanismos involucrados con la patogenia de la uremia.

La insuficiencia excretora también causa alteraciones de los líquidos, con incremento en el Na^+ y el agua intracelulares, y disminución en el K^+ intracelular. Estas modificaciones pueden contribuir a las transformaciones sutiles en la función de una gran cantidad de enzimas, sistemas de transporte, etc.

Finalmente, la uremia tiene varios efectos sobre el metabolismo, los cuales en la actualidad se comprenden mal, que incluyen 1) la disminución en la temperatura basal (quizá debida a la disminución en la actividad de la Na^+ , K^+ ATPasa) y 2) la disminución en la actividad de la lipoproteína lipasa con aceleración de la aterosclerosis. (30)

Aunque las consecuencias metabólicas de la uremia se han definido razonablemente bien, aún no se han identificado las toxinas específicas de la uremia responsable de la mayor parte de estas alteraciones metabólicas. No obstante es evidente que algunos compuestos orgánicos, alteraciones hormonales

y sustancias inorgánicas afectadas por el estado urémico pueden causar varios defectos. (Tabla 13)(29).

Subproductos del metabolismo de proteínas y aminoácidos. -Urea 80 % del total (nitrogenado excretado) Compuesto Guanidino: Guanidinas creatinina/creatina. -Otras sustancias nitrogenadas Poliaminas, Inositol, Fenoles, Benzoatos, Indoles.
Productos finales de la glucación avanzada.
Inhibidores de la unión ligando-proteína
Glucuroconjugados y agluconas
Inhibidores de la acción de la somatomedina y la insulina
Moléculas medias
Hormona paratiroidea
β2- microglobulina.

Tabla 13. Compuestos incriminados como toxina de la Uremia.⁽²⁹⁾

Compuestos Orgánicos.

La mayoría de los estudios sobre compuestos orgánicos han pretendido determinar la toxicidad de varios productos de desecho nitrogenados, consistentes en urea, amoníaco, guanidina, ácido guanidinosuccínico y metilguanidina. Como la urea está elevada normalmente y se puede correlacionar con la intensidad del deterioro de la función renal, en un gran número de estudios se ha analizado la función de la urea en la aparición de la sintomatología urémica. La mayoría de los resultados han sido desalentadores y en estos momentos las únicas anomalías que se han propuesto como consecuencia, al menos parcial, de la retención de la urea son las náuseas, la anorexia, la estomatitis urémica y posiblemente, la colitis urémica.

La guanidina está elevada en la sangre de los pacientes urémicos. Cuando se inyecta a animales de laboratorio, produce calambres musculares, hiperexcitabilidad, paresias y convulsiones. No obstante, en estudios recientes con pacientes urémicos no se ha podido demostrar la correlación entre las concentraciones altas de guanidina y los síntomas del sistema nervioso central.(29)

Otro compuesto potencialmente tóxico es el inositol, un componente natural de los alimentos que también se sintetiza in vivo. La concentración de este compuesto aumenta en plasma y líquido cefalorraquídeo en la uremia. Experimentalmente, el inositol es una neurotoxina y, por tanto, se ha propuesto su posible participación en la patogenia de la neuropatía urémica. Las concentraciones plasmáticas del AMPc puede ser parcialmente responsable de la alteración de la función plaquetaria en la uremia.

Posiblemente, los datos más serios sobre la toxicidad de algunos productos de desecho provienen de estudios realizados por Walser y cols. En los que varios pacientes recibieron dietas con cantidades extremadamente bajas de nitrógeno para reducir la producción de sus productos de desecho. Las dietas se suplementaban con cetanoálogos de los aminoácidos esenciales. Éstos se usaron para aportar los esqueletos de carbono de los aminoácidos esenciales por lo tanto, para prevenir la degradación de las proteínas tisulares. En los resultados se apreció una importante mejoría de la sensación de bienestar de los pacientes y quizás de algunas anomalías asociadas al síndrome urémico, aunque no demuestran de forma concluyente la participación de los productos de desecho nitrogenado para aliviar algunos síntomas. (29)

Otra toxina orgánica identificada es la proteína β_2 -microglobulina, donde el riñón es normalmente el responsable de la eliminación de esta proteína. Los 150 a 200 mg que se producen cada día se filtran en el glomérulo y se catabolizan en el túbulo proximal. La eliminación de esta proteína se altera en la nefropatía avanzada, con lo que se retiene y aumentan sus concentraciones plasmáticas hasta en 50 veces, y causa su depósito en los tejidos. La proteína se deposita en los tejidos como amiloide, principalmente en cápsulas articulares, membranas sinoviales, túnel del carpo, hueso subcondral, tendones, discos intervertebrales y

médula ósea. La sintomatología clínica del depósito comprende el síndrome del túnel del carpo, quistes óseos, espondiloartropía destructiva, artritis con derrame, artritis escapulohumeral y periartrosis. Esas complicaciones no se ven normalmente en los pacientes urémicos con diálisis ya que se requieren mínimo 6 años de pérdida renal casi total para que se depositen. Además no se moviliza inclusive después de un trasplante renal. (29)

La homocisteína es otra sustancia incriminada durante la IRC, la hiperhomocisteinemia comienza a aparecer cuando la velocidad de filtración glomerular desciende por debajo de 70 ml/min. La mayoría de los pacientes con alteraciones en la función renal presentan niveles plasmáticos elevados de homocisteína, se asocia principalmente a riesgo de enfermedad cardiovascular y complicaciones neuromusculares. (39)

Alteraciones Hormonales.

Se aparecen en la uremia como resultado de 4 mecanismos. En primer lugar, el riñón enfermo es incapaz de producir algunas hormonas con normalidad, como la EPO y la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. En segundo lugar, el riñón normalmente excreta o degrada varias hormonas: hormona de crecimiento, prolactina, hormona luteinizante, gastrina, insulina, glucagón y PTH, cuya concentración aumenta en los pacientes con nefropatía crónica por la incapacidad del riñón enfermo de metabolizarlas o excretarlas. En tercer lugar, el riñón enfermo puede hacer aumentar la secreción de renina como consecuencia de la isquemia, lo cual a su vez, aumenta la producción de angiotensina y aldosterona. El mecanismo final de la alteración hormonal en la uremia es la hipótesis de la compensación.

Las distintas alteraciones hormonales presentes pueden dar lugar a distintos trastornos clínicos (Tabla 14), aunque el mero hallazgo del aumento de las

concentraciones de hormonas inmunoreactivas no significa, necesariamente, que sean biológicamente activas. Por ejemplo, las concentraciones de gastrina no se correlacionan con la secreción basal de ácido en los pacientes urémicos. Otros ejemplos derivados de varios estudios son la hormona del crecimiento y posiblemente el glucagon cuyas concentraciones no son biológicamente activas. Además se ha demostrado que la mayor fracción de las concentraciones elevadas de PTH inmunorreactiva corresponden al C-terminal inactivo, que normalmente se elimina por el riñón.

Hormona	Posibles consecuencias metabólicas.
Aumentada	
Prolactina	Lactancia
Hormona leutinizante	Ginecomastia(crecimiento glándulas mamarias en varones)
Gastrina	
Renina-Angiotensina-Aldosterona	Hipertensión
Glucagon	Intolerancia a la glucosa
Hormona del crecimiento	
Hormona paratiroides	Osteitis fibrosa.
Disminuida	
1,25 (OH) ₂ D ₃	Osteitis fibrosa
Eritropoyetina	Anemia
Somatomedina	Descenso del crecimiento lineal
estosterona	Impotencia
Hormona foliculoestimulante	Impotencia

Tabla 14. Alteraciones hormonales en la Uremia. ⁽²⁹⁾

Es de mencionar que la elevación de la PTH participa en la patogenia de muchas anomalías encontradas en el estado urémico, como la neuropatía, la encefalopatía, la anemia, el prurito, la impotencia y las alteraciones de carbohidratos y lípidos. Aunque la PTH aumenta in vitro la fragilidad osmótica de los eritrocitos, el descenso de la eritropoyesis y de la función miocárdica, in vivo se asocia al aumento del contenido cerebral de calcio y las alteraciones electroencefalográficas (EEG), aún se desconoce que función tienen en los síntomas de la uremia en el hombre. ⁽²⁹⁾

Hipótesis de la compensación.

Otro abordaje conceptual a la patogenia de la uremia es que con la destrucción progresiva de las nefronas entran en juego varios mecanismos de adaptación que permiten a las nefronas restantes mantener la homeostasis corporal normal. Los cambios adaptativos que se producen para mantener el balance de sodio en el paciente con nefropatía avanzada se han usado como ejemplo ilustrativo de la hipótesis de la compensación. Aproximadamente el 0.5% de la carga filtrada de sodio se excreta con una ingestión normal de sodio de 120 mEq /día y una TFG normal. Sin embargo, con una ingestión similar de sodio, cuando la TFG se reduce hasta 2ml/min debe excretarse el 30 % de la carga filtrada de sodio para mantener el balance de sodio. La hipótesis plantea que hay una sustancia que inhibe la reabsorción tubular de sodio, posiblemente una hormona natriurética. También se propone que este inhibidor está presente en concentraciones altas en el suero de los pacientes con uremia y que puede afectar a varios sistemas de transporte celular, provocando a su vez, cambios funcionales en otros órganos y sistemas. La compensación se refiere a efectos como los de una hormona, que serían beneficiosos para el riñón y para el balance de sodio pero podrían causar algunos de los síntomas de la uremia al inhibir los sistemas de transporte en otros órganos.

Se ha propuesto el aumento de las concentraciones de PTH como un ejemplo más de este fenómeno de compensación. En este caso, se propone que la excreción de fosfato se reduce y el fósforo sérico aumenta a medida que se pierden nefronas, incluso al principio de la evolución de la nefropatía. La elevación del fósforo sérico provoca el descenso del calcio sérico, un efecto que aumenta la liberación de la PTH. El aumento de la actividad paratiroidea se asocia entonces al descenso de la reabsorción tubular de fósforo, lo que provoca el aumento de la excreción fósforo y el retorno del fósforo sérico a concentraciones casi normales. A medida que se

pierden más nefronas y disminuye la cantidad del fosfato filtrado se necesitan concentraciones séricas de PTH más altas para mantener el balance de fósforo. La compensación necesaria para mantener el fósforo aportaría las consecuencias clínicas del hiperparatiroidismo secundario en el esqueleto óseo. Recientemente se ha propuesto que la hiperfosfatemia podría estimular por sí misma la secreción de PTH, si bien hay otros factores que también serán importantes la patogenia del estadio hiperparatiroideo. Se ha demostrado que en el estado urémico se reduce el número de receptores de $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ (calcitriol) en las paratiroides. Como el calcitriol suprime la síntesis de PTH, la combinación de descenso del número de receptores de calcitriol y el deterioro de la producción renal de $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ disminuye mucho el efecto inhibitor de esta hormona en la síntesis de PTH. La resistencia ósea a al PTH en pacientes con nefropatía puede ser una causa más de hiperparatiroidismo secundario. (29)

Sustancias inorgánicas.

Las concentraciones de calcio, por ejemplo, en el cerebro y los nervios periféricos aumentan en los pacientes con uremia, estos niveles elevados se asocian con el deterioro de la función neurológica, trastornos EEG y descenso de la velocidad de conducción en los nervios motores. El hecho de que la elevación de las concentraciones de calcio y la alteración de la función neurológica puedan prevenirse con la paraidectomía indica que la PTH participa en la patogenia de esos trastornos, si bien el aumento de calcio en los nervios periféricos aún está pendiente de confirmación.

El fósforo es otra toxina inorgánica. Como ya hemos comentado, la retención de fósforo podría ser muy importante en la patogenia del hiperparatiroidismo secundario en los sujetos con uremia y también participa en la patogenia de la calcificación metastásica.

La intoxicación por aluminio es responsable de efectos tóxicos neurológicos y óseos graves en los pacientes con uremia. Aunque se pensó que en un primer momento la intoxicación era consecuencia únicamente de dializado que contenía este metal, ahora sabemos que también es una consecuencia de la administración de geles quelantes de fosfato que contienen aluminio, de uso habitual en los pacientes con uremia. Causando osteomielacia y encefalopatía que se pueden curar con quelación del aluminio con deferoxamina, que también mejora la anemia microcítica hipocrómica atribuida a la intoxicación por aluminio. Por lo tanto el uso de estos geles quelantes no deben usarse sistemáticamente.

La deficiencia de Zinc parece una de las causas de la impotencia y la anorexia en pacientes con uremia, la reposición del zinc ha obtenido resultados contradictorios: algunos investigadores encuentran mejoría en la potencia al olfato, gusto y apetito, mientras que otros no encuentran efectos. No hay muchos datos sobre alteraciones de otros oligoelementos responsables de otros síntomas encontrados en los pacientes con uremia.

A pesar de todo lo antes dicho existen varias toxinas responsables de los signos y síntomas clínicos con diferentes mecanismos. No obstante, solo hay un número relativamente pequeño de toxinas y mecanismos identificados o definidos que expliquen el amplio espectro de la sintomatología urémica. (29)

3.2.3. Manifestaciones Clínicas.



Figura 18. Conjunto de manifestaciones clínicas que pudiesen presentarse en el paciente con IRC.

A. Alteración de líquidos y electrolitos

Las alteraciones de líquidos y electrolitos pueden originarse cuando la TFG disminuye a menos de 25 (ml/min) 1.73 m^2 . El aspecto más interesante es que, con dieta normal, puede haber solo trastornos mínimos de los electrolitos plasmáticos y del agua corporal total, incluso con una TFG de 3 a 5 (ml/min) 1.73 m^2 . Este efecto es consecuencia de que, a medida que cae la TFG, la eliminación fraccionada aumenta al igual que el agua "denominado efecto de magnificación" e

implica que el riñón enfermo continua bajo control de varios sistemas biológicos que regulan la excreción de varios electrolitos y que la respuesta excretora por nefrona evocada por estos sistemas varia inversamente al número de nefronas supervivientes(29).

Estado del equilibrio y del volumen del Na⁺.

Los pacientes con IRC presentan algún grado de exceso en el Na⁺ y el agua, lo cual refleja la pérdida de la vía renal para excretarlos. Se puede presentar un grado moderado de exceso en el Na⁺ y en el agua, sin signos objetivos de excesivo líquido extracelular. Sin embargo, la ingestión excesiva continua de Na⁺ contribuirá a la insuficiencia cardiaca congestiva, a la hipertensión, la ascitis, edema periférico y aumento de peso. Por otra parte, la excesiva ingestión de agua contribuye a la hiponatremia.(30).Por el contrario la deshidratación y la hipernatremia evolucionaran si se restringe la ingestión de agua, todo esto como consecuencia del deterioro de la capacidad de diluir o concentrar la orina.(29). Una recomendación frecuente para el paciente con IRC consiste en evitar la ingestión excesiva de sal y restringir la ingestión de líquido de manera que esta equivalga al gasto urinario más 500 ml (pérdidas insensibles).Los ajustes adicionales en el estado del volumen se pueden hacer mediante la utilización de diuréticos (en un paciente que todavía produce orina) o con diálisis. (30)

Cuando se utiliza una dieta baja en sodio, la mayoría de los casos de nefropatía crónica avanzada no puede reducir la excreción urinaria de sodio hasta la concentración de su ingestión, o tarda tres o cuatro veces más en hacerlo que una persona normal. En algunos casos, puede ser necesario aumentar en exceso la ingestión de sodio para mantener este balance. (29)

Debido a que estos pacientes también presentan deterioro en los mecanismos renales de conservación de la sal y del agua, son más susceptibles a las pérdidas súbitas extrarrenales de Na^+ y de agua (p.ej, vómito, diarrea y aumento de la sudoración en la fiebre). En estas circunstancias desarrollaran más fácilmente depleción del líquido extracelular, deterioro subsiguiente de la función renal (la cual puede resultar irreversible), e incluso colapso vascular y estado de choque. Los síntomas y los signos de sequedad de la boca y de otras mucosas, mareos, síncope, taquicardia y disminución del llenado venoso yugular sugieren la progresión en la depleción del volumen.(30)

Equilibrio del K^+

La hiperpotasemia constituye un problema grave en los pacientes con IRC, en especial con aquellos cuya VFG ha disminuido por debajo de 5 ml/min. Por arriba de este nivel conforme disminuye la VFG, se incrementa, en una modalidad compensadora, el transporte del K^+ mediado por la aldosterona en el túbulo distal. Sin embargo, esto significa que un paciente cuya VFG está entre 50 y 5 ml/min depende del transporte tubular para conservar el equilibrio del K^+ . Por tanto, el tratamiento con diuréticos ahorradores de K^+ (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) o β bloqueadores (fármacos capaces de deteriorar el transporte del K^+ mediado por aldosterona) puede precipitar una hiperpotasemia peligrosa en un paciente con IRC.

Los pacientes con diabetes mellitus (la principal causa de IRC) pueden tener un síndrome hipoaldosteronismo hiporreninémico. Este síndrome, también denominado acidosis tubular renal tipo IV, consiste en un padecimiento en el cual la falta en la producción de renina cargo de los riñones disminuye las concentraciones de angiotensina II y, de esta manera, deteriora la secreción de la Aldosterona. Como resultado, los pacientes afectados están incapacitados para

compensar la disminución de la VFG y promover su propio transporte de K^+ mediado por la Aldosterona ,y por tanto, presentan dificultad relativa para el manejo del K^+ . Esta dificultad por lo general se manifiesta como un hiperpotasemia extrema, incluso antes de la que VFG quede por debajo de 5 ml/min.

Finalmente así como los pacientes con IRC son más susceptibles a los efectos de sobrecargas de Na^+ o del volumen, también están en mayor riesgo de una hiperpotasemia con las cargas súbitas de K^+ de fuentes endógenas (p.ej. hemólisis, infección, traumatismo) o de fuentes exógenas (pej. sangre almacenada, alimentos abundantes en K^+ o medicamentos con K^+). (30)

La hipopotasemia también se puede presentar en pacientes con nefropatía crónica. Son varios los factores responsables de este signo, como la escasa ingestión de potasio, diarreas, tratamiento con diuréticos, alcalosis metabólica con hiperaldosteronismo secundario a defectos tubulares renales específicos. (29)

Otros elementos.

La eliminación fraccionada de fósforo, magnesio y calcio aumenta a medida que desciende la TFG. En consecuencia, el magnesio y el fósforo no aumentan en plasma hasta que la TFG desciende a menos de 25 (ml/min) $1.73 m^2$. Aun entonces , los valores plasmáticos raramente aumentan > 1 a 2 mg/dl hasta que la TFG desciende a menos de 5 (ml/min) $1.73 m^2$.La concentración sérica de magnesio puede elevarse ligeramente cuando la ingestión de magnesio es normal. Deben evitarse los antiácidos con magnesio y los laxantes, ya que estos pacientes tienen dificultades para excretar grandes cargas de magnesio.

Aunque la eliminación fraccionada del calcio aumenta en la nefropatía, la excreción absoluta en realidad disminuye. Al contrario de lo que sucede en otros trastornos de elementos, la alteración del metabolismo del calcio asociada al estado urémico puede tener graves consecuencias. La hormona paratiroidea (PTH) aumenta significativamente cuando la TFG desciende hasta el 45 % de lo normal y la 1-25 - dihidroxivitamina D₃ desciende cuando la TFG es del 70 a 80 % de lo normal. La hipocalcemia también es un signo frecuente en pacientes con nefropatía avanzada. La hipocalcemia parece ser consecuencia de una combinación de factores como la disminución de la 1-25-dihidroxivitamina D₃ con descenso de la absorción gastrointestinal de calcio, hiperfosfatemia y resistencia del hueso al efecto calcemiante de la PTH.(29)

B.Trastornos acido básicos.

Acidosis Metabólica.

La acidosis es frecuente en estadios más avanzados de la nefropatía crónica. Normalmente, los riñones excretan 60 a 70 mEq de ion hidrogeno al día. Aunque la orina se puede acidificar normalmente en la mayoría de los pacientes con nefropatía crónica, su capacidad para producir amoniaco disminuye. Al avanzar la nefropatía, la excreción diaria total del ácido se reduce a 30 a 40 mEq/día durante el resto de su evolución. Los iones hidrogeno retenidos serán amortiguados por las sales óseas, aunque no es un hecho claramente demostrado. A veces, se observa acidosis hiperclorémica tubular renal con un desequilibrio aniónico habitual en el estadio inicial de la nefropatía. Al avanzar la nefropatía crónica, el cloruro plasmático es normal y se desarrolla un desequilibrio aniónico de grandes dimensiones. En la mayoría de nefropatía crónica la acidosis metabólica es leve y el pH raramente es < a 7.35. Al igual que sucede con otras anomalías en la nefropatía crónica, el cuadro clínico inicial de los trastornos acido básicos se

presenta cuando el paciente recibe una carga excesiva de ácido endógena o exógena o un exceso de álcalis (ej en la diarrea)(29).

La disminución en la capacidad para excretar ácido y generar amortiguadores que tienen lugar en la IRC provoca acidosis metabólica como se ha mencionado .En la mayor parte de los casos, una vez que la VFG quede por arriba de 20 ml/min sólo se desarrolla una acidosis moderada antes del restablecimiento de un nuevo estado basal de producción y consumo de amortiguador. En estas personas la disminución en el pH sanguíneo por lo general se puede corregir con 20 a 30 mmol (2 a 3g) de bicarbonato de sodio por vía oral al día. Sin embargo, en el caso de una carga ácida súbita o del inicio de trastornos capaces de aumentar la carga de ácido, estos pacientes son muy susceptibles a la acidosis. (30)

C. Mineral y hueso.

El hiperparatiroidismo secundario

El término osteodistrofia renal (ODR) se aplica en sentido genérico a todas las variedades de enfermedades esqueléticas que aparecen como consecuencia de la IRC y del tratamiento sustitutivo de la función. El hiperparatiroidismo secundario constituye la forma más conocida, aunque no la única, de alteración ósea asociada a la misma.

En todos los pacientes con IRC se puede observar algún grado de hiperparatiroidismo secundario, la disminución del calcitriol, la hipocalcemia y la retención renal de fosfatos son los factores más importantes para su presentación. Los tres factores estimulan la proliferación de células paratiroides lo que resulta en una hiperplasia. Con esta hiperplasia se analiza una disminución de los niveles del receptor del calcitriol y del calcio, ocurriendo una disminución de la sensibilidad

de las células paratiroides al calcio extracelular. El calcitriol ejerce una importante regulación del hiperparatiroidismo secundario, se reconoce que los niveles de calcitriol disminuyen las cantidades de PTH. Niveles bajos de calcitriol y una desensibilización de receptores paratiroides a esta hormona pueden permitir una mayor secreción y liberación al plasma de PTH.

El fósforo independientemente del calcio sérico y del calcitriol, aumenta la síntesis y secreción de la PTH por un mecanismo de transcripción celular. La acumulación de fosfatos plasmáticos favorece el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario por intermedio de mecanismos directos e indirectos. La hiperfosfatemia inhibe la secreción de calcitriol y disminuye la acción movilizadora del calcio óseo por la PTH, lo que contribuye a la hipocalcemia en pacientes con IRC.

Sus manifestaciones clínicas son muy variables y se presentan en varios órganos, las más importantes son la osteítis fibrosa quística y la osteomalacia, las cuales pueden llevar a deformidad ósea y fracturas. (40)

La Osteitis Fibrosa se caracteriza por la destrucción progresiva de las trabéculas óseas, debido a la estimulación de los osteoclastos por la hormona paratiroidea. Este aumento en el cambio óseo no va acompañado de la suficiente aposición ósea por parte de los osteoblastos, por lo que la formación de nuevas trabéculas va a una velocidad inferior a la destrucción y esto lleva a la pérdida de continuidad entre las corticales, debilitando la estructura ósea. Este fenómeno se acompaña de una fibrosis de la médula que a su vez produce una disminución de la formación de elementos formes de la sangre, responsable en parte de la anemia del paciente renal.

Aunque casi todos los signos y síntomas de la IRC se han asociado de un modo u otro a los niveles elevados de PTH, por su repercusión clínica destacan la hipercalcemia, depósitos extraóseos, calcifilaxis, anemia e hipertensión arterial.

La presencia de niveles elevados de PTH en fases avanzadas de la insuficiencia renal y especialmente tras iniciar tratamiento renal sustitutivo pueden asociarse a hipercalcemia. Si esta hipercalcemia se asocia a unos elevados niveles de fósforo conduce a un producto fosfocálcico elevado que puede dar lugar a la presencia de depósitos extraóseos de cristales de hidroxapatita. Estos depósitos tienen lugar en partes blandas, en diversos órganos y en los vasos, dando lugar a una verdadera osificación activa vascular. Cuando estos fenómenos tienen lugar en pequeños vasos de las extremidades pueden dar lugar al fenómeno de la calcifilaxis. Si se depositan en las arterias coronarias pueden dar lugar a fenómenos isquémicos cardíacos. Ambos contribuyen a aumentar la mortalidad cardiovascular que es la principal causa de mortalidad en el paciente. Hoy se sabe que el fósforo así como otros numerosos factores como el AMPc, el TGF beta, el colesterol, los AGES, etc. pueden transformar las células de músculo liso vascular en células semejantes a osteoblastos conduciendo finalmente al depósito en ellas de cristales de hidroxapatita. La anemia de la IRC es parcialmente consecuencia de la fibrosis medular secundaria. Se asocia a otras causas de anemia de la insuficiencia renal crónica, como es la disminución de la producción de eritropoyetina y puede ser responsable de la resistencia al tratamiento con eritropoyetina exógena. La mejoría del hiperparatiroidismo se traduce en una mejor respuesta a las mismas dosis de EPO y en unos mejores niveles de hemoglobina y hematocrito. La hipertensión arterial es una complicación asociada del hiperparatiroidismo secundario y parece estar relacionada con las alteraciones del metabolismo del calcio así como con el poder vasoconstrictor (agudo) de la PTH en su acción sobre el endotelio vascular. (40)

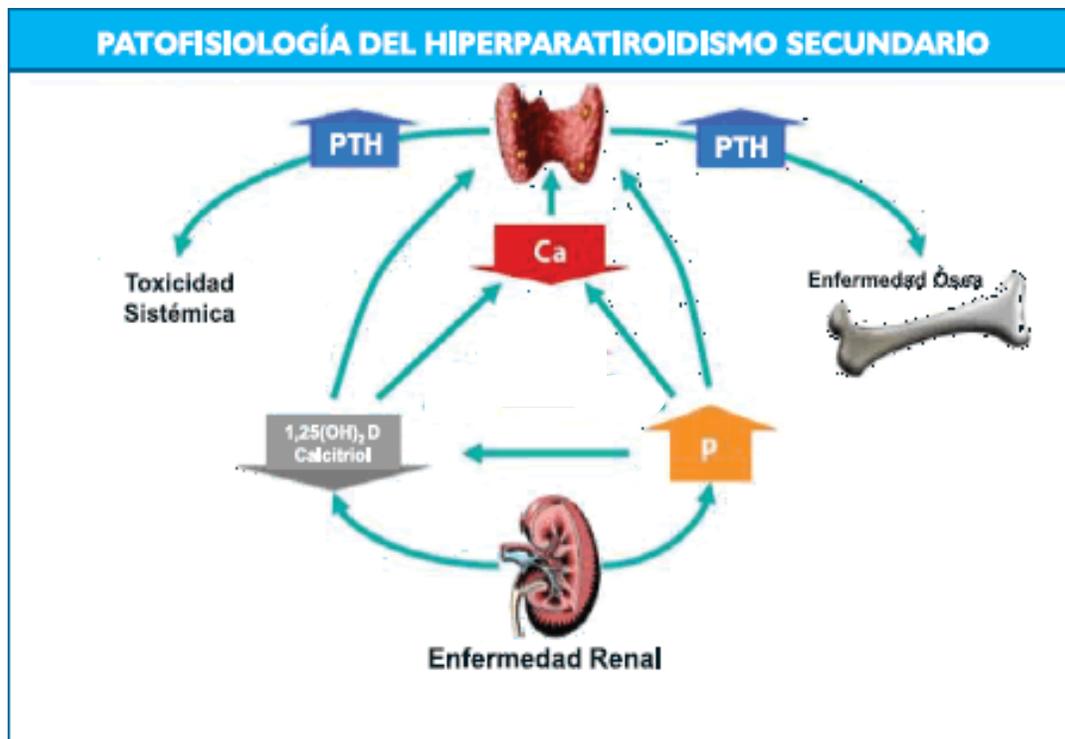


Figura 19. Patofisiología del hiperparatiroidismo secundario. (40)

Generalidades de los trastornos óseos.

Especialmente en niños con nefropatía, las anomalías en el sistema óseo producen un retraso muy importante del crecimiento, inclusive con diálisis y una dieta rica en proteínas y calorías, aun así el crecimiento se ve afectado a pesar de que son medidas para mejorar las condiciones para el crecimiento. El raquitismo grave, con las deformidades y la discapacidad consecuentes, puede aparecer en niños con nefropatía crónica avanzada, los niños con uremia que presentan este signo también tienen cambios histológicos de hiperparatiroidismo más que de osteomalacia. El tratamiento con vitamina D y el calcio en la dieta corrige esta anomalía.

En adultos con nefropatía crónica avanzada el trastorno óseo más común, es la enfermedad ósea hiperparatiroides que ya mencionamos con anterioridad. Las

glándulas paratiroides pueden estar muy hiperplásicas y las concentraciones de PTH son elevadas. Los síntomas son escasos y el diagnóstico se establece mediante la técnica radiológica típica de resorción subperióstica (resorción por debajo de la membrana fibrosa que cubre los huesos). Estos pacientes desarrollan ocasionalmente tumores osteoclasticos (quistes marrones).

El estado hiperparatiroideo normalmente se resuelve después del trasplante renal, pero a veces, la hipercalcemia persistente que pone en peligro el injerto renal, puede necesitar la paraidectomía.

Con la hemodiálisis crónica la frecuencia de la osteomalacia (problemas en la mineralización del hueso) ha aumentado en los pacientes urémicos. El cuadro se caracteriza por dolor óseo, enfermedad ósea con fracturas y miopatía (enfermedad muscular) proximal. A diferencia de otros tipos de enfermedad ósea, la osteomalacia es insensible a cualquier análogo de la vitamina D.

Recientemente se ha descrito un tercer tipo de enfermedad ósea, la enfermedad ósea adinámica, donde existe un daño en la ausencia de formación y resorción ósea. No hay signos clínicos y aun se duda de su tratamiento y de su asociación con calcificaciones vasculares. (29)

Sin lugar a duda la pérdida de la capacidad biosintética de la vitamina D por la menor actividad de la enzima 1 α hidroxilasa renal, contribuye a muchas consecuencias, además de los efectos descritos, también actualmente se sabe que esta vitamina tiene otros efectos, denominados no clásico, en modelos experimentales se ha encontrado un efecto cardioprotector o renoprotector mediante inhibición del sistema renina-angiotensina, también una acción antiinflamatoria (sistémica y del intersticio renal) además de una reducción de la proteinuria. Estos efectos no obstante deben de clarificarse. (41)

En resumen cuando se trata de la IRC, como resultado de una compleja serie de eventos (figura 19), se han observado varios trastornos del fosfato, del Ca^{2+} y del metabolismo óseo. Los factores cruciales en la patogenia de estos trastornos incluyen: 1) disminución en la absorción de Ca^{2+} a partir del intestino. 2) sobreproducción de hormona paratiroidea, 3) trastornos en el metabolismo de vitamina D, y 4) acidosis metabólica crónica. Todos estos factores contribuyen a la promoción de la resorción ósea. La hipofosfatemia y la hipermagnesemia se pueden presentar por uso excesivo de fijadores de fosfato y antiácidos con magnesio, aunque la hiperfosfatemia es más frecuente. La hiperfosfatemia contribuye al desarrollo de la hipocalcemia y, de esta manera, sirve como desencadenante adicional del hiperparatiroidismo secundario, con lo cual incrementa las concentraciones sanguíneas de la PTH. El aumento de la PTH sanguínea depleta adicionalmente el Ca^{2+} óseo y contribuye a la osteomalacia y la osteoporosis de la IRC. (30)

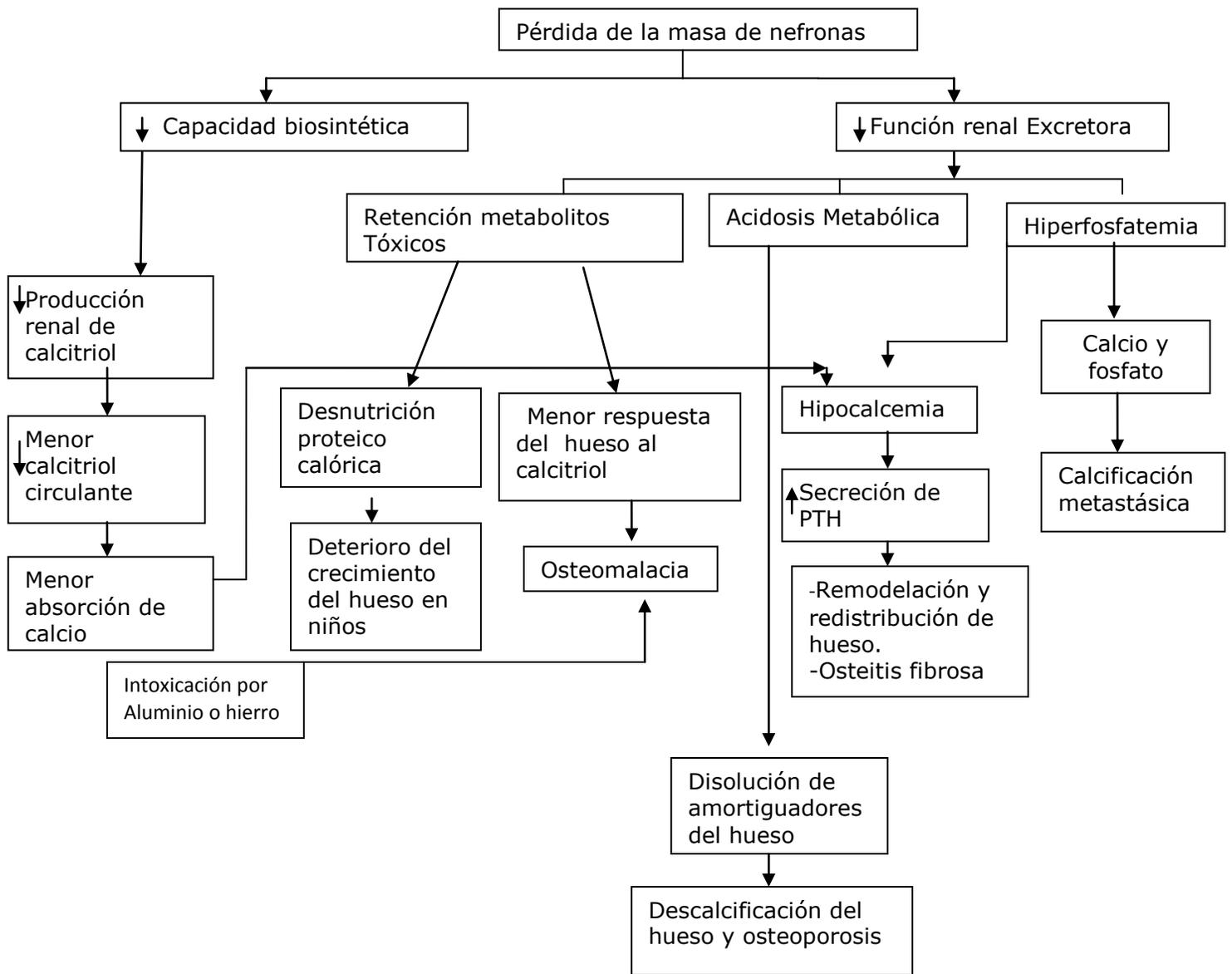


Figura 20. Patogenia de las enfermedades óseas en la insuficiencia renal crónica. ⁽³⁰⁾

D. Calcificación metastásica.

En los pacientes con uremia se han descrito tres tipos distintos de depósitos metastásicos de calcio-fosfato. Los mecanismos específicos no se conocen con detalle y es probable que sean mecanismos diferentes.

Una de las formas potencialmente más devastadoras de la calcificación metastásica es la calcificación vascular. Estas calcificaciones vasculares afectan prácticamente a cualquier arteria de mediano tamaño del cuerpo y pueden causar insuficiencia vascular grave con gangrena de las extremidades y ulceraciones isquémicas en la piel y tubo digestivo. Estas calcificaciones generalmente persisten después del trasplante renal o la paratiroidectomía. Se cree que las calcificaciones vasculares son consecuencia del proceso de envejecimiento acelerado de los vasos en el estado urémico.

La segunda variedad del depósito de calcio-fosfato parece ser consecuencia de la hiperfosfatemia, como se deduce del hecho de que esos depósitos pueden movilizarse con rapidez reduciendo el fósforo sérico y, por tanto, el producto calcio-fosfato, mediante diálisis, antiácidos quelantes de fosfato o el trasplante. Existen tres tipos de manifestación de los depósitos: 1) Calcificación conjuntival provoca enrojecimiento y sensación de arena en los ojos. 2) La calcificación periarticular que se produce en los puntos de presión y articulaciones circundantes, cuyo principal síntoma que está asociado a estos depósitos es la limitación del movimiento articular por el tamaño de los depósitos. 3) El tercer tipo provoca episodios de artritis aguda, secundaria al depósito de cristales de hidroxapatita en la sinovial y el líquido articular.

Otro tipo de calcificación de los pacientes urémicos es la calcificación visceral que se presenta en pulmón, musculo esquelético y miocardio. En la calcificación cardiaca, los depósitos aparecen inicialmente en el sistema de conducción y pueden provocar arritmias graves, que pueden evolucionar a afectar todo el miocardio y derivar a muerte. Cuando la calcificación tiene lugar en el pulmón, normalmente causa una respuesta fibrosa en las pequeñas arterias y tabiques alveolares que da lugar a anomalías restrictivas y de la difusión y que puede

ocasionar hipoxemia. No se conoce mucho acerca del mecanismo responsable así como de su mejoramiento tras el trasplante.

El prurito generalizado es una complicación muy molesta de la nefropatía crónica .En opinión de muchos autores es responsable del alto contenido de calcio en la piel .Se ha usado la paraidectomía como tratamiento en algunos casos, pero la lubricación local, ciproheptadina y reducción del fósforo sérico en geles quelantes del fosfato o intensificación de la diálisis son más cómodos (29).

Calcifaxia

Se caracteriza por la calcificación de los vasos de pequeño y mediano tamaño de la piel y tejido subcutáneo .Se trata de un trastorno raro pero grave que se presenta en pacientes urémicos .Se manifiesta por nódulos subcutáneos eritematosos y doloroso en tronco, nalgas y zona proximal de las extremidades. Las lesiones evolucionan fácilmente a úlcera necrótica .La septicemia es la causa de muerte principal. La patogenia de la calcifaxia sigue siendo desconocida. Las concentraciones altas de PTH, fosfato y calcio no son muy útiles para el diagnóstico, ya que no siempre están presentes. El diagnóstico se confirma con la biopsia de piel. Existe una elevada mortandad de esta por lo que es muy útil el diagnóstico y tratamiento. El control estricto del calcio y el fósforo en plasma, evitar traumatismos y un cuidado minucioso de las heridas son los aspectos más importantes. Se propone la paraidectomía para pacientes dializados. (29)

E. Anormalidades cardiovasculares y pulmonares.

La Insuficiencia cardiaca congestiva y el edema pulmonar se deben, con mayor frecuencia, a las sobrecargas del volumen y de sal. Sin embargo, también se presenta un síndrome, mal comprendido, que involucra el aumento en la

permeabilidad de la membrana capilar alveolar, el cual puede ocasionar edema pulmonar incluso con presiones normales o ligeramente aumentadas de los capilares pulmonares.

La hipertensión constituye un hallazgo frecuente en la IRC, por lo general sobre la base de sobrecargas en el líquido y en el Na^+ . La hiper reninemia característica también incrementa la presión sanguínea sistémica.

La pericarditis resultante de la irritación y de la inflamación del pericardio por las toxinas urémicas, constituye una complicación cuya incidencia en la IRC va en disminución debido a la institución agresiva y temprana de la diálisis renal.

La aterosclerosis acelerada constituye una complicación observada en los pacientes con IRC en régimen de diálisis a largo plazo. La aterosclerosis favorece el infarto del miocardio enfermedad vascular cerebral y periférica. En estos pacientes los factores de riesgo cardiovasculares incluyen la hipertensión, la hiperlipidemia, la intolerancia a la glucosa, el incremento crónico en el gasto cardiaco, y las calcificaciones valvulares y miocárdica como consecuencias del incremento en el producto Ca^{2+} por PO_4^{3-} . (30).

La hiperhomocisteinemia se asocia a oclusiones vasculares arterioscleróticas en pacientes en prediálisis. También parece aumentar el riesgo de aparición de patologías coronarias, infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares. Este aminoácido puede actuar como toxina sobre las células endoteliales, programando la muerte celular, puede aumentar la proliferación de células musculares lisas vasculares, favorecer la agregación plaquetaria y actuar sobre la cascada de la coagulación y la fibrinólisis, induciéndola directamente o actuando de manera sinérgica con otros factores. La hiperhomocisteinemia también parece inducir del desarrollo y una deposición anormal de lípidos en la aorta. (39)

F. Anormalidades Hemáticas.

Anemia.

Se dedican varios capítulos a esta complicación de la IRC.

Alteraciones inmunológicas.

La respuesta inmunitaria también está bloqueada en la mayoría de los pacientes. También tiene una peor respuesta inmunitaria a algunas infecciones con respecto a sujetos sin uremia que se ha relacionado con bajas concentraciones de interferones.

Por otra parte, en la mayoría de los estudios se demuestra que la inmunidad humoral es normal. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ modula la proliferación, diferenciación y función inmunitaria de los linfocitos y monocitos. A partir de este dato, se ha propuesto que parte del compromiso de la función inmunitaria en la uremia puede ser consecuencia de la baja concentración de este. (29)

Diátesis Hemorrágica.

Como se mencionó en la nefropatía crónica también aparecen trastornos al sistema de coagulación. El 20 % de los pacientes con uremia tienen un grado moderado de trombocitopenia. En la nefropatía avanzada, el factor plaquetario se reduce y la agregación plaquetaria disminuye, con la consecuente prolongación del tiempo de hemorragia de Ivy (tiempo de sangría-metodo de Ivy) y mala retracción del coágulo. Sin embargo la alteración de la función plaquetaria se debe a muchos factores, como la retención de toxinas de la uremia, el óxido nítrico, la anemia y el hiperparatiroidismo. La importancia de las toxinas de la uremia se deduce del

efecto favorable de la diálisis aguda en la disfunción plaquetaria. Sin conocer a detalle como las toxinas de la uremia afectan la función plaquetaria. Se sabe que es un factor dializable ya que esta última mejora la función plaquetaria en la mayoría de los pacientes. Los cambios inducidos por la uremia en la producción de óxido nítrico también podrían contribuir a la inhibición de la agregación plaquetaria. Resultante interesante que el acetato de desmopresina mejore el tiempo de hemorragia sin afectar a las anomalías plaquetarias, lo que indica la existencia de una anomalía en el factor Von Willebrand en la patogenia de la anomalía hemorrágica en el estado urémico. La anemia también contribuye a la alteración del tiempo de hemorragia en los pacientes con uremia. Un hematocrito más alto hace que las plaquetas pasen rozando sobre la superficie endotelial, un paso óptimo para la interacción plaqueta-endotelio. Este roce no se produce con hematocritos < 25 a 30 %.(29)

G. Anormalidades neuromusculares.

Los síntomas y los signos del sistema nervioso central pueden variar desde trastornos leves del sueño y deterioro de la concentración mental, pérdida de la memoria, errores en el juicio, e irritabilidad neuromuscular (manifestada por hipo, calambres, fasciculaciones y contracturas), todos leves, hasta asterixis, mioclonos, estupor, convulsiones. La asterixis se manifiesta como movimientos ondulantes involuntarios que se presentan al extender los brazos y doblar las muñecas hacia atrás, "como para detener el tránsito". Esto es resultado de la modificación de la conducción nerviosa de la encefalopatía metabólica debida a diversas causas entre las cuales se incluye la insuficiencia renal.

La neuropatía periférica (de predominio sensitiva; más intensa en las extremidades inferiores que en las superiores), caracterizada por el síndrome de "piernas inquietas" (sensación de molestias mal localizada y movimientos

involuntarios en las extremidades inferiores) constituye un hallazgo frecuente en la IRC, y una indicación importante para iniciar la diálisis.

Los pacientes bajo régimen de hemodiálisis pueden desarrollar intoxicación por aluminio, caracterizada por disfracia (incapacidad para repetir las palabras), mioclonos demencia y convulsiones. De igual manera, la diálisis aguda intensa puede ocasionar el síndrome de desequilibrio caracterizado por náuseas, vomito somnolencia, cefalea y convulsiones en un paciente con una concentración elevada de BUN. Se presume que esto constituye un efecto de los cambios rápidos en el pH y en la osmolaridad en el líquido extracelular, los cuales causan edema cerebral. (30)

En los casos más graves también aparece neuropatía motora. Normalmente, se produce la afectación simétrica de las extremidades inferiores, más intensa distalmente y que se manifiesta inicialmente por un pie caído bilateral. En ocasiones, la neuropatía urémica evoluciona con rapidez a un estado de cuadriplejia total. Histológicamente, el daño al nervio periférico tiene lugar en la porción distal de las fibras meduladas e implica la pérdida de mielina .La neuropatía motora es mucho más frecuente en hombres que en mujeres. (29)

H. Anormalidades Gastrointestinales.

En concreto, es muy frecuente que este tipo de pacientes sufran náuseas, vómitos y anorexia. En la uremia avanzada, aparece la estomatitis urémica, trastorno caracterizado por mucosas secas con múltiples lesiones ulceradas pequeñas y de un color rojo brillante. La higiene dental deficiente contribuye al desarrollo de este tipo de complicación. La saliva de los pacientes urémicos contienen una gran cantidad de urea, por lo que se ha sugerido que esta estomatitis es consecuencia de las concentraciones altas de amoniaco que se forma por las ureasas

bacterianas, a partir de las concentraciones altas de urea que contiene la saliva. También podemos encontrar la inflamación de las glándulas salivares (p ej. Por parotiditis) normalmente asociada a la estomatitis.

En autopsias se ha verificado daño pancreático. En un principio, se pensó que la uremia podría, por si sola, como consecuencia de la pérdida crónica de la función renal y por tanto, de la incapacidad de excretar amilasa, elevar significativamente la amilasa sérica pero se ha demostrado que no es cierto. Al contrario, cuando se detecta una amilasa sérica alta en estos pacientes hay que pensar en pancreatitis, a pesar de que en la lesión renal aguda es normal encontrar elevaciones normales. Otros síntomas relacionados con el tubo digestivo en la uremia avanzada son la gastritis erosiva y la colitis urémica, que se caracterizan por hemorragias submucosas y ulceraciones de pequeñas mucosas. (29)

Hasta el 25 % de los pacientes con uremia presentan enfermedad de la úlcera péptica, quizá como consecuencia del hiperparatiroidismo secundario. En el paciente con IRC también están descritos diversas anormalidades y síndromes gastrointestinales entre los cuales se incluyen la gastroenteritis urémica, caracterizada por ulceraciones de la mucosa con pérdida hemática, así como una variante distintiva de halitosis (aliento urémico) debido a la degradación de la urea en amoníaco a cargo de las enzimas salivales como se mencionó antes.(30)

I. Hormonales.

Las mujeres con uremia presentan concentraciones menores de estrógeno, lo cual quizá explica la gran incidencia de amenorrea y la observación de que rara vez pueden lograr un embarazo a término. Con la diálisis frecuente regresan las menstruaciones regulares, pero no así una tasa mayor de embarazos a término.

De igual manera, en los varones con IRC constituyen hallazgos frecuentes las concentraciones bajas de testosterona, la impotencia, la oligoespermia y la displasia de células germinales.

Finalmente, la IRC elimina al riñón como sitio para la degradación de la insulina y, por tanto, incrementa la vida media de esta. Esto tiene un efecto estabilizador sobre los pacientes diabéticos cuya glucosa sanguínea tenía dificultades previas para el control. (30)

J. Anormalidades dérmicas.

Los cambios de piel son originados por muchos de los efectos de la IRC ya comentados. Los pacientes con esta enfermedad pueden mostrar palidez debida a la anemia; cambio en el color de la piel debidos a la acumulación de los metabolitos pigmentarios o una coloración gris por la hemocromatosis ocasionada por las transfusiones ;equimosis y hematomas como consecuencia de las anormalidades de la coagulación; prurito y excoriaciones debidos a los depósitos de Ca^{2+} por el hipoparatiroidismo secundario y finalmente, con las concentraciones en extremo elevadas de urea, la evaporación del sudor deja un residuo de urea denominado "escarcha urémica".(30)

K. Serositosis.

Otra complicación observada en pacientes con nefropatía crónica muy avanzada es la afectación de las serosas manifestadas como pericarditis y pleuritis. La membrana afectada está muy engrosada y ricamente vascularizada, con infiltrado de células plasmáticas e histiocitos(macrófago parte del sistema mononuclear fagocítico).Cuando hay derrame en pleura y pericardio, son siempre hemorrágicos y normalmente contienen 10,000 leucocitos/mm³.La pericardiosentesis y la

toracentesis son necesarias a veces para mejorar el cuadro clínico pero los derrames recurren si no mejora el estado urémico con el tratamiento de los factores reversibles o hemodiálisis.

La ascitis crónica es otra manifestación de la serositis urémica y la nefropatía avanzada. Esta complicación surge principalmente en pacientes sometidos a una cirugía abdominal o diálisis peritoneal con anterioridad. La extracción del líquido no es un modo satisfactorio de tratamiento, el trasplante renal o varios días consecutivos de diálisis intensiva proporcionan resultados más satisfactorios. (29)

L. Otros trastornos metabólicos.

Como consecuencia de la anorexia, las náuseas, la escasa ingestión en la dieta y los vómitos ocasionales, muchos pacientes presentan un estado crónico con balance nitrogenado negativo y malnutrición proteica calórica.

El 70 % de pacientes con uremia presentan intolerancia a la glucosa. Al contrario de los pacientes con diabetes mellitus, la glucemia en ayunas de los pacientes urémicos es normal, pero los valores postprandiales aumentan y las concentraciones de insulina en respuesta a la administración intravenosa de glucosa son normales o incluso aumentan, lo que indica que la intolerancia a la glucosa es consecuencia de la resistencia periférica a la insulina. Aunque sabemos que las concentraciones de glucagon aumentan en pacientes con nefropatía avanzada, la diálisis puede mejorar la intolerancia a la glucosa sin alterar las concentraciones de glucagon.

En varios pacientes se ha detectado una hiperlipidemia tipo 4 (VLDL elevados y deficiencia en eliminación) con aumento de las concentraciones de triglicéridos séricos y descenso del colesterol de lipoproteínas de densidad alta. Hay indicios de

aceleración de aterosclerosis en pacientes tratados con hemodiálisis intermitente. Inclusive las anomalías del metabolismo lipídico pueden contribuir a la progresión de la nefropatía. (29)

Anormalidades clínicas en la uremia.	
<p>Líquidos y Electrolitos. Expansión y contracción del volumen.(M) Hipernatremia e hiponatremia(M) Hiperpotasemia e hipopotasemia(M) Hipocalcemia(M) Acidosis metabólica</p>	<p>Cardiovasculares. Hipertensión arterial (M o P) Insuficiencia cardiaca congestiva o edema pulmonar(M) Pericarditis(M) Cardiomiopatía (M o P) Pulmón Urémico(M) Aterosclerosis acelerada(P o D) Hipotensión y arritmias (D)</p>
<p>Huesos y minerales. Osteodistrofia renal (M o P) Osteomalacia(D)</p>	<p>Piel. Palidez de la piel. (M o P) Hiperpigmentación(M , P o D) Prurito(P) Equimosis (M o P) Escarcha urémica.</p>
<p>Metabólicas. Intolerancia a carbohidratos (M) Hipotermia(M) Hipertrigliceridemia(P) Desnutrición proteínico-calórica (M o P) Deterioro del crecimiento y desarrollo (P) Amenorrea (P) Infertilidad y disfunción sexual.(P) Amenorrea (P) Artropatías por diálisis (amiloide β2 microglobulina) (D).</p>	<p>Gastrointestinales. Anorexia (M) Nausea y vómito(M) Hedor Uremico(M) Gastroenteritis(M) Úlcera péptica(M o P) Hemorragia gastrointestinal(M, P o D) Hepatitis(D) Ascitis refractaria en hemodiálisis (D) Peritonitis (D)</p>
<p>Neuromusculares. Fatiga(M) Trastornos del sueño.(P) Deterioro de los procesos mentales (M) Letargo (M) Asterixis(M) Irritabilidad muscular (M) Neuropatía periférica(M o P) Síndrome de piernas inquietas (M o P) Parálisis (M o P) Mioclono (M) Convulsiones(M o P) Coma(M) Calambres musculares(D) Síndrome de desequilibrio por diálisis (D) Demencia por diálisis (D) Miopatía(P o D)</p>	<p>Hematológicas. Anemia normocítica normocrómica (P) Anemia microcítica (inducida por Aluminio) Linfocitopenia (P) Diátesis hemorrágica (M o D) Aumento en la susceptibilidad a la infección (M o P) Leucopenia (D) Hipocomplementemia(D)</p>

Tabla 15. Casi todas las anormalidades mencionadas se revierten con el transcurso del tiempo mediante trasplante renal exitoso. La respuesta con hemodiálisis o diálisis peritoneal es más variable. (M) denota una anormalidad que suele mejorar con un programa óptimo de diálisis y con el tratamiento concomitante. (P) indica una anormalidad que tiende a progresar o a persistir, a pesar de un programa óptimo. (D) Representa una anormalidad que se desarrolla solo después de que se inició el tratamiento con diálisis.⁽⁶⁾

3.2.4 Factores reversibles que afectan a la función renal

La función renal se puede comprometer aún más con varios factores potencialmente reversibles. (Tabla 16)

Depleción del volumen.

La depleción del volumen del líquido extracelular (LEC) es de los factores más comunes que provocan un deterioro rápido, esta depleción aparte de empeorar el estado de la función renal también empeora el estado azoémico. Al aumentar la azoemia, se producen náuseas y vómitos que empeoran la depleción del volumen, comprometiendo aun más la TFG e intensificando la uremia. El paciente presenta cuando hay depleción del volumen: taquicardia, hipotensión postural, lengua seca y correosa y pérdida de la elasticidad cutánea. Los antecedentes de un tratamiento excesivamente celoso con la administración de diuréticos potentes o con una restricción intensiva de sal sugieren el diagnóstico de depleción moderada de volumen en aquellos pacientes con nefropatía crónica. (29)

Infección y obstrucción.

Como muchas de las infecciones que tienen lugar en las vías urinarias son asintomáticas, se debe obtener un cultivo de orina en la evaluación inicial de

aquellos pacientes que padezcan nefropatía crónica. Otra causa potencialmente reversible de nefropatía es la obstrucción de las vías urinarias.(29)

Sustancias nefrotóxicas.

Las mas frecuentes son los fármacos antimicrobianos y antitumorales, como los aminoglicosidos, colistina, anfotericina, galio, cisplatino y también los medios de contraste radiológicos. Aunque no esté contraindicado el uso de estos fármacos en pacientes con nefropatía crónica, deben usarse con cautela porque pueden provocar cambios permanentes o reversibles de la función renal. (29)

Reducción farmacológica de la función.

Los AINE provocan una disminución de la función renal de forma aguda y reversible en pacientes al inhibir las prostanglandinas renales y su efecto vasodilatador, lo que reduce el flujo sanguíneo renal y la TFG. Los inhibidores de la ECA también tienen su efecto sobre la función renal, lo que reduce la presión infiltrante y a su vez, la TFG .Por último los efectos de los inhibidores de la ciclooxigenasa (AINE) y de los inhibidores de la ECA, se revierten con rapidez al suspender su administración. Por tanto no están contraindicados universalmente.(29)

Efectos cardiovasculares.

La insuficiencia cardiaca congestiva del paciente urémico puede ser resultado de varias causas, como aterosclerosis, hipertensión y sobrecarga de líquido. El tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva puede mejorar la función renal. Es necesario normalizar la presión arterial eliminando líquido, con fármacos antihipertensivos o utilizar ambas medidas. La diuresis normalmente se consigue con dosis altas de furosemida, aunque cuando la nefropatía es grave está indicada

la diálisis para eliminar el exceso de líquido corporal. La dosis de digoxina un antiarritmico debe modificarse en pacientes con compromiso de la función renal, ya que este fármaco se excreta principalmente por el riñón. La posibilidad de pericarditis urémica con derrame pericardico y taponamiento asociado debe tenerse en cuenta en pacientes con nefropatía muy avanzada. El diagnóstico se confirma con facilidad con la ecografía o una ventriculografía isotópica. La pericardiocentesis puede salvar la vida del paciente y, aliviar el taponamiento, mejora el gasto cardiaco y la función renal. Finalmente el tratamiento de la hipercalcemia, hipopotasemia e hiperuricemia graves también mejora la función renal. (29)

Infección.
Obstrucción de vías urinarias.
Depleción del volumen del líquido extracelular.
Sustancias nefrotóxicas.
Insuficiencia cardiaca congestiva.
Hipertensión.
Taponamiento pericárdico.
Hipercalcemia.
Hiperuricemia > 15-20 mg/dl.
Hipopotasemia.

Tabla 16. Factores reversibles responsables del deterioro de la función renal. (29)

3.2.5 Reducción del deterioro funcional

A continuación se mencionan ciertos aspectos que involucran la reducción de la progresión del daño renal, enfocándose a las causas más evidentes que la causan.

Nefropatía diabética

Es fundamental en el cuidado del paciente con IRC se explica a detalle en el capítulo 2.4.

Sistema renina-angiotensina y control de la presión arterial.

La hipertensión tienen una función significativa en el desarrollo y progresión de la nefropatía diabética, el tratamiento antihipertensivo a largo plazo reduce la albuminuria y frena la velocidad de descenso de la TFG.

Es interesante que se haya demostrado que el uso del inhibidor de la ECA protegía frente al deterioro de la función renal, independientemente del control de la presión arterial por sus efectos intrarrenales al reducir la constricción arteriolar eferente, la presión hídrica glomerular y la proteinuria. Aunque hay que tomar en cuenta los estudios a la reducción farmacológica de la función de renal de forma aguda y reversible por este tipo de fármacos. (29)

Nefropatía con proteinuria

En la nefropatía con proteinuria se demuestra que cualquier medio utilizado para reducir la excreción urinaria de proteínas (p ej. restricción de proteínas de la dieta o inhibidores de la ECA) puede tener un efecto protector en la función renal. El descenso de la proteinuria se relaciona con la presión arterial, siendo más prominente en los sujetos con un control más agresivo de la presión arterial. Los inhibidores de la ECA solo tienen efecto protector en la nefropatía con proteinuria. Por lo demás, cualquier protección ejercida en la nefropatía sin proteinuria probablemente solo es consecuencia del control de la presión arterial. (29)

Hipertensión

Aun no se han encontrado valores óptimos de la presión arterial en pacientes hipertensos. Sin embargo se demuestra la importancia del control intensivo de la presión arterial. La pérdida de la TFG parece ser más rápida cuando la presión

arterial media se mantienen o supera 100 mmHg (lo que refleja una presión arterial diastólica de 80 a 85 mmHg en ausencia de hipertensión sistólica). Por tanto, una presión arterial diastólica objetivo de 80 mmHg (presión arterial media 98 mmHg en ausencia de hipertensión sistólica) parece una cifra razonable en pacientes previamente hipertensos que excretan 1 a 2 g de proteínas /día. Una presión arterial diastólica menor de 75 mmHg (presión arterial media de 92 mmHg) es apropiada en los sujetos normotensos con proteinuria importante.(29)

3.3 Diagnóstico

3.3.1 Definición del diagnóstico

Se sugiere hacer el diagnóstico de la IRC con base en la presencia persistente (≥ 3 meses) de indicadores de daño renal y/o una reducción de la tasa estimada de FG < 60 ml/min/1.73 m² de superficie corporal, independientemente de la causa, definidos por alteraciones estructurales o funcionales del riñón, y manifestados por anormalidades en cualquiera de las opciones:

- 1- Histopatológicas.
- 2-En estudios de imagen.
- 3- En estudios laboratorio (sangre u orina).

Después de confirmar el diagnóstico de la IRC se sugiere una evaluación inicial que incluya lo mostrado en la tabla 17. (42)

<i>Historia clínica y exploración física</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar la causa de la ERC y factores reversibles de empeoramiento de la función renal. • Identificar complicaciones de la ERC (p. ej., edema, HTA). • Identificar ECV y factores de riesgo CV (hiperlipidemia, tabaquismo, sobrepeso/obesidad, síndrome metabólico). • Identificar otras comorbilidades. • Medicamentos.
<i>Estudios de laboratorio¹</i>	<ul style="list-style-type: none"> • CrS para estimar la TFG. • EGO/sedimento urinario (proteinuria, hematuria, leucocituria). • Tasa Alb/Cr en una muestra de orina al azar. • Electrolitos séricos (Na, K, Cl, HCO₃) y ácido úrico. • Hemoglobina. • Perfil completo de lípidos (para evaluar riesgo CV).
<i>Otros estudios²</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ultrasonido renal (tamaño renal, ecogenicidad, presencia de quistes o hidronefrosis, nefrolitiasis). • Electrocardiograma.

Tabla 17. Evaluación inicial de la IRC. (42)

La evaluación se inicia con una historia clínica y examen físico, dónde es importante detectar las posibles causas del daño renal y los elementos reversibles o tratables de progresión de ERC y riesgo CV. Ejemplos clínicos habituales son la hipertensión arterial no controlada, uso de nefrotóxicos (ej. AINES) y mal control metabólico de la diabetes. Los exámenes de laboratorio deben explorar, además de la VFG y proteinuria, alteraciones en otras funciones renales como la producción de eritropoyetina y la excreción del fósforo. En etapas 3-5 de ERC, es recomendable medir la hemoglobina, calcemia, fosfemia, albuminemia, PTHi y bicarbonatemia. Como ya se ha señalado, el alto riesgo CV de estos pacientes hace imperioso la medición del perfil lipídico y la de otros factores de riesgo CV tradicionales y no tradicionales, como la resistencia a la insulina y la proteína C reactiva.(43)

3.3.2 Evaluación de la capacidad renal. Fórmulas para medir la TFG

Indistintamente TFG (tasa de filtración glomerular) así como VFG (velocidad de filtración glomerular) son sinónimos. El aclaramiento de creatinina (Acl.Cr) ha sido el método mayoritariamente utilizado como medida del filtrado glomerular.

Medición de la VFG

La creatinina plasmática aislada es un mal marcador de función renal, porque no es sensible para detectar la presencia de ERC en etapas iniciales. Su nivel en la sangre varía según la producción diaria por el músculo, la hipertrofia compensadora renal, la excreción extra renal, la secreción tubular variable y los métodos utilizados. La medición del clearance (aclaramiento) de creatinina se ha abandonado por sus limitaciones, que son principalmente la inseguridad en la recolección de orina de 24 horas y la secreción tubular de creatinina cuando cae la VFG. La valoración de la función renal mediante el cálculo de la VFG estimada (llamada VFGe) ha sido un avance, que ha facilitado el manejo de los pacientes y el desarrollo de los estudios clínicos. La VFG se estima mediante fórmulas que consideran la creatinina plasmática y variables demográficas como edad, sexo y raza. Las fórmulas utilizadas derivan de estudios poblacionales y las más conocidas son la de Cockcroft- Gault y la del estudio MDRD ("Modification of Diet in Renal Disease"). La fórmula MDRD es más precisa que la de Cockcroft-Gault cuando la VFG es menor de 60 ml/min. Sin embargo la fórmula MDRD puede subestimar la VFG cuando esta es mayor de 60 ml/min y por esto tiene la desventaja de sobrestimar la prevalencia de ERC en poblaciones de bajo riesgo. Nuevas ecuaciones más precisas se han desarrollado considerando la creatinina (CKD-EPI) o la cistatina C. La fórmula CKD-EPI tiene la ventaja de ser precisa cuando la VFG es cercana a lo normal (60 ml/min), sin embargo no ha sido validada en poblaciones heterogéneas. La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular,

que es filtrada por el glomérulo y no reabsorbida, pero si metabolizada por el túbulo. En comparación con la creatinina, es menos afectada por la edad, sexo y masa muscular, pero si por otros factores como diabetes, hipotiroidismo e inflamación. Se propone su uso en pacientes con baja producción de creatinina, como ancianos, niños, cirróticos y trasplantados renales. Sin embargo, su utilidad clínica no está aún determinada con claridad. Las distintas fórmulas disponibles se detallan en la Tabla 20. (43)

<p>• Fórmula de Cockcroft-Gault:</p> $\text{VFGe (ml/min)} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso} \times 0.85 \left(\frac{\text{♀}}{\text{♂}} \right) / 72 \times \text{creatinina (mg/dl)}$
<p>• Fórmula MDRD:</p> $\text{VFGe (ml/min)} = 186 \times \text{creatinina (mg/dl)}^{-1.153} \times \text{edad}^{-0.203} \times 0.742 \left(\frac{\text{♀}}{\text{♂}} \right) \times 1.212 \text{ (afroamericano)}$
<p>• Fórmula CKD-EPI:</p> $\text{VFGe} = 141 \times \min(\text{Scr/k}, 1)^A \times \max(\text{Scr/k}, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{edad}} \times 1.018 \left(\frac{\text{♀}}{\text{♂}} \right) \times 1.159 \text{ [afroamericano]}$ <p>* Scr es creatinina sérica, k es 0.7 para ♀ y 0.9 para ♂, A es -0.329 para ♀ y -0.411 para ♂, min indica el mínimo de Scr/k o 1, y max indica el máximo de Scr/k o 1.</p>
<p>• Cálculo online (sitios recomendados):</p> <p>www.hdcn.com/calcf/gfr.htm</p> <p>www.nephromatic.com/egfr.php</p>

Tabla 18. Ecuaciones para estimar la VFG. (VFGe). (43)

A continuación se informan más a detalle.

La creatinina sérica (CrS) por sí sola no indica el nivel de función renal. Es por ello que se recomienda la utilización de fórmulas que estimen la TFG o el aclaramiento de Cr (Acl. Cr) a partir de la CrS, siempre y cuando esta última esté estable.

También se recomienda que los laboratorios midan la CrS con un método que cumpla con el estándar internacional de trazabilidad al método de referencia de espectrometría de masas por dilución isotópica (IDMS, isotope dilution mass spectrometry)

-Las fórmulas más utilizadas son la MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) y la Cockcroft-Gault (CG). MDRD (estima la TFG y la ajusta a 1.73 m² de superficie corporal):

1-Estimado de la TFG por MDRD de 4 variables = $186 \times \text{CrS}^{-1.154} \times \text{edad}^{-0.203} \times 1.21$ (si raza negra) $\times 0.742$ (si mujer). (42)

Es adecuada su uso con métodos de creatinina que no tienen calibración por IDMS.

2-Ecuación re expresada MDRD-4 IDMS

La ecuación del estudio MDRD fue re formulada para su uso con creatinina por IDMS: (usar si la CrS se mide en laboratorios con trazabilidad al método IDMS)

FG estimado = $175 \times (\text{CrS -en mg/dL-})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si mujer}) \times (1.210 \text{ si raza negra})$

Gran número de estudios muestran ahora que la ecuación del estudio MDRD es adecuada para su uso en toda la población con ERC, pero subestima la TFG medida en los niveles superiores. (44)

3-CG (estima el Aclaramiento de Creatinina (Acl. Cr), pero sin ajustarlo a la superficie corporal):

Estimado del Acl. Cr = $(140-\text{edad}) \times (\text{PI})$ peso ideal en kg / $(72 \times \text{Creatinina Sérica en mg/dL})$; multiplicar el resultado por 0.85 si es mujer.

Se puede utilizar el peso corporal ideal frente al real con una fórmula que lo calcula, esto se desarrollo en un intento de superar la imprecisión con el uso de peso corporal medido, pero sin resultados relevantes.

Las fórmulas de MDRD de 4 variables para estimar la TFG tiene sus variantes que es la MDRD-IDMS dependiendo si se mide la trazabilidad del laboratorio, además de poseer limitaciones junto con la fórmula CG, a pesar de ello son muy útiles.

Una de las virtudes de estas fórmulas es que no se necesitan muestras de orina de 24 horas.

Existe otra fórmula denominada CKD-EPI que es más precisa para estimar la TFG en sujetos con niveles de creatinina sérica en el rango normal, lo cual es especialmente relevante para el tamizaje de la IRC (ver tabla 20) además de necesitar el método IDMS para su correcta medición. Otro inconveniente junto con la fórmula CG es que no están validadas en América Latina por lo que no se enfatizara en ellas.

También puede ser de utilidad el uso de tablas para la estimación de la TFG a partir de la CrS.

El nivel sérico de cistatina C es otro método de medir función renal. Esta sustancia es producida en todas las células nucleadas del organismo y eliminada por el riñón, donde se filtra y no se reabsorbe, pero se secreta en los túbulos, lo que impide medir su aclaramiento. Aunque inicialmente se consideró que no era el caso, el nivel sérico de cistatina C no solamente depende de la TFG sino que también está influido por factores extrarrenales, como la edad, el peso, la talla, la masa muscular magra y probablemente la dieta. Sin embargo, el nivel sérico de cistatina C es un indicador más sensible de reducciones leves de la TFG que la CrS; además, puede tener valor pronóstico para la Enfermedad cardiovascular.(42)

Lamentablemente en muchas partes del área clínica esto no es llevado a cabo el uso de las fórmulas anteriores por muchas condiciones, por lo cual se siguen utilizando las fórmulas más conocidas las cuales si necesitan de la recolección de orina de 24 horas. (45)

- Fórmula habitual:

AclCr: $[\text{Diuresis (orina/24 h en ml)} \times \text{Cr orina (mg/dl)}] \div [1\ 440\text{min} \times \text{Cr plasma (mg/dl)}]$

- Aclaramiento de creatinina de acuerdo con la superficie corporal:

Acl Cr: $[\text{Cr orina (mg/dl)} \times \text{Diuresis (orina 24 h en ml)} \times 1,73] \div [\text{Cr plasma (mg/dl)} \times 1\ 440\text{min}]$

AclCr: Aclaramiento de creatinina (mg/min)

Cr: creatinina plasmática (mg/dl)

3.3.3 Evaluación de proteinuria

La excreción diaria normal de proteína en la orina es aproximadamente 50 mg diarios y está compuesta de proteínas de bajo peso molecular (las que se filtraron y las derivadas del tracto urinario) y una pequeña cantidad de albúmina (alrededor de 10 mg/día). (42)

Entre los marcadores de daño renal destaca la mayor excreción de proteínas en la orina y específicamente albúmina. Las personas normales excretan habitualmente en su orina entre 50-100 mg de proteínas por día, aunque existe una gran desviación estándar, por lo que se estableció un límite superior de proteinuria de 300 mg/día. Los pacientes con ERC, excretan preferentemente en su orina albumina, que se relaciona al daño glomerular. La albuminuria además de ser un

signo específico de daño renal es un marcador precoz cuando este daño ha sido causado por diabetes, hipertensión o glomerulopatías.

Los valores de referencia de proteinuria y albuminuria se detallan en la tabla 19. Como allí se señala, para estimar la excreción en 24 horas de proteinuria total o albuminuria, se puede realizarse la relación en muestra aislada de su concentración dividida por la concentración de la creatinina (mg/gr). Este ajuste permite corregir las variaciones en la concentración de la proteinuria dependientes del estado de hidratación del paciente y nos evitan la recolección de 24 horas. Cuando la albuminuria se encuentra en el rango de 30-300 mg/día (17-250 mg/gr en varones o 25-355 mg/gr en mujeres), no es detectada por los exámenes de proteinuria y se le llama rango de microalbuminuria. Valores de albuminuria sobre los 300 mg/día (> 250 mg/gr en varones o > 355 mg/gr en mujeres) son ya detectados en la proteinuria total y se habla de macroalbuminuria o proteinuria franca. De igual forma, al medir la proteinuria total se define como anormal valores > 300 mg/día o una relación > 200 mg/gr. Cuando los valores de proteinuria sobrepasan los 500-1000 mg/gr, es sugerente de una enfermedad glomerular y cuando es > 3000 mg/gr es indicativo de un síndrome nefrótico. A estos niveles de proteinuria total no es ya indispensable medir albuminuria y se puede monitorizar la proteinuria de 24 horas o la relación proteína/creatinina en orina aislada. No debe olvidarse que la proteinuria y albuminuria pueden aparecer transitoriamente en personas sin ERC, por ejemplo en relación a infecciones, ejercicio vigoroso o fiebre. En pacientes con riesgo de ERC se debe medir la albuminuria de 24 horas o la relación en orina aislada. En pacientes de riesgo de ERC, además de la medición de proteinuria o albuminuria, es importante contar con un sedimento de orina y un estudio de imágenes (ej. ecografía). (43)

MÉTODO DE RECOLECCIÓN	VALOR NORMAL	MICRO ALBUMINURIA	MACRO ALBUMINURIA O PROTEINURIA
PROTEINURIA TOTAL			
Excreción en orina de 24 horas	< 300 mg/día	no detectada	> 300 mg/día
Relación proteína vs creatinina en orina de muestra aislada	< 200 mg/gr	no detectada	> 200 mg/gr
ALBUMINURIA			
Excreción en orina de 24 horas	< 30 mg/día	30-300 /día	> 300 mg/día
Relación albúmina vs creatinina en orina de muestra aislada	< 17 mg/gr (♂) < 25 mg/día (♀)	17-250 mg/gr (♂) 25-355 mg/gr (♀)	> 250 mg/gr (♂) > 355 mg/gr (♀)

Tabla 19. Definiciones de proteinuria y albuminuria.⁽⁴³⁾

Recomendaciones

Para fines de tamizaje, se recomienda medir albuminuria (no proteinuria total). Específicamente, en individuos con un riesgo alto de desarrollar ERC se recomienda medir albuminuria, por las siguientes razones: a) la detección de pequeñas cantidades de albuminuria (30-300 mg/día) es la manifestación más temprana de nefropatía diabética e hipertensiva, así como de otras glomerulopatías; b) la albuminuria frecuentemente acompaña a otras enfermedades renales (p. ej., nefritis túbulo-intersticiales y enfermedad renal poliquística); y c) la albuminuria es un indicador de riesgo cardiovascular en pacientes con o sin DM y/o HTA. Por otra parte, la determinación de albuminuria es más específica, más sensible y más fácil de estandarizar que la de proteínas totales.

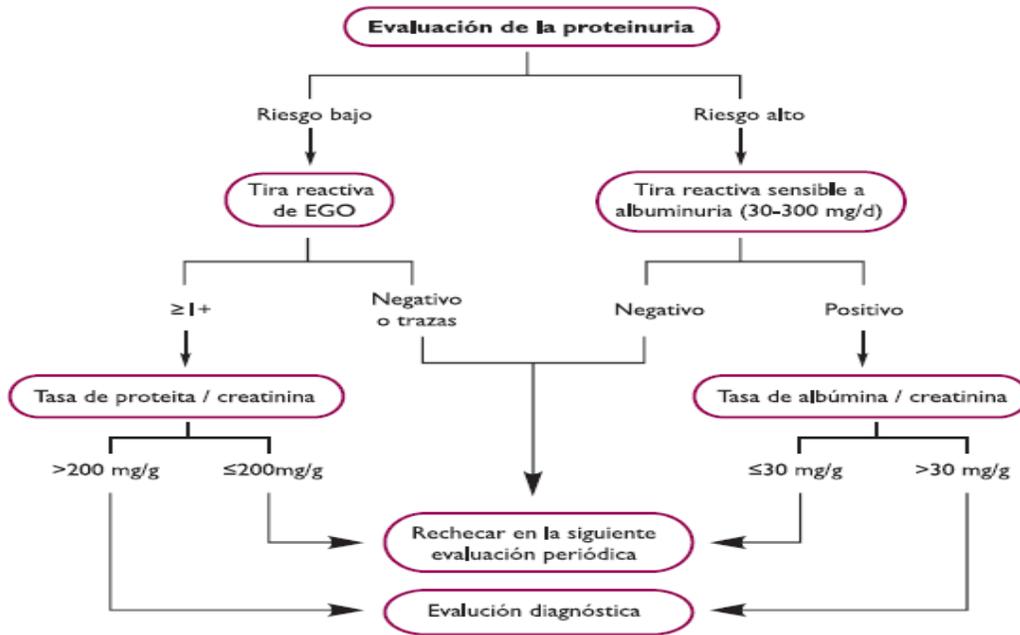


Figura 21. Evaluación de la proteinuria. (30)

Hay varias técnicas para medir albuminuria o proteinuria:

- 1-Tira reactiva del examen general de orina (EGO) y tira reactiva para detectar cantidades pequeñas de albuminuria (30-300 mg/día).
- 2- Tasa (o cociente) albúmina/creatinina (Alb/Cr) o proteína/creatinina (Prot/Cr).
- 3-Recolección de orina de 24 horas para albuminuria o proteinuria. (42)

La tira reactiva del EGO detecta predominantemente albúmina en cantidades mayores a 300-500 mg/día. Para detectar cantidades pequeñas pero anormales de albuminuria (30-300 mg/día) es necesario usar tiras reactivas más sensibles o medir la tasa Alb/Cr. La recolección de orina de 24 horas para medir albuminuria o proteinuria es complicada y costosa, por lo que no se recomienda para fines de tamizaje. Otra prueba, la del ácido sulfosalicílico, detecta de forma semicuantitativa tanto albúmina como otros tipos de proteína (proteinuria total) y no es de utilidad con fines de tamizaje.

De todas las técnicas disponibles, la de elección para detectar albuminuria entre 30-300 mg/día es la *tasa o cociente Alb/Cr*, preferentemente tomada en la primera orina de la mañana, aunque puede ser en una muestra obtenida al azar. Es de elección porque corrige por la variabilidad debida al grado de hidratación, uso de diuréticos, diuresis osmótica y defectos de concentración tal como se había mencionado al principio.

Con el fin de reducir costos, sería razonable empezar el tamizaje con una tira reactiva que sea sensible a cantidades pequeñas de albuminuria (30-300 mg/día), y en caso de ser positiva, continuar con la medición cuantitativa mediante la tasa Alb/Cr. (ver Fig. 21).

Si por razones de costo, simplicidad o rapidez, la única opción posible es la tira reactiva del EGO, sería una prueba aceptable para la evaluación de albuminuria con fines de tamizaje pues tiene un alto valor predictivo negativo en la población general. Sin embargo, se debe tener en cuenta que sólo detecta niveles de albuminuria mayores a 300-500 mg/día (es decir, no detecta microalbuminuria) y tiene una tasa de falsos positivos del 29%. Por otro lado, un estudio reciente reportó que un resultado menor a 1+ o trazas para proteinuria en el EGO tiene un valor predictivo negativo alto, por lo que el riesgo de no identificar pacientes con albuminuria > 300 mg/día es mínimo. Sin embargo, una tasa alta de falsos positivos hace necesario confirmar los resultados positivos con otros estudios de laboratorio.

Es importante notar que al nivel de albuminuria entre 30-300 mg/día (o mg/g si se usa la tasa Alb/Cr) antes se le denominaba microalbuminuria, y si era mayor de 300 mg/día se le llamaba macroalbuminuria, albuminuria franca o albuminuria clínica. Actualmente se recomienda no usar estos términos para evitar confusión y

sustituirlos por el de albuminuria indicando el rango de excreción de la misma (30-300 o > 300 mg/día, o mg/g si se usa la tasa Alb/Cr).

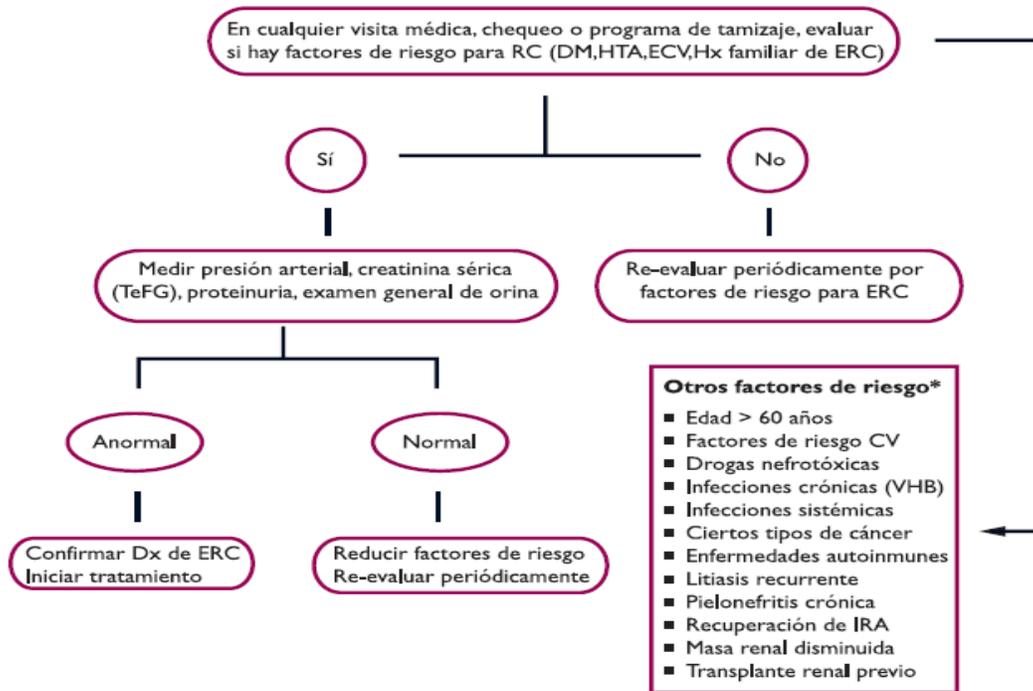
Al interpretar los resultados de albuminuria es importante descartar posibles causas de falsos positivos y falsos negativos.(42)

3.3.4 Tamizaje

Se recomienda hacer tamizaje en individuos que tienen un alto riesgo de desarrollar ERC, particularmente aquellos que tienen (DM), (HTA), (ECV), historia familiar de IRC y/o infección por virus de (VIH) o de la hepatitis C .

Se recomienda que el tamizaje de la ERC incluya las siguientes pruebas:

- Medición de la presión arterial.
- Medición de la creatinina sérica (CrS), preferentemente de forma estandarizada, para estimar la tasa de filtración glomerular (TFG) con alguna fórmula apropiada para el método de medición de CrS [CKD-EPI, MDRD-IDMS, MDRD de 4 variables o Cockcroft-Gault (CG)].
- Evaluación de proteinuria.
- Examen general de orina (EGO) en algunos casos. Ver figura 22. (42)



DM = diabetes mellitus. HTA = hipertensión arterial. ECV = enfermedad cardiovascular. Hx = historia. CV = cardiovascular. VHB = virus de la hepatitis B. IRA = insuficiencia renal aguda.

Figura 22. Tamizaje de la ERC.⁽⁴²⁾

3.3.5 Clasificación del padecimiento

La estratificación de la nefropatía crónica es útil porque respalda un modelo en el que los médicos de atención primaria y los especialistas comparten la responsabilidad asistencial de los pacientes con nefropatía, además de un lenguaje común entre pacientes y médicos que participan en el tratamiento. (29)

El descenso gradual de la función renal en pacientes con nefropatía crónica es asintomático en sus primeras fases. Los estadios iniciales de la nefropatía crónica se caracterizan por la conservación aparente de la función renal de las nefronas residuales. La TFG basal puede ser normal o incluso elevada debido a la hiperfiltración. La medición de la TFG después de un estrés impuesto, por ejemplo,

después de una comida rica en proteínas, puede indicar la ausencia de una reserva renal normal. La reserva renal disminuye cuando la TFG se reduce en un 25 % de lo normal. El paciente normalmente no tiene síntomas, hay azoemia y la creatinina sérica aumenta. A medida que la TFG disminuye hasta $< 25\%$ de lo normal aumentan el número e intensidad de las manifestaciones de la uremia y se presentan anomalías bioquímicas.

El padecimiento se clasifica con base en la gravedad de la reducción de la TFG tal como se muestra a continuación esta clasificación fue adoptada por la US National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) classification of chronic kidney disease, la cual clasifica a la IRC en 5 estadios (tabla 20) de acuerdo al daño renal y el nivel funcional del riñón marcado por la tasa de filtración glomerular.(8)

Estadio	Descripción	Tasa de FG (mL/min/1.73 m ²)	Términos relacionados	Acción
En riesgo	En riesgo	≥ 90 (con factores de riesgo para ERC)		Detección: reducción del riesgo de nefropatía crónica.
1	Presencia de indicadores de daño renal, acompañado de una TFG normal o ↑	≥ 90	Albuminuria, proteinuria, hematuria	Diagnóstico y tratamiento; tratamiento de enfermedades asociadas, detención de la progresión; reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular.
2	Presencia de indicadores de daño renal con una ↓ leve de la TFG	60-89	Albuminuria, proteinuria, hematuria	Estimación de la progresión
3	↓ moderada de la TFG	30-59	IRC, insuficiencia renal temprana, prediálisis	Evaluación y tratamiento de las complicaciones.
4	↓ severa de la TFG	15-29	IRC, insuficiencia renal tardía, prediálisis	Preparación para el tratamiento sustitutivo renal.
5	Falla renal	< 15 o en terapia sustitutiva*	Falla renal, uremia, IRC terminal	Tratamiento sustitutivo renal.

El estadio 5 puede ser descrito como una falla renal establecida conocida como insuficiencia renal terminal lo cual indica una terapia de reemplazo, un tratamiento regular de diálisis o un trasplante renal.

Tabla 20. Clasificación de los estadios de la IRC. ⁽⁴²⁾

La clasificación de la ERC es útil porque permite uniformar la terminología usada para describirla y porque cada estadio va ligado a un plan de acción.

Recientemente se ha propuesto una nueva clasificación de la ERC por la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) la cual añade tres niveles de albuminuria (< 30 A1, 30-300 A2, y > 300 mg/g A3) a cada estadio de la ERC definido por el nivel de la TFG. También subdivide el estadio 3 en dos (3a y 3b) tomando como punto de corte una TFG < 45 mL/min.

Estadio de ERC	Nivel de TeFG (ml/min/1.73 m ²)	Nivel de albuminuria (mg/g)				
		A1		A2	A3	
		< 10	10-29	30-299	300-1999	≥ 2000
Estadio 1 (Alto y óptimo)	> 105					
	90-104					
Estadio 2 (Leve)	75-89					
	60-74					
Estadio 3a (Leve-moderado)	45-59					
Estadio 3b (Moderado-severo)	30-44					
Estadio 4 (Severo)	15-29					
Estadio 5 (Falla renal)	< 15					

Tabla 21. Clasificación propuesta por KDIGO. (42)

Además de los 5 estadios basados en el nivel de la TFG y de la presencia de albuminuria (A1, A2, A3) la nueva clasificación incluye el diagnóstico clínico de la causa de la ERC en las siguientes categorías DM, HTA, glomerulopatías, las otras causas, nefropatía crónica del trasplante y causa desconocida. (Tabla 21)

Los colores indican el riesgo relativo (RRs) compuesto promedio de 5 desenlaces (mortalidad de cualquier causa, mortalidad cardiovascular, falla renal avanzada, lesión renal aguda y progresión de la ERC) para cada estadio de la ERC. Los RRs promedio están indicados por una numeración calculada 1-8 están marcados en verde; entre 9-14 en amarillo; entre 15-21 en naranja; y entre 22-38 en rojo. Las celdas marcadas en rojo representan los estadios con riesgo relativo más alto. (42) El objetivo de este tipo de clasificación es en gran medida enfocar atención en pacientes en estadio 3 quienes están en gran riesgo de desarrollar complicaciones y progresivamente perder la función renal.(46)

3.3.6 Las causas de la IRC. Importancia para el diagnóstico.

En la medida de lo posible, se debe diagnosticar la causa de la IRC ya que la historia clínica que deriva del paciente nos lleva a sugerir la presencia de ERC, entre los casos mas comunes dentro del área clínica existen.(Tabla 22) (42)

<i>Datos</i>	<i>Diagnóstico probable</i>
Historia familiar de ERC	Enfermedad renal poliquística, síndrome de Alport u otras glomerulopatías familiares, enfermedad quística medular, nefronoptosis.
Diabetes mellitus	Nefropatía diabética (microalbuminuria, proteinuria, hipertensión y disminución de la TeFG).
Hipertensión arterial	Nefroesclerosis (HTA de larga evolución, proteinuria, daño a órganos blanco). Descartar HTA renovascular.
Síntomas urinarios	Infección, obstrucción o litiasis urinaria.
Infección reciente	Glomerulonefritis postinfecciosa, nefropatía por VIH.
Exantema o artritis	Enfermedades autoinmunes (LES, crioglobulinemia).

Tabla 22.Historia clínica del paciente y el diagnóstico probable de la enfermedad renal. (42)

OBJETIVOS CLÍNICOS
Identificar el estadio de ERC
Diagnosticar el tipo de ERC
Detectar causas reversibles
Identificar factores de progresión
Detectar factores de riesgo cardiovascular
Descubrir las complicaciones de la VFG reducida

Tabla 23 .Objetivos de la evaluación clínica en la IRC. (43)

3.4 Factores de riesgo para la IRC. Detección precoz y prevención.

En la figura 23 se puede apreciar el curso natural y estadios de la ERC y las oportunidades de prevención. Este modelo recalca que la ERC, independiente del origen, tiende a ser progresiva en el tiempo a través de etapas definidas. Puede variar la velocidad de progresión y la duración de cada etapa. Las flechas que separan cada lapso indican la acción de los factores de riesgo de ERC. Estos pueden dividirse en factores de susceptibilidad, iniciación, progresión y de etapa terminal. En la tabla 24 se definen estos factores y se dan ejemplos clínicos. Los factores de susceptibilidad ponen al individuo en riesgo de daño renal. Los factores de iniciación son capaces de causar daño renal en forma directa. Los individuos que presentan factores de susceptibilidad o de iniciación son los que están en riesgo de desarrollar ERC. Representan la población a estudiar y vigilar en forma regular, si se quiere realizar prevención primaria de ERC. Cuando ya existe daño renal, los factores de progresión son los que determinan el riesgo y la velocidad del deterioro de la función renal. Debe recalcar que la enfermedad renal puede progresar porque la patología causal no está controlada (ej. diabetes mal tratada) o por vías independientes del daño inicial (ej. hipertensión arterial no controlada). El manejo y control de estos factores es lo que se considera prevención secundaria de ERC. Los factores llamados de etapa terminal influyen los malos pronósticos clínicos observados en pacientes en estadio 5.

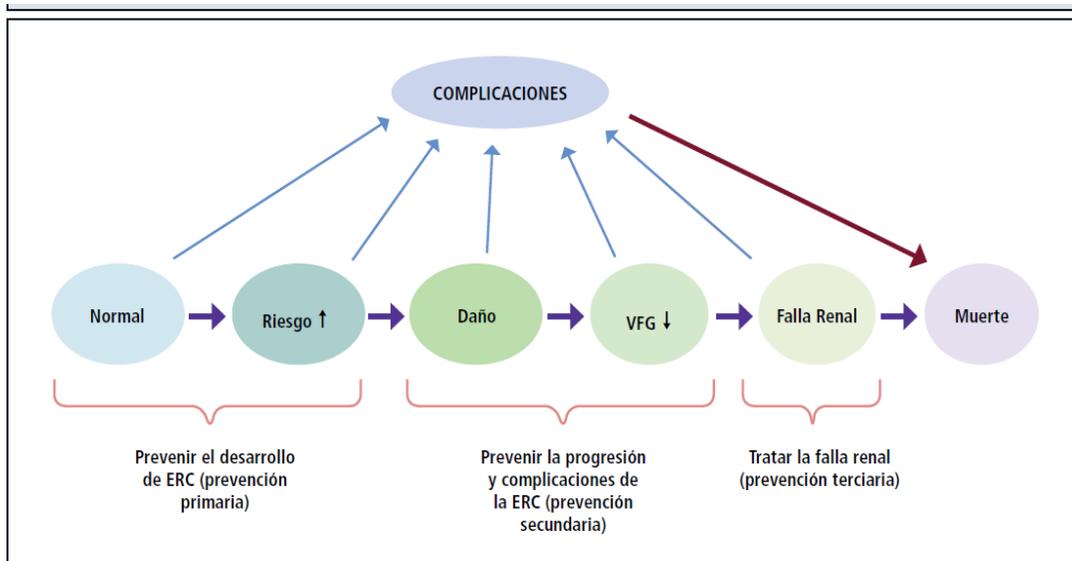


Figura 23. Modelo de aproximación preventiva de la IRC. ⁽⁴³⁾

FACTORES DE RIESGO	DEFINICIÓN	EJEMPLOS
De susceptibilidad	Aumenta la susceptibilidad al daño renal	Historia familiar, bajo nivel socioeconómico, bajo peso al nacer, reducción masa renal, ancianos
De iniciación	Causan en forma directa el daño renal	Diabetes, HTA, enfermedades autoinmunes, litiasis renal, tóxicos, obstrucción vía urinaria
De progresión	Causan que el daño renal progrese o avance más rápido	Proteinuria de alto grado, presión arterial no controlada, mal control glicémico, cigarrillo
De etapa terminal	Incrementan la morbi-mortalidad en falla renal avanzada	Baja dosis de diálisis, anemia, hipoalbuminemia, hiperfosfemia, referencia tardía al nefrólogo

Tabla 24. Clasificación de los factores de riesgo en IRC. ⁽⁴³⁾

El motivo de conocer los factores de peligro es en gran medida para ayudar a la planeación efectiva, encaminada a reducir la incidencia en medida de la prevención. A continuación se hace un resumen de los factores predominantes como factores de riesgo.

Edad

La disminución fisiológica en el número de nefronas y la TFG con el avance de la edad es una condición natural. Esto hace al adulto mayor a ser más propenso en

desarrollar la ERC. La incidencia de la nefropatía diabética también aumenta de forma espectacular con la edad. (47)

Raza y origen étnico

Algunos grupos étnicos tienen mayor propensión de progresar de una ERC inicial a una fase terminal de la enfermedad renal a mayor velocidad que otros grupos, entre ellos los hombres afroamericanos de 25 a 44 años tienen 20 veces más probabilidad de desarrollar una nefropatía secundaria a la hipertensión que los de raza blanca.(47).A si mismo los afroamericanos tienen una incidencia muy alta de Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) idiopática, así como glomeruloesclerosis asociada al consumo de drogas por vía intravenosa y al SIDA. También presentan un riesgo cuatro veces mayor que los blancos de desarrollar NT por una diabetes tipo 2.En los nativos americanos la diabetes es la responsable hasta de dos veces más casos de NT (68.2%) que en la población de raza blanca o afroamericana. Los hispanos también tienen una frecuencia mayor de NT diabética, llegando en algunas publicaciones hasta el 60%.(29)

Los factores hereditarios.

Ha sido bien documentado que el tener un familiar con enfermedad renal crónica aumenta el riesgo de enfermedad renal. Polimorfismos de genes específicos (Como cadena pesada de miosina MYH9) se han asociado con mayor incidencia a la fase terminal de la enfermedad renal. (47)

Menor número de nefronas.

La pérdida de nefronas de manera congénita o adquirida después de pasar un umbral, conduce a Hipertensión intraglomerular y a hiperfiltración en la nefronas restantes, causando además la pérdida de más nefronas y una progresión incesante para la enfermedad renal terminal. El bajo número de nefronas al nacimiento debido a la prematuridad, bajo peso al nacer peso, desnutrición

materna etc. Han sido demostradas que predisponen a un individuo a la enfermedad renal crónica. De la misma manera la inicial pérdida de nefronas causada por una lesión renal aguda, nefrotoxinas, infecciones del tracto urinario puede conducir a la progresiva glomeruloesclerosis de nefronas restantes y predispone a la enfermedad renal crónica.(47)

Sexo

El sexo del paciente es otro factor de riesgo para el desarrollo y progresión de algunos tipos de nefropatía. En conjunto, la incidencia de NT es mayor en hombres que en mujeres pero hay algunas causas de NT que son más frecuentes en las mujeres, como la diabetes tipo 2, la nefritis intersticial, entre otras. (29)

Hipertensión

La hipertensión arterial es una manifestación, así como un factor en progresión de la ERC. La hipertensión arterial sistémica se transmite a la presión capilar intraglomerular. (47)

Obesidad

La hiperfiltración glomerular y la hipertensión debido a la obesidad pueden exacerbar la progresión de la enfermedad renal. A mayor índice de masa corporal y relación cintura / cadera se han demostrado estar relacionada con un mayor riesgo relativo de desarrollar una fase terminal de la enfermedad renal. (47)

Nefrotoxinas

El cigarro, alcohol y las drogas recreativas también se han relacionado con progresión de la ERC en cierta medida. El uso habitual de analgésicos drogas y la exposición a metales pesados son conocidos como factores de riesgo a la ERC.(47)

Diabetes mellitus

La tasa de disminución de la TFG es más rápido en estos pacientes que en una ERC no diabética.(47)

3.5. Impacto en la IRC en la morbimortalidad.

Aún las etapas iniciales de ERC están asociadas a mayor morbilidad y mayor uso de recursos económicos. Esto se explica porque la población con ERC inicial muestra prevalencias de comorbilidades comparables a los pacientes en diálisis: enfermedad cardiovascular (40 vs 60% en dializados), enfermedad cerebrovascular (12 vs 8%) y enfermedad vascular periférica (14% para ambos). Las tasas de hospitalización son 3 veces mayores en enfermos con ERC inicial que en la población general. Esta tasa representa aproximadamente un 50% de la cifra de los pacientes en diálisis. Los factores de riesgo de hospitalización son similares (edad, albúmina sérica, hematocrito, etc.) entre los pacientes en etapas iniciales de ERC y la población en diálisis. Estos hechos apuntan a que las comorbilidades y complicaciones observadas en la insuficiencia renal crónica terminal comienzan a manifestarse ya en etapas precoces de la falla renal. Destacan la alta prevalencia en estos pacientes de enfermedad vascular aterosclerótica e ICC. El aumento del riesgo cardiovascular no depende solo de las comorbilidades asociadas, sino que la ERC es en sí misma es una condición de riesgo cardiovascular elevado. Además tanto la VFG reducida (< 60 ml/min) como la proteinuria son factores independientes de riesgo de enfermedad coronaria y su efecto es aditivo. (43).El estudio de factores de riesgo y/o ECV (enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, hipertrofia del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardiaca) debe formar parte de la evaluación inicial de los pacientes con ERC. En general, el riesgo CV aumenta conforme disminuye la TFG. Además de una alta prevalencia de factores de riesgo CV ya establecidos (también

llamados tradicionales), los pacientes con ERC tienen otros factores de riesgo CV asociados a la ERC (también llamados no tradicionales) (figura 24).

<i>Factores de riesgo establecidos</i>	<i>Factores de riesgo asociados a la ERC</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión arterial • Dislipidemia • Tabaquismo • Diabetes mellitus • Obesidad (IMC > 30) • Sedentarismo • Mayor edad 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrecarga de volumen • Anemia • Hipertrofia del ventrículo izquierdo • Intolerancia a la glucosa • Inflamación y estrés oxidativo • Hiperparatiroidismo y calcificación vascular • Hiperhomocisteinemia • Malnutrición • Hipovitaminosis D • Microalbuminuria • TFG < 60 mL/min

Figura 24. Factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con IRC. ⁽⁴²⁾

En pacientes con ERC, el riesgo CV observado suele ser mayor que el predecible con base en los factores de riesgo establecidos, lo que puede explicarse por el efecto adicional de los factores de riesgo asociados a la ERC. Es necesario desarrollar calculadores de riesgo CV específicos para pacientes con ERC, que incluyan tanto los factores de riesgo establecidos como los asociados a la ERC. También nuevos biomarcadores y pruebas diagnósticas que indiquen el grado de enfermedad arteriosclerótica que tienen estos pacientes (p. ej., score coronario de calcio, grosor de la íntima-media, índice tobillo-brazo, velocidad de la onda de pulso carótido-femoral, etc.)(42)

3.6 Tratamiento.

3.6.1 Intervenciones terapéuticas y preventivas

El manejo preventivo de la ERC ya instalada está enfocado en retardar o detener su tasa de progresión y prevenir los eventos cardiovasculares. En la figura 25 se

expresa un esquema general de tratamiento y medidas en la IRC antes de la diálisis o el trasplante. (43) las figuras 26 y 27 también expresan medidas a tomar.

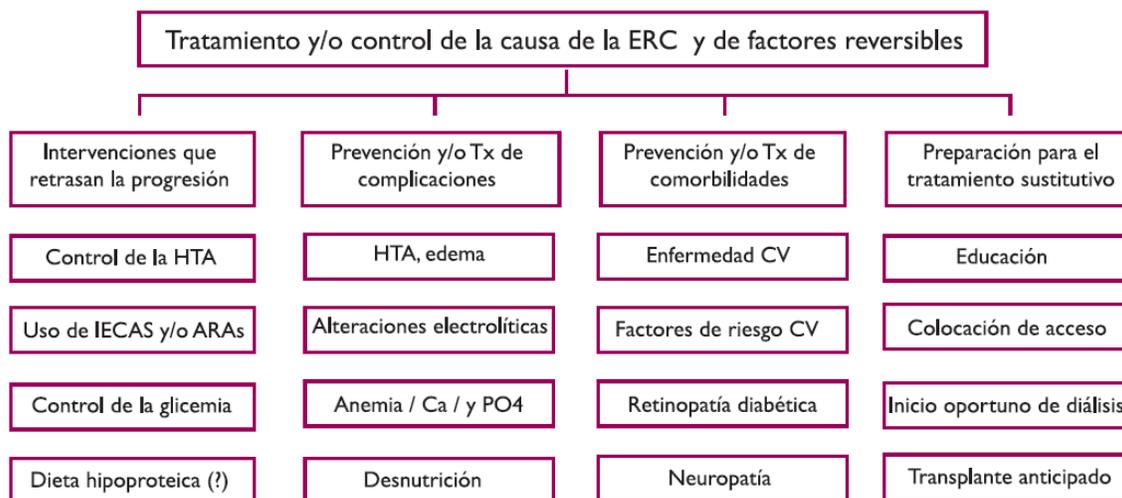


Figura 25. Tratamiento no sustitutivo de la IRC. (42)

Dieta¹	<ul style="list-style-type: none"> • 0.8-1.0 g/kg/d de proteína². • 25-35 kcal/kg/d (50-60% de carbohidratos, 30% de grasas). • Menos de 5.0 g/día de sal (equivalente a < 2.0 g de sodio). • 40-70 mEq/día de potasio y 800 mg/día de fósforo (generalmente a partir de los estadios 3 y 4). • <i>Para diabético, baja en colesterol (< 200 mg/día) e hipocalórica (si está indicado).</i>
Medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos y antihipertensivos (IECAs/ARAs son de elección). • Agentes estimulantes de la eritropoyesis y hierro. • Quelantes de PO₄, calcio y vitamina D activa o ARVD. • Hipolipemiantes (estatinas son de elección). • Bicarbonato de sodio (en algunos casos). • <i>Otros (dosis bajas de aspirina para reducir el riesgo CV, hipoglucemiantes orales/insulina).</i>
Otras intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Ajustar dosis de medicamentos y evaluar interacciones medicamentosas. • Aplicación de ciertas vacunas (influenza, hepatitis B, neumococo). • Recomendaciones de evitar nefrotóxicos y preservar las venas para un futuro acceso vascular para hemodiálisis.

Figura 26. Medidas frecuentes del tratamiento no sustitutivo en la IRC. (42)

RECOMENDACIONES	
Cambio del estilo de vida	Cese del tabaco
	Dieta baja en sodio (2-3 gr/día)
	Restricción proteica de 0.8 gr/kg/día
	Bicarbonato sodio oral, en caso de acidosis
	IMC < 25, circunferencia abdominal < 102 ♂ y < 88 cm ♀
	Ejercicio físico regular, de intensidad moderada (caminata, bicicleta, trote)
Hipertensión arterial	Objetivo: PA < 130/80 mm Hg
	En caso de albuminuria, utilizar de preferencia un IECA o ARB
Diabetes mellitus	Objetivo: HbA1C < 7% y glicemia 70-126 mg/dl
	Metformina no recomendada en estadios 3-5 de ERC
Dislipidemia	Objetivo: LDL cercano a 70 mg/dl
	Estatinas de preferencia, ajustar dosis si se usan Fibratos
Antiagregantes plaquetarios	Aspirina 81 mg al día, en caso de riesgo CV elevado y ausencia de contraindicaciones

Figura 27 .Recomendaciones preventivas en pacientes con IRC.⁽⁴³⁾

3.6.2 Tratamiento del estado urémico

Líquidos y electrolitos.

Debido al descenso que acompaña al procesamiento tubular del filtrado en la pérdida funcional progresiva, se excreta por orina una proporción mayor de la fracción del filtrado, lo que hace que el paciente con nefropatía crónica pueda mantener el balance de líquidos y electrolitos principales, durante el proceso de deterioro de la función renal hasta que la TFG ha descendido hasta un valor crítico < a 5 % de lo normal. Por tanto, no es necesario introducir restricciones dietéticas, que puedan causar malnutrición proteico-energética, en la mayoría de los pacientes con uremia a lo largo de su nefropatía crónica hasta la enfermedad terminal incluida. De igual modo, tampoco es necesaria la restricción de sodio y potasio de la dieta en la mayoría de los pacientes con nefropatía crónica y, de hecho podría ser perjudicial. En la nefropatía avanzada está contraindicada una dieta rica en potasio, diuréticos ahorradores de potasio o una dieta rica en sodio,

por el riesgo de hiperpotasemia, hipertensión y sobrecarga de líquidos, respectivamente.

La acidosis leve presente en la mayoría de los casos de nefropatía crónica avanzada puede tratarse fácilmente con 12 mEq (1g) de bicarbonato sódico tres veces al día.

La nefropatía crónica provoca edema por dos mecanismos distintos: hipoalbuminemia sérica < a 2.5 g/dl secundaria a la pérdida de proteínas en orina y una ingestión de sodio y agua que excede la capacidad de riñón enfermo de eliminar las cargas ingeridas. En general, el desarrollo de edema por esta segunda causa es consecuencia de la nefropatía avanzada y de la reducción importante de la TFG. Con frecuencia, requiere empezar el tratamiento de la NT por que la restricción de sodio y agua con diuréticos del asa es ineficaz. (29)

Calcio y fósforo

Las anomalías del metabolismo mineral son de sobra conocidas, la concentración de calcio disminuya y la PTH y fósforo aumentan a medida que disminuyen la función renal. En muchos estudios observacionales se ha demostrado la asociación significativa e independiente entre la elevación de fósforo sérico y la mortalidad cardiovascular por cualquier causa en pacientes con nefropatía crónica, también en pacientes con nefropatía crónica que no necesitan diálisis. En estudios se ha relacionado el fósforo sérico significativamente a la mortalidad. Se desconoce el mecanismo por el cual el fósforo sérico contribuye a la enfermedad cardiovascular pero puede estar relacionado con el desarrollo de calcificaciones vasculares, ya que el fósforo sérico se asocia a la presencia y extensión de calcificaciones en arterias coronarias y aorta en pacientes dializados. La elevación del fósforo sérico también puede contribuir a la enfermedad cardiovascular al aumentar la PTH. El

aumento de esta hormona está asociado a HVI y a una mortalidad inherente. Por tanto, el fósforo es un factor predictivo importante de enfermedad cardiovascular. El tratamiento con éxito de la hiperfosfatemia comprende varias medidas, como una dieta pobre en fósforo, diálisis adecuada y tratamiento quelante del fósforo. Las restricciones deben comenzar cuando la TFG es < a 60 a 70 ml/min, pero es difícil encontrar el equilibrio entre la restricción de fosfato de la dieta y la necesidad de una ingestión adecuada de proteínas. Una albumina sérica baja es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad. La diálisis no consigue un control adecuado del fósforo porque es difícil eliminar una cantidad significativa del fósforo corporal total que esté en el compartimiento intracelular. Por tanto, casi todos los pacientes dializados reciben quelantes de fosfato con las comidas para reducir la cantidad de fósforo en la dieta y prevenir la hiperfosfatemia. Estos fármacos son preparados con aluminio, calcio otros metales o no metales, cada cual con sus propias limitaciones. Aunque son muy eficaces, los quelantes con aluminio provocan efectos secundarios como la enfermedad ósea por aluminio (osteomalacia), demencia, miopatía y anemia, lo que ha llevado al uso alternativo de sales de calcio, de los que el carbonato cálcico y el acetato cálcico son los más eficaces. El citrato cálcico debe evitarse, ya que aumenta la absorción intestinal de aluminio. En la actualidad, el carbonato de calcio y el acetato de calcio son los quelantes de fosfato más utilizados. Para mejorar su efectividad y disminuir la posibilidad de hipercalcemia, estos fármacos (1 a 2 g) deben administrarse en las comidas, aunque los quelantes hechos a base de calcio también pueden provocar un exceso de calcio corporal total si su absorción intestinal es importante. El interés de desarrollar nuevos quelantes sin calcio ni aluminio ha llevado a propuestas como el carbonato de magnesio con el cuidado de evitar hipermagnesemia, así como el sevelamer un quelante no metálico. (29)

Referente al calcio se entra en polémica, primero se indicaba que para la prevención y el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario es necesario

corregir el balance negativo de calcio mediante uno de estos tres procedimientos: con suplementos de calcio en la dieta para favorecer su absorción pasiva, con la administración de vitamina D para corregir la mala absorción o en el enfermo dializado mediante la transferencia de calcio durante la diálisis. Este abordaje recomienda comenzar el tratamiento en las fases iniciales de la IRC con la administración de sales alcalinas de calcio que aportan dicho elemento y previenen la retención de fósforo por su efecto quelante sobre el mismo. La dosis oral de calcio necesaria para equilibrar el balance aumenta conforme progresa la insuficiencia renal y depende de la adopción o no de las otras dos medidas (el uso de los análogos de la vitamina D y la concentración de calcio si el enfermo ya está siendo tratado con diálisis). Este abordaje fue perdiendo relevancia coincidiendo con la atención prestada a la aparición y progresión de las calcificaciones vasculares. En las revisiones actuales sobre la patogenia de las alteraciones del metabolismo mineral en la IRC no se incluye la mala absorción de calcio entre los factores que propician la aparición del hiperparatiroidismo secundario. Incluso hay autores que consideran que en la IRC el balance de calcio no solamente no es negativo, sino que tiende a ser positivo porque la disminución de la excreción urinaria de calcio compensa la reducción de su absorción intestinal. De acuerdo con este planteamiento, la ingesta de calcio debe ser controlada, puesto que su retención podría contribuir a la aparición de calcificaciones vasculares. Un tratamiento que se sigue es un aporte oral medio de calcio de 3,5 g/día. Si con la pauta previa no conseguimos un control adecuado de las concentraciones séricas de fósforo o PTH, asociamos, respectivamente, otro quelante de fósforo o un calciomimético. Los análogos de la vitamina D quedan reservados al tercer escalón terapéutico tras el calciomimético en caso de hipocalcemia no controlable con suplementos orales de calcio o persistencia de hiperparatiroidismo con concentraciones de calcio y fósforo en rango normal. (48)

Tratamiento de los niveles anormales de PTH

Opciones terapéuticas

El término vitamina D representa tanto a la vitamina D2 (ergocalciferol) como a la vitamina D3 (colecalfiferol). El ergocalciferol es sintetizado en las plantas a partir del ergosterol, y junto con el colecalfiferol del aceite de pescado, es una fuente dietética de vitamina D para los humanos. Sin embargo, el 90% de los requerimientos de vitamina D del ser humano provienen de la conversión de 7-dehidrocolesterol a colecalfiferol, mediante una reacción catalizada por la luz solar en la piel. Tanto la vitamina D2 como la D3 son hidroxiladas a nivel hepático para convertirse en un precursor, y posteriormente en el riñón para transformarse en 1,25(OH)₂D o calcitriol, la forma más activa de la vitamina D.

Las formas terapéuticas de esteroides de la vitamina D disponibles para su uso en pacientes con ERC en nuestra región incluyen más comúnmente el ergocalciferol, el colecalfiferol y el calcitriol. También se cuenta con análogos de la vitamina D activa, derivados sintéticos de vitamina D2 (paricalcitol y doxercalfiferol) y de vitamina D3 (alfacalcidol). El paricalcitol está asociado a una menor frecuencia de hipercalcemia e hiperfosfatemia debido a una activación selectiva de los receptores de la vitamina D; también con otros efectos pleiotrópicos, como reducción de las calcificaciones vasculares pero faltan más estudios.

La vitamina D, análogos y activadores selectivos de los receptores de la vitamina D han sido los más empleados en estos pacientes. Los calcimiméticos (cinacalcet es el único disponible actualmente en algunos países) son moduladores alostéricos del receptor del calcio en las paratiroides, que al aumentar la sensibilidad del receptor al calcio extracelular producen una disminución de la síntesis y liberación

de PTH. También faltan estudios que brinden mayor información y esclarezcan sus complicaciones.

El hiperparatiroidismo que acompaña a la ERC representa una respuesta adaptativa a las alteraciones del metabolismo mineral asociadas a la disminución del filtrado glomerular. Dicha respuesta permite mantener temporalmente un estado de homeostasis. Sin embargo, cuando la respuesta de las paratiroides es excesiva o inapropiada tiene consecuencias clínicas adversas. Actualmente no está claro cómo diferenciar de manera precisa una elevación compensadora en los niveles de PTH de una respuesta excesiva, y no existen ensayos clínicos que evalúen las ventajas y riesgos de suprimir una elevación moderada de los niveles de esta hormona en los pacientes con ERC moderada a grave que aún no inician diálisis. Por lo tanto, no existen datos que permitan establecer un nivel óptimo de PTH en estos pacientes. Las guías KDOQI y otras, sin embargo, recomiendan mantener el nivel de PTHi entre 35 y 70 pg/mL en pacientes con estadio 3 de ERC y entre 70 y 100 pg/mL en pacientes con estadios 4-5 de ERC.

Aunque la evidencia es escasa, con base en la fisiopatología es razonable sugerir la búsqueda y corrección de los factores modificables que puedan estar contribuyendo al hiperparatiroidismo secundario (hipocalcemia, hiperfosfatemia y deficiencia de vitamina D) en aquellos pacientes con niveles de PTH por encima del límite superior de lo normal para el ensayo empleado. Algunos estudios en pacientes con estadios 3-5 de ERC sugieren que la suplementación de colecalciferol y calcio puede reducir el nivel de PTH. En los pacientes con estadios 3-5 de ERC con hiperparatiroidismo, el calcitriol y los análogos de la vitamina D han demostrado ser útiles para disminuir los niveles de PTH y mejorar la histología ósea en comparación con placebos. Por lo tanto, se sugiere su empleo en aquellos sujetos que persisten con niveles por encima del límite superior de lo normal. Tanto el calcitriol como los análogos de la vitamina D pueden incrementar el calcio

y el fósforo séricos en pacientes con ERC, por lo que es pertinente suspender su uso en caso de hipercalcemia o de hiperfosfatemia que no responda a quelantes de fósforo. En estudios experimentales en los que se ha comparado el uso de calcitriol y diferentes análogos sintéticos de la vitamina D, se han encontrado diferencias en el grado de supresión de la PTH, el impacto en la histología ósea y la incidencia de hipercalcemia e hiperfosfatemia y calcificación vascular. Sin embargo, los estudios clínicos no han encontrado diferencias sólidas y consistentes que permitan favorecer el uso de uno sobre los otros. (42)

Anemia

Hablaremos de ello mas adelante.

Diátesis hemorrágica

La diátesis hemorrágica presente en la uremia no necesita tratamiento si el paciente no requiere cirugía o sufre un accidente. La corrección de la anemia con transfusión de concentrado de eritrocitos o EPO mejora la hemostasia. La utilización de otros fármacos es empleada. (29)

La HTA para el no diabético

El tratamiento de (HTA) es lo más importante para lograr reducir la progresión de la ERC y reducir los eventos CV. Los objetivos de presión arterial en ERC son menores a la población general, del orden de 125-135/75-85 mm Hg. Algunos estudios han sugerido que niveles menores serían aún más beneficiosos en retardar la progresión del daño renal: una PA media de 92 mm Hg (PA <125/75 mm Hg). Este objetivo ha sido demostrado especialmente en algunos subgrupos, como los pacientes con proteinuria >1 gramo/día o con seguimiento prolongado. Otros estudios en cambio no han demostrado beneficio con objetivos de PA más

estrictos (PA < 130/80 mm Hg). Los fármacos mejor estudiados en retardar la progresión de la ERC son los inhibidores de la enzima de conversión (IECA). Los riesgos clínicos de esta terapia son la falla renal aguda sobre agregada y la hiperkalemia. En pacientes con ERC en etapas iniciales e HTA y sin proteinuria, no hay evidencia que favorezca a los IECA sobre otros antihipertensivos en reducir la progresión del daño renal. Sin embargo hay estudios que apuntan a una reducción de los eventos CV con el uso de IECA en pacientes con falla renal leve, aunque no está claro si este efecto es independiente del control de la presión arterial. Los efectos de los bloqueadores del receptor de angiotensina 2 (ARB) sobre la progresión de ERC han sido menos estudiados que los de los IECA. Son una alternativa en aquellos pacientes que no toleran los IECA por tos o angioedema. No existen estudios que sugieran un rol de los IECA o ARB en la prevención primaria de ERC en pacientes no diabéticos. En un estudio reciente, el uso del ARB telmisartán no previno la aparición de ERC en pacientes cardiovasculares, no diabéticos, con función renal normal y sin proteinuria. La combinación de IECA y ARB ofrece efectos sinérgicos en reducir la proteinuria, lo que teóricamente sugiere una mejor renoprotección. Sin embargo otros estudios indican que (IECA + ARB) se asoció a: mayor riesgo de requerir diálisis (por falla renal aguda y crónica) y doblar la creatinina sérica o muerte en pacientes con función renal conservada y baja tasa de proteinuria. En pacientes de bajo riesgo de progresión, la terapia combinada ofrecería riesgos potenciales mayores que los beneficios esperados. Estas conclusiones no se aplican necesariamente a pacientes con una enfermedad progresiva.

Estudios recientes apuntan al efecto antiproteinurico sinérgico de la espironolactona al combinarla con IECA o ARB. Se ha observado una mayor reducción en la proteinuria al adicionar espironolactona a un IECA que al adicionar un ARB. Es importante señalar el riesgo de hiperkalemia que acompaña a la combinación de estos fármacos.

Los pacientes con ERC requieren en general varios tipos de antihipertensivos distintos para lograr un buen control de su HTA, especialmente con los objetivos ya señalados de PA. Los diuréticos de asa o tiazidicos logran mejorar el componente de expansión de volumen de la HTA y además evitan el desarrollo de hiperkalemia al caer la VFG. A su vez los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos, adicionan un efecto potente sobre la HTA sistólica y pueden reducir la proteinuria aún más. (43)

Tratamiento en la ERC diabética

El tratamiento de la HTA en diabetes se asocia a una reducción en el riesgo de: muerte, accidente vascular encefálico y complicaciones microvasculares como la retinopatía. Los objetivos de PA serían similares a los pacientes con ERC no diabética.

Los estudios sugieren que los IECA y los ARB logran retardar el paso a macroalbuminuria en pacientes con microalbuminuria. En pacientes con DM-2 e hipertensión arterial, con función renal y albuminuria normales, los IECA logran retardar la aparición de la microalbuminuria. No hay datos suficientes para recomendar esta terapia preventiva a sujetos normotensos, si requieren de una monitorización estrecha. La terapia combinada (IECA + ARB) logra reducir la proteinuria significativamente en pacientes con nefropatía diabética. Sin embargo aún se desconocen las consecuencias clínicas a largo plazo sobre el pronóstico renal. Un nuevo factor a considerar puede ser el efecto potenciador sobre la reducción de la proteinuria del aliskiren, un inhibidor directo de la renina, sobre el cual hay estudios en curso. El mal control glicémico se ha asociado a mayor riesgo de nefropatía diabética y progresión rápida de la ERC. Los estudios dónde se han buscado metas de hemoglobina glicosilada menor de 6%, han demostrado menor

incidencia de nuevos casos de micro o macroalbuminuria en diabéticos tipo 1 y 2. Los beneficios de un control estricto de la glicemia deben balancearse contra los riesgos de hipoglicemia, evento que es más frecuente en pacientes con una VFG reducida. Intervenciones que reducen el riesgo cardiovascular son importantes. Los estudios clínicos en pacientes con ERC son escasos, por esto debemos extrapolar los datos de trabajos en población general o de subgrupos con ERC. Las estatinas no han demostrado beneficios claros en los pacientes sometidos a hemodiálisis. La aspirina (ASA) es prescrita con frecuencia en pacientes con riesgo de ERC (HTA o DM) se administra sopesando el riesgo de hemorragia, por su rol en la prevención cardiovascular secundaria. (43)

Otros aspectos del cuidado médico preventivo

La intolerancia leve a la glucosa, hipertrigliceridemia y elevación leve del ácido úrico no requieren tratamiento. No obstante, es recomendable evitar antiácidos y laxantes con magnesio por la ausencia de excreción renal de grandes cargas de este metal. De igual modo, como ya hemos comentado, se deben evitar los suplementos de potasio incluso cuando se administran diuréticos, y también los diuréticos ahorradores de potasio y los sustitutos de la sal, salvo si hay hipopotasemia.(7).No debe olvidarse impedir la exposición del paciente a nefrotóxicos, ajustar la dosis de los distintos fármacos según la VFGe o según niveles plasmáticos si están disponibles. Es importante destacar el cese del tabaco, debido al riesgo demostrado de progresión de ERC y mayor mortalidad en esta población. La obesidad se asocia al desarrollo de ERC, progresión del daño renal y mortalidad relacionada a ERC. Es recomendable realizar ejercicio físico dinámico, de tipo moderado, por 30 a 60 minutos, 5 veces por semana. (43)

3.6.3 Preparación e inicio del tratamiento de la nefropatía terminal

La nefropatía crónica evoluciona con una velocidad variable por las diferencias en la evolución clínica de las enfermedades subyacentes y la disponibilidad de las diferentes intervenciones terapéuticas. Se han propuesto varios factores como posibles indicadores previos al desarrollo de los síntomas de uremia. Es importante decir que la creatinina plasmática refleja no solo la función renal, sino también la masa muscular. Por tanto, el paciente con descenso de la masa muscular por malnutrición tienen una creatinina plasmática menor de lo habitual, y necesita diálisis. Es difícil asignar un valor de BUN, creatinina sérica o TFG que indique la necesidad de indicar la diálisis. Depende del sistema de salud o guías empleadas. Los pacientes diabéticos y los que tienen otras enfermedades se benefician de un comienzo más precoz de la diálisis, cuando el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 10 y 15 ml/min.(5) (La uremia sintomática normalmente se desarrolla cuando la creatinina sérica alcanza los 8 a 10 mg/dl y el BUN es > 100 mg/dl). Clásicamente, las primeras manifestaciones son los síntomas gastrointestinales de náuseas, anorexia y posiblemente, vómitos, pero otros síntomas y signos de la uremia avanzada, como el picor, la malnutrición, la sobrecarga de volumen, la hiperpotasemia prolongada y el deterioro de la función cognitiva son otras indicaciones para tener en cuenta el tratamiento de la NT. La serositis (pericarditis y pleuritis) no responde a las medidas conservadoras pero normalmente se resuelve tras iniciar la diálisis o el trasplante. Además, la neuropatía motora urémica es una afección progresiva y debilitante en el estado urémico cuya progresión puede prevenirse con la diálisis adecuada o el trasplante.

Los datos del Renal Data System de EUA demuestran que la mayoría de los pacientes que comienzan el tratamiento sustitutivo renal, con diálisis o con trasplante, y previamente tienen complicaciones avanzadas de la uremia como malnutrición, anemia intensa, hipertrofia ventricular izquierda o insuficiencia

cardiaca congestiva, son inconvenientes que tiene retrasar el tratamiento sustitutivo renal por NT y brindar una asistencia posiblemente inadecuada en el periodo pre NT. Los procesos que contribuyen a la enfermedad cardiovascular comienzan pronto con la nefropatía y algunos factores como la hipertensión, la dislipidemia, la anemia y el hiperparatiroidismo responden a intervenciones precoces.

Por tanto, los pacientes con nefropatía crónica deben ser derivados al nefrólogo al inicio de su enfermedad y es importante aconsejarles que se preparen para el mejor tratamiento sustitutivo renal posible y apliquen medidas de prevención de la morbilidad y mortalidad asociadas a la nefropatía crónica. Se recomienda un uso más precoz de la diálisis, antes que aparezcan síntomas y signos claros de la uremia. (29)

Las tres modalidades terapéuticas para el tratamiento sustitutivo de la IRC son la hemodiálisis, la diálisis peritoneal y el trasplante renal. La elección de la modalidad terapéutica debe individualizarse para cada paciente. (17)

3.6.4 Diálisis

La diálisis es un tipo de terapia renal conjuntiva usada para proporcionar un reemplazo artificial para la función perdida del riñón, es un proceso de soporte vital. La diálisis puede ser usada para pacientes muy enfermos que han perdido repentinamente su función renal (falla renal aguda) o para pacientes absolutamente estables que han perdido permanentemente su función renal (enfermedad renal en estado terminal). Cuando son sanos, los riñones extraen los productos de desecho de la sangre y también quitan exceso de líquido en forma de orina. Los tratamientos de diálisis tienen que duplicar ambas funciones,

eliminación de desechos (con diálisis) y eliminación de líquido (ultrafiltración).
(49)

3.6.5 Diálisis peritoneal

La diálisis peritoneal (DP) ha sido propuesta como la modalidad de elección en el momento de iniciar la TRR siempre y cuando el trasplante renal precoz no sea factible. Prácticamente no existen contraindicaciones para la DP, excepto el no poseer de una membrana peritoneal sana y útil para realizarla, además de negativas para el tratamiento por parte del paciente.

Implicaciones del peritoneo como membrana de diálisis.

La DP está integrada de cuatro compartimientos: la sangre capilar, la membrana peritoneal, los vasos linfáticos y el líquido de diálisis. (17)

La membrana peritoneal es una membrana serosa cuya área es similar a la superficie corporal, y también es similar a la superficie que tienen los filtros de hemodiálisis, con la diferencia de que la membrana peritoneal tiene irrigación propia. Por otra parte, a diferencia de lo que ocurre en hemodiálisis, hay un drenaje linfático continuo, que roba fluido de manera constante.

El modelo de tres poros, que explica el transporte peritoneal, se basa en la que probablemente es la diferencia más importante entre la membrana peritoneal y la membrana de hemodiálisis: que la primera es heteroporosa, mientras que la dimensión de los poros de la membrana de hemodiálisis es uniforme. En la membrana peritoneal hay tres tipos de poros: grandes (100-200 Å), son escasos y transportan macromoléculas, probablemente albúmina y proteínas; pequeños (40-60 Å), que son numerosos y transportan solutos pequeños, como creatinina, urea,

potasio y agua; y poros ultrapequeños (4-6 Å), que no tienen estructura visible, son acuaporinas que transportan el mayor volumen que se retira en diálisis peritoneal y sólo transportan agua.

En la hemodiálisis, la distancia entre el flujo sanguíneo y el flujo dializado es relativamente constante y depende principalmente del espesor de la membrana; en cambio, en la membrana peritoneal los capilares se ubican a distintas distancias de la superficie mesotelial y la participación de cada uno de ellos es diferente. La vascularización peritoneal es más importante que la superficie anatómica: sin ella no podría haber transporte; para que una membrana peritoneal trabaje en forma eficaz son indispensables tanto la superficie como la vascularización, lo que da origen al concepto de superficie peritoneal efectiva, que corresponde a la superficie que está vascularizada y que participa en los intercambios de soluto.

El flujo sanguíneo peritoneal es relativamente bajo, si se compara con los flujos que se utilizan en hemodiálisis, pero permite obtener un aclaramiento de urea de 20 a 30 ml/min. Hay evidencias de que la inflamación y algunas drogas aumentan el aclaramiento, por aumento de la superficie peritoneal efectiva. (50)

Transporte peritoneal

El transporte peritoneal se produce a través de tres procesos distintos: difusión, ultrafiltración y reabsorción. Los determinantes de la difusión son el gradiente de concentración entre plasma y líquido de diálisis y el coeficiente de transferencia, que se relaciona con la superficie peritoneal efectiva y con las características difusivas de la membrana para ese soluto.

La ultrafiltración, depende de varios factores: gradiente osmótico de glucosa; perfil de desaparición de la glucosa; superficie peritoneal útil; juego de presiones hidrostáticas y oncóticas (presión osmótica de las proteínas) capilares versus peritoneales, y las características propias de la membrana.

La reabsorción peritoneal de fluidos, fenómeno que no ocurre en la hemodiálisis, es muy típico de la DP y suele ser bastante alta: se estima entre 60 y 120 ml/hora. No se sabe aún cómo se puede modificar la reabsorción. En la práctica no hay manera de cambiar el flujo linfático que es el causante de esta característica. (17)

El catéter peritoneal.

Es pieza clave y brinda acceso al peritoneo, es un pequeño tubo de silicón que se introduce en la cavidad peritoneal por medio de una cirugía, el lugar por donde sale el catéter se llama orificio de salida, el buen funcionamiento depende en gran manera del método de colocación y de ciertos detalles como: tipos de catéter, método de implantación, la cicatrización y curación del orificio, la reacción tisular después de la colocación del catéter, así como los cuidados crónicos y controles del orificio de salida. No se debe de olvidar que es un cuerpo extraño que rompe la integridad orgánica y siempre puede facilitar la infección. (17)

Soluciones para la diálisis peritoneal

Estas soluciones contienen un compuesto osmótico para asegurar la ultrafiltración e iones en una concentración diseñada para hacer balance negativo o positivo de ese soluto. El compuesto osmótico por excelencia es la glucosa, ya que es el único compuesto osmótico que puede repetirse en 24 horas, aunque se sabe que facilitan la obesidad, la hiperlipidemia y empeoran el control de la glucemia en

diabéticos. A mayor concentración de glucosa, mas ultrafiltración, pero también mas efectos adversos. (17)En el futuro, también habrá avances en el desarrollo de mejores líquidos para diálisis peritoneal.(52)

Como funciona.

El peritoneo, actúa como un filtro permeable. Las sustancias provenientes de la sangre pueden filtrarse fácilmente a través del peritoneo al interior de la cavidad abdominal si las condiciones son favorables. A continuación se propaga la solución para diálisis peritoneal, este líquido se infunde a través del catéter que penetra a través de la pared abdominal hasta el espacio peritoneal. Dicho líquido debe permanecer en el abdomen durante un tiempo suficiente para permitir que las materias de desecho provenientes del flujo sanguíneo pasen lentamente hacia él mediante ciertos mecanismos. Se puede resumir que el transporte es difusivo para sustancias y osmótico para líquidos, así permite pasar agua y distintos solutos desde los capilares sanguíneos peritoneales al líquido dializado. Luego se saca el líquido, se desecha y se reemplaza con otro nuevo. Si se desea eliminar más volumen de agua del paciente, se añade glucosa a la solución de diálisis, y esta diferencia de osmolaridad entre el plasma y el líquido producirá ultrafiltrado. (53)

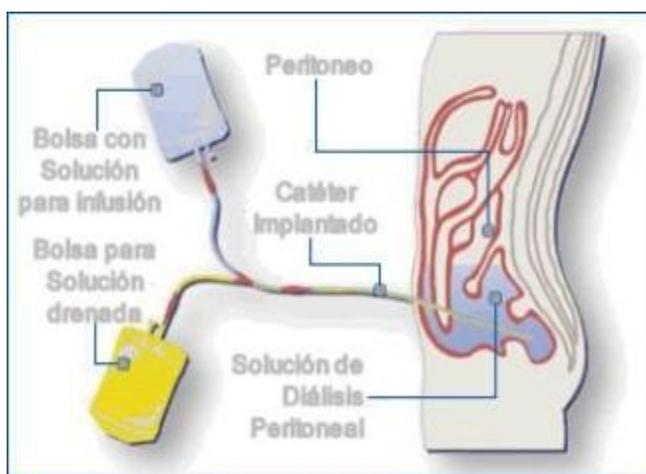


Figura 28. Imagen de diálisis peritoneal. (53)

La DP tienen como ventajas sobre la HD el mantenimiento de la función renal residual (FRR) durante más tiempo, mayor estabilidad hemodinámica, menor número de arritmias, dieta más libre, menor grado de anemia, menor riesgo de transmisión de virus parenterales, un aporte calórico continuo, además no precisa de un acceso vascular y posibilita realizar un tratamiento domiciliario con mayor independencia y menor coste. Las desventajas de la DP frente a la HD son riesgo de peritonitis, malnutrición por pérdidas proteicas, empeoramiento de vasculopatía periférica, aumento de presión intra abdominal y limitaciones en el incremento de la dosis de diálisis. La alteración funcional más frecuente es el fallo del transporte del agua o de ultrafiltración, que constituye junto con la peritonitis, la causa más frecuente de abandono de la técnica. (17)

Tipos de diálisis peritoneal.

Existen dos modalidades básicas la DP continua ambulatoria (DPCA), que se realiza de forma manual y la DP automática (DPA), que requiere una cicladora para su realización. La DPA se diferencia de la DPCA en la utilización de tiempos de permanencia más cortos y mayor número de intercambios y menor riesgo de peritonitis. El empleo del tipo de diálisis está indicado dependiendo de: preferencias del paciente, tamaño corporal, existencia de función renal residual, y condiciones de la pared abdominal principalmente. (17)

Diálisis Peritoneal Intermitente o Aguda (DPI o DPA)

Es realizada por una unidad de cuidados intensivos generalmente, la duración óptima de este tratamiento es de 48-72 horas, ya que se debe usar en procesos agudos que esperamos solucionar con esta técnica. También se les realiza a los pacientes que no tienen las condiciones adecuadas para realizarse la DPCA. (53)

Diálisis peritoneal continúa ambulatoria (DPCA).

El paciente lleva en su cavidad peritoneal líquido de diálisis durante las 24 horas del día y lo recambia de forma manual 3-5 veces. Es sencilla en su aprendizaje y no requiere uso de aparatos, lo que permite flexibilidad en su realización. No produce interferencias en ciclo de sueño-vigilia y su coste es menor. Sus desventajas son la manipulación frecuente del circuito, la limitación en el número de intercambios prescritos para conseguir una diálisis adecuada y el aumento de la presión intraperitoneal durante el día. (17)

Diálisis peritoneal automática (DPA)

La DPA es una terapia que permite a la paciente completa libertad durante el día, ya que la diálisis se realiza por la noche mientras duerme, mediante el uso de una máquina cicladora. La máquina controla el tiempo de los cambios, drena la solución utilizada e infunde solución nueva al peritoneo. Asimismo, la máquina está diseñada para medir cuidadosamente la cantidad de fluido que entra y sale del peritoneo. Las máquinas para DPA son seguras y simples de manejar. (55)

Los diabéticos.

La población diabética que inicia DP se caracteriza por presentar diversas enfermedades coexistentes, con tasas de mortalidad y estándares de rehabilitación y calidad de vida claramente peores que las observadas en los no diabéticos. Es motivo de controversia si los diabéticos presentan o no valores medios superiores de transporte peritoneal de solutos y tasas más elevadas de peritonitis que los no diabéticos. Tampoco hay unanimidad sobre la vía más adecuada de administrar insulina en estos pacientes. Por otra parte, el uso de estrategias de prescripción

de DP ahorradoras de glucosa parece especialmente adecuado en estos pacientes, para evitar sus consecuencias sistémicas.(17)

Las complicaciones.

Con el tiempo, el transporte peritoneal se altera en los pacientes con DP debido a diversos factores. Los episodios repetidos de peritonitis y especialmente la exposición crónica a líquido de diálisis con contenido de glucosa deterioran la membrana peritoneal. Ocurre un aumento neto de la vascularidad peritoneal resulta en un incremento del transporte de solutos, pero con disminución de la capacidad de ultrafiltración hasta que se vuelve insuficiente en los casos más severos. Estos cambios no ocurren de igual manera en todos los pacientes. (54)

Complicaciones infecciosas del catéter peritoneal.

El orificio externo se clasifica como perfecto, bueno, alterado, con infección aguda o crónica, en función de la presencia de eritema, inflamación, dolor, supuración, costra, epitelización o granulación. El orificio alterado se trata localmente, pero requiere tratamiento antibiótico sistémico prolongado si hay infección aguda o crónica. Hasta es necesario retirar el catéter por riesgo de peritonitis. (17) Las complicaciones no infecciosas del catéter más frecuentes son las hernias inguinales, umbilicales o de pared, que sugieren cirugía y reposo peritoneal tres o cuatro semanas.

Complicaciones de la pared abdominal y órganos vecinos.

La hipertensión abdominal contribuye a una mayor incidencia de complicaciones mecánicas especialmente, hernias, reflujo gastroesofágico e hidrotórax. El hemoperitoneo es también frecuente en la DP. (17)

Peritonitis.

La peritonitis (inflamación de la membrana peritoneal) es la complicación más frecuente de la DP. Su importancia deriva de su alta morbilidad y del efecto negativo que provocan en el peritoneo como membrana de diálisis, además el coste económico que ocasionan.

Se pueden dividir en:		
Infecciosas		No infecciosas , 1 %
-Bacterianas 90%		-Eosinofílicas
-Víricas < 1%		-Químicas
-Fúngicas 4-8%		
-Parasitarias < 1%		
Factores de riesgo:		
-Infección de orificio de salida		-Sistemas de conexión sin doble bolsa
-Tipo de técnica		-Portador nasal de <i>Staphylococcus aureus</i>
-Mal entrenamiento de la técnica		-Síndrome depresivo
Vías de entrada:		
Vía exógena	Intraluminal: la más frecuente por mala asepsia	Pericatéter: Por infecciones relacionadas a orificio de salida del catéter peritoneal o por escapes subcutáneos del líquido peritoneal
Vía endógena	Transmural: A través de la pared intestinal, alteraciones del ritmo intestinal (diarreas estreñimiento etc.)	Hematógena

Tabla 25. Causas, factores de riesgo y vías de entrada para la peritonitis. (17)

El diagnóstico de las peritonitis se define como la presencia de efluente peritoneal turbio de más de 100 leucocitos/microlitro, con más de 50 % de polimorfonucleares neutrófilos. Ante sospecha se debe hacer un recuento celular de efluente peritoneal, tinción de gram y cultivo del efluente peritoneal .Siempre debe evaluarse la presencia o no de infección del orificio y túnel del catéter peritoneal, también es útil las exploraciones radiológicas. (17)

Riesgo cardiovascular.

La mortalidad cardiovascular es 5 a 25 veces mayor según el grupo de edad en pacientes en DP que en la población general y no ha mejorado significativamente. La función renal residual que se posea permite un mejor desenlace y pronóstico para complicaciones cardiovasculares, al perderse progresivamente, el riesgo aumenta. (17)

Otras complicaciones como la osteodistrofia y amiloidosis son menos frecuentes.

Anemia.

Es menos frecuente y grave que en HD debido al mantenimiento de la función residual y mejor aclaramiento de toxinas inhibidoras de la eritropoyesis.(17)

3.6.6 Hemodiálisis

La hemodiálisis es la técnica depurativa más ampliamente utilizada y está indicada en casi todos los pacientes con IRC que precisan terapia sustitutiva. Las principales contraindicaciones para la realización de hemodiálisis son la inexistencia de un acceso vascular o patología cardíaca importante que ocasione intolerancia a la circulación extracorpórea. Consiste en el intercambio de agua y solutos entre dos soluciones separadas por una membrana semipermeable, estos dos compartimientos son la sangre y el líquido de diálisis. La membrana permite el paso de agua y moléculas de pequeño y mediano peso molecular impidiendo el paso de solutos de mayor tamaño como las proteínas y las células sanguíneas. Durante la diálisis, la sangre del paciente entra en contacto con la membrana, cuya superficie está impregnada de líquido de diálisis. La composición del líquido de diálisis permite la depuración de sustancias acumuladas en la sangre, a la vez

que aporta al paciente otros elementos como calcio y el bicarbonato. El transporte de agua y solutos a través de membrana se lleva a cabo por dos mecanismos difusión y convección. (17)

Componentes.

Por un lado por parte del paciente, tenemos el acceso vascular; mientras que el dializador o membrana de diálisis, el circuito extracorpóreo de sangre y el circuito del líquido de diálisis son los principales elementos dependientes del proceso. Todos los elementos se controlan por el monitor de diálisis, donde se encuentran los sistemas de bombeo, calentamiento, generación del líquido de diálisis, monitorización, alarmas y otros sistemas que controlan con estrictas medidas de seguridad las características de cada sesión de diálisis, incluyendo el tiempo y la ultrafiltración final.(17)

El acceso vascular incluye varios tipos:1) La fístula (también denominada fístula arteriovenosa o fístula AV), que se crea uniendo una arteria y una vena debajo de la piel generalmente del brazo. La fístula AV típicamente toma unos 3 o 4 meses en estar en condiciones de usarse en la hemodiálisis. La fístula puede usarse durante muchos años. 2) El injerto (también denominado injerto AV), que se crea uniendo una arteria y una vena del brazo con un tubo plástico. Los injertos AV generalmente no son tan duraderos como las fístulas, pero un injerto bien cuidado puede durar varios años. 3) El catéter, que se introduce en una vena del cuello o debajo de la clavícula para uso transitorio, hasta que la fístula AV o el injerto AV estén en condiciones de usarse. (57) Generalmente debe de realizarse con uno o dos meses de de antelación para permitir un adecuado desarrollo venoso. En los pacientes diabéticos y edad avanzada debe prolongarse 3-4 meses. Igualmente se solicita serologías de hepatitis B, C y VIH para extremar las medidas de aislamiento oportunas.

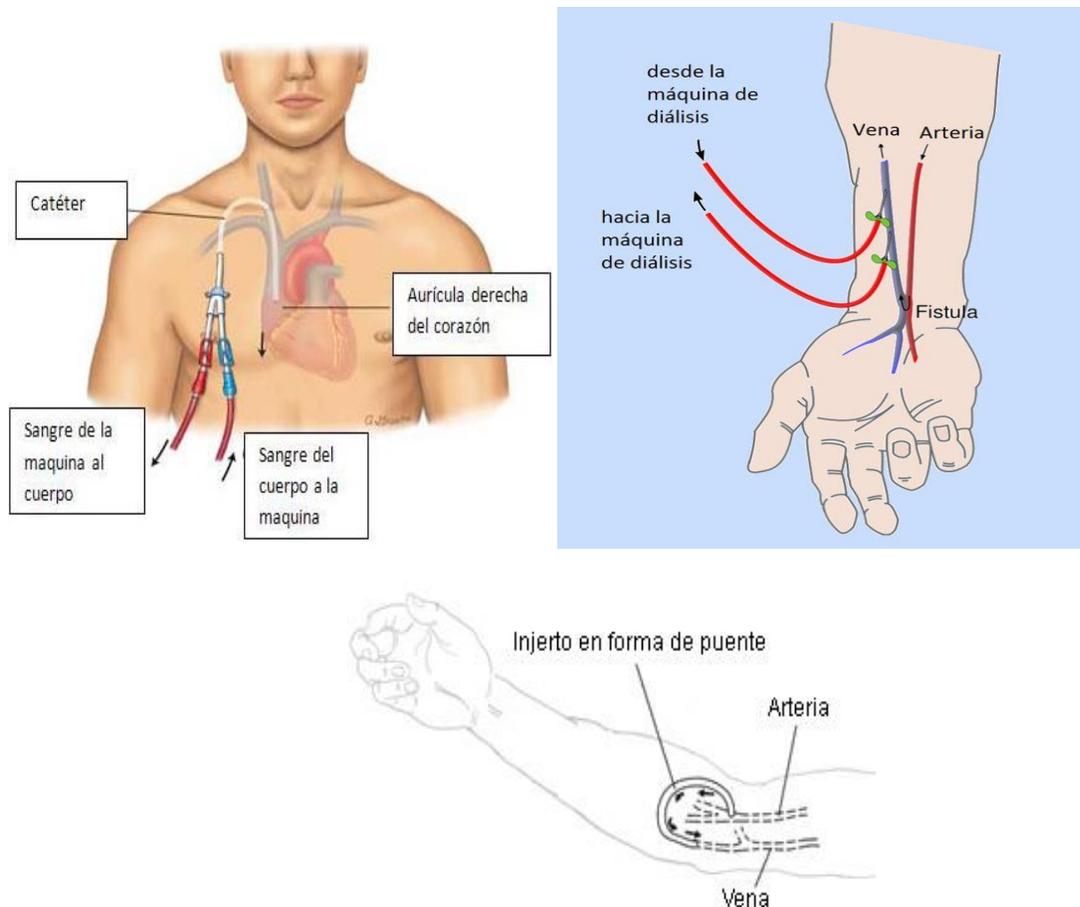


Figura 29. Accesos vasculares para HD.

El dializador se compone de una membrana semipermeable y dos espacios o compartimientos, el de la sangre y el líquido de diálisis.

Las membranas, disponen el tipo de dializador según la forma en que se disponen: de placas paralelas y de fibra hueca o de capilar.

El circuito extracorpóreo está constituido por los dispositivos que permiten, el paso de la sangre que va desde el acceso vascular del enfermo hasta donde se conducen mediante un circuito de líneas flexibles de plástico (línea arterial) hasta el dializador, donde una vez realizada la diálisis retorna al paciente (línea venosa). El líquido de diálisis es una solución constituida por agua purificada que se

suplementa con un concentrado que contiene sodio, potasio, magnesio, calcio, cloro, glucosa y un alcalinizante. La anti coagulación es necesaria ya que el contacto de la sangre con el material de diálisis durante la circulación extracorpórea activa la vía intrínseca de coagulación, por lo que es necesario anti coagular al paciente durante la hemodiálisis. (17)

Como funciona.

La membrana semipermeable permite que circulen agua y solutos de pequeño y mediano peso molecular, pero no proteínas o células sanguíneas, muy grandes como para atravesar los poros de la membrana. Los mecanismos físicos que regulan estas funciones son dos: la difusión o transporte por conducción mismo que en DP y la ultrafiltración o transporte por convección. La ultrafiltración consiste en el paso simultáneo a través de la membrana de diálisis del solvente (agua plasmática) acompañado de solutos, bajo el efecto de un gradiente de presiones entre compartimientos.

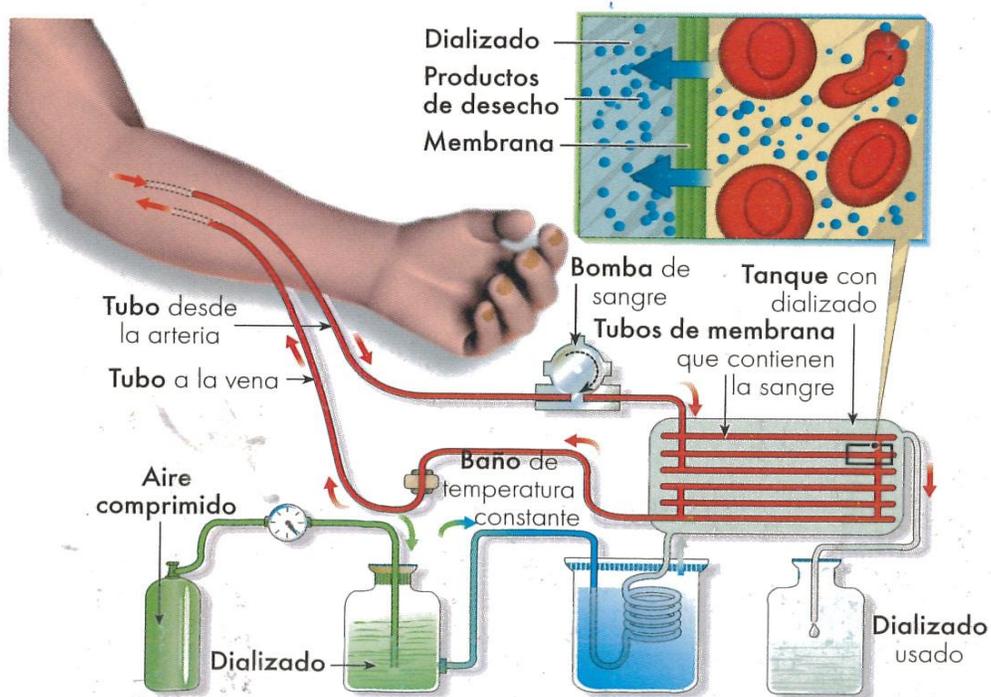


Figura 30. Imagen de hemodiálisis.

Tipos de Hemodiálisis.

La HD convencional es la más utilizada; en ella se usan dializadores de baja permeabilidad, con la hemodiálisis se consigue una buena depuración de las moléculas de pequeño tamaño pero su eficacia con las moléculas de peso medio y alto es limitada.

Existen otro tipo como la HD de alta eficacia así como HD de alto flujo donde se logran mejores resultados modificando factores como superficie de membrana, tipo de membrana, flujo sanguíneo, y flujo de líquido de diálisis

La elección de la modalidad de HD debe realizarse en función de las características del paciente (edad, superficie corporal, patología comorbilidad, acceso vascular, evolución clínica y situación respecto al trasplante). (54)

Factores de Riesgo morbimortalidad.

La morbimortalidad de estos pacientes es elevada especialmente en pacientes de edad avanzada, diabéticos y con gran comorbilidad. La principal causa de muerte en estos pacientes con ERC en diálisis es la de origen cardiovascular. Hay que tomar en cuenta todos los factores antes mencionados relacionados con la morbimortalidad. (17)

Complicaciones de la hemodiálisis.

La complicación más frecuente de diálisis es la hipotensión. Cuando la hipotensión intradialítica ocurre frecuentemente, se asocia con una mayor morbimortalidad en el paciente. Los calambres musculares son la segunda complicación más

frecuente, y se asocian a tasas de ultrafiltración altas. Por otro lado, el síndrome de desequilibrio dialítico se refiere a la constelación de síntomas sistémicos y neurológicos que incluyen manifestaciones inespecíficas como náusea, vómito, cefalea, fatiga e inquietud. Otras alteraciones más graves dentro de este síndrome son convulsiones, coma y arritmias, este síndrome tiene su origen tras la corrección rápida de la uremia. La hipoglucemia es una complicación secundaria a la administración de insulina, por lo que muchas veces es necesario disminuir las dosis de este medicamento durante los días de sesión de diálisis. Además, los pacientes diabéticos no deben ser dializados con recambios que tengan una concentración de glucosa menor a 100mg/dl. Asimismo, los pacientes sometidos a diálisis tienen un importante riesgo de sangrado porque, en primer lugar, el estado urémico altera la función plaquetaria y tiene cambios en cuanto a permeabilidad, y en segundo lugar, durante la HD se utiliza heparina como anticoagulante para el sistema de circulación extracorpóreo. (54)

Reacciones alérgica tras el contacto de la sangre con el sistema de la HD se pueden presentar. Las infecciones en el paciente en hemodiálisis son la segunda causa de muerte después de las cardiovasculares, el estado urémico y mantener un acceso vascular mantienen una susceptibilidad

La amiloidosis, problemas relacionados a biocompatibilidad así como enfermedad quística adquirida son menos frecuentes.(17)

3.6.7 Trasplante renal.

El trasplante de riñón es reconocido como el mayor avance de la medicina moderna a la hora de proporcionar años de supervivencia con una elevada calidad de vida a pacientes con IRC terminal en todo el mundo.

El trasplante renal es una terapia que mejora la supervivencia a largo plazo cuando se compara con la diálisis de mantenimiento. (59) Consiste en colocar el riñón de otra persona en el cuerpo de un paciente mediante cirugía. El trasplante renal es la única modalidad de TRR que realmente previene el desarrollo de uremia. Pero, desgraciadamente, no todos los pacientes con ERC son candidatos a trasplante renal. La evaluación de los candidatos a trasplante renal minimiza la morbilidad y mortalidad, al igual que mejora la calidad de vida.

Es necesaria una evaluación exhaustiva de los candidatos con el fin de maximizar los recursos económicos y humanos. Proteger a los donadores vivos es de fundamental importancia, así como, no desperdiciar los pocos riñones de donadores cadavéricos en un receptor mal evaluado que muere poco después de la cirugía.(54)

Existen varios estudios que sugieren que la sobrevida de los pacientes trasplantados es mayor en los que previamente no utilizaron diálisis como TRR. Se observó que los mejores resultados se obtenían en los pacientes que eran trasplantados de forma temprana. Por normativa, se acepta que no debe trasplantarse a ningún paciente que no tenga manifestaciones asociadas a la uremia o que tenga una tasa de filtración glomerular por arriba de 20ml/min. Sin embargo, la evaluación de un candidato a trasplante muchas veces toma varios meses, por lo que no debe demorarse el momento de referencia de un paciente para su evaluación. Las contraindicaciones para el trasplante renal incluyen: 1) receptor con esperanza de vida menor a dos años; 2) condiciones que ponen en peligro la vida, como infecciones, cáncer, enfermedad cardiovascular no controlada, falta de apego al tratamiento y enfermedad psiquiátrica grave; y 3) la edad no es una contraindicación absoluta para un trasplante, sin embargo, en la población añosa se deben tomar un mayor número de consideraciones Es

necesario valorar al receptor a través de una historia clínica y una exploración física detalladas, las cuales deberán realizarse por un equipo multidisciplinario de especialistas que incluye dentistas, trabajadores sociales y laborales, cardiólogos, ginecólogos, psiquiatras y nefrólogos. Los pacientes con diabetes además deberán ser valorados por urólogos, gastroenterólogos y cirujanos vasculares. Los estudios necesarios para la evaluación completa de los pacientes incluyen inmunotipificación de HLA, grupo sanguíneo, biometría hemática, química sanguínea, tiempos de coagulación, EGO, perfil viral, hemocultivos, electrocardiograma, ecocardiograma, radiografía de tórax y, en pacientes mayores de 50 años, colonoscopia. Un receptor puede aceptar el riñón de un donador vivo o uno muerto, aunque los que se utilizan con mayor frecuencia son los de donador vivo. Los criterios de inclusión para un donador cadavérico incluyen diagnóstico de muerte cerebral (de preferencia con actividad cardiaca), edad entre 3 y 65 años, compatibilidad de grupo sanguíneo sin evidencia de enfermedades crónicas, malignidad, infecciones activas y sin historia de uso de drogas intravenosas y prostitución.

Los donadores vivos presentan un problema ético mayor, ya que también presentan complicaciones y se someten a un riesgo quirúrgico. Existe la preocupación de que los donadores nefrectomizados desarrollen enfermedad renal crónica y muerte prematura. La uninefrectomía tiene como consecuencia cambios compensatorios renales como aumento de TFG y el flujo sanguíneo renal. Las complicaciones más frecuentes son la hipertensión y en muy pocos casos incremento de los niveles de creatinina. No obstante, en pacientes con uninefrectomías por trauma no han encontrado diferencias en cuanto a mortalidad comparándolos con la población general. En la práctica del trasplante hay un compromiso con el donador, y debe llevarse a cabo un esfuerzo que proteja sus intereses y su salud. (54)

Aún queda la responsabilidad de contestar algunas de las preguntas en cuanto a la seguridad a largo plazo de los donadores renales y las consecuencias de tener tejido renal disminuido. El trasplante renal de donador vivo relacionado es la mejor opción de TRR en pacientes con ERCT ya que la sobrevida media del injerto de donador cadavérico es menor que la de donador vivo. Las infecciones han dejado de ser la causa más común de muerte en receptores de riñón, cobrando mayor importancia los eventos cardiovasculares que actualmente representan la causa de mortalidad más alta, especialmente en pacientes diabéticos.

Una vez que se define la compatibilidad y la seguridad de la sangre, es posible llevar a cabo la cirugía. Después de la cirugía se lleva un tiempo de recuperación. Es probable que pasen varios días o hasta varias semanas hasta que su nuevo riñón empiece a funcionar, por lo que será necesario que se continúe el tratamiento con diálisis hasta que el nuevo riñón trabaje. Después del trasplante será necesario que el paciente tome medicamentos de por vida para ayudar a prevenir el rechazo del riñón. Los medicamentos inmunosupresores le ayudarán a su cuerpo a prevenir el rechazo, pero también disminuirán su resistencia ante las infecciones, por lo que existe una vulnerabilidad a las enfermedades. Estos medicamentos pueden producir efectos colaterales como: aumento de peso, cambios en la piel, edema facial, cambios de humor y malestar estomacal principalmente. Después del trasplante, se requieren ciertas restricciones dietéticas. Sin embargo, es importante comer saludablemente y mantener una dieta bien balanceada. Con la aprobación de su médico, se puede llevar una vida prácticamente normal. Aunque no se remitan problemáticas con el trasplante renal, es muy importante chequeos médicos regularmente y tomar sus medicamentos de manera oportuna.

Las ventajas son evidentes ya que es lo más cercano a tener sus propios riñones, la diálisis ya no es necesaria, se tienen una mayor esperanza de vida, una menor

restricción dietética y de líquidos, se tienen un estado de salud plena que no interviene con la vida normal, mientras que sus desventajas son principalmente el estrés de esperar alguien compatible, el riesgo asociado a una cirugía mayor, el riesgo al rechazo, los medicamentos diarios requeridos, la susceptibilidad a infecciones y los cambios en la apariencia por los efectos secundarios a los medicamentos.(30)

No obstante, México ya cuenta con los adelantos y los medicamentos de punta, lo que permitiría obtener mejores resultados para acercarnos a países de primer nivel en esta materia. Como muestra de un dato comparativo, en México existen 5 donadores por millón de habitantes, mientras que España cuenta con 49 donadores por millón de habitantes. (54) De acuerdo a los datos del Centro Nacional de Trasplantes, existen en lista de espera nacional de 9682 personas que esperan que recibir un riñón y hasta la mediados del 2013 se han reportado 1321 trasplantes y para el año anterior un total de 2361. (60)

En los últimos 20 años se ha logrado una mayor comprensión sobre los beneficios de combinar drogas inmunosupresoras y la importancia de contar con una mayor compatibilidad entre donante y receptor, así como la preservación de órganos y la quimioprofilaxis de infecciones oportunistas. Todos estos adelantos contribuyen a una progresiva mejoría en la evolución clínica. Nuevos hallazgos han llevado a varios grupos a comunicar excelentes resultados aun en trasplantes con incompatibilidad de grupo ABO, en receptores cuidadosamente seleccionados con bajos títulos de anticuerpos anti-ABO. Pero incluso en pacientes con altos títulos de anticuerpos anti-HLA (antígenos de histocompatibilidad) específicos de donante, previamente considerados intrasplantables, el desarrollo de mejores protocolos de sensibilización y los programas de intercambio pareado de riñones ofrecen hoy verdaderas oportunidades de lograr un trasplante exitoso.

Pero si bien es posible lograr estos excelentes resultados a largo plazo, lo cierto es que la mayoría de los pacientes que viven en entornos con pobres recursos no pueden afrontar el alto costo de los inmunosupresores y de las drogas antivirales necesarias para reducir el riesgo de pérdida del injerto y de muerte. (59)

Trasplante renal y nefropatía diabética

El trasplante es el tratamiento sustitutivo de elección en el paciente diabético, se asocia a una supervivencia muy superior a la obtenida en diálisis. La evaluación pre trasplante debe ser muy rigurosa, especialmente en lo referente a patología vascular periférica y coronaria, en los pacientes con más de 20 años de evolución de diabetes y cuya edad sea superior a 45 años antes de incluir al programa de trasplante.

La enfermedad vascular periférica, sin embargo sigue su evolución siendo frecuentes las amputaciones. Debe de considerarse que las necesidades de insulina, que disminuyen en el diabético de nefropatía avanzada, suelen incrementarse tras el trasplante, favorecido por la medicación inmunosupresora.

El daño renal por nefropatía diabética después del trasplante es común, pero no es causa de la pérdida renal. El doble trasplante riñón-páncreas es una opción válida, en especial en DM-tipo1. Existen dos tipos de técnica, en función de si la secreción exocrina del páncreas injertado vierte a vejiga o a intestino delgado. Esta última se asocia a menos problemas urológicos, menos infecciones del tracto urinario y menos pancreatitis. El principal problema de este trasplante con salida entérica es la apertura espontánea del intestino, que pueden llevara a fallo precoz del injerto y sepsis intra abdominal, así como la incapacidad de controlar la amilasa urinaria como indicador de rechazo.

El doble trasplante riñón-páncreas respecto al trasplante renal tiene un mayor morbimortalidad precoz, debido a las complicaciones técnicas e infecciosas del pos trasplante inmediato, pero ofrece mejores resultados a largo plazo en supervivencia, calidad de vida y en la estabilización e incluso regresión de las complicaciones diabéticas. (17)

3.6 Nutrición en la Insuficiencia Renal Crónica

Desnutrición en la insuficiencia renal crónica.

El aminograma plásmático del paciente urémico se aleja mucho del normal. Existe un desbalance entre muchos aminoácidos. En el músculo hay mayor liberación de aminoácidos no esenciales (AANE) y relativamente menor liberación de aminoácidos esenciales (AEE), sobre todo de los aromáticos. En el hígado está disminuido el transporte de aminoácidos así como en manejo y degradación de algunos. En el cerebro hay reducción del paso de ciertos aminoácidos.

Estas alteraciones muestran las dificultades que existen para el transporte de las proteínas a las células y para la síntesis de las proteínas parenquimatosas, y la consecuencia es no solo un deterioro de la estructura sino también de la función de los órganos. La desnutrición celular implica alteraciones de los aminoácidos, aumento de agua, sodio y fósforo así como disminución del potasio, magnesio y ATP en las células. Da lugar al deterioro de la estructura y las funciones de órganos vitales, músculo, cerebro, hígado, riñón, y también al sistema inmune.

La consecuencia es un aumento de la morbilidad por disminución de la inmunidad y por la afectación de los órganos vitales, que ocasiona una minusvalía orgánica con atrofia muscular. El estado de nutrición es un factor predictivo de morbimortalidad. (61)

3.7.1 Causas de la desnutrición

En la patogenia de la desnutrición influyen factores relacionados con la uremia, como la ingesta inadecuada, una diálisis inadecuada y la existencia de factores catabólicos.

A-Ingesta inadecuada.

Los nutrientes no se ingieren en cantidad suficiente o con calidad adecuada cuando el enfermo no quiere, no debe o no puede hacerlo.

El principal desencadenante de la desnutrición es la disminución de la ingesta, sobre todo por anorexia (falta de apetito) que se corrige parcialmente con la diálisis. Entre tantas cosas existen niveles elevados de leptina, hormona anoréxica, debido a un aclaramiento renal disminuido. También las restricciones dietéticas pueden hacer la comida menos atractiva sobre todo una dieta sin sal, pobre en potasio y con restricciones de ingesta de líquidos. La depresión y la falta de acceso a una nutrición adecuada por motivos socioeconómicos pueden colaborar a la disminución de la ingesta, así como, con mayor frecuencia de las náuseas y los vómitos.

B-Diálisis inadecuada

En HD existe catabolismo proteico debido a biocompatibilidad con las membranas y otras pérdidas de nutrientes. En DP se pierden en el dializado aminoácidos y proteínas que durante las peritonitis se incrementa. El aumento del líquido extracelular con contracción del intracelular es otro factor de desnutrición.

C-Factores catabólicos

Factores catabólicos	
Hormonales	
1) Parathormona u hormona paratiroidea	El hiperparatiroidismo produce balance nitrogenado negativo y pobre respuesta a la nutrición paraenteral.
2) 1,25 Dihidroxitamina D	Su administración ha visto disminución de la proteólisis tal vez debido a la normalización del transporte de calcio.
3) Eritropoyetina	La anemia que contrae la IRC contribuye a la anorexia. La corrección de la anemia mejora el apetito y el balance nitrogenado.
4) Insulina.	Hay un aumento de la resistencia a la insulina "seudodiabetes urémica" esta anomalía es un factor catabólico de primer orden por dificultar la captación de aminoácidos, potencia su efecto con el aumento de glucagon, no metabolizado en el riñón, que estimula la gluconeogénesis y la liberación de aminoácidos musculares
Factores metabólicos	
1) Acidosis metabólica	Aumenta la degradación de aminoácidos esenciales ramificados, de este modo se limita la capacidad de adaptación del organismo a las dietas hipoproteicas.
2) Inhibidores del transporte de membranas	En el suero del paciente urémico se han detectado sustancias que dificultan el transporte de iones y de aminoácidos a través de las membranas de diferentes tejidos, como eritrocitos, músculo y adipocitos.
3) Alteraciones enzimáticas.	Las enzimas proteolíticas se encuentran activas que conducen a la liberación de aminoácidos.

Tabla 26. Factores catabólicos. Hormonales y metabólicos del enfermo con ERC que contribuyen a la desnutrición.⁽⁶¹⁾

D-Otros factores.

Enfermedades inter rrecurrentes favorecidas por el ambiente urémico que favorecen la disminución de ingesta y aumenta el catabolismo así como síndrome

desnutrición-inflamación-arterioesclerosis que es frecuente en estos enfermos y ha demostrado tener efecto catabólico. (61)

El diagnóstico del estado nutricional se realiza mediante la valoración general tiene en cuenta 4 parámetros: anorexia, pérdida de peso, grasa subcutánea, y masa muscular. La forma más precisa es la medición de parámetros antropométricos, bioquímicos, nitrogenados, e inmunológicos.

3.7.2 Tratamiento para la nutrición en la IRC.

Son independientes para cada situación. En prediálisis sin hipercatabolismo asociado y con insuficiencia renal estable, los objetivos son mantener o mejorar en estado nutricional, disminuir la toxicidad urémica y retardar la progresión de la insuficiencia. En diálisis sin hipercatabolismo, los objetivos son mejorar la síntesis de proteínas estimular la inmunocompetencia y mejorar la calidad de vida. En diálisis con hipercatabolismo añadido, los objetivos son cubrir los requerimientos aumentados por el hipercatabolismo, prevenir la pérdida de masa magra, estimular la cicatrización y mejorar la inmunocompetencia. Los objetivos se alcanzan actuando específicamente sobre cada una de las causas de la desnutrición: dieta adecuada frente a inadecuada, anti catabólicos frente a catabólicos y diálisis adecuada frente a inadecuada.

Dieta adecuada en prediálisis

La dieta se elabora de la siguiente forma:

- 1-Consejos dietéticos que con información puedan brindar la elaboración de una propia dieta con arreglos al gusto y al mercado.
- 2-Las necesidades energéticas se cubren con lípidos y carbohidratos.

3- Los hidratos de carbono serán con moléculas grandes, tipo almidón como pastas o patatas, excepto las legumbres y verduras por contener potasio y proteínas de poco valor biológico.

Los lípidos preferibles son los que contienen ácidos grasos no saturados, aceite vegetal o de pescado, y no los saturados de origen animal. La dieta pobre en ellos hace disminuir la producción de prostanglandinas, previniendo la secuencia vasodilatación–hiperfiltración–deterioro de función.

Para cubrir las necesidades proteínicas se aconsejan proteínas de alto valor biológico, que son las de origen animal. Un vaso de leche, un huevo y 100g de carne o pescado aportan las mejores proteínas en cantidad suficiente. La restricción dietética de proteínas en la insuficiencia renal moderada disminuye su progresión y no se produce desnutrición cuando se cumple una dieta adecuada.

En la uremia están conservados los mecanismos que mantienen el equilibrio nitrogenado y se produce una disminución del catabolismo de aminoácidos esenciales y de proteínas, proporcional a la disminución en la ingesta proteica, pero siempre y cuando no existan infección, inflamación ni acidosis metabólica.

El mecanismo de acción de las dietas hipoproteicas no está totalmente aclarado. Parece ser que disminuyen la producción de glucagon y prostanglandinas, evitando así la vasodilatación y por lo tanto la hiperfiltración glomerular y deterioro de la función, disminuyendo al mismo tiempo la demanda de oxígeno y por consiguiente, la producción de radicales libres. También se sabe que disminuye la producción de diversos mediadores de la inflamación que dañan el riñón como renina, citoquinas y lípidos bioactivos. La retención de fosfato procedente de la dieta condiciona el aumento de fósforo plasmático, lo que contribuye al hiperparatiroidismo y al deterioro de la función renal. Convienen

restringir el consumo a unos 5-10 mg/kg/día. Como el principal aporte de fósforo es efectuado por los alimentos proteicos, la restricción proteica supone una restricción de fósforo. Inclusive la utilización de quelantes del fósforo para mantener una fosforemia normal sin riesgo de desnutrición.

El calcio presenta un déficit en su absorción intestinal por disminución de la vitamina D, por lo que debe suplementarse. El aporte de potasio debe limitarse, restringiendo las frutas e hirviendo las verduras además de vigilar los fármacos que eleven los niveles. El consumo de sodio, sin hipertensión, debe de controlarse.

En los niños en situación de prediálisis presentan anorexia y tendencia al retraso en el crecimiento y al bajo peso. La anorexia asociada a la uremia produce un retraso del crecimiento que no se recupera con el remplazo renal. Por ello el aporte energético debe ser alto y la restricción proteica está contraindicada, la utilización de suplementos hipoproteicos son empleados para evitar complicaciones con otros nutrientes.

En el paciente diabético tipo 1 puede beneficiarse de dietas de restricción proteica moderada de proteínas, que reducen la microalbuminuria nocturna y retrasan la aparición de nefropatía o su evolución. Este efecto es notablemente mayor en los pacientes con hiperfiltración. El beneficio en estos casos aparece independiente del control glucémico, pero es preciso un estricto control tensional, ya que valores elevados de presión, aun sin alcanzar cifras de hipertensión, invalidan el efecto beneficioso de la dieta. El efecto beneficioso de la dieta es muy importante puede retrasar e inclusive prevenir la aparición de la nefropatía . (61)

Dieta adecuada en diálisis.

Una de las ventajas de la diálisis es la ventaja de abandonar las restricciones proteicas. Los requerimientos de proteínas en diálisis peritoneal son superiores a los de hemodiálisis. La ingesta de agua y sal dependen de la diuresis residual, debe reducirse al mínimo en pacientes anúricos en hemodiálisis, para limitar la ganancia interdialítica de peso y prevenir la insuficiencia cardiaca.

Pérdidas de vitaminas y otros nutrientes se tienen que reponer con suplementos. Existe hiperhomocisteinemia, que es un factor de riesgo para la arterioesclerosis, que mejora con suplementos de ácido fólico. La carnitina plasmática esta disminuida, por pérdida en la propia diálisis. Su carencia está relacionada con disfuncionalidad del músculo esquelético y cardíaco, con calambres en la diálisis y la astenia post hemodiálisis. Está indicada su reposición intravenosa en los pacientes desnutridos.

Coadyuvantes nutricionales

Los estudios realizados con estas medidas para el tratamiento de la desnutrición son escasos y no han llegado a conclusiones definitivas.

Suplementos orales.

El aporte de proteínas puede ser de suplementado con dieta incompleta químicamente definida de aminoácidos esenciales o de sus cetoanálogos esenciales. Estos tienen un esqueleto hidrocarbonado similar al de los aminoácidos esenciales, pero sin el grupo amino, y podrían aminarse es decir, captar el grupo NH_3 de la urea y por lo tanto, disminuir la uremia.

También existen suplementos con dietas completas químicamente definidas especialmente diseñados para insuficiencia renal en prediálisis con alta densidad energética para limitar el aporte de agua, hipoproteicas con restricción de potasio, sodio y fósforo.

Suplementos parenterales son empleados en casos de gran catabolismo. Para la nutrición enteral se utilizan dietas completas químicamente definidas similares a las de los suplementos orales también es utilizada esta técnica en diálisis cuando se necesite.

Nutrientes mediante diálisis

Soluciones que contienen glucosa son empleadas tanto en HD como DP en esta última hay que evitar sustitución del peritoneo por tejido fibroso, también hay soluciones con aminoácidos pero produce acumulación de residuos nitrogenados y tendencia a la acidosis por lo que su uso se limita.

Evidencia

-Las dietas bajas en proteínas y muy bajas en proteínas complementadas con suplementos específicos están indicadas en la mayoría de los pacientes con IRC y en pacientes con DM-tipo 1 con neuropatía incipiente, con el fin de enlentecer la evolución de la enfermedad renal, mejorar el estado nutricional y reducir la mortalidad.

-Las dietas muy bajas en proteínas suplementadas en cetanoálogos no producen mayores beneficios que las dietas bajas en proteínas.

-En pacientes con Insuficiencia renal terminal, en situación de prediálisis, las dietas de restricción proteica muestran escasos efectos beneficiosos. Aunque se consigue demorar el inicio de las hemodiálisis periódicas, en ocasiones esto se consigue a expensas de deteriorar el estado nutricional.

- En niños la restricción proteica no puede llevarse a cabo.
- En pacientes en diálisis, las dietas bajas en proteínas carecen de beneficios nutricionales. (61)

3.8 Información estadística

3.8.1-Datos a nivel internacional

Las enfermedades renales crónicas evolucionan con gran medida hasta estadios de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), de manera que, para conocer su frecuencia, se puede recurrir a los datos epidemiológicos del tratamiento renal sustitutivo.

La insuficiencia renal en estadio terminal o en tratamiento sustitutivo es un problema mundial, que está aumentando, asimismo una problemática en salud pública de gran preocupación en países económicamente desarrollados. El número de pacientes con tratamiento sustitutivo de los diferentes países depende de factores como: la epidemiología de la ERC, edad de la población y la organización global de su sistema de salud. El estudio y disección de estos factores lo realizan registros como United States Renal Data System (USRDS) European Renal Association (ERA) Registry y muchos registros nacionales como el Australian – New Zealand Registry el Canadian Registry y los registros Latinoamericanos. La comparación internacional resulta una herramienta para estudiar la dinámica de crecimiento de la epidemiología de la IRCT a gran escala y para la generación de hipótesis que consideran la IRCT desde un punto de vista de epidemiología global integrada.

Para el año del 2012 la USRDS elaboro un reporte el cual, presenta los datos de de 41 países y regiones que han tenido la amabilidad de enviar la información a la

USRDS. Las tasas de incidencia IRCT en todo el mundo muestran tendencias importantes, las tasas han disminuido en algunos países, mientras sube o se mantiene estable en los demás. Los Estados Unidos, Taiwán y Japón siguen teniendo algunas de las tasas más altas, a 369, 361, y 288 por millón de habitantes en 2009 solo por mencionar. En México, las tasas de Morelos y Jalisco llegaron a 597 y 425, respectivamente.

En Taiwán, la prevalencia de enfermedad renal terminal alcanzó 2 584 por millón de habitantes en 2010, mientras que las tasas de 2260 y 1870 se registraron en Japón y EUA respectivamente. Más de uno de cada dos pacientes con insuficiencia renal en estadio terminal en Malasia, Singapur, Morelos (México), Jalisco (México), y Nueva Zelanda según informan, tienen diabetes.

En Taiwán, Malasia y los Estados Unidos, las tasas de diabetes en los pacientes con grupos de edad 65-74 fueron 771, 767, y 609 por millón de habitantes en 2010, y las tasas de EUA con grupos de edad de los pacientes de 75 años fueron de 543 por millón de habitantes.

Las tasas de trasplante renal son muchas veces un reflejo no sólo del sistema de salud de un país, sino de las diversidades culturales y las creencias. A modo de ejemplo, las tasas de trasplante están a menos de 10 por millón de habitantes en países como Malasia, Filipinas, Bosnia y Herzegovina, Rumania, Rusia, Tailandia y Bangladesh, a diferencia de las tasas por encima de 60 en Jalisco (México) y por encima de 50 en Reino Unido, Noruega, EUA, Portugal y los Países Bajos. Las tasas de trasplantes funcionales llegaron de 608 y 580 por millón de habitantes en Noruega y EUA, pero son menos del 50 en Bosnia /Herzegovina, Rusia, Rumania y Morelos (México). (62)

Incidencias de la enfermedad renal terminal.

Como se menciona para el 2009 se reportaron, las mayores tasas de incidencia en Morelos (México), con 597 por millón de habitantes, seguido en el 2010 por Jalisco (México), Estados Unidos, Taiwán y Japón con 425, 369, 361 y 288, respectivamente (Figura 31). Las tasas de incidencia menores de 100 por millón se registraron en Escocia, Finlandia, Rusia, y Bangladesh. Como se indica en los datos de reportes anuales anteriores, es importante tener en cuenta la distinción entre la incidencia de tratamiento guiado por los fondos disponibles, y la incidencia de la enfermedad en sí. Una nación próspera permite a los pacientes de edad avanzada y las personas con diabetes a recibir hemodiálisis, por ejemplo, mientras que las naciones en desarrollo pueden restringir el tratamiento a pacientes jóvenes y sanos. (62)

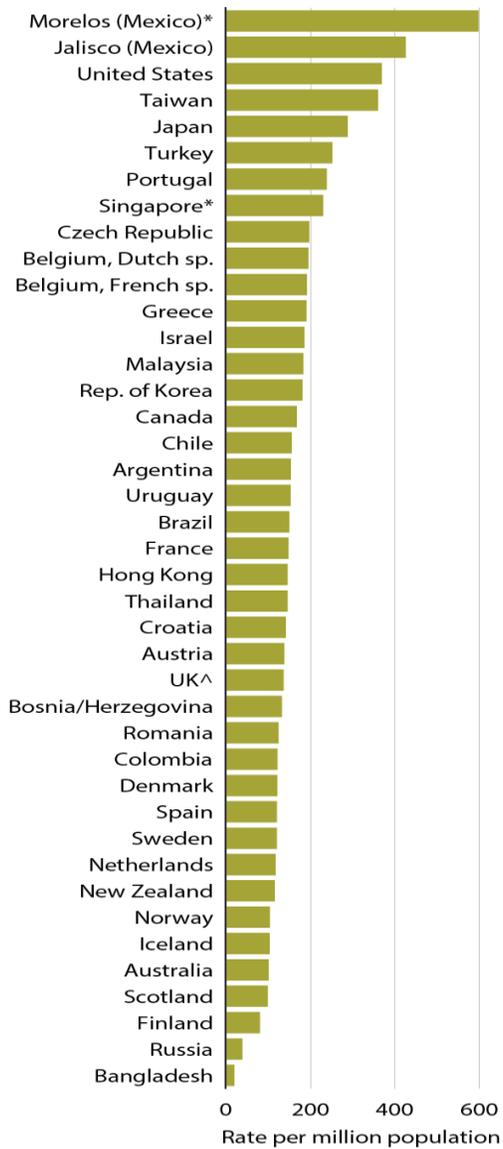


Figura 31. Incidencia de Enfermedad renal terminal. Tasa por millón de habitantes 2010. Datos de países con información relevante. Todos los valores están ajustados a condiciones particulares.

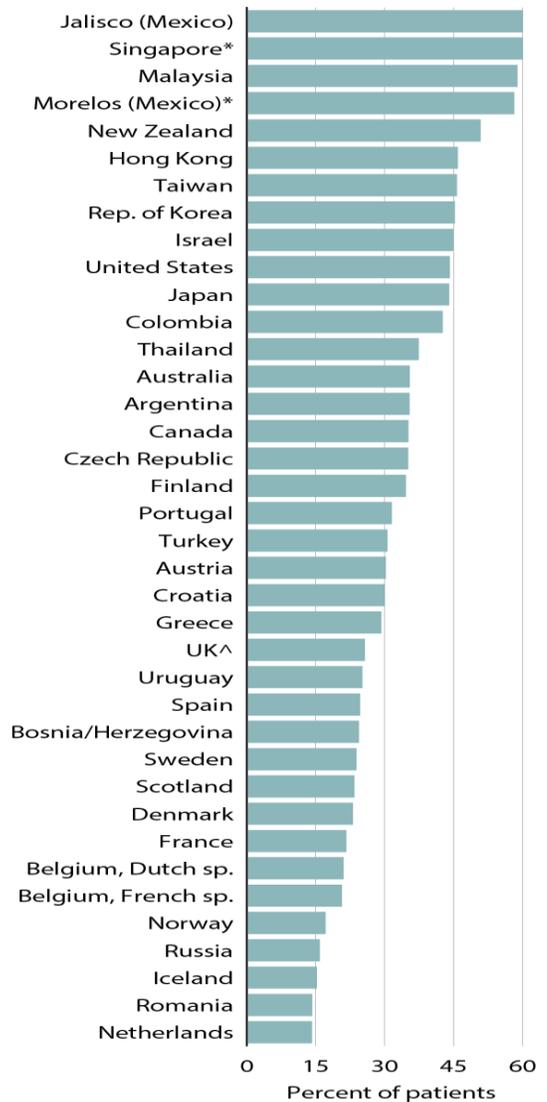


Figura 32. Porcentaje de incidencia de pacientes con enfermedad renal terminal que se tribuyen a diabetes 2010.

En 2009 y 2010, la diabetes fue la principal causa de enfermedad renal terminal en 51-63 por ciento de los nuevos pacientes en Jalisco (México), Singapur, Malasia, Morelos (México), y Nueva Zelanda. Hong Kong, Taiwán, República de Corea, Israel, Estados Unidos, Japón, y Colombia informaron tasas de incidencia IRCT debido a la diabetes de más de 40 por ciento. Los países que informan tasas

por debajo del 20 por ciento fueron Noruega, Rusia, Islandia, Rumania y los Países Bajos.

En 2009 en un desglose por edades, la tasa de incidencia de diabetes debido a enfermedad renal terminal es mayor en Morelos, llegando a 1.786 por millón de habitantes en los pacientes de edad 64-74 dos o tres veces mayor que en Malasia, Taiwán y los Estados Unidos para el 2010. (62)

Prevalencia de la Enfermedad Renal Terminal. Diálisis.

Taiwán y Japón continúan reportando las tasas más altas de prevalencia de enfermedad renal terminal, con 2584 y 2260 por millón de habitantes, respectivamente para el 2010. La tasa más alta siguiente es reportada por los Estados Unidos, con 1870, seguido por Portugal, Singapur (2009), y Jalisco (México) con 1,590, 1,524, and 1,402. La tasa más baja fue reportada para Bangladesh y Rusia, con 158 and 186. (62)

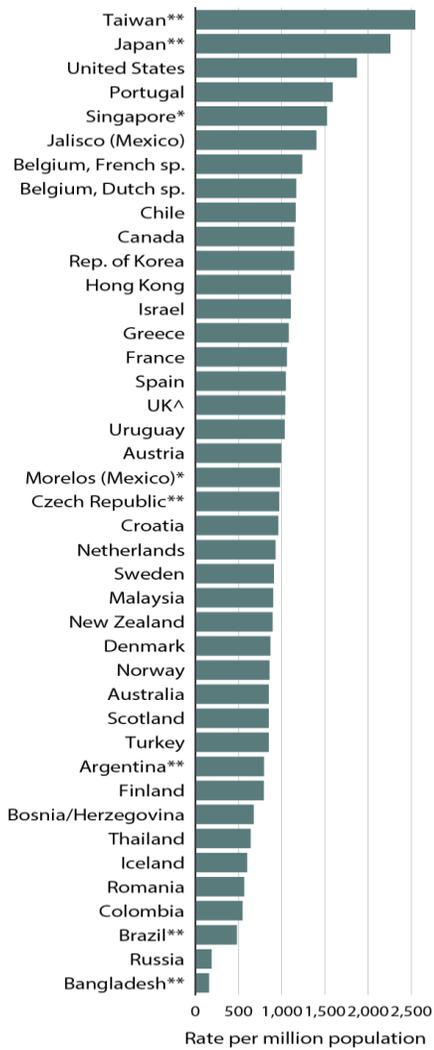


Figura 33. Prevalencia de la Enfermedad renal terminal. Tasa por millón de habitantes 2010. Datos de países con información relevante. Todos los valores están ajustados a condiciones particulares.

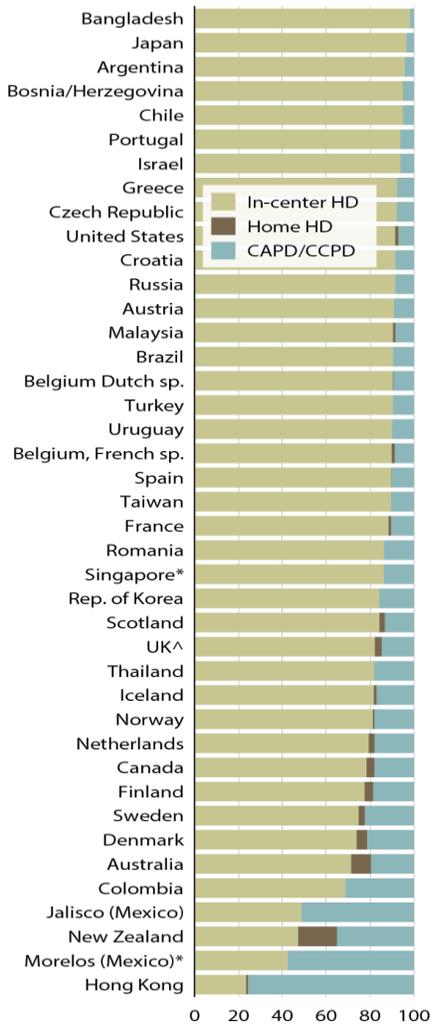


Figura 34. Porcentaje de distribución de prevalencia de diálisis por modalidad.

Café claro: En centro de hemodiálisis. Café oscuro: Hemodiálisis en casa. Azul: Diálisis peritoneal continua ambulatoria.

La hemodiálisis sigue siendo la forma más común de tratamiento a nivel mundial, evidenciada por los datos que muestran que en más del 70 por ciento de los países es así, con al menos 80 por ciento de los pacientes están en este modo de terapia. En Hong Kong, Jalisco y Morelos, por el contrario, la diálisis peritoneal se utiliza en un 76, 58, y 51 por ciento de los pacientes, respectivamente. Y la terapia de diálisis en casa se ofrece a 17.7, y 9,1 por ciento de los pacientes en

Nueva Zelanda y Australia. Esto indica una gran variabilidad entre países y servicios disponibles al paciente con este padecimiento. Las tasas de prevalencia de trasplantes renales funcionales son mayores en Noruega, Estados Unidos y Portugal, con 608, 580, y 566 por millón de habitantes para el 2010. Los países y regiones que informan tasas por encima de 400 por millón de habitantes incluyen Holanda, España, Suecia, Bélgica, Austria, Jalisco (México), Canadá, el Reino Unido, Francia, Finlandia, Hong Kong, y Escocia. Bosnia/Herzegovina, Rusia, Rumania y Morelos (México) reportan tasas por debajo de 50 por millón de habitantes. (Ver figuras 35 y 36) (62)

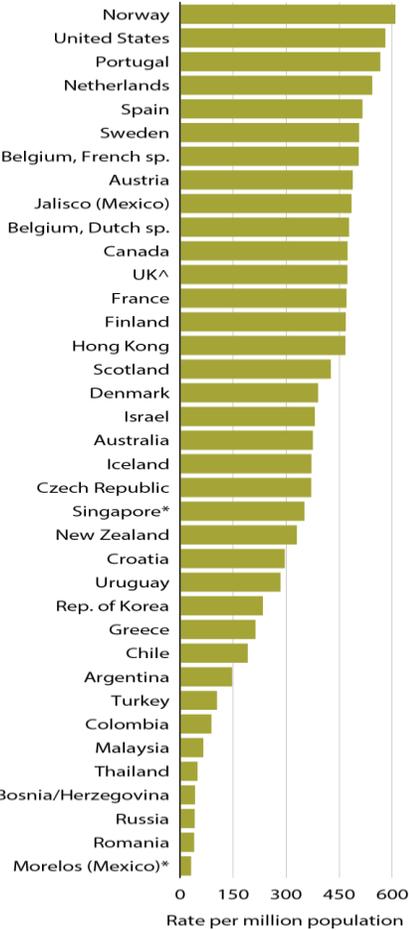


Figura 35. Tasa de Prevalencia de trasplantes renales de diferentes países por millón de habitantes 2010. Datos de países con información relevante. Todas las valores están ajustados a condiciones particulares.

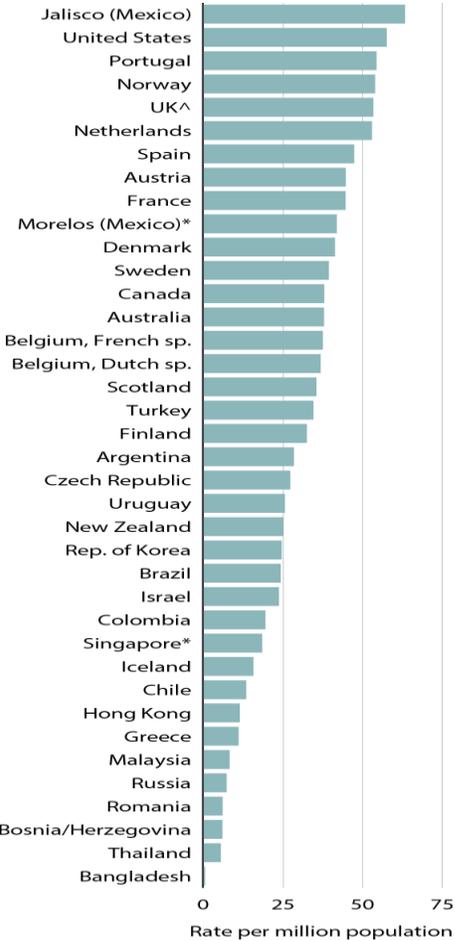


Figura 36. Tasa de nuevos trasplantes renales de diferentes países por millón de habitantes 2010. Datos de países con información relevante. Todas las valores están ajustados a condiciones particulares.

El impacto de la enfermedad renal es enorme: es un problema de salud pública, muy costosa y cada vez mata más gente. A nivel mundial, una de cada siete personas sufre de ERC, lo cual significa que la padecen unas 500 millones de personas, con una incidencia de 250 000 pacientes al año. Se considera que hay 1,5 millones de personas con ERC en estadio 5 y que el 80% fallecerá a los cinco años de estar en diálisis. La mortalidad es mayor que el cáncer de mama, colon y próstata. (63)

3.8.2 La situación de América Latina

La población estimada es de 563.294 millones de personas (2008) (la mitad de ellos vive en Brasil y México). Aunque en gran parte el origen europeo predomina, América Latina es una amalgama de ascendencias y grupos étnicos cuya composición varía de país a país. Los nativos americanos comprenden el 8% de la población total, pero prevalecen en Bolivia y constituyen minorías importantes en Ecuador, Guatemala y Perú. En Argentina, Uruguay y Puerto Rico, los blancos predominan. En el resto de países hay una alta proporción de afroamericanos, americanos nativos, mestizos y negros, todos los grupos étnicos están altamente mezclados. El crecimiento anual de la población es del 1,3%, y según las estimaciones, aumentará a 661.45 millones en 2020. AL tiene un porcentaje importante de su población en pobreza, acerca de un 43.8 a 34.1 % con un porcentaje de indigencia entre 18.5 a 13.3 % (2008).

La prevalencia de enfermedad renal terminal o ERT ha estado creciendo a un 6,8% anualmente durante los últimos 5 años. La tasa de incidencia pasó de 33,3 pacientes por millón de personas (ppm) en 1993 a 167,8 ppm en 2005. Este incremento se deriva de muchas causas concurrentes:

La esperanza de vida al nacer aumentó a 5 años en los últimos 15 años (desde 67 a 72 años en 2004), la determinación de un crecimiento en la población mayor de 65 años. Representando al 6.6% de la población de América Latina para el 2008.

Una epidemia de diabetes tipo 2, con un aumento constante en la prevalencia en la mayoría de los países de la región.

Los cambios de estilo de vida rápido, asociado con el movimiento de la población desde las zonas rurales a las grandes ciudades, que a su vez promueve el sedentarismo y el sobrepeso, en la actualidad el 78% de la población es urbana.

Las enfermedades crónicas no transmisibles, incluidas la insuficiencia renal crónica, son la primera causa de muerte en los países desarrollados. Esto, imponen un costo enorme para los países con un ingreso pequeño o mediano como en muchos países de AL. En muchos países de AL, presentan una pesada carga de las enfermedades no transmisibles, como la diabetes, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, y la IRC que no es sostenible ahora y será improbable costearla en el futuro.

Situación en América Latina de acuerdo al tratamiento.

La información disponible proviene de Latin American Dialysis and Kidney Transplant Registry (LADKTR) un comité de la sociedad latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH). Este registro, está en funcionamiento desde 1991, recoge datos sobre IRC de 20 países miembros de la SLANH, (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, Republica Dominicana, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Puerto Rico, Uruguay, y Venezuela). Actualmente cuenta con un sondeo del 97% de la población de la región. Aunque no siempre universalmente, los datos

recopilados a lo largo de los años han mejorado nuestros conocimientos sobre la terapia de reemplazo renal (TRR) en AL, la cual promueve la organización de nuevos registros renales en la región, y permite comparaciones con otras regiones del mundo y el análisis de las tendencias regionales en la epidemiología de la IRC y su tratamiento. (64)

Como se ha mencionado, la prevalencia de terapia para la estado terminal de la enfermedad renal ha sido cada vez mayor sobre una base anual, con un monto de 568 ppm para el 2008 según la encuesta realizada por LADKTR (Figura 37).

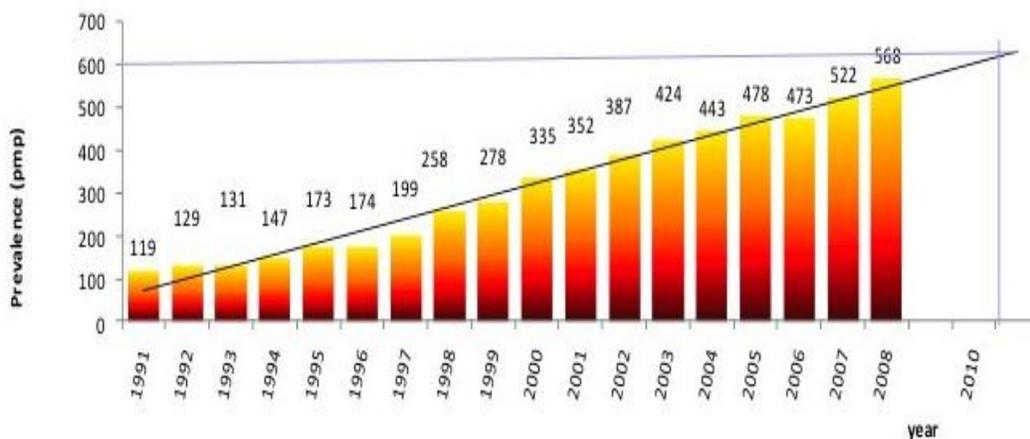


Figura 37. Prevalencia de ppm que reciben tratamiento de reemplazo renal en todas las modalidades 1991-2008 en América Latina. (65)

En diciembre de 2005, en los 20 países SLANH, 147.158 pacientes estuvieron sometidos a hemodiálisis a largo plazo (44% en Brasil), 50.251 estaban en diálisis peritoneal crónica (65% en México), y 52.000 estaban viviendo con un trasplante renal funcional para lo que actualmente se plantea un tendencia similar. (65)

Para el 2008 se tiene la presente información la cual plantea lo antes dicho.

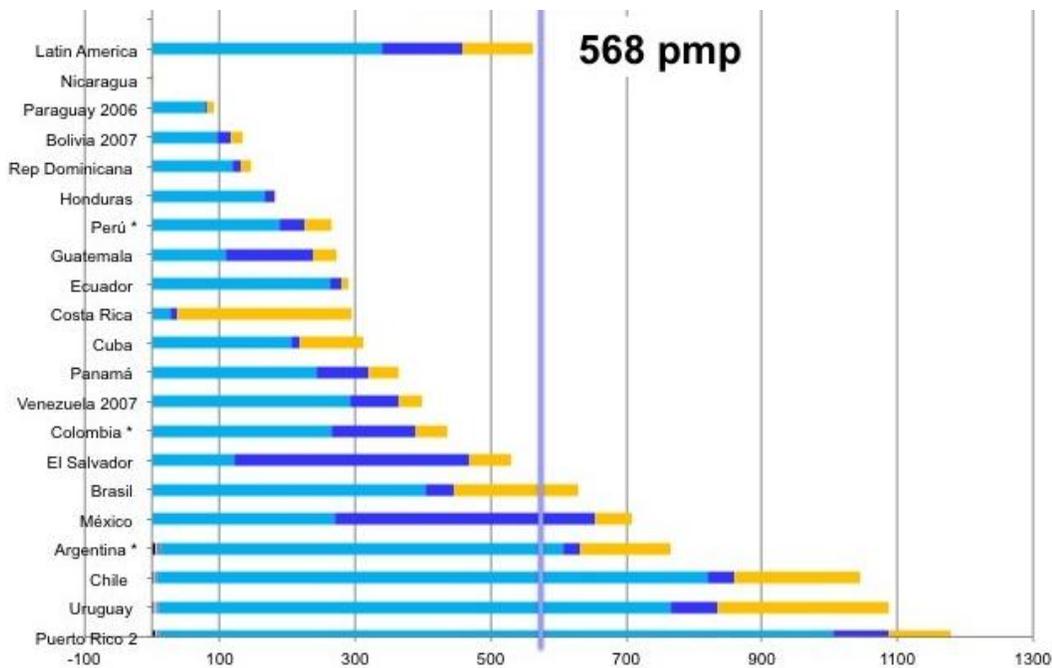


Figura 38. Variabilidad en la prevalencia, de tratamiento de remplazo renal entre países de AL 2008. Azul claro indica hemodiálisis, azul oscuro representa diálisis peritoneal y amarillo trasplantes renales. ⁽⁶⁵⁾

Este crecimiento en la prevalencia así como en la incidencia está presente en todos los países de AL. La diabetes se ha mantenido como la principal causa de la enfermedad renal terminal (30,3% de población incidente).

Las tasas de incidencia varían con respecto a cada país encabezando México con la tasa más alta de incidencia en ppm. Figura 39.

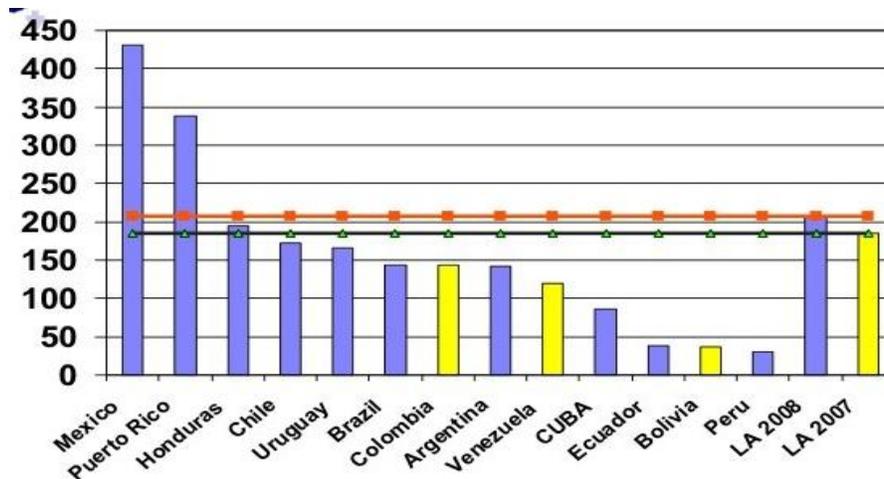


Figura 39. Tasa de incidencia en ppm del año 2008 en algunos países de AL, color amarillo datos del 2007. ⁽⁶⁵⁾

En cuanto a trasplante renal, se están ejecutando diversos programas en los 20 países miembros de la SLANH, donde se llevaron a cabo 9724 trasplantes renales para 2009. El número acumulado es de 136 567, desde 1957, Brasil y México encabezan los países con mayor número (64).

La tasa de trasplantes se ha incrementado de 3,7 ppm en 1987 a valores de 18 ppm en 2009, (Figura 40). La proporción de donantes fallecidos se ha mantenido constante, aproximadamente 50%, durante los últimos años pero con predominó amplio en algunos países (70% en Argentina, Chile, Colombia, Cuba, Perú y Uruguay). En contraste, todos los donadores de trasplantes renales de pacientes vivos provienen de El Salvador, Honduras, Nicaragua y República Dominicana. (64)

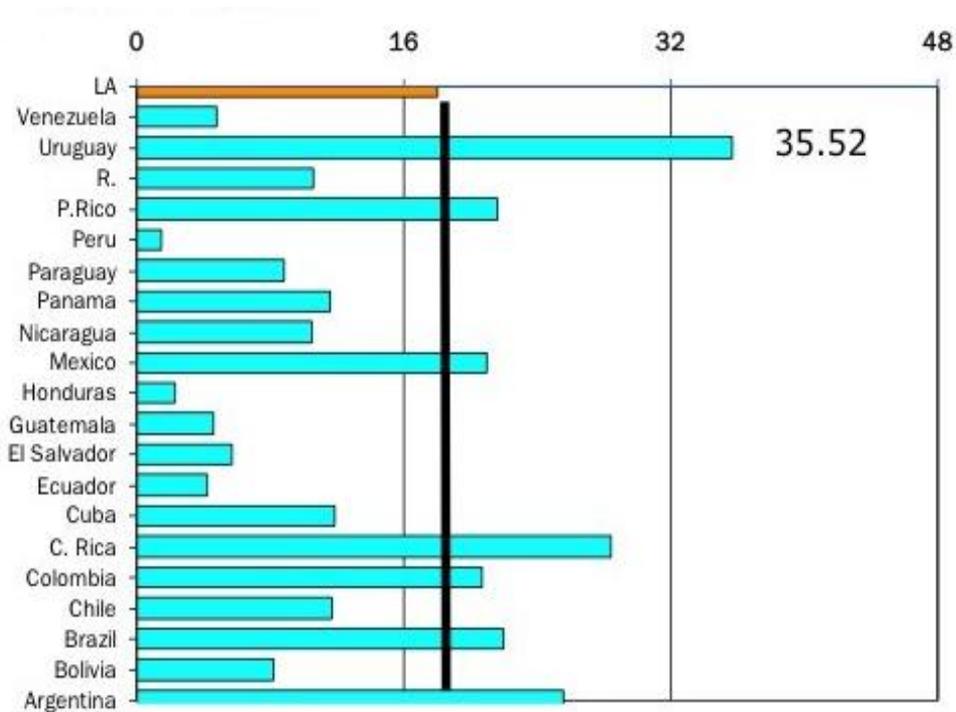


Figura 40. Tasa de nuevos trasplantes renales en ppm en AL en diferentes países para el 2009. (65)

Cobertura de la terapia en América Latina

AL es una región de profundas desigualdades. La RNB (renta nacional bruta) media en US\$ es de 4045, pero oscila entre US\$ 910 en Nicaragua y \$10.560 en Puerto Rico, la esperanza de vida al nacer varía desde 64.5 años en Bolivia a 78.7 años en Costa Rica, el índice de desarrollo humano (un compuesto índice que mide los logros promedio de un país en el base de la esperanza de vida, la alfabetización, la educación, y el nivel de vida) varía de 0,663 a 0,863 en Guatemala en Argentina con un promedio de 0,797 para AL. El desequilibrio es también presente en el acceso a la terapia para la enfermedad renal en estado terminal. La cobertura al 100% de los pacientes que reciben un diagnóstico de enfermedad renal terminal está disponible en Argentina, Brasil, Chile, Cuba, Puerto Rico, Uruguay y Venezuela. En los demás países, el porcentaje de cobertura varía desde 56% en Colombia a tan sólo el 25% en Perú y Paraguay.

Como era de esperar, en los países con una cobertura del 100%, las tasas de prevalencia son más altas, con una media de 553 ppm para el tratamiento de diálisis y 18,2 pmp para trasplantes de riñón, sin embargo, cuando los países restantes son analizados, las tasas de prevalencia en la población con seguro de salud es tan alto o incluso superior a los observados en países con cobertura total. Por ejemplo, en el 2000, la tasa de uso de terapia para la enfermedad renal crónica terminal en México fue de 376 pmp, pero entre la población cubierta por el sistema de seguridad de la salud en el estado de Jalisco, fue de 939 ppm. En el Perú, tasa de prevalencia fue de 196 pmp, pero aumentó a 789 pmp en los asegurados en el 2003. Estos datos confirman que la prevalencia en la terapia en AL no es menor que en las regiones desarrolladas en todo el mundo. La menor prevalencia de tratamiento renal de remplazo probablemente refleja un subdiagnóstico de la enfermedad, incluso en países con cobertura completa para el tratamiento. (64)

Prevalencia en los factores de riesgo para la progresión de la ERC en AL.

La información sobre la prevalencia en los factores de riesgo para la progresión de la ERC es escasa, incluso inexistente en algunos países y, además los estudios disponibles sobre la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares y los factores de riesgo de enfermedad renal son insuficientes y no se realizan siempre con los mismos métodos. Por otra parte, durante los últimos años, AL a estado experimentando una rápida transición epidemiológica (que se caracteriza por un cambio a largo plazo en mortalidad y patrones de la enfermedad por lo cual las pandemias de infección se sustituyen por las enfermedades crónicas no transmisibles), lo cual en la actualidad está pasando por diferentes fases en los distintos países. Todos estos hechos hacen que sea difícil establecer la prevalencia real de la ERC y los factores de progresión de los riesgos asociados.

Para el desarrollo de políticas públicas y programas de salud, tenemos que conocer la prevalencia y distribución de los factores de riesgo en la población, así como las tendencias que se están desarrollando en los diferentes grupos. Por lo tanto, las encuestas nacionales de salud son altamente deseables; sin embargo, la mayoría de los países de AL las llevan a cabo de manera esporádica, centrándose principalmente en las infecciones y la mortalidad materna e infantil. Encuestas realizadas en países como Argentina, Chile y México muestran algunos datos que son sobresalientes y hacen hincapié en la magnitud del cambio epidemiológico, tales como el hábito de fumar tabaco que está aumentando en adolescentes, el incremento de la obesidad que afecta a todos los grupos de edades, incluidos los niños y adolescentes, y que prevalece en mujeres; la misma incidencia de factores de riesgo tanto en las poblaciones de zonas rurales y zonas urbana; y el aumento de síndrome metabólico. (64)

Se denota la falta de estudios y la realización de consensos generales que permitan atribuir factores muy específicos dentro de nuestras poblaciones y compararlos con las tendencias internacionales.

Si extrapolamos los valores publicados en el Tercer Encuentro de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III) para la población de AL en etapas comparables, puede haber alrededor de 47.000.000 de pacientes con enfermedad renal crónica en la región (Tabla 27).

Pacientes con ERC.	Población.
Total	46,989,171
Estadio 1	19,081,977
Estadio 2	14,588,763
Estadio 3	12,214,676
Estadio 4/5	996,832

Tabla 27. Pacientes con ERC en AL extrapolado de NHANES III. (64)

Estas cifras podrían no ser válidas en AL por ser simples estimaciones, pero hemos demostrado que el riesgo de la enfermedad renal es de alta prevalencia en los países de AL, y el uso de esta extrapolación puede constituir una herramienta poderosa para aumentar la conciencia de la salud pública sobre la carga de enfermedad renal y la enfermedad cardiovascular, para señalar la necesidad de obtener datos más específicos en cada país. Mientras tanto, el establecimiento de programas destinados a detectar a los primeros pacientes que están en riesgo de desarrollar la ERC y prevenir su progresión es de la máxima importancia; sin embargo, un programa de detección no puede basarse en la detección en conjunto de la población. Necesitamos programas más sencillos dirigidos a los grupos de alto riesgo, como los ancianos, las personas con diabetes, los hipertensos, obesos y los familiares de pacientes con enfermedad renal terminal. (64)

3.8.3 El caso de México.

Los servicios de salud en México son proporcionados por la seguridad social, que está compuesta por los hospitales del IMSS, que proporcionan atención al 62,2% de los mexicanos, el Seguro Popular 15,1%, el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE) 11,9%, sector privado 3,9%, hospitales militares 2% y otros 4,9%. Este país está compuesto por 31 estados con una población identificada en el año 2010 de 112.336.538 millones de habitantes.

Hasta el momento, carece de un registro de pacientes con IRC por lo que se desconoce el número preciso de pacientes en cualquiera de sus estadios, los grupos de edad y sexo más afectados, así como el comportamiento propio de los programas. Se estima una incidencia de pacientes con insuficiencia renal crónica de 377 casos por millón de habitantes y la prevalencia de 1,142; aunque podemos

decir que se desconoce la verdadera prevalencia de la enfermedad renal crónica, se estima que uno de cada 9 adultos padece enfermedad renal (existen aproximadamente 60 000 pacientes en diálisis).(67) de los cuales el 80% de los pacientes son atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).(66) Tomando en consideración que la proporción de niños con enfermedad renal crónica en países desarrollados es de aproximadamente 20 a 25% se puede deducir que existen en nuestro país de 3 000 a 6 000 niños con este problema.(67)

En México, esta es una de las principales causas de atención en hospitalización y en los servicios de urgencias. Está considerada una enfermedad catastrófica debido al número creciente de casos, por los altos costos de inversión, recursos de infraestructura y humanos limitados, la detección tardía y altas tasas de morbilidad y mortalidad en programas de sustitución.

El estudio llevado a cabo por A. Méndez-Durán (2009) y colaboradores presenta datos de informes mensuales de los programas de diálisis de unidades médicas de segundo nivel de 21 estados de la República Mexicana, en el cual se incluyen a pacientes prevalentes con IRC en tratamiento de diálisis peritoneal (DP) continua ambulatoria, diálisis peritoneal automatizada y hemodiálisis (HD). Se identifican el sexo, la edad y la frecuencia de la IRC por grupos. Las causas de IRC estuvieron determinadas por el diagnóstico clínico. A su vez se indican la frecuencia de peritonitis, así como la sobrevivencia de permanencia en el programa, de forma independiente para DP y HD. Se incluyó a 31.712 pacientes de 127 hospitales generales de los 21 estados, 20.702 (66%) los cuales en tratamiento de DP y 11.010 (34%) de HD a los cuales se les dio seguimiento hasta obtener resultados. Los cuales representaron lo siguiente. (66)

Diálisis peritoneal.

De los 20.702 pacientes, 13.042 (63%) estuvieron en DP continua ambulatoria (DPCA) y 7.660 (37%) en DP automatizada (DPA); 19.439 (94%) eran adultos, 10.265 (53%) varones y 9.174 (47%) mujeres, y 1.263 (6%) pediátricos, 626 (50%). El grupo de edad más prevalente fue el de 40 a 49 años (22.6%). Las causas de la IRC fueron diabetes mellitus (43%), hipertensión arterial (17%), glomerulopatías crónicas (14,4%), no determinadas (9.2%), riñones poliquísticos (4,7%), malformaciones congénitas de la vía urinaria (4%), nefropatía lúpica (3,3%) y otras (4,4%). Las principales complicaciones fueron peritonitis 56%, descontrol metabólico hiperglucémico (35%), causas mecánicas relacionadas con el catéter (13%), infección del sitio de salida del catéter (6%), y sobrecarga de volumen (5%).

En 8.509 episodios de peritonitis, los gérmenes encontrados fueron 5.623 (66%) grampositivos, seguidos de los gramnegativos (32%) y los hongos (2%), de los cuales el *Staphylococcus epidermidis* ocupó el 35% de los casos, *Staphylococcus aureus* 31%, *Enterobacter* 22%, *Pseudomonas aeruginosa* 8%, *Candida albicans* 2% y *Serratia marcescens* 2%, con un 34% de cultivos de líquido de diálisis negativos.

Las causas de defunción fueron similares en las dos modalidades y estuvieron representadas por las cardiovasculares (51,6%), infecciosas (31%), alteraciones metabólicas y del equilibrio ácido base (8,2%), Insuficiencia respiratoria (2,4%), shock hipovolémico (1,5%) y otras (5,3%), con un promedio de 600 defunciones mensuales (tabla 31). (66)

Variable	Diálisis peritoneal N - 20.702	Hemodiálisis N - 11.010	Total N - 31.712
Adultos	19.439	10.921	30.360 (96%)
Varones	10.265	5.600	15.865
Mujeres	9.174	5.321	14.495
Pediátricos	1.263	89	1.352 (4%)
Varones	626	64	690
Mujeres	637	25	662
Grupos de edad (años)	61 (rango: 10-81)	59 (rango: 18-84)	60 (rango: 10-84)
< 10	62 (0,3%)	0 (0%)	62 (0,2%)
10 a 19	1.201 (5,8%)	89 (0,8%)	1.290 (4%)
20 a 29	2.107 (10,2%)	1.547 (14%)	3.654 (11,5%)
30 a 39	2.971 (14,4%)	1.298 (11,8%)	4.269 (13,5%)
40 a 49	4.692 (22,6%)	2.329 (21,2%)	7.021 (22%)
50 a 59	4.351 (21%)	2.175 (19,8%)	6.526 (21%)
60 a 69	3.893 (18,8%)	2.882 (26,2%)	6.775 (21%)
70 a 79	1.311 (6,3%)	597 (5,4%)	1.908 (6%)
> 80	114 (0,6%)	93 (0,8%)	207 (0,7%)
Causas de IRC (%)	-	-	Promedio (%)
Diabetes mellitus	43	54	48,5
Hipertensión arterial	17	21	19
Glomerulopatías crónicas	14,4	11	12,7
No determinada	9,2	5,6	7,4
Riñones poliquisticos	4,7	4,3	4,5
Malformaciones urinarias congénitas	4	2,1	3
Nefropatía lúpica	3,3	1,2	2,2
Nefropatía tubulointersticial	1,3	0,4	0,85
Litiasis urinaria	1,2	0,3	0,75
Vasculares	1	0,1	0,55
Infecciosas	0,6	0	0,3
Nefropatías tóxicas	0,3	0	0,2
Tipo de acceso vascular			
Temporal	77%		
Semipermanente		8%	
Definitivo (FAVI)	-	15%	

FAVI: fístula arteriovenosa interna; IRC: insuficiencia renal crónica.

Tabla 28.Aspectos epidemiológicos generales de la población. (66)

Variable	Diálisis peritoneal N - 20.702	Hemodiálisis N - 11.010	Total N - 31.712
Supervivencia (meses)	30,6 (rango: 16-60)	32 (rango: 17-63)	31,(16-63)
Complicaciones	Peritonitis 56%	Síndrome anémico 45%	
	Descontrol hiperglucémico 35%	Infección del AV 34%	
	Relacionadas con el catéter 13%	Descontrol hipertensivo 28%	
	Infección del sitio de salida 6%	Retención hídrica 12%	
	Sobrecarga de volumen 5%	Insuficiencia cardíaca 9%	
		Hiperfosfatemia 7%	
Peritonitis mes/paciente			
DPCA	1:24	-	-
DPA	1:30	-	-
Causas de egreso			
Cardiovasculares	51,6%	54%	52,8%
Infecciosas	31%	37%	34%
Desequilibrio hidroelectrolítico	8,2%	2%	5,1%
Insuficiencia respiratoria aguda	2,4%	-	1,2%
Choque hipovolémico	1,5	5,6%	3,5%

AV: acceso vascular; DPA: diálisis peritoneal ambulatoria; DPCA: diálisis peritoneal continua ambulatoria.

Tabla 29.Principales complicaciones por programa dialítico.

N.º	Causas	DP	Causas HD
1	Cardiovasculares Evento vascular cerebral Infarto agudo de miocardio	51,6%	Cardiovasculares Insuficiencia cardíaca Evento vascular cerebral Infarto agudo de miocardio
2	Causas infecciosas Peritonitis Falla orgánica múltiple Choque séptico	31%	Causas infecciosas Shock séptico Falla orgánica múltiple
3	Desequilibrio hidroelectrolítico y metabólico	8,2%	Desequilibrio hidroelectrolítico Hipercalcemia
4	Insuficiencia respiratoria aguda	2,4%	Insuficiencia respiratoria aguda
5	Shock hipovolémico Sangrado digestivo	1,5%	Shock hipovolémico Sangrado digestivo
6	Otros	5,3%	Otros

DP: diálisis peritoneal; HD: hemodiálisis.

Tabla 30. Causas de Defunción por programa dialítico.⁽⁶⁶⁾

Hemodiálisis.

Se incluyó a 11.010 pacientes, 10.921 (99%) adultos, 5.600 (51%) varones y 5.321 (49%) mujeres, y 89 (1%) pediátricos. El grupo de edad más prevalente fue el de 60 a 69 años (26,2%). Las causas de IRC fueron diabetes mellitus 54%, hipertensión arterial 21%, glomerulopatías crónicas 11%, causas no determinadas 5,6%, riñones poliquísticos 4,3%, malformaciones congénitas de la vía urinaria 2,1%, nefropatía lúpica 1,2%, nefropatía tubulointersticial 0,4%, litiasis urinaria 0,3% y causas vasculares 0,1%.

Las principales complicaciones fueron síndrome anémico 45%, infección del acceso vascular 34%, descontrol hipertensivo 28%, retención hídrica 12%, insuficiencia cardíaca 9% hiperfosfatemia severa 7%.

Los accesos vasculares temporales ocuparon el mayor porcentaje de empleo (77%), seguidos de los definitivos, fístulas (15%) y los semipermanentes (8%). El tratamiento se ofertó en 6.245 (57%) pacientes en modalidad intrahospitalaria y

4.765 (43%) pacientes fueron atendidos en el sistema de servicio subrogado. La disponibilidad de máquinas para hemodiálisis fue de 971 en uso, incluidas 58 máquinas para pacientes infectados con virus de la hepatitis B, 44 con virus de hepatitis C y 22 por virus de inmunodeficiencia humana.

Se realizaron 26.811 sesiones de HD cada semana, el 73% de los pacientes adultos recibieron 3 sesiones, el 24% 2 y el 3% 1; el 4% de las unidades otorgaron 4 h de tratamiento, el 12% 3,5 h, el 79% 3h y el 5% 2,5h. La duración de las sesiones en la población pediátrica fueron: el 6,7% 4 h, el 70% 3h, el 13,3% 2,5h, el 6,7% 2h y el 3,3% 1h. La atención médica estuvo a cargo de nefrólogos en el 56%, el 34% por pediatras y el 10% por especialistas en medicina interna, y el 85% enfermeras generales, especialistas el 14% y auxiliares el 1%. La sobrevivida promedio fue 32 meses (rango: 17 a 63 meses). La prevalencia calculada para la población del IMSS fue de 495 casos por millón de derechohabientes. La relación nefrólogo-paciente fue 1:204 y de enfermera general-paciente, de 1:48.

Lo expresado en el programa demuestra que el IMSS es la institución de salud que brinda la mayor cobertura de atención en México y específicamente a pacientes con diálisis a su vez se admite que México no cuenta con un registro nacional de datos de pacientes renales que permita conocer con exactitud los datos epidemiológicos de estos pacientes. El incremento del número de pacientes en programas sustitutivos sigue una cuesta lenta y progresiva, lo cual es preocupante ya que en poco tiempo no habrá recursos financieros suficientes para sustentar estas terapias. La modalidad de DPA ha tenido un comportamiento estacionario. La terapia de HD se brindó casi al 50% de los pacientes en modalidad subrogada, lo que genera gastos muy importantes al instituto. En este estudio en los pacientes pediátricos se observa un número reducido.

La IRC se encuentra entre las primeras 10 causas de mortalidad general en el IMSS, ocupa la octava causa de defunción en el varón de edad productiva y la sexta en la mujer de 20 a 59 años, mientras que por demanda de atención en los servicios de urgencias del segundo nivel de atención ocupa el décimo tercer lugar, el noveno en las unidades de tercer nivel y el octavo como causa de egreso hospitalario por defunción.

Desafortunadamente, la principal causa de salida (*drop out*) en los programas de diálisis en México es la defunción. Este trabajo permite identificar las causas cardiovasculares en primer lugar. El gasto médico total derivado de la atención de IRC, considerando los supuestos del escenario base, se estimó en 4.013 millones de pesos para el año 2007, equivalentes al 2,5% del gasto del sistema de emergencias médicas de ese año. Se prevé que esta proporción crezca hasta casi el 4%. Esta inversión representa más del 60% del gasto médico total; el gasto farmacológico y ambulatorio representan en promedio el 27 y el 12%, respectivamente. Por otra parte, el estimado para la atención en programas de diálisis según un escenario base (año 2007), la enfermedad habrá de alcanzar su incremento máximo en el número de casos para el año 2043 y representará una inversión de 20.000 mil millones de pesos, posteriormente presentará un descenso continuo; mientras que lo estimado en un escenario catastrófico, tendría un ascenso continuo y para el año 2050 los costos de inversión estarán alcanzarían los 50.000 mil millones de pesos, cifras que no podrá costear el Instituto. Por lo expuesto, es necesario contar con un programa de detección oportuna de la IRC en las unidades de primer contacto, que permita desacelerar la incidencia de pacientes en terapia sustitutiva, implementar una base electrónica de registro de datos de pacientes con IRC para tener ,unificar y sistematizar la información generada. Los programas de prediálisis han demostrado la utilidad para identificar oportunamente la IRC, retrasar la progresión y emplazar el ingreso de los pacientes a la terapia sustitutiva.

La necesidad de un programa para la detección oportuna de la ERC en el primer nivel de atención, contar con un mayor número de nefrólogos, una clínica prediálisis y de accesos vasculares y un registro electrónico de pacientes en terapias sustitutivas son áreas muy necesarias para la mejora. (66)

3.9 Marcadores genéticos y papel de la obesidad

La identificación de biomarcadores que permitan una temprana identificación de pacientes en alto riesgo de poseer ERC así como alto riesgo de progresión es urgentemente necesaria para promover una atención más preventiva. Los mayores retos para la identificación molecular de biomarcadores son el alto grado de heterogeneidad de las células renales así como la escasez de disponibilidad de tejido humano para los estudios.

Un marcador biológico es una característica biológica que se mide y que se evalúa que funge como indicador de un proceso biológico, incluyendo procesos patológicos, pueden existir a nivel de ADN/ARN, proteína o metabolitos, en este apartado trataremos de entender lo que rodea a los biomarcadores genómicos.

Las enfermedades genéticas renales alentaron a la búsqueda de diversos variantes a nivel de ADN asociadas con la función renal así como fenotipos de la enfermedad. Los estudios genéticos han descubierto alrededor de 26 regiones asociadas a la ERC a pesar de estos resultados se requiere mayor investigación para ser determinados como biomarcadores, es necesario encontrar una variante genética en particular que tenga un efecto causal. Los hechos más relevantes son los estudios sobre el gen MYH9 (Myosin, heavy chain 9) cuyos polimorfismos se pensaba estaban relacionado con glomeruloesclerosis y ERCT no diabética pero lo cierto es que se ha demostrado posteriormente que dos variantes independientes en el gen cercano APOL1 (Apolipoprotein L1) eran responsables del aumento del

riesgo de la enfermedad. Los estudios actuales están evaluando la relación funcional de APOL1 a ERC así como la relación de estos dos genes. Lo cierto es que hasta hora se han identificado varias porciones genéticas responsables de alteraciones, pero sin ser significativas, lo que demuestra la necesidad de encontrar muchas otras alteraciones relacionadas con la función renal.

Los biomarcadores pueden ser identificados utilizando tejido y/o biofluidos, el empleo de tejido enfermo es muy útil para hacer descubrimientos, la situación actual expone que no solamente es pertinente encontrar marcadores sino también describir las vías y redes de señalización que son alterados durante la iniciación y la progresión de la enfermedad, esto ha revelado que las alteraciones no son dadas por un solo gen, es por ello que se da un nuevo enfoque dirigido a detectar una serie de indicadores, es decir un panel de marcadores que proporcione un conjunto de genes, esto tiene más probabilidades de captar la complejidad de los mecanismos patológicos subyacentes que centrarse en una sola molécula, esto brinda la facilidad de hacer un diagnóstico utilizando un panel de marcadores que refleje la fisiopatología de la enfermedad, este abordaje potencialmente puede proporcionar objetivos altamente prometedores para fármacos o pequeñas moléculas para fines de intervención. Hasta la fecha se han realizado una gama de estudios que han revelado diferentes genes que pueden ser candidatos a biomarcadores potenciales, pero lo cierto es que aún queda mucho para estandarizar estos estudios y analizar hallazgos contundentes.

También ha surgido el interés de utilizar RNAm como potencial biomarcador lo cual ha revelado resultados prometedores, por ejemplo en nefropatías por hipertensión, lúpicas y otras anomalías se ha detectado diferentes expresiones de RNA. Dentro de los diversos hallazgos se le ha dado relevancia al TGF β y a su expresión al cual se ha asociado con el grado de glomeruloesclerosis a su vez a factores como el NF-K β y al VEGF cuyas expresiones están también relacionadas

en la ERC tal como analizamos con anterioridad. Otro proceso llamado epithelial-mesenchymal transition (EMT) que es mediado por moléculas como el TGF β provoca que las células epiteliales pierdan su polaridad así como adhesión y ganen propiedades migratorias e invasivas transformándose en células mesangiales, a esto proceso se le ha sugerido que juega un rol en la progresión de la enfermedad renal y lo interesante es que se han encontrado marcadores genéticos de RNA de esta anomalía en padecimientos como nefropatía diabética y glomeruloesclerosis.

Otro abordaje que se ha manejado es el empleo de fluidos como la sangre o la orina para no utilizar métodos invasivos, en estos fluidos destacan marcadores de RNA provenientes de leucocitos en sangre y de sedimento urinario, para los provenientes de leucocitos se ha reportado que estos marcadores desempeñan un papel importante en la iniciación, desarrollo y progresión de muchas enfermedades renales como varias glomerulonefritis, por eso el uso de perfiles de RNA de leucocitos en sangre toma relevancia, en estos se han identificado genes cuya expresión se correlaciona con la actividad de la enfermedad y más específicamente con el tipo de enfermedad y las diferentes estirpes celulares de leucocitos, por ejemplo en un neutrófilo se expresan ciertos marcadores genéticos que identifican a una glomerulonefritis en particular detectarlos marcaría una diferencia relevante. El desafío de este enfoque será definir si los perfiles de leucocitos están vinculados a los fenotipos renales o están asociados con procesos inflamatorios subyacentes que afectan tanto perfiles de leucocitos y como renales por independiente mecanismo. Para responder a estas preguntas, es necesaria mayor investigación. En el sedimento urinario la viabilidad de aislar y cuantificación de ARN de genes específicos en células de orina se ha establecido, por eso es útil como herramienta para encontrar biomarcadores en las diferentes enfermedades renales, estas pruebas se han realizado en RNA de citocinas, podocitos, matriz extracelular, factores de transcripción etc. la problemática al igual que todo lo citado

anteriormente es la falta de mayores estudios que avalen, validen y consensen resultados.

Cada estrategia para analizar un biomarcador tiene sus ventajas y limitaciones. El valor de proteínas en la orina como recurso principal para el descubrimiento de biomarcadores es otro elemento que es bien apoyado. Como el 70% de las proteínas excretadas en la orina es de origen renal, la orina debe ser el fluido corporal ideal para el descubrimiento de biomarcadores no invasivos para la enfermedad renal. Sin embargo, aproximadamente 30% de las proteínas urinarias son derivado de plasma y por lo tanto, pueden tener su origen en otros órganos además de los riñones. La integración de los puntos fuertes de cada elemento para detección de biomarcadores tanto invasivos como el posible uso orina podría fortalecer la detección de manera sustancial.

En la actualidad, ninguno de los biomarcadores que se ha mencionado anteriormente es validado por completo y no están listos para la rutina de uso clínico. A su vez estos biomarcadores candidatos para predecir la progresión de la ERC están limitados debido tanto a las dificultades en la definición de la progresión de la enfermedad renal crónica así como por los estudios que necesitan ser diseñados cuidadosamente que sean grandes, multicéntrico y prospectivos, la idea es que se necesita mayores estudios para validar estos candidatos potenciales.(86)

El posible papel de la obesidad

En la actualidad se reconoce que incluso un leve a moderado grado de disfunción renal predispone a un riesgo excesivo para las complicaciones cardiovasculares CV tal como hemos indicado. Aunque en la población en general los factores de riesgo tradicionales, como la hipertensión, diabetes o dislipidemia, explican la mayor

parte de los riesgos de mortalidad CV en la ERC, hay que tomar en cuenta a los pacientes con factores de riesgo no tradicionales, incluyendo la inflamación que también tienen un impacto relevante en la supervivencia y las complicaciones cardiovasculares. La inflamación se considera como un marcador de la ERC. Sin embargo, todavía no está definido si esta alteración posee una correlación temprana con la pérdida de la TFG o si se trata de un fenómeno tardío asociado con un deterioro grave de la TFG.

La obesidad es considerada actualmente como uno de los factores de riesgo más relevantes para ERC, al parecer el tejido adiposo visceral y subcutáneo están asociados, el exceso de grasa corporal está relacionado con una respuesta inflamatoria crónica que se caracteriza por la producción anormal de citocinas, aumento de reactivos de fase aguda y la activación de vías de señalización proinflamatorias que comprende a la IL-6 y TNF- α . Tal asociación es de naturaleza causal, porque incluso una pequeña reducción en peso corporal se acompaña de una disminución en la expresión del gen que codifica para las proteínas de la inflamación en individuos obesos. También la proteína C-reactiva plasmática (PCR) tiene caídas considerables en proporción a la disminución del peso corporal después de intervenciones dietéticas o cirugía bariátrica.

Aunque el tejido adiposo es una fuente importante establecida de citocinas inflamatorias, aun no está definido si el exceso de grasa contribuye al estado inflamatorio de la ERC. Lo cierto es que se necesitan estudios que relacione tanto a pacientes en prediálisis como en diálisis con la inflamación relacionada al tejido graso y su impacto en la TFG. Se ha realizado investigaciones de la relación de IL-6 y TNF- α con respecto a la TFG en pacientes prediálisis, resultando que los niveles de IL-6 se incrementan de manera similar en los pacientes con enfermedad renal crónica leve, moderada y grave mostrando que en gran medida es independiente de la tasa de filtración glomerular, mientras que el TNF- α se expresa de manera

variable en la enfermedad. Lo cierto es que hacen falta mayor número de estudios que dilucidan el verdadero papel de las citocinas. (85)

4. La Anemia de la Insuficiencia Renal Crónica.

4.1 Definición

En pacientes con ERC, la anemia se define como aquella situación en la que el nivel de Hb está por debajo de 2 desviaciones estándar del nivel medio de Hb de la población general, corregido para edad y sexo. Estos valores corresponden a: < 11,5 g/dl en mujeres adultas (12 g/dl según guías KDOQI y OMS) < 13,5 g/dl en varones adultos (13 g/dl según OMS) < 12,0 g/dl en varones adultos con edad > 70 años. La anemia es una complicación frecuente en la ERC y su severidad está en relación inversa con el grado de función renal. (68)

Es una manifestación constante en la IRC y es una complicación muy importante de este estado. Es el resultado de las fallas de las funciones endocrinas y excretoras del riñón. Se puede decir que la naturaleza de la entidad renal primaria es independiente con la gravedad de la anemia, aunque generalmente es de menor grado en enfermedades hipertensivas y quística renal. En esta última inclusive puede haber poliglobulia secundaria, debida a la eritropoyetina producida en las células próximas a los quistes. (9)

4.2 Importancia e implicaciones de la anemia en la ERC.

La anemia es una complicación común de la ERC y está asociada con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, morbilidad y mortalidad, particularmente en poblaciones de alto riesgo, es por ello que todo paciente con ERC debe ser evaluado en búsqueda de anemia independiente del estadio de su enfermedad. El tratamiento de la anemia pudiera retrasar la progresión de la enfermedad renal y

disminuir la HVI y eventos cardiovasculares, así como mejorar la capacidad cognitiva, capacidad de ejercicio y calidad de vida.

Es conocido que existe una relación dependiente entre disminución de la TFG y el riesgo de muerte, eventos cardiovasculares y hospitalización. Se conoce también la asociación de la Hb con la sobrevida en cualquier nivel de función renal.

Un ejemplo son los pacientes en diálisis, su expectativa de vida está fuertemente reducida y el problema cardiovascular encabeza la lista, una de las razones para esto es que los pacientes inician diálisis con enfermedad cardiovascular avanzada, falla cardíaca crónica, enfermedad coronaria y HVI.

Entre las múltiples causas de enfermedad cardíaca (HTA, dislipidemia, homocisteinemia, hiperparatiroidismo, etc.), la presencia de anemia se ha relacionado directamente con HVI la cual juega un papel importante en el pronóstico en pacientes en diálisis asimismo con enfermedad renal temprana (prediálisis), la anemia es un factor de riesgo cardíaco para todo paciente con ERC y existe una clara asociación entre anemia y mayor mortalidad. (68)

4.3 Patogenia de la anemia

Es un tipo de anemia múltiple y compleja. Existen varios mecanismos para su producción destacando tres. Ver tabla 31.

Mecanismos de la anemia de la insuficiencia renal Crónica.	
Factores Mayores	Factores Menores.
Deficiencia en secreción de la Eritropoyetina.	Deficiencia de Hierro.
Depresión de la médula ósea.	Deficiencia de Folatos.
Disminución de la supervivencia eritrocitaria	Hiperparatiroidismo y mielofibrosis.
	Toxicidad por Aluminio.

Tabla 31. Mecanismos de la anemia en la IRC. ⁽⁹⁾

El riñón es la fuente del 85 a 90 % de la eritropoyetina en el ser humano y se ha mencionado que se produce en las células intersticiales o endoteliales de la corteza, por lo tanto la disminución de esta hormona se compromete en tanto disminuye la función excretora. La cantidad insuficiente de eritropoyetina es incapaz de compensar las necesidades de eritropoyesis en el enfermo renal, lo que está condicionado a una supervivencia acortada.

El segundo factor es la depresión de la médula ósea debida al efecto tóxico de sustancias retenidas en la IRC. Se ha demostrado que el plasma de pacientes urémicos puede deprimir la síntesis del grupo heme e inhibir el crecimiento de colonias eritroides *in vitro*. El tercer factor patogénico mayor es la hemólisis exagerada. La supervivencia de los eritrocitos en la IRC disminuye a 50% incluso el 66% de lo normal. Aunque no se ha dilucidado el mecanismo exacto por el cual se lleva a cabo la hemólisis, si se ha comprobado que es de origen extracorpúscular. En esto intervienen tanto factores metabólicos generados por la uremia así como factores traumáticos. (9)

A parte de estos mecanismos mayores y constantes en la anemia de la IRC, existen otros que contribuyen de manera variable, a una mayor demanda de eritropoyetina. Un ejemplo es la deficiencia de hierro debido al trastorno hemostático que existe en el sujeto urémico, el sangrado crónico, especialmente

gastrointestinal que es el más frecuente. Además en enfermos sometidos a CAPD hay pérdida de hierro aproximada de 5 a 6 mg/día. Debe tomarse en cuenta la frecuente extracción de sangre para estudios de rutina y de investigación en estos enfermos, particularmente en niños se agravia la situación.

Otro mecanismo de la IRC es la pérdida de folatos. El ácido fólico es un elemento dializable, por lo que un individuo mal nutrido puede contribuir en mayor o menor grado a acentuar la anemia. Otro mecanismo inducido por el tratamiento es el exceso de Aluminio; cuando se administra en antiácidos como ligador de fosfatos a largo plazo o bien cuando se utiliza agua no desionizada para CAPD. El aluminio puede interferir con la síntesis del hem y con el transporte del hierro unido a transferrina por lo que produce anemia de tipo microcítica. El hiperparatiroidismo secundario es un mecanismo más de la anemia. En individuos con IRC, después de paratiroidectomía, el hematocrito aumenta de 40 a 50%. En algunos pacientes el hiperparatiroidismo, es capaz de suprimir la eritropoyesis y de originar fibrosis en médula ósea (9)

Tomando en cuenta las causas de este tipo de anemia también es importante mencionar que incluso en ausencia de enfermedad cardíaca, la anemia puede conducir a anormalidades en la estructura y la función cardíaca. (68)

Mecanismos moleculares de la eritropoyesis: citocinas pro-inflamatorias mediadoras de la anemia.

Algunas publicaciones recientes han demostrado el efecto directo de citoquinas pro-inflamatorias sobre la diferenciación celular hacia la vía eritroide, sin defectos en la eritropoyetina. Estas interfieren con la mediación de las vías de señalización de la eritropoyetina causando una apoptosis temprana y una disrupción con la expresión y regulación de factores específicos de transcripción relacionados en el

control de la diferenciación eritroide. Se postula que el TNF α inhibe la eritropoyesis por mecanismos directos así como mecanismos indirectos. (69)

Inflamación y anemia en pacientes con Insuficiencia renal Crónica.

La ATC también tiene su importancia. Los nuevos descubrimientos sugieren que el síndrome es resultado en gran parte por la producción de hepcidina cuya su situación fue explicada en capítulos anteriores, pero volveremos a retomar dicha información.

Para relacionar esta afirmación hay que entender lo siguiente. La mayor vía de reciclaje de hierro está centrada en la degradación de los glóbulos rojos senescentes por los macrófagos reticuloendoteliales situados en la médula ósea y las células hepáticas de Kupffer y el bazo. La Ferroportina es la mayor proteína de exportación de hierro situado en la superficie celular de enterocitos, macrófagos y hepatocitos, estas son las células principales capaces de liberar hierro desde el interior de la célula al plasma, para su posterior transporte por la transferrina. El papel del hepatocito es central en la acción de la ferroportina, por que el hepatocito actúa como sensor del hierro en el cuerpo y también en la facilitación o inhibición en la liberación de la hepcidina, está a su vez interactúa con la ferroportina para modular la liberación del hierro celular. Investigaciones recientes sugieren que la ferroportina es inhibida por la hepcidina, la cual se une directamente a la ferroportina y la internaliza dentro de la célula.

Esto resulta en la retención de hierro dentro de células, y una reducción en los niveles de hierro en el plasma. Esto es especialmente significativo en los enterocitos que son llevados al extremo de su vida útil. El hierro adicional retenido dentro de ellos no es sólo impedido para entrar en el torrente sanguíneo, sino que también termina siendo excretado en las heces.

En respuesta a citocinas inflamatorias, especialmente la IL-6, el hígado produce una mayor cantidad de hepcidina la cual a su vez deja de producir ferroportina. Las citocinas inflamatorias también afecta a otros elementos importantes del metabolismo del hierro, incluyendo la disminución en la expresión de la ferroportina, y probablemente directamente desensibilizando la eritropoyesis por la disminución de la capacidad de la médula ósea para responder a la eritropoyetina. Además, las citocinas inflamatorias promueven la producción de las células blancas de la sangre, la médula ósea produce tanto glóbulos blancos, como células rojas de los mismos precursores. Por lo tanto, la desregulación de las células blancas de la sangre hace menos células madre para diferenciarse en células rojas de la sangre. (69)

4.4 Evaluación de la anemia en la IRC.

El estudio de la anemia en el paciente con IRC tiene como objetivo definir su etiología, su magnitud, así como su impacto clínico.

Además de la evaluación de laboratorio básica deben considerarse otros aspectos: estado nutricional, tipo de diálisis, dosis de diálisis y frecuencia, comorbilidades y posibles causas de pérdidas hemáticas, evidentes u ocultas.

Con base en la clínica y a los resultados de laboratorio encontrados, se requerirá de una evaluación más amplia en casos especiales, que pudiera incluir algunos de los siguientes estudios:

•Conteo de reticulocitos	• Electroforesis de proteínas séricas y/o orina.
• Proteína C Reactiva cuantitativa.	• Búsqueda de sangre oculta en materia fecal.
• Nivel sérico de vitamina B12 y de folatos.	• Examen parasitológico en materia fecal.
• Pruebas de hemólisis: haptoglobina, deshidrogenasa láctica, bilirrubina indirecta, prueba de Coombs.	• Mielograma. (70)
• Hormona paratiroidea intacta (PTHi).	

Tabla 32. Estudios a realizar en casos especiales para realizar una evaluación más amplia en la anemia de la IRC

Se requiere considerar altitud de residencia (mayor a los 1000 msnm), historia, tabaquismo, raza, edad mayor a 70 años y embarazo. La medición de niveles de EPO en suero no se requiere generalmente.(68). La figura 39 muestra el plan típico de evaluación clínica para la anemia en la IRC.

El paso inicial para decidir la prescripción de un tratamiento eficaz para la anemia es su adecuado diagnóstico y ello es independiente de la etapa evolutiva de la IRC. Aún cuando la producción insuficiente de eritropoyetina endógena es la causa fundamental y más frecuente de la anemia en los portadores de IRC, otros factores etiológicos suelen asociarse e incidir en sus características y gravedad, los que deben ser investigados y así, muchas veces podrán ser eficazmente tratados.

El diagnóstico de la anemia incluye tanto una evaluación clínica como paraclínica incluir todos lo factores que pudiesen estar involucrados que ya se han analizado a lo largo del trabajo.Un punto de importancia fundamental es la estimación adecuada de los depósitos férricos y su disponibilidad para la eritropoyesis.

En varias ocasiones, la palidez acentuada es el primer signo que lleva al paciente con el médico. La anemia no complicada de la IRC es de tipo normocítico

normocrómico. En casos más graves se puede encontrar acantocitos o células espiculadas. El recuento de reticulocitos generalmente es normal o ligeramente elevado; al hacer la corrección, no excede del 2 %. El grado de anemia es muy variable; pero en uremias bien establecidas, la hemoglobina está entre 5 y 10 g/dl, y el hematocrito entre 17 y 33 %. Existe cierto paralelismo entre el grado de anemia y la prueba de depuración de creatinina; generalmente no hay anemia mientras la depuración de creatinina no descienda de 40 ml/ min. (9)

El diagnóstico de anemia en los estadios 1 y 2 de la ERC sigue los mismo parámetros del diagnóstico de la anemia en la población general adulta, es decir, una Hb menor de 13.5 g/dl en hombres y <12.0 g/dl en mujeres, aunque se deberían de crear nuevos protocolos en estos estadios. En pacientes en los estadios 3, 4 y 5 de la ERC el diagnóstico se efectúa con una Hb <11.0 g/dl. Todo paciente anémico con ERC y con niveles de Hb diferentes al que corresponde de acuerdo a su estadio, debe ser investigado. (68)

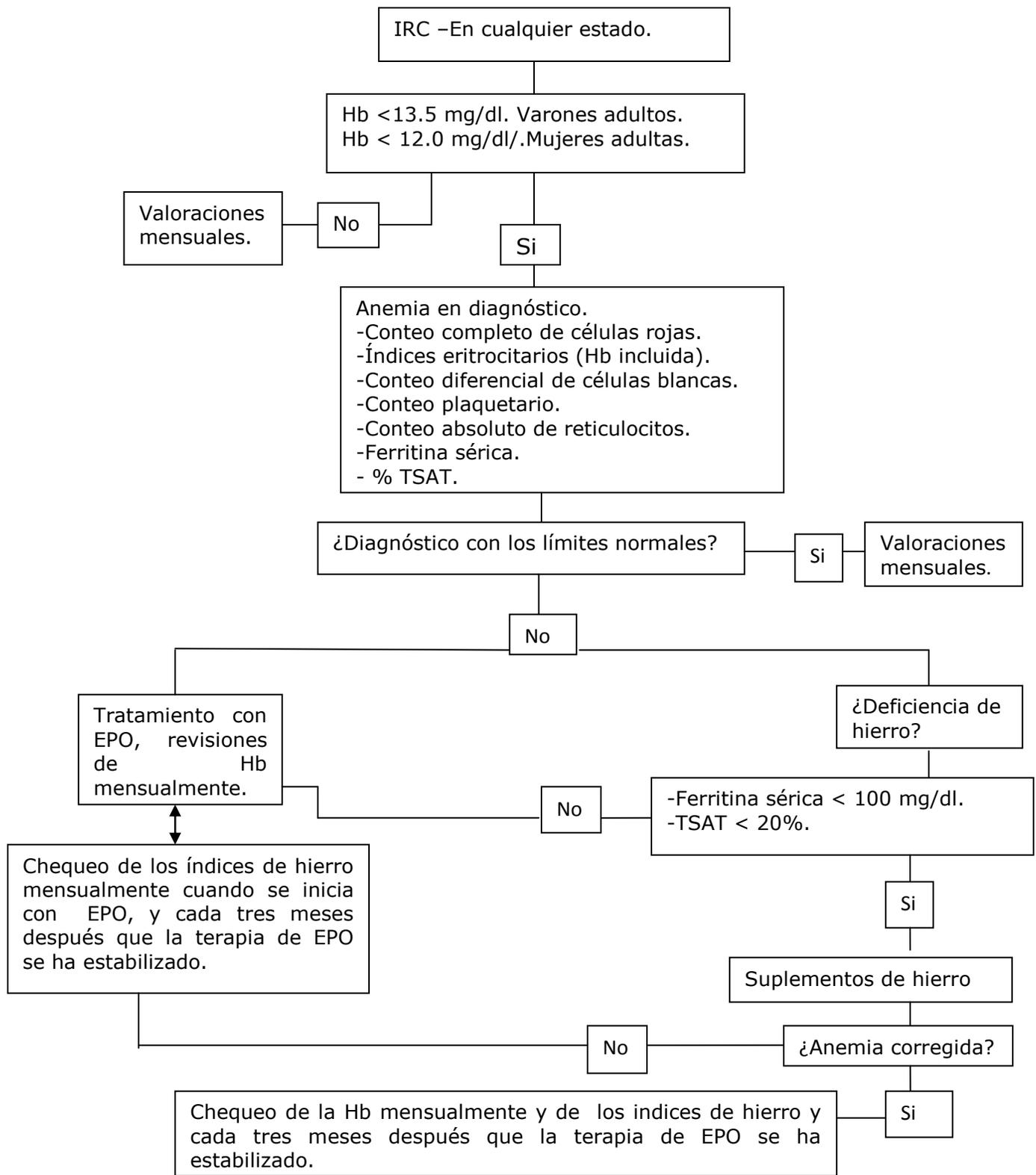


Figura 41. Plan típico de evaluación clínica para la anemia en la IRC.⁽⁶⁹⁾

4.5 Evaluación del metabolismo Férrico y tratamiento con hierro.

Evaluación del metabolismo del hierro.

Como se menciona en el capítulo anterior es de relevancia conocer el metabolismo del hierro a continuación se explica mas a detalle su importancia. En todos los pacientes con IRC que presenten anemia y/o estén bajo tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis se deben conocer los indicadores bioquímicos que evalúen el metabolismo férrico o ferrocínética.

- Ferritina sérica
- Índice de saturación de transferrina (IST)

Otros exámenes que pueden ser de utilidad para el diagnóstico son:

- Porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos
- Contenido de hemoglobina en reticulocitos
- Concentración del receptor soluble de la transferrina.

(Aún no están disponibles en forma sistematizada como auxiliares diagnósticos en Latinoamérica.)

Tanto la ferritina sérica como el IST tienen limitaciones para estimar el estatus férrico, particularmente en la población con IRC, por lo cual algunos estudios han evaluado su sensibilidad y especificidad como indicadores de carencia férrica, correlacionándolos con la respuesta a la suplementación con hierro o con la tinción de Fe en médula ósea. En base a ellos se concluye que un $IST < 20\%$ tiene una aceptable sensibilidad (59-88%) ya que pocos pacientes con IST mayor a 20% tenían una verdadera carencia férrica según los métodos comparativos. En cambio, un valor de ferritina de 100 o aún de 200 $\mu\text{g/L}$ no fue capaz de identificar

a una mayoría de pacientes que sí respondieron adecuadamente a la reposición con hierro endovenoso.

Debido a la escasa precisión de los parámetros férricos disponibles, su interpretación debería realizarse conjuntamente con otros parámetros hematimétricos de uso habitual (volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, amplitud de distribución del tamaño eritrocitario).

En los pacientes con IRC la homeostasis del hierro tiene aspectos diferentes a la de la población general, observándose alteraciones en dos sentidos. Por un lado el déficit, vinculado a inadecuada absorción del hierro de la dieta, pérdidas digestivas aumentadas y por hemodiálisis (1 a 3 g/año), así como al incremento en la demanda por el uso de AEE o al bloqueo del sistema retículo-endotelial para liberar el Fe necesario, donde seguramente juega un rol fundamental la hepcidina y sus alteraciones en la enfermedad renal. Por otra parte, se puede observar sobrecarga, relacionada a tratamientos dirigidos a corregir la anemia: transfusiones repetidas o aporte excesivo de Fe por vía endovenosa.

La deficiencia de Fe es una causa de anemia por sí misma, pero además constituye la primera causa de escasa respuesta al tratamiento con AEE. Existe un consenso de opinión para definir dos tipos de déficit férrico en pacientes con ERC:

- Déficit absoluto de hierro, caracterizado por ferritina sérica < 100 ug/L y/o IST $< 20\%$.
- Déficit funcional de hierro, caracterizado por ferritina > 100 ug/L asociado a un IST $< 20\%$.

Esta última es la situación más frecuente entre los pacientes en hemodiálisis tratados con AEE y se explica por un excesivo requerimiento de Fe al estimular la eritropoyesis con agentes exógenos, o bien por una insuficiente liberación del hierro de los depósitos hacia la transferrina circulante. (70)

La suplementación con Hierro.

Los pacientes con ERC deben tener un balance de Fe adecuado para alcanzar y mantener un valor de Hb = 11 g/dL. A los efectos de guiar la suplementación con Fe, los indicadores de la ferrocínética deben ser interpretados considerándolos conjuntamente con el valor de la hemoglobina y la dosis del AEE, si éste ya se está administrando. (36)

En estadios 1 y 2 de ERC: ferritina sérica mayor a 12 µg/L y saturación de transferrina mayor a 16%. Por debajo de los valores recomendados deben recibir suplementación de hierro. Inicialmente por vía oral. (81)

En pacientes con Hb < 11 g/dL, con IRC estadios 3, 4 y 5 o en diálisis peritoneal, los niveles mínimos de indicadores férricos deben ser:

- Ferritina sérica = 100 µg/L
- IST = 20%

La administración de hierro por vía oral se debe iniciar como primera alternativa. La segunda opción es la vía intravenosa (IV).(81) Si aparece intolerancia gastrointestinal al Fe vía oral, o esta vía de administración resulta incapaz de alcanzar y/o mantener los depósitos en rango adecuado, se debe prescribir la vía intravenosa. En pacientes en hemodiálisis la vía de administración recomendada es la endovenosa, especialmente si requieren AEE. A pesar que no hay estudios aleatorizados disponibles que comparen hierro IV con hierro oral en pacientes en

diálisis peritoneal (DP); es importante reconocer que pacientes en esta modalidad de TRR no presentan pérdidas sanguíneas frecuentes similares a la hemodiálisis. Aunque en los estadios 3, 4 y 5 de la ERC se les puede iniciar el tratamiento con hierro por vía oral o intravenosa (IV) indistintamente (70) La terapia con hierro IV debe suspenderse por lo menos una semana antes de realizar las mediciones de laboratorio. (68)

En pacientes anémicos ($Hb < 11$ g/dL) en hemodiálisis crónica, los valores adecuados a alcanzar y mantener son:

- Ferritina sérica entre 200 - 500 μ g/L
- IST entre 30 - 40%

La anemia por carencia férrica puede alcanzar una prevalencia significativa en IRC antes del tratamiento sustitutivo de la función renal. No obstante, no hay evidencia suficiente que avale los valores planteados como umbral en pacientes con IRC en diferentes estadios, ya que son escasos los estudios.

En cambio, la ferrocínética ha sido mejor caracterizada en la población en hemodiálisis, evidenciándose que estos pacientes requieren valores de ferritina e IST aún más elevados, especialmente cuando están recibiendo AEE. La recomendación es que es más probable mejorar los niveles de Hb con una menor dosis de AEE con estos niveles ferrocínéticos.

Actualmente no se dispone de suficiente evidencia para establecer con certeza el nivel máximo de ferritina sérica que resulte seguro para el paciente en diálisis, de modo que queda a criterio del médico tratante la indicación de Fe hierro endovenoso cuando la ferritina es superior a 500 μ g/L. Dicho aporte se mantendrá sólo cuando la Hb ascienda y sea posible asegurar un frecuente control de los indicadores bioquímicos de ferrocínética.(36) El límite superior de ferritina

recomendado es de 500 ng/ml evitando alcanzar valores mayores de 800 ng/ml. (68)

4.6 Frecuencia de Exámenes de Laboratorio.

En pacientes con IRC con Hb en rango recomendado, que no reciben AEE, con ferritina = 100 µg/L e IST > 20%, se debe realizar control de ferrocínética cada 6 meses. Los pacientes que reciben AEE o suplementos de hierro deben ser evaluados con una Hb mensualmente y con un perfil de hierro cada 3 meses. (68) Una vez logrado el nivel de Hb recomendado, el IST y la ferritina sérica podrán medirse cada 3-6 meses. (70) Se debe efectuar un estudio completo de la anemia cuando se presente una disminución inesperada en la concentración de Hb. Situaciones en las cuales se debe medir más frecuentemente la ferrocínética: Inicio de terapia con AEE, sangrado reciente, posterior a hospitalización o cirugía, respuesta al uso de hierro en carga, hipo respuesta a los AEE. (68)

4.7 Reacciones adversas y toxicidad al tratamiento con hierro

El IST no debe ser superior a 50% y la ferritina sérica no debería ser mayor de 800 µg/L, con el fin de evitar el riesgo de toxicidad por Fe.

-Hierro vía oral. El uso de Fe vía oral habitualmente no condiciona sobrecarga tisular de Fe, ya que existen mecanismos fisiológicos que limitan la absorción de este elemento cuando su depósito celular es suficiente. Los efectos adversos más frecuentes vinculados al uso de Fe por esta vía incluyen: constipación, pirosis, diarrea, náusea y dolor abdominal.

-Hierro endovenoso. Las reacciones adversas asociadas a la administración de Fe por vía intravenosa pueden ser tempranas o tardías así como leves o graves. Las

reacciones agudas leves incluyen: exantema cutáneo, hipotensión, náusea, vómito, calambres, dolor torácico, mientras que las reacciones agudas graves pueden ser: choque anafiláctico, síncope, disnea, cianosis y paro respiratorio. Se han descrito también reacciones tardías tales como cefalea, mialgias, artralgias y fiebre.

La ferroterapia endovenosa ha sido vinculada con la generación de hierro libre, incremento del estrés oxidativo e inflamación. Existen estudios que muestran aumento en el riesgo para infecciones, aunque esos resultados no han sido confirmados. A pesar de la falta de confirmación definitiva, se sugiere no indicar hierro endovenoso en pacientes con infecciones en curso, especialmente si son portadores de hepatopatía crónica. (70) La recomendación general es suspender hierro IV, en todo paciente que tenga un estado inflamatorio o infeccioso establecido.(68)

4.8 Los niveles óptimos de hemoglobina

Se sugiere en los estadios 1 y 2 de la ERC, que el nivel de la Hb debe ser igual al de la población general, es decir ≥ 13.5 g/dl en hombres y ≥ 12 g/dl en mujeres. (68)

El valor de Hb en pacientes con IRC en estadios 3 a 5 no debe ser inferior a 10 g/dl. La comisión de anemia de la SLANH considera que el rango adecuado de Hb para pacientes con IRC en tratamiento con AEE se encuentra entre 10.5 y 12 g/dl, cualquiera sea la etapa de la IRC. En pacientes con IRC que reciben tratamiento con AEE, el nivel de la Hb no debe ser superior a 13 g/dl independientemente de la etapa evolutiva de la enfermedad.

El nivel objetivo de la Hb en pacientes con ERC que necesitan AEE debe ser establecido tomando en cuenta los beneficios del tratamiento, mejor calidad de vida y reducción de la necesidad de transfusiones de sangre, así como los posibles efectos adversos, tales como hipertensión arterial, aumento del riesgo de trombosis del acceso vascular y aumento del riesgo en la mortalidad.

La última actualización de las guías NKF-KDOQI ha propuesto que la concentración de Hb en pacientes con ERC en cualquiera de sus etapas no sea inferior a 11g/dL. Esto es debido a que valores más bajos de Hb se asocian con complicaciones cardiovasculares, especialmente la HVI, deterioro en calidad de vida y un mayor riesgo de hospitalizaciones y mortalidad. Sin embargo, en el año 2007, la FDA recomendó que el rango de Hb debiera estar entre 10 y 12 g/dL.

Por otra parte las recientes guías británicas de la United Kingdom Renal Association sugieren que el nivel de Hb no debería ser inferior a 10.5 g/dL. Se demostró que la pretensión de alcanzar una concentración de Hb superior a 13 g/dL en pacientes recibiendo diálisis no se asocia con una mejor sobrevida. Otras investigaciones han evidenciado que pacientes con Hb > 13 g/dl no presentaron una reducción de la hipertrofia ventricular izquierda ni de la tasa de hospitalización ni mejor sobrevida cuando se compararon con la población que tenían una Hb < 13 g/dL. (70)

Para el tratamiento de la anemia en los estadios 3, 4 y 5 de la ERC y en pacientes en diálisis, un rango de Hb entre 11.0 y 12 g/dl permite un balance entre los beneficios potenciales en calidad de vida y reducción en la necesidad de transfusiones que se logra con las terapias con AEE, contra los riesgos potenciales de una Hb mayor a 13 g/dl.

La recomendación que la hemoglobina no debe ser superior a 13 g/dl está basada en el análisis en varios estudios de todas las causas de mortalidad y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con ERC que tienen niveles de Hb mayores de 13 g/dl comparados con rangos más bajos. Los posibles mecanismos por los cuales la normalización de los niveles de Hb lleva a una excesiva mortalidad en pacientes con ERC puede ser atribuido a un incremento en los eventos cardiovasculares. Las posibles explicaciones previamente han incluido un incremento en la viscosidad a través de un incremento en el hematocrito, efectos adversos de la HTA y también efectos directos de los AEE. (68)

Hasta ahora no existen evidencias definitivas en relación con la asociación entre la corrección de la anemia y el grado de progresión de la IRC. Algunos estudios han demostrado que el deterioro de la función renal es más lento cuando se logra la corrección total de la anemia, pero otros muestran una deficiente evolución o ningún efecto de la corrección de la anemia sobre la pérdida de función renal. Por lo tanto, la progresión de la IRC no debe ser un factor limitante para el tratamiento ni determinante absoluto del valor de Hb deseado.

Varios análisis muestran que aquellos pacientes que debían alcanzar niveles más altos de hemoglobina, utilizaban mayores dosis de AEE, así mismo, dentro del grupo que debía alcanzar el objetivo menos elevado, los que necesitaron mayores dosis también presentaron más complicaciones, sugiriendo que las complicaciones estarían más asociadas a las dosis muy elevadas de AEE que al nivel alcanzado de hemoglobina.

Un grupo especial de pacientes está constituido por aquéllos que presentan anemia falciforme y además esta asociada a una IRC, cuyos valores elevados de hemoglobina pueden elevar crisis, por consecuencia el valor mínimo a alcanzar con el tratamiento debe ser una concentración de Hb de 9 g/dL. (70)

El objetivo de la Hb y el Hcto en pacientes con ERC debe ser definido como el valor que es clínicamente óptimo para cada paciente teniendo en cuenta sus circunstancias especiales tales como su nivel de función y desempeño, altura donde vive, comorbilidades tales como enfermedad coronaria y falla cardíaca, es por esto que algunas guías consideran que el rango recomendado de Hb depende del estado del paciente respecto a la presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular. (68)

Los diabéticos

La gravedad de la anemia en pacientes con IRC está relacionado tanto con el grado de pérdida de la tasa de filtración glomerular y la causa de la enfermedad del riñón. Los pacientes con diabetes, a cualquier nivel de tasa de filtración glomerular, son más propensos a desarrollar anemia en las primeras etapas de la enfermedad renal crónica que los no diabéticos. La fisiopatología es multifactorial; la neuropatía diabética autonómica causa una desnervación renal que reduce la estimulación de la EPO por parte de los nervios aspláncicos del sistema simpático, la diabetes afecta la corteza peritubular e intersticial conduciendo a la disminución de la producción de la EPO y por último resultando en la disminución de los niveles de andrógenos como consecuencia una eritropoyesis deficiente.(70)

4.9 Agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE)

Su ingreso terapéutico en 1989, modificó en forma significativa el tratamiento de la anemia en los pacientes con ERC. Rápidamente se puso de manifiesto que el uso protocolizado de AEE disminuye en forma dramática los requerimientos de transfusiones en dichos pacientes, mejora su calidad de vida , la capacidad

cognitiva, la actividad física , la función sexual , disminuye la HVI, los días de hospitalización y la mortalidad etc. (68)

El tratamiento con AEE debe indicarse en aquellos pacientes portadores de IRC cuya concentración de Hb se mantiene inferior a 10 g/dl en forma persistente, luego de haber investigado una posible deficiencia de hierro y descartado otras causas de anemia. El tratamiento para uso de AEE, se dirige a una etapa de corrección y después a una de seguimiento. Los AEE pueden ser iniciados en pacientes hipertensos, pero la presión arterial debe estar suficientemente controlada para comenzar su administración. La dosis inicial dependerá de la gravedad de la anemia, del número de transfusiones recibidas recientemente, de la velocidad planeada para alcanzar el objetivo, así como del tipo de AEE utilizado y de la vía de administración. La dosis de mantenimiento, una vez alcanzado el nivel de Hb deseado debe ajustarse según la evolución clínica y paraclínica.

No obstante, el uso de AEE requiere estrecho control, ya que pueden agravar la hipertensión arterial, favorecer la trombosis del acceso vascular, o inducir un ingreso más temprano a diálisis, cuando se superan los niveles de hemoglobina considerados seguros. (70) Esta pauta se aplica por igual a pacientes en tratamiento sustitutivo en diálisis y con trasplante renal, así como aquellos con IRC en estadio 3-4. Estudios observacionales mostraron que los pacientes en quienes la anemia fue tratada durante el año previo al ingreso a tratamiento sustitutivo de la función renal, presentaron menor morbilidad cardiovascular, mejor calidad de vida, disminución del requerimiento de transfusiones y por lo tanto del riesgo de hiperinmunización HLA, disminución de las hospitalizaciones y mejor sobrevida durante el periodo en diálisis.

Actualmente existen diversos tipos de AEE, que además de la eritropoyetina alfa y la eritropoyetina beta, incluyen la Darbepoetina alfa y el Activador Continuo del

Receptor de la Eritropoyetina (CERA). Todas estas moléculas, de diversa estructura y composición, han demostrado similar eficacia y por el momento, seguridad. Las dos últimas presentan como ventaja, una vida media más prolongada con respecto a las eritropoyetinas alfa y beta, lo que permite administrar las dosis de una a dos veces al mes. Esta característica hace que estas preparaciones resulten particularmente útiles para los pacientes en diálisis peritoneal o aquéllos que no necesitan diálisis, ya que pueden recibir la medicación, con certeza y seguridad, cuando asisten al control mensual con su equipo tratante.

Los AEE pueden administrarse por vía subcutánea o endovenosa. La vía subcutánea es la más adecuada para pacientes en diálisis peritoneal y para quienes no necesitan TRR. La vía subcutánea también es la vía recomendada para pacientes en hemodiálisis que reciben eritropoyetina, cuando ésta es bien tolerada, ya que permite alcanzar y mantener valores similares de hemoglobina con menor dosis del medicamento en comparación con las dosis empleadas por vía endovenosa.

Si bien la eritropoyetina alfa administrada por vía subcutánea ha sido asociada con la producción de anticuerpos anti-eritropoyetina, este problema se describió en forma transitoria y estaría aparentemente resuelto. La dosis a utilizar dependerá del valor inicial de la hemoglobina, del tipo de AEE usado y de la vía de administración. (70)

Se sugiere comenzar el uso de los AEE disponibles de acuerdo con el siguiente esquema:

Medicamento.	Dosis inicial.	Dosis de mantenimiento
Eritropoyetina	50 – 100 UI/kg/semana, en 2 o 3 dosis semanales	20 a 30 % menos de la utilizada en la fase inicial
Darbepoetina	0.45 mg/kg/semana, o 0.75 mg/kg cada 1 o 2 semanas	20 a 30 % menos de la utilizada en la fase inicial
C.E.R.A.	0.6 mg/kg cada 2 semanas	60-80mg cada 2 semanas o 120 a 360 mg cada mes

Tabla 33. Dosificación de los AEE. ⁽⁶⁸⁾

La dosis posterior se ajustará de acuerdo con la evolución clínico-paraclínica.

- Durante la fase de corrección, la dosis debe adecuarse con el fin de aumentar la Hb entre 1 y 2 g/dL por mes, de modo que ésta debe ser controlada cada dos semanas.
 - Si el aumento de la Hb es menor de 1 g/dL al mes, se debe incrementar en 25% la dosis del AEE usado.
 - Si el aumento de Hb es superior a 2 g/dL por mes, habrá que disminuir la dosis del AEE entre 25 a 50% o suspenderlo transitoriamente.
 - En la etapa de mantenimiento, una vez alcanzado el nivel de Hb deseado, la dosis debe ajustarse según la evolución clínica y paraclínica: si en esa etapa la Hb aumenta o desciende más de 1 g/dL, se justifica disminuir o aumentar la dosis del AEE en 25%, o disminuir la frecuencia de administración.
 - Si ocurren enfermedades intercurrentes se debe aumentar la frecuencia de los controles de Hb y ajustar oportunamente las dosis del AEE acorde a la situación.
- (70)

Tratamientos coadyuvantes.

No existen evidencias suficientes en pacientes con ERC para justificar el empleo rutinario de tratamientos coadyuvantes. En casos seleccionados, pueden recomendarse el empleo de algunos tratamientos. En pacientes con ferroterapia

oral, es preciso tener en cuenta que su absorción es mejor en ayunas y asociada a vitamina C. Las deficiencias de vitamina B12 o ácido fólico son raras en la ERC, pero en caso de documentarse, están justificados los suplementos. Cuando se dispone de AEE, el uso de andrógenos está contraindicado por el riesgo de potenciales efectos adversos graves, como daño hepático o neoplasias, priapismo en varones y virilización e hirsutismo en mujeres. (71)

Carnitina: Es una molécula que participa en varias vías metabólicas, en especial en el metabolismo de la mitocondria, pero el papel del déficit de carnitina en la patogénesis de la anemia de la ERC es poco claro. La L- carnitina ha sido estudiada durante administración venosa a pacientes en hemodiálisis y se ha postulado que tiene efectos benéficos en la anemia con poca respuesta a EPO, en hipotensión asociada a la diálisis, disfunción miocárdica, intolerancia al ejercicio, síntomas musculares y mal estado nutricional. Sin embargo, el mecanismo por el cual la administración de L-carnitina podría mejorar la anemia o aumentar la respuesta a la EPO no ha sido determinado.

La vitamina C, incrementa la utilización del hierro durante la síntesis del hem, la vitamina E debido a sus propiedades antioxidantes para prolongar la vida del eritrocito pudiesen ser útiles, otros medicamentos como estatinas y pentoxifilina, que por sus propiedades antiinflamatorias pueden tener un papel en la anemia de la ERC, pero lo cierto es que ninguna de estas tiene evidencia que justifique su recomendación.

La optimización de la diálisis puede ayudar a un tratamiento efectivo de la anemia renal pero hay insuficiente evidencia para recomendar modificaciones en la prescripción de hemodiálisis o en varios componentes del tratamiento de hemodiálisis para aumentar la respuesta a los AEE, excepto quizás por el uso de dializado ultra-puro el cual ha mostrado en varios estudios que reduce las dosis de

AEE al reducir el estímulo inflamatorio de la contaminación bacteriana del dializado. (68)

4.10 Respuesta inadecuada al tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE)

Esta respuesta se refiere como resistencia o respuesta inadecuada al tratamiento con AE cuando un paciente no alcanza, o no mantiene la Hb deseada con 300 UI/Kg/sem de eritropoyetina alfa o beta por vía subcutánea o 450 UI/kg por vía endovenosa, o más de 1.5 µg/Kg/ semana de darbopoetina alfa.

La causa más frecuente de respuesta inadecuada a los AEE es la deficiencia de hierro, ya sea absoluta o funcional. Cuando un paciente sin deficiencia de hierro manifiesta inadecuada respuesta al AEE que recibe, debe controlarse el real cumplimiento del tratamiento, especialmente quienes se autoadministran la medicación.

Descartadas las anteriores situaciones, deben investigarse las otras causas de resistencia a los AEE y tratarlas cuando sea posible.

Pérdida aguda o crónica de sangre	Intoxicación por aluminio
Infección y/o inflamación aguda o crónica, entre ellos: -Infección del acceso vascular -LES -Tuberculosis, infección por VIH -Intervención quirúrgica -Rechazo crónico del trasplante	Neoplasia o tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia
Diálisis inadecuada	Mielofibrosis
Déficit de vitamina B12 y/o folatos	Hemoglobinopatías
Hiperparatiroidismo secundario	Mieloma múltiple
Malnutrición - Hipoalbuminemia	Hemólisis
Fármacos: IECA, inmunosupresores, antirretrovirales, etc.	Anticuerpos anti-eritropoyetina y la aplasia pura de serie roja o eritroblastopenia.

Tabla 34. Otras causas de ineficacia al tratamiento con AEE.

Se considera respuesta inadecuada a los AEE cuando, durante su uso, el nivel de Hb alcanzado es inapropiadamente bajo en relación a la dosis administrada del AEE, necesiándose un significativo aumento de la misma para mantener el valor de Hb.

La definición es arbitraria, pero está basada en que 90% de los pacientes sin déficit de hierro son capaces de responder suficientemente a dosis de eritropoyetina subcutánea inferiores a 300 UI/Kg por semana. En caso de usar eritropoyetina endovenosa, la dosis que define resistencia al tratamiento debe ser mayor. Estas dosis, consideradas como umbral para definir resistencia, son aproximadamente, 2.5 veces superiores a la dosis promedio usada en las poblaciones estudiadas.

Aún no se ha identificado la dosis que defina la resistencia al Activador Continuo del Receptor de la Eritropoyetina (CERA).

Otros factores son asimismo imprescindibles para asegurar una respuesta adecuada:

- Cumplimiento del tratamiento indicado, particularmente cuando la medicación es administrada por el propio paciente o un cuidador en domicilio (pacientes en diálisis peritoneal o en etapa 3-4 de la IRC), así como cuando el acceso a la medicación depende de los recursos propios del paciente.
- En los pacientes en diálisis, debe asegurarse un tratamiento adecuado.

Importa mucho detectar estas causas de respuesta inadecuada a los AEE, ya que muchas veces, son factibles de ser tratadas y revertidas.

La aplasia de células rojas (o eritroblastopenia) mediada por anticuerpos es una complicación poco frecuente. Debe ser sospechada en pacientes tratados con AEE durante más de 4 semanas en quienes se observa una rápida declinación de la Hb. La eritroblastopenia puede obedecer a múltiples causas, pero cuando se presenta en pacientes con IRC tratados con AEE, siempre ha sido causada por la presencia de anticuerpos antieritropoyetina, detectables en el suero del paciente. La gran mayoría de los casos descritos se ha vinculado al uso de una determinada formulación de eritropoyetina alfa, usada por vía subcutánea. Se han utilizado inmunosupresores, particularmente la ciclosporina, con éxito. Algunos informes revelan que, una vez desaparecido los anticuerpos anti-eritropoyetina, es posible reinstalar el tratamiento con AEE, aunque se sugiere usar un preparado diferente al que indujo la aplasia previamente, así como administrarlo por vía endovenosa.

(70)

4.11 Efectos Adversos de los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE)

Durante el tratamiento con AEE en pacientes con IRC, pueden presentarse eventos adversos, el más importante es el aumento de la presión arterial. En los cuales se debe iniciar tratamiento antihipertensivo o incrementar la dosis si el paciente ya lo está recibiendo.

- Adecuar el peso seco con ultrafiltración si el paciente está en diálisis.
- Los episodios de hipertensión arterial severa se previenen evitando el ascenso brusco de la hemoglobina durante el uso de AEE.

Trombosis del acceso vascular.
Aumento de riesgo de muerte, en pacientes con enfermedad cardíaca sintomática previa.
Aumento de riesgo de accidente vascular encefálico, en pacientes sin tratamiento dialítico.
Descenso de la eficacia de la hemodiálisis.
Aplasia pura de la serie roja mediada por anticuerpos anti-eritropoyetina, particularmente en pacientes que reciben eritropoyetina alfa por vía subcutánea.

Tabla 35 .Otros efectos adversos asociados al uso de AEE:

Estos efectos adversos han sido observados, fundamentalmente, al pretender alcanzar niveles elevados de hemoglobina con dosis muy altas de eritropoyetina. Debe controlarse muy atentamente la presión arterial durante la etapa de corrección de la anemia con AEE, así mismo, no debe iniciarse el tratamiento si la hipertensión no está controlada.

Para prevenir esta complicación, el ascenso de la hemoglobina durante el tratamiento con AEE no debe superar los 2 g/dL por mes. (70)

4.12 Indicación de las Transfusiones

Las situaciones más frecuentes de indicación de transfusiones son las vinculadas a sangrados (agudos o crónicos), angina de pecho u otros signos de hipoxia tisular o resistencia a los agentes estimuladores de la eritropoyesis. Se recomienda, cuando sea posible, investigar la causa de agravación de la anemia, antes de recurrir a la transfusión de sangre.

La cantidad de hemocomponentes debe ser individualizada de acuerdo a cada paciente y teniendo en cuenta el riesgo de hipervolemia. (68) Su indicación debe ser particularmente cuidadosa en pacientes jóvenes, en condiciones potenciales de recibir un trasplante renal. (70)

4.13 Complicaciones de la anemia en la IRC.

El principal impacto de la anemia es la disminución de la liberación de oxígeno a los tejidos con el consiguiente aumento de la fatiga e intolerancia al esfuerzo. Otras importantes consecuencias son el deterioro de la función cognitiva y de la función cardíaca, trastornos del sueño, hemostasis alterada, e inmunosupresión. A continuación se explica una de las complicaciones más importantes que es la cardiovascular.

Implicaciones cardiovasculares

La IRC se asocia con una morbimortalidad cardiovascular elevada. De hecho, el riesgo de desarrollar IRC terminal que precisa tratamiento sustitutivo renal es inferior al riesgo de fallecer, principalmente por causa cardiovascular.

La anemia ha ganado una atención creciente, dado su papel como factor de riesgo cardiovascular y de mortalidad en pacientes con IRC.

La anemia es una complicación frecuente en los pacientes con IRC avanzada como se menciona, y especialmente en pacientes con IRC terminal que precisan TRR.

Fisiopatología de los cambios cardiovasculares asociados a la anemia de la IRC.

La oxigenación de un tejido u órgano depende de 3 factores: a) factores hemodinámicas (el gasto cardíaco y su distribución); b) la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre (la concentración de hemoglobina), y c) la extracción de oxígeno (la diferencia en la saturación de oxígeno entre la sangre arterial y venosa). Así, la hemoglobina es esencial para el aporte de oxígeno a los tejidos y, por ello, la disminución del aporte tisular de oxígeno asociado a la anemia, estimula una serie de respuestas adaptativas hemodinámicas y no hemodinámicas para compensar la disminución de hemoglobina. La anemia induce un aumento del gasto cardíaco, una disminución de las resistencias vasculares periféricas, y un aumento del retorno venoso, en un intento compensador del organismo para aumentar el aporte tisular de oxígeno a los tejidos. Con el tiempo, estos cambios hemodinámicas inducen una sobre carga de volumen que favorece el desarrollo de (HVI) y dilatación del ventrículo izquierdo (VI) (HVI excéntrica). El aumento crónico del gasto cardíaco puede conllevar también un remodelado arterial de las arterias elásticas centrales, como la aorta o las carótidas, que puede inducir una dilatación arterial y un aumento compensador del grosor de la pared. También hay un aumento de la extracción de oxígeno en el ámbito tisular, redistribución del flujo sanguíneo y cambios de la micro circulación (por la menor viscosidad sanguínea y la selección de capilares) y adaptaciones celulares. Además, en la anemia hay un aumento de la actividad simpática que induce un aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad miocárdica, así como una

redistribución del flujo sanguíneo mediante vasoconstricción preferente en los ámbitos esplácnico, esquelético y periférico. El aumento de la actividad simpática y la vasoconstricción periférica estimulan el sistema RAAS, lo que favorece la retención de sodio y agua. La activación neuroendocrina asociada a la anemia puede tener efectos deletéreos a largo plazo en la función cardíaca, lo que favorece el crecimiento y la dilatación del VI, así como la fibrosis miocárdica. (74)

Finalmente, la anemia se asocia a un aumento del estrés oxidativo, ya de por sí aumentado en la uremia, ya que los hematíes son el principal componente antioxidante de la sangre. (Ver figura 35)

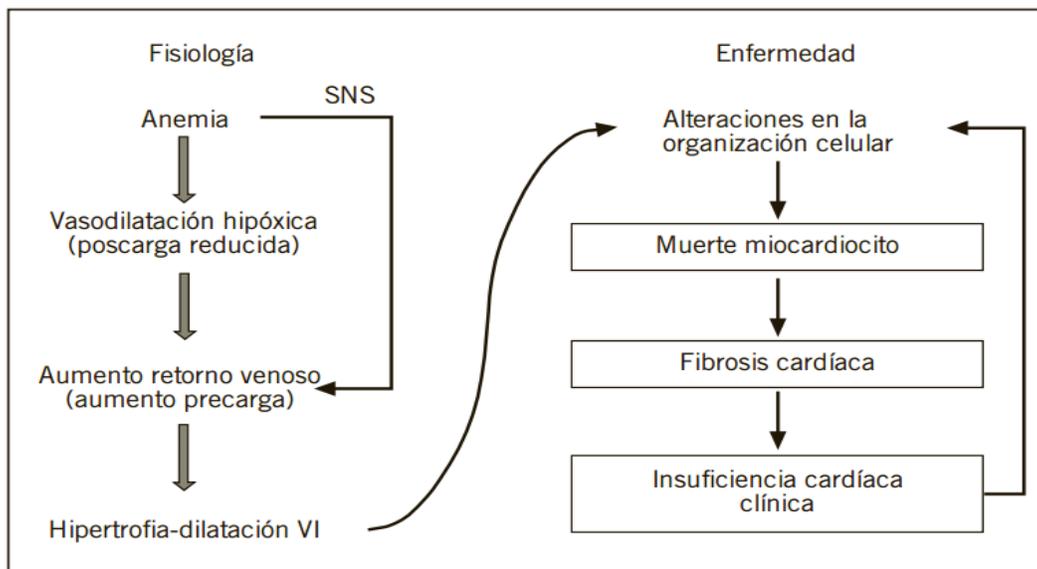


Figura 42. Fisiopatología del remodelado cardíaco asociado a la anemia. SNS. Estimulación sistema nervioso simpático. (74)

El aumento en la extracción de oxígeno en el ámbito tisular y la adaptación celular sólo pueden compensar caídas de 1-2 g/dl de hemoglobina, pero, más allá de ello, la hiperactividad simpática y los factores hemodinámicos mencionados son los que adquieren relevancia. La edad, las comorbilidades y, especialmente, la enfermedad cardiovascular preexistente pueden limitar la respuesta fisiológica frente a la anemia.

A los cambios asociados a la anemia antes mencionados, en el paciente con IRC, se añaden otros factores relacionados con la propia uremia, como la hipervolemia, la hipertensión arterial (mediada en parte por activación del sistema renina-angiotensina) o la rigidez arterial, que también favorecen el desarrollo de HVI. Otros factores también pueden intervenir, como el hiperparatiroidismo secundario o las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, que contribuyen al crecimiento del VI y al cambio en la constitución y la orientación de las miofibrillas. Asimismo, en la IRC habría una disminución de la perfusión coronaria y/o una disminución de la reserva coronaria, debido a la estenosis y/o rigidez de las arterias epicárdicas, una angiogénesis disminuida (que conduce a una capilarización miocárdica pobre en la uremia) y/o la disfunción endotelial.

Por otro lado, las consecuencias de la HVI se agravan en presencia de anemia, ya que el aumento del grosor miocárdico aumenta el consumo de oxígeno, especialmente si se asocia con enfermedad cardiovascular establecida (enfermedad microvascular o macrovascular). En los pacientes con IRC, hay una correlación entre el volumen y la masa del VI y la gravedad de la anemia. Asimismo, la gravedad de la anemia se asocia con el desarrollo de HVI, la dilatación del ventrículo izquierdo, la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) de novo o recurrente y una mayor morbimortalidad cardiovascular y total en estos pacientes.

Además, la presencia de anemia tiene un efecto aditivo, sinérgico, e independiente de la IRC, en el desarrollo de accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria y mortalidad.

4.14 Corrección de la anemia en la insuficiencia renal crónica y sus efectos cardiovasculares.

Dado que la anemia se asocia con un riesgo mayor de HVI, ICC, y una mayor morbimortalidad cardiovascular en los pacientes renales, en numerosos estudios se ha evaluado el efecto de la corrección de la anemia en estos parámetros.

Así pues, los resultados de los estudios publicados indican que la corrección parcial de la anemia con la administración de AEE en pacientes con IRC se asocia a una mejoría de la estructura y la función cardíacas, pero que la corrección total de ésta (frente a corrección parcial) no se asocia con un efecto beneficioso adicional ni en la masa del VI, ni en la morbimortalidad en estos pacientes. Por ello, y con la evidencia existente, las recomendaciones sobre los valores de hemoglobina diana que se deben alcanzar durante el tratamiento con AEE en pacientes con IRC debería estar en el rango entre 11 y 12 g/dl, y no intentar exceder los 13 g/dl por un aumento en el riesgo(40).

4.15 Efectos pleiotrópicos de la eritropoyetina.

Hay evidencias de que algunos de los efectos cardiovasculares de los AEE podrían ser independientes del aumento de hemoglobina. Se han descrito receptores de EPO en diversos tejidos y estirpes celulares, incluidos el corazón, la fibra muscular lisa vascular o la célula endotelial, entre otros. Es ampliamente reconocido que el tratamiento con AEE induce hipertensión arterial, efecto debido a un aumento de la concentración intracelular de calcio en el ámbito de la fibra muscular lisa vascular y una respuesta vasodilatadora disminuida al óxido nítrico (ON). Además, los AEE activan las células endoteliales, estimulan la liberación de endotelina 1 y favorecen la trombogénesis. Por otro lado, en diversos estudios in vitro y de

isquemia-reperfusión, se ha demostrado que la administración de AEE reduce el daño celular y la apoptosis de miocardiocitos, reduce el tamaño del infarto y mitiga la disfunción ventricular subsiguiente. Los AEE también favorecen la movilización de progenitores de células endoteliales desde la médula ósea y su diferenciación, y favorece la neovascularización; lo que indica que estos fármacos promueven los procesos de reparación vascular. Es posible que el equilibrio entre efectos beneficiosos y deletéreos de los AEE sea dependiente de la dosis (beneficioso a dosis bajas y deletéreo a dosis altas). En este sentido, algunos estudios indican que dosis bajas de EPO pueden aumentar la síntesis de ON, mientras que dosis altas pueden disminuirlo.

Sin embargo, queda todavía por dilucidar si estos efectos pleiotrópicos de los AEE son la causa, en parte, de los efectos beneficiosos del tratamiento de la anemia en la regresión de la HVI, o en tratamiento en la ICC; o si la ausencia de un efecto beneficioso de la corrección total de la anemia con AEE en la HVI o la morbimortalidad está relacionada con el posible efecto negativo de las dosis mayores de AEE requeridas para conseguir este objetivo, más que con el grado de hemoglobina alcanzado.(74)

4.16 Manejo de la anemia en pacientes con trasplante renal

Los pacientes trasplantados y la anemia

Se supondría que después del trasplante se recobrarán las capacidades biosintéticas de la EPO y se resolviera la anemia, esto sí es cierto pero muchas veces se presenta una anemia post-trasplante, muchas veces los factores más importantes para que se presente son mediados por los factores post operatorios y el tiempo necesario para recobrar la funcionalidad renal. Como primer medida es realizar estudios que midan la TFG y determinar el estadio en que se encuentra ya

después del trasplante, ya determinado el estadio, el diagnóstico de la anemia se aplica bajo los mismos criterios antes del trasplante.

Hay que considerar que estos pacientes trasplantados tienen cierto grado de disfunción y conforme pasa el tiempo mayor es el grado y la anemia va acompañando a este estado, todo aquel factor relacionado con la disfunción del injerto es un aditivo para desarrollar la anemia, las condiciones del donante, las comorbilidades del receptor, la inmunosupresión, infecciones, el empleo de ciertos fármacos, reaparición del daño renal etc. son ejemplos de estas condiciones que hacen susceptible a estos pacientes a desarrollar la anemia.

Hay que considerar que el desarrollo de esta anemia está relacionada con el aumento de la mortalidad cardiovascular tal como hemos analizado así como para la pérdida del injerto renal, es por ello la necesidad de hacer un tratamiento con prontitud, por ello al ser detectada la anemia se necesita evaluar. (68)

4.17 Nuevas modalidades de tratamiento.

En la actualidad las investigaciones trabajan sobre diversos tipos de eritropoyetinas sintéticas y nuevas fusiones de moléculas las cuales muestren una mejor eficacia o adecuación tanto para el paciente como para los procesos de producción, ejemplos de ellas tenemos: Peginesatide, un péptido sintético análogo de la eritropoyetina que ofrece una dosificación una vez al mes, facilidades en producción y no produce reacciones inmunológicas, también se ha buscado moléculas que actúen sobre el mecanismo bioquímico de la EPO, por ejemplo la producción de eritropoyetina esta mediada por los niveles de hipoxia, un factor conocido como HIF(factor inducible por hipoxia) es el encargado de detectar la hipoxia y dar lugar a la activación y estimulación de diferentes genes y por ende producción de EPO, este factor es degradado en condiciones de normoxia por una

proli-hidroxilasa, moléculas que inhiban esta degradación y sobre regulen al gen de la EPO con un aumento en su producción se llaman estabilizadores HIF, se ha razonado que esta producción endógena puede estimularse tanto en sitios renales como no renales lo que sería útil en el daño renal, otra ventaja es que su administración es oral y que no solamente estimula el gen de la EPO si no otros genes relacionados en la eritropoyesis, e inclusive en contra de la hepcidina por lo cual se resolvería el problema de la resistencia a la EPO, la mayor problemática es que hasta ahora no han cumplido las diversas moléculas propuestas con los estudios de bioseguridad además de la falta de estudios que las respalden, otra problemática es la presunta activación de diversos genes relacionados a otras funciones con repercusiones bastante nocivas. Otro tipo de moléculas están diseñadas para inhibir factores de transcripción que inhiben la eritropoyesis como el GATA-2 que actúa inhibiendo la expresión del gen de la EPO, sus ventajas serian similares, su administración es oral pero el problema es la desregulación de otros genes. Métodos como la terapia génica en humanos para que produzcan EPO están teniendo buenos resultados pero sin duda hacen falta mayor estudios que los respalden. No solo deben de analizarse vías que actúen sobre la EPO, también se han analizado buenos resultados con el uso de anticuerpos en contra de citocinas que promuevan la anemia de origen inflamatorio ejemplo de ellas son anticuerpos anti-TNF α que reducen los niveles de IL-6 o anticuerpos anti IL-6 que inhiben la producción de hepcidina o anticuerpos anti-hepcidina, hay que recordar que la resistencia a la EPO es mediada por este mecanismo.

5-Perspectivas sociales

5.1- Aspectos económicos de la terapia de remplazo renal.

La ERC representa una de las enfermedades más costosas a nivel mundial en materia de tratamiento, y su costo continúa aumentando, hecho que constituye un reto económico para los sistemas de salud de todo el mundo. (54)

Los costos de la diálisis varían en diferentes partes del mundo dependiendo de las condiciones locales del mercado, como la producción y distribución, la importación, la presencia o ausencia de proveedores locales y el poder de adquisición. El costo de la HD está determinado en gran medida por los costos fijos del espacio y el personal. Otros costos adicionales son el mantenimiento de la facilidad y el transporte de los pacientes al centro de HD. Por otra parte, el costo de la DP se relaciona con el costo de los insumos desechables como soluciones y tubos. (76)

Existen factores económicos importantes que influyen en la selección de la modalidad de diálisis, especialmente el financiamiento, el reembolso por el servicio y la disponibilidad de recursos. La evidencia indica que la forma de reembolso a las instituciones y/o el médico es uno de los aspectos principales que los doctores consideran al momento de guiar a los pacientes a la DP o la HD. La estructura del financiamiento y el reembolso son los factores no médicos más importantes en la selección de la modalidad de diálisis en todo el mundo. Por lo general, en países donde las instituciones o los médicos no reciben un pago por brindar el servicio de DP o éste es insignificante, la DP se utiliza con poca frecuencia. Alrededor del mundo utilización de las modalidades de diálisis varía. México figura como uno de los países en desarrollo con la mayor utilización de DP en el mundo, mientras que

en otros países se trata a muy pocos con esta modalidad y la tendencia es a la hemodiálisis. (Para mayor detalle ver capítulo 3.8.1)(54)

El caso de México.

En el caso particular de nuestro país, donde aproximadamente el 70% de los pacientes reciben DP, su alta utilización se debe en parte a que es la modalidad con el mayor apoyo financiero por parte del sistema de seguridad social y las instituciones públicas. En los últimos años ha habido una tendencia a promover el financiamiento de la HD, lo que podría estar relacionado con la disminución del uso de DP que actualmente se aprecia en México. En las instituciones privadas, los médicos reciben compensaciones económicas por la HD, mas no por la DP. (28)

Como se sabe nuestro país posee uno de los mayores niveles de desigualdad social y el término justicia distributiva es prácticamente nulo, este término se refiere a la distribución adecuada de los bienes o las cargas de una sociedad, para compensar las desigualdades en las que se vive. Así, los recursos los impuestos y las oportunidades se obtengan de forma equitativa. Vivimos en una sociedad con grandes desigualdades. Existen reportes de limitaciones y desigualdades en el acceso a diálisis y trasplante en todo el mundo, aún en países desarrollados. En nuestro país se sabe que los estados con mayor marginación son precisamente los que tienen mayor incidencia y mortalidad para enfermedad renal crónica. Por ejemplo se ha documentado en Jalisco, que los pacientes más pobres son los que acuden en etapas más avanzadas de la enfermedad cuando ya no es posible detener la progresión de la enfermedad renal. (77)

Perspectivas en otros países.

Algunos países están cambiando la regulación de la compensación económica para que se promueva el uso de modalidades domiciliarias, como la DP o la HD en casa. Un caso de este tipo es el de la provincia de Ontario en Canadá, anteriormente la forma de pago era por servicio, de modo que las tarifas en los centros de HD eran siete veces mayores que la HD en casa y la DP. A partir de entonces, el sistema instituyó una tarifa semanal, sin importar la modalidad de diálisis. Este cambio promovió el uso de DP y HD domiciliarias en esta provincia, hecho que no se observó en el resto del país, donde la utilización de DP continuó disminuyendo. En Hong Kong el gobierno subsidia los consumibles de diálisis y mantiene una política que promueve el uso de la DP, lo que explica la alta prevalencia de la DP en ese país. Países como Japón y Taiwán están cambiando la política de pago disminuyendo la compensación por servicio de HD en un esfuerzo de promover la diálisis en casa y aumentar el uso de la DP. Por el contrario, en Inglaterra ha habido una transición de diálisis en casa hacia HD en unidades satélite. Antes de 1995, los médicos generales estaban autorizados a prescribir las soluciones de DPCA y de esta manera se impulsaba el uso de la DP en una época en la que el acceso a los centros de HD era limitado. Sin embargo, en los últimos años, hubo una expansión de los servicios de HD con énfasis en las unidades satélite. Recientemente, en Estados Unidos se modificaron las compensaciones mensuales de los médicos para promover el uso de la diálisis en el hogar y mejorar la calidad de la atención.

De hecho, algunos autores sugieren que los pacientes con terapia en casa, HD o DP, tienen mejores resultados con respecto a supervivencia, calidad de vida y satisfacción. Cuando existe ya un centro de HD, la conducta es impulsar el uso de esa facilidad. Recientemente, se ha hecho notoria la tendencia a crear unidades satélites de HD autosuficientes o de bajo mantenimiento en todo el mundo, de

modo que los pacientes que habitan en los alrededores de esa facilidad se beneficien.

En los países desarrollados resulta menos costosa la DP que la HD debido a que el paciente y sus familiares administran la primera, mientras que se requiere de personal especializado para las sesiones de la segunda. El costo de la DP a gran escala es alto debido a que se requieren soluciones estériles y aditamentos desechables; sin embargo, sólo representa del 50 al 70% del costo de la HD. Establecer una unidad de HD es más costoso que una unidad de DP. Debido a ello, en países como Canadá, Australia, Inglaterra y Hong Kong, donde la diálisis es financiada por instituciones públicas, se apoya el uso de la DP y su prevalencia es alta, siendo del 20% en Canadá y del 80% en Hong Kong. Por el contrario, en países donde el costo de la TRR es cubierto por instituciones privadas, como Estados Unidos y Japón, únicamente el 5% y el 8%, respectivamente de los pacientes en diálisis utilizan diálisis peritoneal. En Inglaterra se ha reportado que aproximadamente el 40% de los pacientes que inician la TRR son referidos como urgencias urémicas sin la posibilidad de planeación sobre la modalidad más adecuada. Estos pacientes son más propensos a quedarse en HD por un periodo mayor de tiempo y contribuyen a la comorbilidad de la población sujeta a dicho tratamiento. Recientemente ha habido un aumento en la HD domiciliaria debido a la limitación de espacio físico en las unidades hospitalarias de diálisis. (54)

Empleo y TRR.

La ERC afecta de manera importante la fuerza laboral de una nación porque la participación productiva de los adultos entre 18 y 64 años que viven con la enfermedad se ve disminuida significativamente. Un gran número de estudios transversales han revelado que es más probable que los pacientes en DP estén empleados en comparación con aquellos en HD. Sin embargo, un estudio holandés

que siguió una cohorte por 12 meses concluyó que un gran número de pacientes con ERCT queda desempleado antes de empezar la diálisis, pero que aquellos que tenían un empleo al inicio de la misma lo conservan. Se sugiere que la modalidad de TRR no influye en la habilidad de mantener un empleo; no obstante, el tener un empleo sí puede influir en la elección entre DP y HD. (54) Cabe mencionar las particularidades de cada nación y su estado económico junto con el marco legal, las cuales puedan brindar una mejor oportunidad de vida a estos pacientes. En México no hay precedentes de estudios en este rubro ni por supuesto algún programa de inclusión o ayuda a este tipo de pacientes.

Costos.

La implementación de servicios de diálisis en forma masiva representa una gran inversión de recursos económicos y humanos a corto, mediano y largo plazo para el sistema de salud. Un análisis reciente mostró que en Estados Unidos el sistema Medicare paga alrededor de US \$67,000 por el tratamiento anual de diálisis de un paciente con ERCT.

Los costos de la diálisis varían en diferentes partes del mundo y dependen de varios factores como se menciono anteriormente, a continuación se presenta una evaluación de costos de un estudio. Las máquinas de HD cuestan alrededor de US \$18,000 a US \$30,000, y tienen una vida útil de 5 a 10 años tratándose de tres a seis pacientes por máquina a la semana. El costo de los dializadores para HD varía entre US\$1,000 y US \$5,000 por año. Otros costos adicionales son el mantenimiento de la facilidad y el transporte de los pacientes al centro de HD. Por otra parte, el costo de la DP indicó un gasto anual de los insumos entre US \$5,000 y US\$25,000, mientras que el de cada ciclador automático está entre US \$3,000 y US \$10,000.

Una revisión de la literatura norteamericana concluyó que la DP es menos costosa que la HD y que la diferencia en costo es dramática cuando se trata de un programa de DP amplio y bien llevado. Los costos anuales por cada paciente en HD fueron de US \$48,000 a US \$69,000, mientras que los costos anuales de un paciente en DP estuvieron entre US \$34,000 y US \$47,000, siendo de 1.22 a 1.52 veces más costosa la HD que la DP. Mostrando el mismo resultado para muchos estudios llevados a cabo por países desarrollados como Italia, Francia, España e Inglaterra solo por mencionar.

Naturalmente, los aspectos económicos son diferentes en los países de primer mundo en comparación con los que se encuentran en vías de desarrollo. La DPCA requiere menos tecnología que la HD, por lo que podría ser conveniente para países en vías de desarrollo; sin embargo, los países con menos recursos también cuentan con mano de obra laboral más barata, aunque el costo de los equipos e insumos importados es mayor. Lo anterior evidencia que la estimación de costos no únicamente incluye los insumos, sino el gasto total que exige la terapia.

Hasta 1995 la mayoría de los pacientes en México estaban recibiendo DP intermitente, es decir, eran hospitalizados durante dos a tres días a la semana, y recibían grandes recambios de 50 a 60L en promedio. Los costos eran muy elevados y los resultados muy pobres; sin embargo, su uso estaba muy difundido debido a las condiciones socioeconómicas de los pacientes, en particular la incapacidad de mantener el nivel de sanidad necesario para la DPCA. En el país se implementó una política para discontinuar la práctica de la DP intermitente y favorecer la DPCA, para lo cual se introdujeron los sistemas desconectados que ya eran extensamente usados en otros países. El día de hoy, la DP intermitente es casi inexistente: la mayoría de los pacientes están en DPCA y menos del 3% en DP automática (DPA). En América Latina, Brasil y Argentina han implementado el uso de la DPA, que actualmente representa más del 17% de los pacientes en DP,

mientras que en nuestro país, no representa más del 2%. Tristemente, el costo del tratamiento es el factor determinante que limita el acceso a la DPA para pacientes que se beneficiarían con ella. (54)

Hablando acerca de costos directamente en México se pueden hacer estimaciones muy aproximadas, en un estudio llevado a cabo por diferentes hospitales en la ciudad de México en el 2009 se obtuvieron costos de hemodiálisis: por paciente de \$1,080 pesos por sesión \$3,240 a la semana por tres sesiones y \$155, 520 por año en unidades del IMSS, en Hospitales privados y otros públicos los costos no varían mucho (78). Acerca de la diálisis peritoneal las estimaciones publicadas por medios informativos la estiman en \$136, 605 anualmente. (79) Las estimaciones en México carecen de un sustento informativo confiable, ya que es evidente la falta de consensos y planteamiento de trabajos profesionales que relacionen costos-beneficios para la población en general. Actualmente empresas como Baxter o Fresenius son las que mejor ofrecen a la población en general una gama de productos tanto para diálisis peritoneal como para hemodiálisis. (80)

El trasplante renal.

La detección precoz y los programas de prevención no van a prevenir nunca la IRC terminal en todas las personas con enfermedad renal crónica, y el trasplante renal es una terapéutica esencial, viable, con buena relación coste-efectividad y que salva vidas, que debería estar igualmente disponible para todo aquel que la necesite. Ésta puede ser la única opción de tratamiento sostenible para la IRC terminal en países con bajos ingresos, ya que es barata y proporciona mejor evolución a los pacientes que otros tratamientos. Sin embargo, el éxito del trasplante no se ha dado de forma pareja en todo el mundo y aún existen disparidades sustanciales en el acceso a este tratamiento. Se señala la preocupación por la comercialización de órganos provenientes de donantes vivos y

la explotación de poblaciones vulnerables para obtener lucro. Hay soluciones disponibles; éstas incluyen modelos de programas exitosos de trasplante en varios países en desarrollo, la creciente disponibilidad de agentes inmunosupresores genéricos más económicos, la mejora en el entrenamiento clínico, el desarrollo de guías gubernamentales y profesionales en las que se prohíba la comercialización de órganos y en las que se definan estándares profesionales para una práctica ética, junto con un plan en cada país para avanzar hacia la autosuficiencia en trasplante de órganos centrado en donantes vivos y especialmente en un programa administrado a nivel nacional de donantes fallecidos.(59)

A pesar de ello también hay que considerar ciertos aspectos como el tiempo medio de sobrevivencia de un injerto de riñón es muy variable (de 7.8 a 33 años) y depende en gran medida de la calidad del mismo. Por lo tanto, es muy difícil calcular cuándo será necesaria alguna modalidad dialítica por falla del injerto, lo que subestima el costo real del trasplante como TRR. La sobrevivencia promedio de los receptores de un trasplante renal puede variar entre 5 y 30 años, y está directamente relacionada con la severidad de las enfermedades que el paciente presentaba antes del trasplante.

Estiman que en un lapso de 2.7 años el costo de la HD puede rebasar el costo del trasplante y el tratamiento inmunosupresivo. Sin embargo, el costo del trasplante continúa en aumento. En 2006, el gasto promedio de un trasplante cadavérico de riñón fue de US \$226,000 durante el primer año, considerando que los costos de la procuración de órganos y hospitalización constituyen entre el 50 y el 75% del gasto, según sistemas como Medicare.(67)

Hablando de los trasplantes renales en México actualmente se realizan aproximadamente entre 2,000 y 2,300 trasplantes de riñón al año de los cuales el 75% es de donador familiar relacionado y el 25% cadavérico tal como antes

señalamos. Los desafíos del trasplante renal en México son la distribución desigual de los centros de trasplante (cerca de la mitad están localizados en 5 estados). El número de coordinadores de trasplante es insuficiente al igual que los recursos financieros teniendo costos alrededor de \$150,000 pesos el primer año y en años subsecuentes \$90,000. Por otro lado, falta de cultura de donación en la población. México tiene una tasa de sólo 2.2 donantes de órganos por millón de personas, mientras en España la tasa es de 33.7 solo por mencionar. (81)

La eritropoyetina.

Hablando del tratamiento con eritropoyetina, se sabe que el fármaco rhu-EPO fue un innovador de Roche; esto significó un hito para la medicina y una esperanza de vida para los enfermos; el problema es que el precio era muy elevado y poco accesible para todos los que la requerían. Para el 2005, surgieron sus bioequivalentes que, conforme el espíritu de los genéricos, permitieron la reducción de precios en este tratamiento vital para tanta gente. En el caso de México en el sector privado, esta competencia con los bioequivalentes hizo que el precio de la EPO bajara de 3,300 pesos que costaba sin competencia a 344 pesos con competencia; es decir 90% menos, y la cobertura de pacientes atendidos se elevó 1,600 por ciento. Para el año de 1999, por el alto costo del producto innovador, sólo se atendía a 5% de los pacientes con IRC. Hoy, con precios más accesibles, se cubren muchos casos y se salvan miles de vidas. En el sector público el presupuesto destinado a la compra de eritropoyetina no bajó; entre 1990 y el 2013 se incrementó de 220 millones a 400 millones, pero ello obedeció a que se ha ido cubriendo la mayor parte de pacientes con IRC en el país. Hoy existen siete diferentes marcas de eritropoyetina además de Roche que sacó el original, ahora, sus competidores en este portafolio son Janssen Cilag, Pisa, Probiomed, Landsteiner, Cryopharma y otros dos más. (82)

5.2 Situaciones actuales y futuras de la ERCT en México.

En el caso de la ERCT, las desigualdades en salud son inequidades porque se trata de un síndrome originado principalmente por problemas de salud crónicos con deficiente manejo, que con frecuencia afectan más a los grupos con menor acceso a servicios de salud de adecuada calidad y efectividad. Asimismo, la supervivencia de las personas con ERCT es afectada adversamente por la detección tardía del padecimiento, la carencia de nefrólogos y la falta de acceso regular a la terapia de reemplazo, situaciones más comunes en los grupos sociales menos favorecidos.(83)

A pesar de que en México no existe un registro nacional de pacientes con (ERCT), el cual permitiría conocer no sólo el número de pacientes que la padecen sino su sobrevida, se han realizado esfuerzos de diversa índole para conocer la frecuencia y sobrevida de la ERCT en nuestro país, al menos a nivel nacional o de algunas entidades federativas. Varios trabajos publicados en México dan cuenta de la elevada frecuencia de la ERCT, basándose en las experiencias clínicas y en la observación de una creciente demanda a nivel de los servicios hospitalarios, o en extrapolaciones a partir de información generada por las compañías que producen suministros o medicamentos para la diálisis, o por instituciones como la Fundación Mexicana del Riñón. Otros trabajos han realizado mediciones más elaboradas de la frecuencia de la ERCT. Entre ellos en 2007, Paniagua y colaboradores publicaron un análisis sobre la situación de la ERC y la diálisis en México. Sus resultados indican que la población derechohabiente del IMSS tiene una prevalencia de ERCT en adultos mayor a 1000 por millón de derechohabientes, que contrasta con la suposición previamente aceptada de que la prevalencia era de unos 200 pacientes por millón. Otro dato disponible proviene del registro de diálisis y trasplante de Jalisco y de Morelos.(54)

Con base en lo anterior, en México podrían existir entre 98,600 y 136,500 pacientes con ERCT, De acuerdo a los registros de las instituciones públicas de salud y los proveedores de insumos médicos, los datos disponibles sugieren que el número total de pacientes que reciben diálisis peritoneal o hemodiálisis es menor a 60 mil, lo cual hace suponer que los pacientes que no reciben tratamiento tienen una elevada mortalidad, disminuyendo el total de los casos prevalentes.

Una estimación llevada a cabo, permitió combinar la información existente sobre la frecuencia de la ERCT en México, para obtener datos epidemiológicos consistentes entre sí y con desglose tanto estatal, como por grupos de edad y sexo. Las estimaciones epidemiológicas derivadas del modelamiento matemático corresponden a los años 2005, 2010, 2015, 2020 y 2025. (Ver figuras 47, 48,49)

Las tendencias.

Se conoce que el modesto acceso a diálisis en México, ha implicado tasas de letalidad más o menos constantes durante los pasados 25 años, además se reconoce que los cambios observados en las tasas de mortalidad en el país durante ese periodo se debieron fundamentalmente a modificaciones en la incidencia de la ERCT, resultante de las epidemias de hipertensión arterial y de diabetes mellitus y de una disminución en la frecuencia de infecciones estreptocócicas en los menores de 20 años. Puesto que este comportamiento epidemiológico probablemente continuará durante las próximas décadas, se decidió proyectar la mortalidad entre 2005 y 2025 como una aproximación a la tendencia de las tasas de incidencia.

Grupo	Muertes en personas con ERCT						Tasas de mortalidad en personas con ERCT (por millón)					
	2005	2010	2015	2020	2025	% de cambio	2005	2010	2015	2020	2025	% de cambio
	2005-2025						2005-2025					
Toda la población	73,799	86,416	105,242	128,703	158,058	114.2	710	797	937	1,112	1,332	87.6
Hombres												
0-19	1,389	1,114	923	770	653	-53.0	64	54	47	42	37	-41.7
20-44	3,097	2,963	3,075	3,144	3,148	1.6	157	143	143	144	145	-7.2
45-64	11,691	14,142	17,466	20,896	23,942	104.8	1,617	1,613	1,675	1,740	1,811	12.0
65-74	8,725	10,440	13,207	17,073	22,581	158.8	5,685	5,714	6,029	6,362	6,709	18.0
75 y +	11,412	13,804	17,448	22,244	28,804	152.4	12,748	12,959	13,711	14,539	15,425	21.0
Mujeres												
0-19	1,176	922	765	625	523	-55.5	56	46	40	35	31	-44.9
20-44	2,669	2,575	2,570	2,530	2,425	-9.1	128	117	113	109	106	-17.8
45-64	11,781	14,342	17,366	20,496	23,264	97.5	1,503	1,508	1,531	1,558	1,590	5.8
65-74	9,547	11,570	14,534	18,622	24,374	155.3	5,327	5,412	5,660	5,922	6,197	16.3
75 y +	12,312	14,544	17,888	22,303	28,344	130.2	10,410	10,518	10,925	11,347	11,802	13.4

Figura 43. Tendencia proyectada de la mortalidad en personas con ERCT en México, entre 2005 y 2025 por grupos de edad. ⁽⁵⁴⁾

Los resultados nacionales del análisis de tendencias de las tasas de mortalidad en personas con ERCT entre 2005 y 2025 se estimó que el número de muertes con ERCT se incremente de casi 74 mil a cerca de 158 mil defunciones, lo que representa un aumento de 114%. No obstante, tanto en hombres como en mujeres de 0 a 19 años de edad se espera para 2025, una reducción de alrededor del 55% en el número de muertes con ERCT, comparado con las muertes ocurridas en 2005. En contraste, las muertes con ERCT en personas de 65 y más años tendrán un incremento cercano al 150% en ambos sexos esto es resultado de los cambios que acompaña la naturaleza de la población mexicana como el total de habitantes, así como en la estructura por grupos de edad de la población mexicana. (54)

Otro dato de notar es que por ejemplo durante el 2005, los datos de mortalidad oficiales generados por INEGI consignaron 12,162 muertes atribuidas a ERCT. No

obstante, de acuerdo con otros análisis ocurrieron otras 61,637 defunciones en personas con ERCT, cuyas causas de muerte fueron distintas, como diabetes mellitus, hipertensión arterial y ciertas formas de nefritis y nefrosis, sin mención de ERCT, lo que expresa que la mortalidad es mayor debida a causas diferentes a la ERCT, la figura 47 incluye una estimación de este tipo de defunciones.

Grupo	Casos incidentes	Muertes por ERCT	Duración promedio en años de un caso de ERCT	Casos prevalentes
Ambos sexos				
2005	40,285	37,178	4.9	129,306
2010	47,047	43,839	4.5	142,037
2015	56,847	53,466	4.1	163,460
2020	68,648	65,215	3.9	187,738
2025	82,665	79,408	3.6	214,502
Hombres				
2005	20,042	18,394	4.9	66,055
2010	23,371	21,677	4.5	72,174
2015	28,443	26,652	4.2	83,705
2020	34,488	32,675	3.9	96,613
2025	41,679	39,954	3.7	110,937
Mujeres				
2005	20,243	18,784	4.8	63,251
2010	23,676	22,162	4.4	69,863
2015	28,404	26,814	4.1	79,755
2020	34,160	32,540	3.8	91,125
2025	40,986	39,454	3.5	103,565

Figura 44. Resultados generales de las estimaciones de parámetros epidemiológicos de la ERCT en México para el periodo 2005 a 2025. ⁽⁵⁴⁾

Esta figura incluye las muertes exclusivas a ERCT y no a otra causa, las muertes tanto en hombres como en mujeres, pasando de aproximadamente 37,000 en 2005 a casi 80,000 en 2025 por las tendencias mencionadas. Por otro lado, se espera que mientras en 2005 un caso de ERCT tenga una duración promedio de casi 5 años en ambos sexos, para 2025 la duración promedio se haya reducido a alrededor de 3.6 años, como consecuencia fundamentalmente del envejecimiento de la población que llevará a un predominio de los casos de ERCT con edades

mayores o iguales a 45 años, los cuales están sujetos a mayores riesgos de muerte que los observados en pacientes más jóvenes. (54)

Se espera que, por el envejecimiento de la población y por los cambios en las causas de ERCT mencionados arriba, entre 2005 y 2025 los casos nuevos casi se dupliquen, tanto en hombres como en mujeres, pasando de un poco más de 40,000 en 2005 a casi 83,000 en 2025.

Grupo	Casos prevalentes de ERCT					% de cambio 2005-2025	Tasas de prevalencia de ERCT (por millón)					% de cambio 2005-2025
	2005	2010	2015	2020	2025		2005	2010	2015	2020	2025	
Toda la población	129,306	142,037	163,460	187,738	214,502	65.9	1,244	1,310	1,455	1,622	1,807	45.3
Hombres												
0-19	5,256	4,270	3,566	2,911	2,471	-53.0	241	205	182	158	140	-41.7
20-44	23,153	22,118	22,766	23,026	23,157	0.0	1,172	1,065	1,062	1,058	1,070	-8.7
45-64	26,794	32,573	40,646	49,125	56,892	112.3	3,707	3,716	3,899	4,090	4,304	16.1
65-74	1,182	9,437	11,942	15,436	20,485	163.2	5,070	5,165	5,451	5,752	6,086	20.0
75 y +	3,070	3,776	4,785	6,115	7,932	158.4	3,429	3,545	3,760	3,997	4,248	23.9
Mujeres												
0-19	4,697	3,765	3,094	2,483	2,057	-56.2	222	187	163	139	121	-45.8
20-44	20,384	19,588	19,477	19,032	18,283	-10.3	981	891	855	822	796	-18.9
45-64	26,317	32,149	39,238	46,782	53,518	103.4	3,358	3,380	3,459	3,556	3,659	9.0
65-74	8,211	10,052	12,627	16,152	21,183	158.0	4,582	4,702	4,918	5,137	5,385	17.5
75 y +	3,642	4,309	5,319	6,676	8,524	134.0	3,080	3,116	3,248	3,397	3,549	15.3

Figura 45. Tendencia proyectada de la prevalencia de ERCT en México para el periodo 2005 a 2025 por edades. (54)

La estimación realizada revela una prevalencia de cerca de 129 mil casos de ERCT en México para el año 2005 y cerca de 214 mil casos para 2025, lo que representa un incremento de 65.9% (figura 45). Como en el caso de la mortalidad y la incidencia, se espera que durante este periodo los casos prevalentes de ERCT disminuyan aproximadamente a la mitad en los menores de 20 años, mientras que los casos prevalentes en las personas de 65 y más años se incrementarán en alrededor de 150%, en ambos sexos. Por su parte, la tasa de prevalencia de ERCT

tendrá un incremento de 45% al pasar de 1,244 por millón en 2005 a 1,807 en 2025. Asimismo, las proyecciones indican que habrá para 2025, en comparación con 2005, reducciones entre 40 y 45% en las tasas de prevalencia de los menores de 20 años e incrementos de entre 9 y 24% en las tasas de prevalencia de ERCT de las personas de 45 y más años.

La tasa de prevalencia de ERCT muestra variaciones estatales y una tendencia al incremento en todas las entidades federativas de México. Con excepción de Baja California, los estados con mayores tasas de prevalencia de ERCT durante 2005 se encuentran en el centro y el sur del país. De acuerdo con la proyección, los estados del centro y sur del país serán los que tendrán un incremento mayor en la tasa de prevalencia entre 2005 y 2025. Son notables los casos de Chiapas, Quintana Roo y Guerrero, que teniendo tasas de prevalencia relativamente menores de ERCT en 2005, muestran los incrementos más altos para 2025. Dichos estados tienen una transición demográfica más tardía que los estados del norte y condiciones más desfavorables de acceso a tratamiento de las patologías que causan ERCT.

La incidencia de la ERCT en adultos depende tanto de un adecuado manejo de condiciones como la diabetes, la hipertensión arterial y el síndrome metabólico, como de la detección y tratamiento adecuados de la nefropatía asociada con dichos padecimientos. Además, la incidencia en niños y jóvenes está asociada principalmente con las anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario, así como con la glomerulonefritis post-estreptocócica. La mayoría de las patologías asociadas con la ERCT dependen entonces de un acceso a servicios de salud efectivo para su control o tratamiento, el cual se sabe de datos de acceso a seguridad social o seguro médico privado que se presentan, no estaba disponible para la mayor parte de la población de los estados con mayor marginación del país en 2005. Aunado a lo anterior, las tasas de letalidad en personas con ERCT

dependen de su acceso a terapias de reemplazo renal, que son menos frecuentes a medida que aumenta el grado de marginación. (54)

En el mediano plazo se esperan importantes incrementos en la prevalencia de la ERCT que afectarán más a los estados más marginados, lo que aumentará la inequidad presente en este problema de salud y representará importantes retos para el financiamiento de los servicios de salud. Por ello es importante la generación de políticas de salud que incidan sobre las causas y la progresión hacia la ERCT (43). Se considera que con estos datos las instituciones públicas en cada entidad federativa, y también en el nivel federal, podrán sustentar mejor sus acciones programáticas y ajustar las políticas de identificación y control de la ERC en México. (54)

III. Discusión

Dentro de todas las unidades que brindan atención para la salud en nuestro país y en la mayoría de los países, la atención de padecimientos a consecuencia de enfermedades metabólicas adquiridas forman en muy buena parte la mayoría del trabajo que se realizan en ellas, incluyendo todas las especialidades y servicios de los cuales poseen. Lo más relevante de esto es que estas enfermedades son en buena medida causa de los estilos de vida actuales de la población en general y que pueden ser prevenibles o controlables.

Hablando de la insuficiencia renal crónica, queda muy limitado comprender la naturaleza de esta enfermedad, primero los mecanismos compensadores que llevan a la progresión de la nefropatía y que dan origen a la patogenia de la enfermedad renal no están del todo dilucidados, las sustancias incriminadas así como los mecanismos que llevan a la uremia quedan limitados. Actualmente se tiene una medicina que se encarga de tratar las manifestaciones clínicas, de desacelerar la progresión y preparar al paciente para el tratamiento de remplazo renal. No existe en la actualidad un tratamiento o método que lleve a revertir el daño renal por completo o frene del todo la progresión de la nefropatía.

Como hemos analizado, la diabetes mellitus junto con la hipertensión, juegan un papel muy importante tanto para la aparición del daño renal como para marcar la progresión y prevención de eventos cardiovasculares. Es por ello que tareas como: El tener valores reducidos de presión arterial, el control metabólico de la glucemia, la estabilización de la proteinuria, control adecuado de las alteraciones lipídicas, una dieta adecuada, el empleo de medicamentos y cambios en el estilo de vida marcan la diferencia.

La elección del tratamiento de remplazo renal estará marcado por particularidades del sistema de salud de cada región aunque lo cierto es que las cuestiones y decisiones médicas que evalúan al paciente determinan el tratamiento de elección, no obstante el trasplante renal es la mejor opción siendo la complicaciones de accesibilidad a un órgano su mayor problemática.

De acuerdo a la información estadística expresada por los registros que se contienen en este trabajo, el USRDS del 2012 para la información internacional, el LADKTR del 2008 para América latina y un estudio completo epidemiológico de hospitales de segundo nivel con IRC para México del 2010, dejan ver que para México existe una falta de consenso general, basado que en los 3 diferentes registros se plasman datos diferentes, ya que se manejan datos representativos de dos estados de la república que son Jalisco y de Morelos en el registro internacional y en el estudio del 2010 se admite la falta de un registro de pacientes con IRC a nivel nacional que indique el número preciso de pacientes en cualquiera de sus estadios, grupos de edad, sexo, comportamiento de los programas existentes así como estimaciones de la verdadera prevalencia e incidencia. Las estimaciones expresadas a pesar de ello son muy útiles y se puede analizar una tendencia que marca una alarma en la nación mexicana, debido a que se encabezan primeros lugares tanto en incidencia como prevalencia relacionados principalmente a diabetes, con lo que respecta a tratamiento sustitutivo renal la diálisis peritoneal es la más utilizada en nuestro país estando en contra de las tendencias internacionales que es el uso de hemodiálisis, e inclusive no se incluyen datos seguros acerca de la hemodiálisis en casa y en trasplantes renales no estamos realizando tareas que destaquen, las cifras están muy por debajo de muchos países del mundo y de América Latina.

A pesar de los esfuerzos en las estimaciones obtenidas por los diferentes registros, la realidad deja ver que las cifras de prevalencia inclusive pudiesen ser mayores

ya que cuando existe un sistema de salud incluyente a la mayoría de su población se elevan las cifras, situación que no existe en nuestra nación donde no tenemos un sistema de salud con cobertura al 100%, a pesar de ello se plasman cifras bastante elevadas en comparación con los demás países. Esto solo manifiesta la particularidad de nuestro sistema de salud y las desigualdades en salud que existen.

En nuestro país los servicios de salud son otorgados por diferentes instituciones tanto públicas como privadas siendo las más importantes las de carácter público, por su mayor inclusión y actividades realizadas en prevención y registro de datos. En nuestro país esta enfermedad es una de las principales causas de hospitalización y de recurrir al servicio de urgencias, dentro del TRR se detecta que la hemodiálisis y la diálisis peritoneal no son incluyentes; y se reconoce que nuestra población adulta, añosa, con DM e hipertensión son los más susceptibles en nuestro entorno en padecer daño renal; que la HD subrogada que es bastante utiliza cuesta recursos importantes; acerca de los accesos vasculares los de uso temporal son los más utilizados; los problemas cardiovasculares e infecciosos son la principal causa de salida de un problema dialítico por mortandad; para ambos tipos de diálisis el estudio indica que la supervivencia del paciente no sobrepasa los tres años. También se declara la necesidad de mayor número de especialistas como nefrólogos que pueden dar una mejor atención a estos pacientes.

Hay que reconocer que la IRC es una enfermedad de tipo catastrófica y un problema global en salud pública debido al número creciente de casos en todo el mundo, por los altos costos de inversión, recursos de infraestructura y humanos limitados, a una detección tardía elevada junto con altas tasas de morbilidad y mortalidad en programas de sustitución. A su vez es la primera causa de mortandad en los países desarrollados. El mayor reto es implementar medidas en

salud pública sencillas y simples que puedan prevenir o retrasar la IRC, lo que se demuestra hasta el momento es que aún queda mucho por aprender sobre varios aspectos, por ejemplo acerca del papel de los tratamientos y sus combinaciones óptimas, así como su verdadera relación con la enfermedad cardiovascular, enfermedades infecciosas o el cáncer, ya que la presencia de enfermedad renal crónica está asociada con un riesgo aumentado de complicaciones relacionadas con estas enfermedades.

Los programas utilizados como la clasificación de la IRC en etapas propuestas por la NKF-KDOQI y la KDIGO instituciones que marcan precedente internacionales en el manejo de la IRC, son buenas herramienta para darle seguimiento a esta enfermedad, aunque sería conveniente adicionar información clínica adicional como: causas, presencia y severidad de complicaciones, así como historial previo de riesgo, pero esto a su vez la hace más compleja y puede convertirse en menos accesible para el paciente como a los servicios médicos, el objetivo principal debe ser brindar un objetivo simple y claro para todos. No obstante existe la necesidad de obtener un conjunto de datos esenciales para entender bien al paciente, catalogarlo y brindar un mejor pronóstico y atención, aparte de todo los aspectos que mencionamos anteriormente, también se debería de hacer hincapié en datos como raza, estado socioeconómico así como nivel de educación y hacer programas más incluyentes para cada panorama diferente.

Es necesario seguir recalando la importancia de la detección y control, la cual debe de emplearse en una población definida que este en riesgo, se diagnostique la enfermedad y se reduzca progresión y sus complicaciones

En la actualidad existen esfuerzos importantes realizados por instituciones como el IMSS y otras fundaciones o programas que marcan precedentes en prevención, difusión de información, inclusión y registro, pero se debe de resaltar la necesidad

de conjuntar esfuerzos por parte de todo nuestro sistema de salud para realizar estas tareas de manera global, resaltando la necesidad de estar a la vanguardia en aspectos de prevención y diagnóstico, aspectos como estandarizar el uso del tamizaje, tiras sensibles a microalbuminuria para nuestros pacientes de alto riesgo así como la adecuación de fórmulas para evaluar la capacidad renal son necesarios.

Un punto a notar es la estimación de la función renal, por ejemplo el aclaramiento de creatinina tendría que estar en desuso según las recomendaciones mas actuales, por la necesidad de recolección de orina de 24 horas la inseguridad en su recolección y la secreción tubular de creatinina cuando decae la TFG lo cual la hace ineficaz. Es por ello que actualmente es más útil la utilización de fórmulas realizadas por estudios poblacionales que consideran variantes demográficas como el sexo, edad, raza y la creatinina plasmática, con la ventaja de que no se necesita recolección de orina de 24 horas. Es pertinente conocer el método con el cual se está cuantificando la creatinina, ya que es muy importante que los métodos de cuantificación que se estén empleando cumplan con el estándar internacional de trazabilidad al método de referencia de espectrometría de masas por dilución isotópica (IDMS, isotope dilution mass spectrometry) un método de calibración que le da confiabilidad a la medición de creatinina y por lo tanto permite el empleo de muchas de estas fórmulas, se reconoce que en nuestro medio no se tiene esta metodología normalizada así como validadas algunas de estas fórmulas.

Las diversas fórmulas tienen sus particularidades y son muy útiles pero lo importante es reconocer la situación que se está planteando y situar nuestras condiciones en ella, es bien reconocido que las circunstancias de nuestro medio no son las adecuadas, empezando con la trazabilidad de la medición de creatinina, segundo la implementación de otros métodos para cuantificar la función renal no son viables en la actualidad por falta de estudios que determine su utilidad clínica,

tal es el caso del uso de cistatina C que parece ser una buena opción, además el empleo de estas nuevas fórmulas en general surgen de estudios que no involucran las condiciones de nuestras poblaciones y de nuestros enfermos renales, además de que no hay estudios que las avalen y aprueben en nuestro entorno, es por ello que se continua utilizando los métodos de aclaramiento de creatinina. Para corregir esta situación es indispensable realizar tareas que involucren a nuestro servicio de salud para empezar a adecuar y a emplear estas fórmulas así como avalarlas con trabajo experimental.

Otra factor relevante y a recalcar es la medición de la proteinuria, es necesaria por ser base para el diagnóstico de la IRC, dentro de los métodos a utilizar destacan el uso de tiras reactivas sensibles a la detección de la microalbuminuria indispensable por ser el primer encuentro que nos revelara un daño renal que pudiese progresar a IRC y el uso de coeficiente Alb/Cr que también nos indica el mismo valor y ya no nos obliga a solicitar orina de 24 horas. Esto solo revela la necesidad de estar a la vanguardia en el tratamiento de nuestros pacientes.

De acuerdo a la anemia, el principal objeto de todas las observaciones relacionadas a la sangre, es plantearnos el panorama general de los problemas anémicos, considerando que el enfermo con IRC va estar acompañado estrechamente de la anemia y que en su tratamiento no se confundan entidades o se lleven a la par estas alteraciones hematológicas, y por supuesto también está dirigido para aquellos que participen a todo nivel en su atención, desde laboratorio clínico, enfermería, médicos etc. estén enterados de que se debe de contemplar toda esta situación ya que es lo más básico para brindar un mejor servicio a estos pacientes con el daño renal.

Se debe hacer énfasis en la importancia de los parámetros de hierro, reticulocitos y una anamnesis exhaustiva además de la biometría hemática rutinaria, con el

objetivo de poder diagnosticar bien la entidad causal y contemplar la situación hematológica del paciente

La anemia de la IRC es de origen multifactorial donde todo lo que rodea a la EPO de alguna forma está afectada, falta sin duda vislumbrar mayor número de mecanismos que revelen el papel de citocinas proinflamatorias desreguladas durante el proceso de la IRC sobre la acción de la EPO. Una de las mayores implicaciones sobre esta alteración es su manejo cuando se evalúe, es necesario extremar precauciones con la anemia en la población con IRC en todos sus estadios y durante el TRR, se hace énfasis especialmente en las primeras etapas para evitar el desarrollo de los problemas cardiovasculares, es fundamental hacer un seguimiento oportuno del estado hematológico del paciente no solamente para evaluar este tipo de anemia sino para contemplar todos los padecimientos hematológicos que pudiesen estar involucrados, una vez detectado el problema la accesibilidad a protocolos establecidos de tratamiento es la respuesta necesaria. Estos protocolos deben de estar basados en una accesibilidad global a estos pacientes, en los cuales se estandaricen chequeos rápidos y sencillos que cataloguen la situación del paciente, se recalca la importancia de realizar estudios además de los convencionales, como lo son el perfil de hierro así como tomar mayor en cuenta las implicaciones de los cambios en niveles de Hb que se dan durante esta enfermedad, principalmente por el problema cardiovascular, para esta última complicación se deben de efectuar todas las medidas necesarias para reducir los factores aditivos que lleven a un desenlace desalentador y solo compliquen más la situación del paciente con IRC. Ya analizado al paciente con esta anemia la administración de tratamientos con AEE debe administrarse verificando los niveles de hierro para evitar ineficacia del tratamiento así como garantizar accesibilidad, es decir buscar la opción tanto más económica así como mejor forma de administración, en la actualidad existen muchas opciones a evaluar, también el tratamiento debe ser individualizado según sus condiciones,

solo así se obtendrán mejores resultados, se disminuirá la mortandad de estos pacientes y se dará un mejor servicio.

Al analizar la epidemiología empezamos a percatarnos de cómo afecta esta enfermedad a las personas y a las diferentes sociedades, a raíz de esto hay que contemplar que un análisis de esta enfermedad no se puede basar solamente con observar los aspectos clínicos, ya que la única manera para que se resuelva la problemática es mediante acciones relacionadas a los aspectos sociales, ya que de aquí emanan las medidas de acción ya que de alguna manera los sistemas de salud, sociedad, política, economía, educación etc. están vinculados.

Uno de los aspectos más relevantes es el económico como antes lo mencionamos, junto con el elemento organizativo de nuestro sistema de salud, el empleo de programas o protocolos de trabajo y prevención determinaran de alguna manera la accesibilidad, el tipo de servicio y resultados óptimos sobre el paciente.

Como se menciona con anterioridad a pesar de los esfuerzos de muchos organismos que contemplan estas situaciones se recalca la importancia de hacer mayores esfuerzos para relacionar aspectos de racionalización o adecuación de los tratamientos a quien más lo necesite, pronósticos a la futura supervivencia, calidad de vida y adaptación a TRR a su vez existe la falta de estudios que los correlacionen con el tipo de modalidad dialítica, variables clínicas y socioeconómicas. Lo señalado anteriormente solo suma más la necesidad de actuar más sobre esta enfermedad y correlacionar los aspectos sociales con el paciente.

Se reconoce que el costo del tratamiento a esta enfermedad solo considerando el aspecto de TRR es elevado y sigue aumentando con el tiempo, aunque también

hay que suponer los costos de la antesala a la nefropatía terminal que involucraron servicio médico, medicamentos, estudios de laboratorio etc.

Los costos del TRR dependen depende de la naturaleza del mercado como producción y distribución, importación, proveedores locales y poder de adquisición. A su vez la elección del tipo de TRR muchas veces depende de condiciones económicas, y del tipo de sistema de salud. Por ejemplo sistemas de salud públicos promueven la modalidad más económica, tal es el caso de México con la DP, mientras que sistemas de salud donde se da reembolsos por parte de seguros a instituciones o médicos por servicios y financiamiento, la elección es la HD ya que se recibe pago por esta modalidad mientras que en DP no ocurre así.

También es de mencionar que el trasplante renal es la opción coste efectiva más viable, la única que restablece plenamente la funcionalidad, con buena evolución y que en verdad salva vidas, a pesar de eso no es la más utilizada debido a la problemática de obtención de órganos, en el futuro en especial la hemodiálisis costara más que el trasplante.

Es necesaria la realización de programas que resuelvan esta situación, que sean costeables económicamente y que procuren la mayor inclusión. Para aclarar más este argumento se estima que alrededor del 50 % de la población en nuestro país no tiene seguridad social y no tienen acceso al tratamiento de la enfermedad renal, también como antes se expuso muchos mexicanos no saben que están enfermos del riñón y aun los que si saben su economía no les permiten atenderse.

Para el trasplante se tiene que hacer acciones conjuntas de las instituciones pertinentes que logren programas de donación o procuración de órganos exitosos, aspectos como: el creciente aumento de agentes inmunosupresores genéricos mas económicos, mayor distribución de los centros de trasplante, mejoras en

entrenamiento clínicos , aumento de profesionales de la salud y creación de guías gubernamentales y profesionales que definan estándares para el manejo y control de órganos centrados en donantes vivos que promuevan una cultura de donación junto con un mayor poder de estas instituciones sobre donantes fallecidos, solo así lograrán aumentar el número de órganos disponibles y un incremento en los trasplantes. Estas acciones que en la realidad no se están contemplando plenamente abrirán una mayor accesibilidad al TRR, el trasplante renal se tiene que transformar en un rutina en nuestros pacientes.

Conocer las condiciones de nuestra nación marcara las pautas, nos identificamos como una población marcada por la diabetes, la hipertensión, obesidad y síndrome metabólico que imprimen la incidencia de IRC en la población adulta, mientras que en niños y jóvenes está asociado a anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario, así como con la glomerulonefritis post-estreptocócica. Es necesario resolver la problemática de nuestros sistemas de salud y procurar la accesibilidad a estos servicios que deberán actuar con prevención así como con una certera detección y tratamiento, y la inclusión al TRR para evitar la alta letalidad en nuestra población.

IV. Conclusiones

El presente trabajo surgió como una necesidad inminente de entender uno de los padecimientos más relevantes que están tomando espacio en las sociedades del siglo XXI, y en especial en la nuestra en la cual la diabetes y la obesidad está marcando precedentes en todos los niveles donde la relación con la enfermedad renal es muy evidente. El diseño del trabajo está conformado para evaluar desde un inicio la problemática, además de estar guiado para cualquiera que desee entender las bases de la IRC.

Uno de nuestros objetivos fue hablar del problema hematológico, ya que solamente entender de manera global las anomalías del eritrocito permite el correcto abordaje para entender y tratar cualquier problema relacionado a él, por ello se realizó una evaluación de la clasificación de anemias así como de los parámetros de importancia clínica, a su vez se hizo énfasis en las anemias secundarias a padecimientos no hematológicos en especial las que se caracterizan por tener defectos en la proliferación y que además son de características normocíticas normocrómicas, todo este análisis se hizo con la finalidad de entender un tipo de anemia que acompaña a esta enfermedad catastrófica, la anemia de la IRC, esta alteración es consecuencia de situaciones diversas detonadas de la falla renal, en especial la falta de EPO. Además de eso también se entendió que esta anemia es uno de los factores más relevantes de morbilidad y mortalidad dentro de nuestros pacientes con IRC, donde su tratamiento es quizás uno de los más importantes para solucionar el estado del enfermo renal, por ello el hincapié en un análisis completo del estado hematológico y parámetros de hierro para lograr una evaluación diagnóstica certera que sea oportuna y bien identificada que logre un eficaz tratamiento con los AEE y suplementos de hierro para conseguir así una mejor calidad de vida al paciente.

Quizás el riñón es uno de los órganos mas incomprendidos ya que en la actualidad aún no se puede hablar con certidumbre acerca del daño renal, como objetivo fundamental analizamos la IRC de manera completa, se encontró que es una enfermedad compleja producto de muchas causas, destacando la nefropatía diabética y la hipertensión, dos enfermedades que son en buena medida originadas por hábitos de vida que pueden ser prevenibles, la naturaleza de esta enfermedad es que cuando se presenta el daño renal crónico inexorablemente progresara a una disminución de la función renal continua para posteriormente llegar a la nefropatía terminal, el progreso puede ser frenado y la aparición del daño puede ser prevenible, por esa razón a lo largo del trabajo se recalco la importancia y se propusieron propuestas acerca de la prevención y tratamiento. Hay que destacar que esta enfermedad es desastrosa primeramente por sus implicaciones a la salud, donde prácticamente afecta a todos los sistemas del organismo, segundo porque es costosa y además va en aumento en todas las poblaciones, el empleo de TRR es la respuesta para resolver la pérdida de funcionalidad renal, en especial la DP y la HD son la medidas más empleadas y en la actualidad son la mejor medida para responder a este problema. La gran problemática detectada, es la gran mortalidad de estos pacientes a lo largo del padecimiento principalmente debido a complicaciones cardiovasculares, además del costo que significa para los servicios de salud donde la bancarrota a futuro es muy probable si no se toman medidas. Se visualiza la necesidad de crear protocolos de tratamiento bien establecidos para el paciente prediálisis que permita una reducción en la progresión así como evitar el aumento de riesgo cardiovascular, para el paciente con nefropatía terminal la opción a futuro más viable es el trasplante renal por ser la opción con mejores resultados y que en costos podría ser más factible, el aumento en la implementación de esta opción es rotundamente necesario. En el futuro los hallazgos en materia de biología molecular y la aparición de nuevos fármacos seguramente abrirán un nuevo panorama en la prevención y en el trasplante.

Para poder visualizar de manera global la situación se realizaron apreciaciones a nivel internacional, de América Latina y principalmente de nuestra nación revelando tendencias y medidas que se pueden emplear, esto reveló la verdadera magnitud del problema sobre todo en nuestra nación que presenta niveles alarmantes, falta de accesibilidad al tratamiento así como falta de consensos en general.

Toda esta información refleja una nueva perspectiva, que entremezcla los temas médicos y sociales relacionados, la cual forma parte de un esfuerzo para crear un nuevo enfoque tanto para los profesionales de la salud como para las personas en general ya que la información y la concientización es la herramienta más importante para hacer un cambio.

Bibliografía.

- 1) Ganong William F. **Fisiología Médica**. 19a Edición. México .Editorial Manual Moderno.2004.
- 2) A. Hernández Merino. **Anemias en la infancia y adolescencia Clasificación y Diagnóstico**. Pediatría Integral. 2012. Vol.XVI. Núm.5. 357-365.
- 3) **Anemias**. (En Internet). Consultado 13 abril 2013
Disponible en: www.medynet.com.
- 4) 1) Mackenzie Shirlyn B. **Hematología Clínica**. 2da Edición .México. Editorial. Manual Moderno.2009.
- 5) E. Monteagudo Montesinos, B. Ferrer Lorente. **Deficiencia de Hierro en la infancia (I).Concepto prevalencia y fisiología del metabolismo férrico**. Acta Pediatrica Espanola. 2010; Vol.68.Núm.5. 245-251
- 6) Rodack F. Bernadette. **Hematología; fundamentos y aplicaciones clínicas**. 2da edición .Buenos Aires Argentina. Médica panamericana.2004
- 7) Forrellat Barrios Mariela, Fernández Delgado Norma, Hernández Ramírez Porfirio. **Regulación de la hepcidina y homeostasis del hierro: avances y perspectivas**. Revista Cubana Hematología Inmunología. 2012; vol.28 no.4
- 8) [Altes Hernández, Albert](#), [Aranalde Fortó Joan](#). **Papel de la hepcidina en la patogenia de la hemocromatosis**. Gastroenterología Hepatología.2009; vol. 32 núm. 09, 622-6
- 9) Ruiz Argüelles Guillermo J. **Fundamentos de Hematología**. 4a Edición. México. Médica Panamericana. 2009.
- 10) Batlle A. , Núñez J., Montes Gaisán C., Insunza A. **Protocolo diagnóstico de las anemias normocíticas**. Medicina. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.2012. Vol. 11, Núm. 20, 1238-1241
- 11) Fernández E., Romero, Fuentes A., Kerguelen E., Hernández Maravera D. y Hernández Navarro F. 2008. **Protocolo diagnóstico de las anemias normocíticas**. Protocolos de la práctica asistencial. 2008. Vol. 10 Núm.20, 1366-7

- 12) **Imagen Nefrona** (En Internet). Consultado 10 abril 2013
Disponible en: <http://www.virtual.unal.edu.co>
- 13) Gonzales Alvares Ma. Teresa. Mallafré i Anduig Jose María. **Nefrología. Conceptos básicos en atención primaria**. 1ª edición .España. Marge Books. 2009.
- 14) **Glomerulonefritis primarias**. Sociedad Española de Nefrología. (En Internet). Consultado 15 marzo 2013.
Disponible: http://nefrologiadigital.revistanefrologia.com/modules.php?name=libro&op=viewCap&id_publication=1&idedition=13&idcapitulo=49
- 15) Clara Beatriz, Ramón Blanco Adolfo, Malawka Henain Juan Sebastián, Del Carmen Ojeda Verónica Vanessa. **Síndrome Urémico Hemolítico**. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. 2007 N° 166.
- 16) Gorostidi M., Diez-Ojea B., **Nefroangiosclerosis. La centena de la enfermedad renal crónica R. Marín**. Nefrología. 2010 Vol. 30. Núm. 3 .275-9
- 17) Hernando Avendaño L, Aljama García P, Arias Rodriguez M, Caramelo Díaz C, Egido de los Ríos J, Lamas Peláez S. **Nefrología Clínica**. 3ra Edición. Medica Panamericana. España 2009.
- 18) Mandeep Kumar Arora, Umesh Kumar Singh. **Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: An update**. Vascular Pharmacology. 2013. Núm. 58 .259-271
- 19) **Definiciones .NCBI**. (En Internet). Consultado 11 mayo 2013
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- 20) **Tipos de colágeno y trastornos vinculados**. (En Internet). Consultado 12 mayo 2013
Disponible en: <http://www.news-medical.net>
- 21) **Definiciones. MetaCyc data base**. (En Internet). Consultado 12 mayo 2013
Disponible en: <http://biocyc.org/META/NEW-IMAGE?type=ENZYME&object=HS07962-MONOMER>

- 22) Romero Elías María Jacqueline, Figueroa Marin Héctor, Morales Segura Miguel Ángel, Rojas Rubio, Armando. [El estrés oxidativo en la pared vascular y su potencialidad de manipulación terapéutica.](#) [Revista Cubana Investigación Biomédica.](#) 2009. Vol. 28. Núm.3, 112-129
- 23) **SMAD gene family.** (En Internet) Consultado 15 mayo 2013
Disponibile en: <http://ghr.nlm.nih.gov/>
- 24). Herrera Acosta Jaime. **Hipertensión arterial y nefropatía diabética. La terapéutica basada en evidencia.** Archivos de cardiología de México.2003 Vol. 73
- 25) **Boletín Epidemiológico 2012.Diabetes Mellitus tipo 2.**Subsecretaria de Prevención y Promoción de la Salud. Dirección General de Epidemiología. Secretaria de Salud.2012.
- 26) Brooks Geo F, Carrol Karen C, Butel Janet S, Morse Stephen A. **Microbiología médica de Jawetz, Melnick y Adelberg** .19 edición. El Manual Moderno.México.2008.
- 27) Sánchez Vega J.T., Tay Zavala J. **Fundamentos de Microbiología y Parasitología Médicas.** 2da edición. Méndez editores. México. 2011.
- 28) **Información Epidemiológica de Morbilidad, Anuario 2011.** Versión Ejecutiva. Secretaría de Salud Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud Dirección General de Epidemiología Septiembre 2012.
- 29) W. Schrier Robert. **Trastornos renales e hidroelectrolíticos.** 7ma edición. GEA Consultoría. España 2011.
- 30)MacPhee Stephen J., Lingappa R. Wishanatt, Ganong William F. **Fisiopatología Médica: una introducción a la medicina clínica.** 4a Edición. Manual Moderno. México 2003.
- 31) **Lupus eritematoso sistémico.** [En Internet]. [Consultado: 16 de mayo 2013]
Disponibile en:<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000435.htm>.

32) Vives Iglesias Annia Esther, Noda Ortega Lisbeth. **Fallo renal en un paciente con lupus eritematoso sistémico.** Revista Cubana Medicina General Integral. 2012, vol.28. núm.3. 309-320.

33).Gutiérrez Rivas C.P., Borrego Hinojosa J., Viñolo López M.C., Pérez del Barrio P., Gil Cunqueiro J.M, Merino García E., Liébana Cañada A. **Enfermedad ateroembólica sistémica con fracaso renal agudo, secundaria a ateroembolismo de colesterol con evolución favorable.**Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario de Jaén. NefroPlus 2011, vol.4. núm. 1. 50-5.

34) Gutiérrez Solís E., Morales E., Rodríguez Jornet A., Andreu F.J, Rivera F., Vozmediano C., Gutiérrez E., Igarzábal A., Enguita A.B, Praga M. **Enfermedad renal ateroembólica: un análisis de los factores clínicos y terapéuticos que influyen en su evolución.** Nefrología. 2010. vol.30. núm.3. 317-23

35) **Estenosis renal.**(En Internet) Consultado 31 mayo 2013.

Disponible en: <http://www.med.nyu.edu>

36) **Estenosis renal.** (En Internet) Consultado 31 mayo 2013.

Disponible en <http://helvia.uco.es/xmlui/bitstream/handle/10396/251/13207131.pdf?sequence=1>

37) Pernasetti María Martha, Chiurciu Carlos, De la Fuente Jorge, De Arteaga Javier,Douthat Walter, Bardosy Cecilia, Zarate Abel, Massari Pabo U. **Compromiso renal en pacientes HIV +.Medicina.** 2010. Vol. 70. Núm. 3.

38) Reyes Guzmán Diana Verónica, Torres Pastrana Juvenal, Ramírez Ramos Jacqueline del Socorro, José Trinidad Paleo Herrera, González Martínez Alma Delia, López Vázquez Pedro. **Hepatitis C y Riñón.** Nefrología Mexicana. 2010. Vol. 31. núm. 1.

39) Sánchez C., Planells E., Aranda P., Pérez de la Cruz A., Asensio C., Mataix J. **Vitaminas B y homocisteína en la insuficiencia renal crónica.** Nutrición Hospitalaria. 2007. Vol. 22. Núm. 6. 661-671.

40) Builes Barrera Carlos Alfonso, Gómez Wolf Alfonso, Latorre Sierra Guillermo, Morales Uribe Carlos Hernando, Orrego Beltrán John Jairo, Orrego Monsalve Arturo, Uribe Londoño Federico,

Hoyos Vélez Alejandro. **Endocrinología**. 2da Edición. Editorial Universidad de Antioquia. Colombia. 2009.

41) Ramos R., Alcázar R., Otero A., De Francisco A.L.M, Del Pino M.D . **Impacto económico del tratamiento con vitamina D en pacientes con enfermedad renal crónica**. Nefrología 2011. Vol. 31. Núm.5 .528-36.

42) Obrador Vera Gregorio Tomás, Boulón de los Ríos María Teresa, Gómez Sámano Miguel Angel, Laris González Almudena, Contreras Estrada Daniela. **Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y tratamiento de los Estadios 1-5 de la Enfermedad Renal Crónica**. Fundación Mexicana del Riñón .A.C. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. 2012 : 27-43.

43) Orozco Rodrigo B. **Prevención y tratamiento de la ERC**. Revista Médica Clínica. 2010. Vol. 21. Núm. 5 779-789

44) **Evaluación de la tasa de filtración glomerular**. (En Internet). Consultado 15 junio 2013. <http://www.bdigital.unal.edu.co/6156/1/evaluaciontasafiltracionglomerular2012.pdf>

45) Jabary N. S, Martín D, Muñoz M.F, Santos M, Herruzo J, Gordillo R. y Bustamante J. **Creatinina sérica y aclaramiento de creatinina para la valoración de la función renal en hipertensos esenciales**. Unidad de Hipertensión. Servicio de Nefrología. Unidad de Investigación. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. 2006 Vol.26. Núm. 1. 65-73

46) Thompson Charlie, Bailey Pipa. **Management of chronic kidney disease**. Chronic renal Failure. Medicine. 2011 Vol. 39. Núm. 7.407-12.

47) Falodia Jitendra, Kumar Singla Manish. **CKD Epidemiology and risk factors**. Clinical queries. nephrology. 2012 Vol. 1.249-252.

48) Teruel J.L, Fernández Lucas M., Rodríguez Mendiola N. **Aporte de calcio en la insuficiencia renal crónica**. Nefrología. 2009. Vol. 29. Núm. 1. 10-12.

50) Saffie A. **Anatomy and physiology of the peritoneal membrane**. Hospital Clínico de la Universidad de Chile. 2007. Núm. 3604

51) Reyes Marín Fernando Arturo, Vargas Becerril Adriana, Ramírez Rodríguez Amparo, Pérez Terrazas Heriberto. **Prueba de equilibrio peritoneal, análisis de 80 casos, en el servicio de nefrología del Hospital Juárez de México de la Secretaria de Salud y Asistencia.** Nefrología mexicana 2000.Vol.21. Núm.1. 11-14.

52) Jara Aquiles. **Pasado, presente y futuro de la diálisis peritoneal.** Sociedad Chilena de Nefrología .2008. Vol. 8. Núm.1.

53) **Diálisis peritoneal.** (En Internet). Consultado 24 marzo 2013.
Disponible en: www.eccpn.albarra.org

54) López Cervantes M, Rojas Russell ME, Tirado Gómez LL, Durán Arenas L, Pacheco Domínguez RL, Venado Estrada AA. **Enfermedad renal crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México.** México, D.F.. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. 2009.

55) **Diálisis peritoneal.**(En Internet) Consultado 16 marzo 2013.
Disponible en: www.latinoamerica.baxter.com .

56) **National Kidney foundation.** Consultado 24 marzo 2013.
Disponible en: www.kidney.org. "[Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI,](#)".

57) **Acceso vascular para hemodiálisis** (En Internet). Consultado 25 marzo 2013.
Disponible en: www.texasheartinstitute.org

58) **Principios físicos: definiciones y conceptos.** Hemodiálisis.(En Internet)Consultado 12 mayo 2013.
Disponible en:
<http://nefrologiadigital.revistanefrologia.com/modules.php?name=libro&op=viewCapNewVersion&idpublication=1&idedition=80&idcapitulo=2818&idversion=&wordsearch=>

59) García García Guillermo, Harden Paul, Chapmann Jeremy. **El papel global del trasplante renal.**Nefrología 2012. Vol.32. Núm.1. 1-6

60) CENATRA. (En Internet) Consultado 18 mayo 2013.

Disponible en: http://www.cenatra.salud.gob.mx/interior/trasplante_estadisticas.html

61) Gil Hernández Angel, Alvarez Hernández Julia, Culebras Fernández Jesús Manuel, García de Lorenzo y Mateos Abelardo. **Tratado de Nutrición**. 2da Edición. Médica Panamericana. España. 2010.

62) **U.S. Renal Data System, USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2012.**

(En Internet) Consultado 14 de Diciembre del 2012.

Disponible en: www.usrds.org

63) Leguizamón Hildebrando. **Agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) en la Enfermedad Renal Crónica**. Nefrología. Nefrología. 2011. Vol. 4 Núm. 1

64) Cusumano Ana María, González Bedat María Carlota. **Chronic Kidney Disease in Latin America: Time to Improve Screening and Detection**. Latin American Dialysis and Kidney Transplant Registry, Latin American Society of Nephrology and Arterial Hypertension, Argentina. 2008. Vol.3 Núm.2. 594-600.

65) **8th Conference of Kidney Disease in Disadvantaged Populations, Satellite Symposium of the World Congress of Nephrology, Victoria, British Columbia, Canada from April 12th – April 14th, 2011.** (SLANH).(En Internet). Consultado 23 Noviembre del 2012.

Disponible en: <http://www.theisn.org>.

66) Méndez Durán Antonio, Méndez-Bueno J. Francisco, Tapia Yáñez Teresa, Muñoz Montes Angélica, Aguilar Sánchez Leticia. **Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México**. Diálisis y Trasplante. 2010. Vol.31. Núm.1. 7-11.

67) Medeiros Domingo, Muñoz Arispe Ricardo. **Enfermedad renal en niños. Un problema de salud** Hospital Infantil de México. 2011. vol.68, núm.4. 259-261.

68) Toblli Jorge E., García García Álvaro, Aristizábal Arbey, Quintero Edwin, Arango Javier, Buitrago Cristóbal, Gómez Rafael, Leguizamón Hildebrando, Martínez Javier, Nieto Iván, Osorio Mauricio, Pertuz Adolfo, Restrepo César, Robayo Adriana, Rodríguez Konniew, Rodríguez Rafael, Romero Juan Diego, Roselli Carlos, Torres Rodolfo, Villar Juan Carlos, Abensur Hugo, Plata Raúl, Franco Silvio, Wagner Patrick, Amair Pablo. **Diagnóstico y tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica en todos sus estadios. Consenso del Anemia Working Group Latin America (AWGLA)** Diálisis y Trasplante. 2009. Vol. 30, Núm. 3. 104–108.

69) Somvanshi Saurabh, Zia Khan Nahid, Ahmad Mufazzal .**Anemia in chronic kidney disease patients.** Nephrology. 2012. Vol.1. Núm.3. 198-204.

70) Carlini B Raúl, Andrade Liliana, Bregman Rachel, Campistrús Nieves, Chifflet Liliana, Correa Rotter Ricardo, Locatelli Alberto. **Recomendaciones de práctica clínica de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) para el tratamiento de la anemia en el paciente con enfermedad renal crónica** .Nefrología Latinoamericana. 2009. Vol. 13. Núm. 2. 1-28

71) López Gómez J.M. **Manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica.** Sociedad Española de Nefrología. 2008. Núm. 3. 63-66.

72) Cabrera García L. Ruiz Antorán B. Sancho López A. **Eritropoyetina Revisión de sus indicaciones.** Inf Ter Sistema Nacional de Salud. 2009. Vol. 33. Núm. 1. 3-9.

73) Alegre Amor Adrian, García Sanz R, Giraldo P, Remacha Sevilla A.F, De la Rubia Comos J, Stregman Olmedillas J.L. **Eritropoyetina en Hematología.** Argentina-Madrid. Médica Panamericana.2005.

74) Cases A, Coll E ,Collado S. **Anemia en la insuficiencia renal crónica y sus implicaciones cardiovasculares Servicio de Nefrología.** Medicina Clínica 2009.Vol.132. Núm.1. 38-42.

75) Gallego Valcarce Eduardo, Mazzucchelli Esteban Ramón, López Revuelta Katia. **Desaparición de la resistencia a la eritropoyetina con anticuerpos antiinterleucina-6.** Nefrología. 2012. Vol.3. Núm. 5. 14-7

- 76) Blake P. **Economics of dialysis**. En K. K. Horl WH, Replacement of Renal Function by Dialysis. Kluwer 2004.
- 77) Cantu Guillermo, Rodriguez Graciela, Luque Coqui Mercedes, Romero Benjamín, Valverde Saúl, Vargas Silvia, Reyes Alfonso, Madeiros Mara. **Análisis de las características sociodemográficas de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal: diferencias de un periodo de seis años**. Hospital Infantil México. 2012.Vol. 69.
- 78) Durán Arenas L, Ávila Palomares PD, Zendejas Villanueva R, Vargas Ruiz MM, Tirado Gómez LL, López Cervantes M. **Costos directos de la hemodiálisis en unidades públicas y privadas**. Salud Pública México. 2011. Vol. 53. Núm. 4.
- 79) Coronel Maribel R. **El rumbo de la insuficiencia renal**. 2010. Periódico El Economista.
- 80) **Price list and product catalog**. (En Internet) Consultado 21 marzo del 2013.
Disponible en: www.baxter.com
- 81) **Fundación Mexicana del Riñon**. (En Internet) Consultado 23 marzo del 2013.
Disponible en: <http://www.fundrenal.org>
- 82) Coronel Maribel R. **El extraño caso de la eritropoyetina**. 2013. Periódico El Economista.
- 83) Franco Marina Francisco, Tirado Gómez Laura Leticia, Venado Estrada Aída, Moreno López José Andrés, Pacheco Domínguez Reyna Lizzette , Durán Arenas Luis, López Cervantes Malaquías, **Una estimación indirecta de las desigualdades actuales y futuras en la frecuencia de la enfermedad renal crónica terminal en México**. Salud Pública México.2011. Vol.53 Núm. 4. 506-515
- 84) Frutos Miguel Á, Praga Manuel, Quereda Carlos, Rivera Francisco, Segarra Alfons. **Nefritis lúpica: en busca de un futuro mejor**. Nefrología 2012. Vol.32 Núm.2. 136-8.
- 85) Spoto B., Leonardis D., Parlongo R.M., Pizzini P., Pisano A., Cutrupi S., Testa A., Tripepi G., Zoccali C., Mallamaci F. **Plasma cytokines, glomerular filtration rate and adipose tissue cytokines gene expression in chronic kidney disease (CKD) patients**. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases .2012. Vol.22 . 981-988
- 86) Wen Jun Su, Shahann Smith, Mathias Smith. **Genomic biomarkers for chronic kidney disease**.2012 .Vol. 159. Num 4. 290-302.