

REVISTA MÉDICA

CLÍNICA LAS CONDES / VOL. 21 N° 4 / JULIO 2010

TEMA CENTRAL: NEFROLOGÍA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

- ENFERMEDAD Renal Crónica: Epidemiología y factores de riesgo
- SODIO, potasio e hipertensión arterial
- PRINCIPALES componentes del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona: historia, modulación farmacológica e impacto clínico
- ALTERACIONES del metabolismo óseo y mineral en enfermedad renal crónica pre-díalisis
- TERAPIA antihipertensiva en enfermedad renal crónica
- SÍNDROME metabólico y enfermedad renal
- SOPORTE nutricional en la insuficiencia renal aguda
- EVALUACIÓN metabólica y nutricional en Litiasis Renal
- ABC de la nefropatía diabética: una guía práctica para el médico general
- DIABETES Mellitus en el paciente con enfermedad renal avanzada
- REVISIÓN general de compromiso renal en enfermedades autoinmunes
- SÍNDROME Cardiorrenal
- SÍNDROME Hepatorrenal: Patogénesis y tratamiento
- DROGAS nefrotóxicas
- INFECCIONES del tracto urinario
- CARACTERÍSTICAS clínicas y diagnósticas en infarto renal agudo en una serie clínica
- HEMODIÁLISIS en tiempo de terremoto. Informe desde la Región del Biobío

OTROS TEMAS

- CONSENTIMIENTO informado
- REVISIÓN COCHRANE: Péptido Natriurético Auricular para la prevención y el tratamiento de la Insuficiencia Renal Aguda

CASO CLÍNICO ANATOMOPATOLÓGICO

- LAS diversas presentaciones de la nefropatía por IgA

CASO CLÍNICO RADIOLÓGICO

- LESIÓN quística compleja renal



Referencia: Persson F, Rossing P, Reinhard H, et al. Renal effects of aliskiren compared with and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria. Diabetes Care. 2009;32:1873-1879.

Información al Profesional:
Presentación: Aliskireno. Comprimidos de 150 mg ó 300 mg de aliskireno recubiertos.
Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión. Puede ser usado solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos. El uso con dosis máximas de inhibidores de la ECA no ha sido adecuadamente evaluado. Posología: entre 150 mg y 300 mg una vez al día, solo o en asociación con otros fármacos antihipertensivos. Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al aliskireno o a cualquiera de los excipientes. Precauciones y advertencias: No es recomendable administrarlo junto con la ciclosporina. Se recomienda no utilizarlo durante el embarazo o en mujeres que prevean quedarse embarazadas; en caso de embarazo, se suspenderá su administración. Se han comunicado raros casos de hipotensión después de iniciar el tratamiento. Se procederá a una estrecha supervisión médica de los pacientes cuyo sistema renina-angiotensina esté activado (por ejemplo, los pacientes con hipovolemia o hiponatremia). Se actuará con cautela en pacientes con disfunción renal grave, estenosis de la arteria renal, antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión vasculorrenal. Interacciones: Vigilancia cuando se use simultáneamente con la furosemida. Interacciones con el ketoconazol y la ciclosporina. Tratamiento concomitante con fármacos que puedan aumentar la concentración plasmática de potasio. Reacciones adversas: Frecuentes: Diarrea. Infrecuentes: Exantema. Graves o raras: Angioedema. Valores analíticos: disminución de la hemoglobina y el hematocrito, aumento del potasio plasmático. Envases: Estuche con 28 ó 56 comprimidos recubiertos.

REDUCCIONES SIGNIFICATIVAS DE PROTEINURIA

Hipertensión no controlada, Diabetes y Albuminuria



Rasilez®

aliskiren
150mg - 300mg



RASILEZ
300 mg
n=26
-48%
RACO
RACO (porcentaje de excreción urinaria de albúmina)

***P<0.001 vs placebo.**
Este estudio doble-ciego y randomizado incluyó 26 pacientes con hipertensión, diabetes tipo 2 y albuminuria (UAER >100 mg/día). Los pacientes recibieron RASILEZ 300 mg y furosemida por 2 meses.

Para mayor información contactar al Departamento Médico de Novartis Chile. Rosario Norte 615 – Piso 9. Las Condes. Fono 3500 200 Fax 220 8591

6241064 MAY-10



SUMARIO

REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES / VOL. 21 Nº 4 / JULIO 2010

EDITOR GENERAL

Dr. Jaime Arriagada S.

EDITOR ASISTENTE

EU. Magdalena Castro C.

EDITOR INVITADO

Dr. Rodrigo Orozco B.

COMITÉ EDITORIAL

CLÍNICA LAS CONDES

Dr. Patricio Burdiles P. (Clínica Las Condes)

Dr. Álvaro Jerez M. (Baltimore, EE.UU.)

Dr. Juan Carlos Kase S. (Boston Hospital, EE.UU.)

Dr. Carlos Manterola D. (Universidad de la Frontera, Temuco)

Dr. Luis Michea A. (Facultad de Medicina, Universidad de Chile)

Dr. Gonzalo Nazar M. (Clínica Las Condes)

Dr. Armando Ortiz P. (Clínica Las Condes)

Dr. Juan C. Troncoso (Johns Hopkins Hospital, Baltimore, EE.UU.)

REPRESENTANTE LEGAL

Gonzalo Grebe N.

COLABORACIÓN

Pamela Adasme A.

Sonia Salas L.

VENTAS PUBLICIDAD

Vida Antezana U.

Fono: (56-2) 610 32 54

IMPRESIÓN

Morgan.

Lo Fontecilla 441

Fono: 610 32 50

Fax: (56-2) 610 32 59

E-mail: da@clc.cl

Internet: <http://www.clinicalascondes.cl>

Santiago-Chile

/PORTADA: Nefropatía por IgA, cilindros hemáticos abundantes con focos de necrosis tubular aguda (Masson 200x). Gentileza Dr. Luis Contreras, Servicio de Anatomía Patológica, Clínica Las Condes.



TEMA CENTRAL: NEFROLOGÍA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

EDITORIAL

...500/500

- ENFERMEDAD Renal Crónica: Epidemiología y factores de riesgo - Dr. Juan Carlos Flores H. ...502/507
- SODIO, potasio e hipertensión arterial - Dr. Carlos Zehnder B. ...508/515
- PRINCIPALES componentes del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona: Historia, modulación farmacológica e impacto clínico - Dr. David Benavente MD y Cols. ...516/529
- ALTERACIONES del metabolismo óseo y mineral en enfermedad renal crónica pre-diálisis - Dr. Aquiles Jara C. ...530/540
- TERAPIA Antihipertensiva en Enfermedad Renal Crónica - Dr. Rodrigo Tagle V. ...541/552
- SÍNDROME Metabólico y enfermedad renal - Dr. Alfredo Molina P. ...553/560
- SOPORTE nutricional en la insuficiencia renal aguda - Dra. Cristina Olivos O. ...561/566
- EVALUACIÓN metabólica y nutricional en Litiasis Renal - Nut. Carolina Camaggi M. y Col. ...567/577
- ABC de la nefropatía diabética: una guía práctica para el médico general - Dr. Juan Alberto Fierro C. y col. ...579/583
- DIABETES Mellitus en el paciente con enfermedad renal avanzada - Dr. Verner Codoceo R. ...585/594
- REVISIÓN general de compromiso renal en enfermedades autoinmunes - Dr. Eduardo Wainstein G. ...597/601
- SÍNDROME Cardiorrenal - Dr. Marcelo Llancaqueo V. ...602/612
- SÍNDROME Hepatorenal: Patogénesis y Tratamiento - Dr. Javier Brahm B. y Col. ...613/621
- DROGAS nefrotóxicas - Dr. Jorge Morales B. ...623/628
- INFECCIONES del tracto urinario - Dr. Andrés Wurgaft K. ...629/633
- CARACTERÍSTICAS clínicas y diagnósticas en infarto renal agudo en una serie clínica ...634/637
- HEMODIÁLISIS en tiempo de terremoto. Informe desde la Región del Biobío - Chile - Dr. Carlos Zúñiga S.M. ...638/643

OTROS TEMAS

- CONSENTIMIENTO informado - Dr. Armando Ortiz P. y Patricio Burdiles P. ...644/652
- REVISIÓN Cochrane: Péptido Natriurético Auricular para la prevención y el tratamiento de la Insuficiencia Renal Aguda ...653/654

CASO CLÍNICO ANATOMOPATOLÓGICO

- CASO Clínico-Anatomopatológico: Las diversas presentaciones de la nefropatía por IgA - Dr. Rodrigo Orozco B. y Cols. ...655/661

CASO CLÍNICO RADIOLÓGICO

- CASO Clínico-Radiológico: Lesión quística compleja renal - Dr. Andrés O'Brien S. ...662/664

INSTRUCCIÓN A LOS AUTORES

...665/665

Revista Médica Clínica Las Condes - Bimestral - Circulación restringida al Cuerpo Médico.

“El contenido de los artículos publicados en esta revista no representa necesariamente la visión y política de Clínica Las Condes y, por lo tanto, es de exclusiva responsabilidad de sus autores”.

EDITORIAL

DR. RODRIGO OROZCO BASS

EDITOR INVITADO
REVISTA MÉDICA CLC

La nefrología es una de las especialidades más jóvenes, que como otras, se ha desarrollado asombrosamente en las últimas décadas. Desde entonces el crecimiento del conocimiento científico la ha consolidado como una rama pujante de la medicina interna. La motivación de tratar este tema ha sido la incidencia y prevalencia cada vez más frecuentes de las patologías renales y su alto impacto en la morbi-mortalidad de los pacientes y los elevados costos que esto representa para los sistemas de salud.

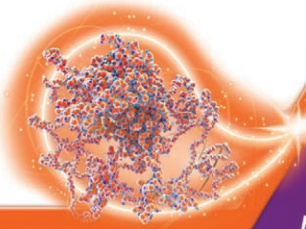
En este número de la Revista Médica CLC pretendemos actualizar los conocimientos de los médicos clínicos, no especialistas, en las enfermedades renales prevalentes o emergentes. La enfermedad renal crónica, antes llamada insuficiencia renal crónica, ha adquirido en la actualidad un carácter epidémico y los aspectos epidemiológicos son muy relevantes de conocer. Se buscó renovar conceptos fisiopatológicos relevantes acerca del sistema renina-angiotensina-aldosterona, de la relación entre la sal e hipertensión arterial y de la enfermedad metabólica ósea en falla renal. La preponderancia de los aspectos nutricionales y metabólicos en las enfermedades renales actuales, nos motivó a dar a conocer la relación entre estas y el síndrome metabólico, la litiasis renal y la insuficiencia renal aguda. La diabetes y la hipertensión arterial son cau-

sas principales de daño renal prevenible y por tanto es muy importante conocer el manejo terapéutico actual de estas dos patologías cuando afectan al riñón. Por otro lado los riñones son órganos que pueden sufrir daño en relación a enfermedades sistémicas, relación que se ha hecho evidente con la insuficiencia cardíaca en el llamado síndrome cardiorenal, con las enfermedades hepáticas en el síndrome hepatorenal y en relación a enfermedades reumatológicas. Para la práctica clínica diaria es importante manejar las claves terapéuticas de la infección urinaria y la toxicidad renal de los fármacos de uso habitual. El desarrollo de las técnicas diagnósticas ha permitido identificar entidades nosológicas nuevas como el infarto renal agudo, del cual se reporta una serie clínica. Es trascendente para los médicos chilenos, dadas las condiciones de nuestro país, conocer la situación médica vivida ante la catástrofe natural como fue el reciente terremoto en el sur de Chile y su impacto en las unidades de hemodiálisis. Se reportan 2 casos clínicos, uno radiológico que trata acerca del diagnóstico de las lesiones quísticas renales y otro anatómo-patológico que muestra las diferentes caras de la nefropatía por IgA.

Veremos cumplido nuestro objetivo si logramos contribuir a la prevención y al manejo adecuado de nuestros pacientes.

MIRCERA[®]
methoxy polyethylene glycol-epoetin beta

Continuous activity. Targeted stability.



**PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA
RELACIONADA CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

Alcanza niveles estables de Hb Carga reducida de almacenamiento
Dosis de mantención una vez al mes 31 días sin refrigeración

Perfil de seguridad probado **Mantiene niveles estables de Hb**

Alcanza niveles estables de Hb **Menos ajustes de dosis**

Mantiene la Hb en rango objetivo estrecho **Dosis de mantención una vez al mes**

Aumento constante y suave **Alcanza niveles estables de Hb**

Mantiene la Hb en rango objetivo estrecho

Carga reducida de almacenamiento

Alcanza niveles estables de Hb

Fácilmente transportable

Menos inyecciones

Fácilmente transportable

Aumento constante y suave

Perfil de seguridad probado

Carga reducida de almacenamiento

Alcanza niveles estables de Hb

de almacenamiento **Mantiene la Hb en rango objetivo estrecho**

Menos ajustes de dosis **Dosis de mantención una vez al mes**

Alcanza niveles estables de Hb **Fácilmente transportable** **Menos dolor**

Innovación a la vanguardia de la atención simplificada de pacientes

Fácilmente transportable **Dosis de mantención una vez al mes**

**El beneficio es
la simplificación.**

Menos inyecciones

Carga reducida

de almacenamiento

Menos ajustes de dosis

Alcanza niveles estables de Hb

Fácilmente transportable

Menos dolor

Dosis de mantención una vez al mes

Kilinger M et cols. Am J Kidney Dis. 2007; 50: 989-1000
Sulowitz W et cols. Clin J Am Soc Nephrol. 2007; 2: 637-6646
Levin NW et cols. Lancet. 2007; 370:1415-1421
Macdougall IC et cols. Clin J Am Nephrol. 2008; 3: 337-347
Jarsch M et cols. Pharmacology. 2008 ; 81 : 63-69

Información más detallada en la página de monografía del producto en esta publicación.

Para mayor información consultar al Departamento Médico de Roche Chile Ltda.
Av. Quilín 3750, Casilla 399, Correo 11.
Fono: (56-2) 441 3225. Fax: (56-2) 221 0148.
Macul, Santiago de Chile.
www.roche.cl



ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

CHRONIC KIDNEY DISEASE: EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS

DR. JUAN CARLOS FLORES H. (1), (2)

1. SERVICIO DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL MILITAR.
2. SERVICIO DE NEFROLOGÍA, CLÍNICA ALEMANA.
jcfloresh@gmail.com

RESUMEN

Chile se encuentra en una fase tardía de la transición demográfico-epidemiológica, caracterizada por envejecimiento de la población y un enorme aumento de las enfermedades crónicas no transmisibles. Dentro de éstas, se encuentra la enfermedad renal crónica (ERC), y sus factores de riesgo, diabetes e hipertensión. ERC, cuya prevalencia se estima en 10%, se asocia a un alto riesgo de mortalidad cardiovascular y progresión renal; su evolución es habitualmente silenciosa, y puede pasar inadvertida para los pacientes, médicos y autoridades de salud. Sólo recientemente ha aumentado la conciencia de ERC, como un problema de salud pública, considerando su amplia distribución, complicaciones y costo. Una nueva definición y clasificación de ERC ha contribuido a establecer programas de detección e intervención precoz, que deben hacerse en el nivel de atención primaria. Los gobiernos deben implementar con urgencia programas de tamizaje y vigilancia de ERC, para establecer su magnitud, epidemiología, morbi-mortalidad y tendencias.

Palabras clave: Enfermedad Renal Crónica, epidemiología, factores de riesgo.

SUMMARY

Chile has experienced a demographic and epidemiologic transition, characterized by an age increase in population and an enormous increase of chronic non-communicable diseases. Among these, we can find chronic kidney disease (CKD) and its risk factors, diabetes and hypertension. CKD,

whose estimated prevalence is around 10%, is associated to a high cardiovascular mortality and renal progression; its clinical course is usually silent, and may be unaware for patients, doctors, health authorities and policy makers. CKD is increasingly recognized as a global public health problem, considering its wide distribution, complications and cost. A new CKD definition and classification has contributed to raise early detection and intervention programs, which must be implemented at the primary health level. Governments should support programs for screening and surveillance of CKD, to document its magnitude, epidemiology, morbimortality, and trends.

Key words: chronic kidney disease, epidemiology, risk factors.

INTRODUCCIÓN

En décadas recientes, el mundo ha experimentado profundas transformaciones demográficas y epidemiológicas que han condicionado un enorme aumento en la prevalencia e incidencia de las enfermedades crónicas no transmisibles (1). La epidemia de enfermedades crónicas amenaza el desarrollo social y económico, la vida y la salud de millones de personas. En 2005, aproximadamente 35 millones de personas fallecieron de enfermedades crónicas; esta cifra dobla el número de muertes de todas las enfermedades infecciosas, condiciones maternas y perinatales, y deficiencias nutricionales combinados. Mientras es esperable que la mortalidad por estas últimas condiciones decline en 3% en la próxima década, las muertes por enfermedades crónicas aumentará en 17% en el mismo período (2).

La enfermedad renal crónica terminal, y sus principales factores de riesgo, la diabetes y la hipertensión arterial, que son parte del grupo de enfermedades crónicas, han aumentado sostenidamente su prevalencia e incidencia, siendo hoy un problema de salud pública global y devastador, por sus consecuencias médicas, sociales y económicas para los pacientes, sus familias y los sistemas de salud.

En nuestro país, el número de pacientes en hemodiálisis crónica, una terapia de sustitución renal de alto costo, ha experimentado un crecimiento mayor a 30 veces en los últimos treinta años (Figura 1), alcanzando actualmente una prevalencia de 857 pacientes por millón de habitantes. Estos pacientes emergen de una población mucho mayor con enfermedad renal crónica (ERC), cuya prevalencia se estima en 10% (3). Durante su evolución, habitualmente silenciosa, y de muchos años, el paciente con ERC tiene mayor riesgo de mortalidad cardiovascular que de progresar a falla renal terminal (4, 5).

Este artículo se propone revisar la ERC como un problema de salud pública, debido a su amplia distribución, alta frecuencia de complicaciones y costo; se explicará el concepto y la utilidad de su nueva definición y clasificación, enfatizando la prevención y detección precoz, para realizar intervenciones que aminoren sus complicaciones, principalmente cardiovasculares.

CHILE Y TRANSICIÓN DEMOGRÁFICA-EPIDEMIOLÓGICA

Durante el siglo XX, más aceleradamente en los últimos 50 años, Chile ha experimentado lo que se ha denominado transición demográfico-epidemiológica (6). Aspecto central del cambio demográfico es un aumento de la expectativa de vida y el consecuente envejecimiento de la población, lo que se debe a una combinación de factores: una gradual

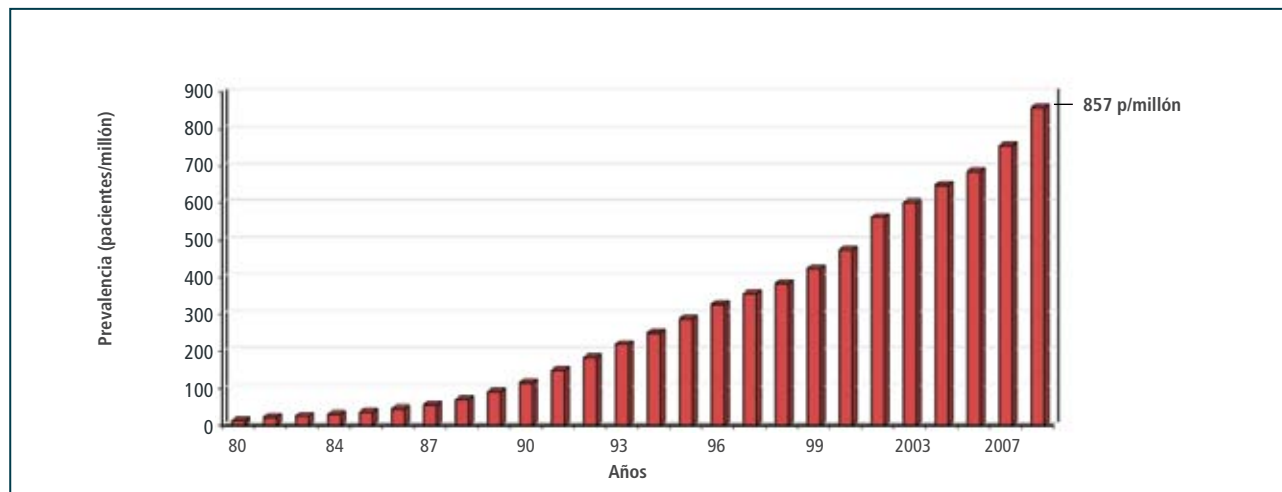
mejoría en las condiciones de vida, con mejoría de las condiciones sanitarias, reducción de la desnutrición, urbanización acelerada, políticas nacionales de salud preventiva y avances de la medicina. Los parámetros que indican dicha transición en Chile son una sostenida reducción de la fertilidad, tasa de natalidad y tasa de mortalidad general, y un aumento significativo de la esperanza de vida al nacer. Acoplado a estos cambios demográficos, y consecuencia de ellos, se produce una transición epidemiológica caracterizada por una dramática reducción en la incidencia y prevalencia de las enfermedades infecciosas transmisibles, y un aumento de las enfermedades crónicas no transmisibles. En concomitancia, el estilo de vida de la gente ha cambiado, emergiendo una población altamente urbanizada, sedentaria, propensa al tabaquismo y a hábitos alimentarios poco saludables, con alto consumo de hidratos de carbono y grasas. Todos estos factores afectan adversamente la salud humana, condicionando un aumento de la obesidad, diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares (1).

Nuestro país realizó, comparativamente a otros países de Latinoamérica, una transición demográfico-epidemiológica acelerada, encontrándose actualmente en una fase tardía de dicho proceso de transformación (6). Esto significa un envejecimiento progresivo de la población y su exposición a factores de riesgo de enfermedades crónicas, principalmente cardiovasculares y cáncer. En este contexto, la enfermedad renal crónica, cuyos factores de riesgo son también cardiovasculares, adquiere relevancia y protagonismo, ubicándose en el centro del problema.

ERC: UNA EPIDEMIA SILENCIOSA

ERC es un problema creciente a nivel mundial, con una prevalencia estimada que se aproxima al 10% (3). Sin embargo, su presencia ha sido generalmente inadvertida para las autoridades y organizaciones de sa-

FIGURA 1. HEMODIÁLISIS CRÓNICA EN CHILE (1980-2009).
(Registro de Hemodiálisis Sociedad Chilena de Nefrología)



lud, los médicos, pacientes y la población general. Se la ha denominado una epidemia silenciosa. Por ejemplo, en 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que, de 58 millones de muertes producidas en ese año, 35 millones podían ser atribuidas a enfermedades crónicas; las causas que lideraban la estadística eran las cardiovasculares (CV) y el cáncer (2). Aunque ERC ni siquiera es mencionada en el informe OMS 2005, sabemos que ERC es común en personas con enfermedad y riesgo CV, amplificando en ellas varias veces la probabilidad de un pronóstico adverso.

Por otra parte, la mayoría de las personas con ERC, especialmente en sus fases tempranas, no tienen conciencia de su enfermedad, la que puede evolucionar muchos años sin las intervenciones que se requieren para evitar sus complicaciones, principalmente cardiovasculares.

ERC ha crecido solo recientemente en su reconocimiento como un problema de salud pública global. En marzo de 2006, se implementó por vez primera la iniciativa de celebrar anualmente el día mundial del riñón (WKD), con el objetivo de aumentar la visibilidad pública de la enfermedad renal, y entregar un claro y simple mensaje a las autoridades,

médicos, pacientes y toda la comunidad: "la enfermedad renal crónica es común, dañina y tratable" (7).

El reconocimiento de ERC como un problema de salud pública ha evolucionado, en parte, como consecuencia de la elaboración de un nuevo modelo conceptual, definición y clasificación de ERC, propuesto por la US NKF-KDOQI (National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) en 2002 (8) (Tablas 1 y 2). Esta proposición, basada en la estratificación por función renal, estimada por velocidad de filtración glomerular (VFGe), ha logrado una rápida difusión y aceptación por la comunidad nefrológica mundial en la presente década. La razón principal que fundamenta una nueva terminología, definición y clasificación de ERC es epidemiológica: permite establecer su prevalencia y diagnóstico precoz, estratifica su riesgo y posibilita planes de acción bien definidos para aminorar los riesgos de progresión y complicaciones cardiovasculares.

En nuestro país no existían estudios de prevalencia de ERC hasta el año 2003. En ese año se realizó la primera encuesta nacional de salud, que aportó valiosa información epidemiológica acerca de ERC y sus factores de riesgo (9). Aunque el registro nacional de diálisis y trasplante permitía conocer la prevalencia de los pacientes en ERC terminal ó etapa 5 (0.1%), se desconocía la información sobre los pacientes en ERC avanzada, ó etapa 4 (0.2%), y en etapa 3 (5.7%). Esta última etapa 3 (VFG 30-59 ml/min/1,73 m²), es muy importante de conocer y caracterizar, ya que es una fase habitualmente silenciosa, que evoluciona inadvertida en el nivel de atención primaria, donde debe ser detectada para intervenciones apropiadas que impidan que los pacientes progresen a las etapas avanzadas o fallezcan de complicaciones cardiovasculares.

TABLA 1. DEFINICIÓN DE ERC

Anormalidades estructurales o funcionales de los riñones, por >3 meses, manifestadas por:

1. Daño renal con ó sin VFG disminuída, definido por:

- Marcadores de daño renal:
 - a) Anormalidades urinarias (albuminuria > 30 mg/g Cr, microhematuria)
 - b) Anormalidades de imagen renal (riñones poliquísticos)
 - c) Anormalidades sanguíneas (síndromes tubulares renales)
- Anormalidades patológicas
- Trasplante renal

2. VFG < 60 ml/min/1.73 m², con o sin daño renal

ERC, enfermedad renal crónica; VFG, velocidad de filtración glomerular; Cr, creatinina

FACTORES DE RIESGO

Hay poblaciones consideradas de alto riesgo para desarrollar ERC. Los clínicos deben estar particularmente atentos a este riesgo al evaluar 5 grupos de pacientes: 1) Pacientes con hipertensión arterial, 2) Pacientes diabéticos, 3) Pacientes mayores de 60 años, 4) Pacientes con enfermedad cardiovascular, y 5) Familiares de pacientes en diálisis o que han recibido un trasplante renal (10).

TABLA 2. CLASIFICACIÓN Y PREVALENCIA DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Etapa ERC	VFG (ml/min/1.73 m ²)	Descripción	Prevalencia (ENS 2003)
	> 60 (sin daño renal)	Factores de Riesgo ERC	
1	> 90	VFG normal con daño renal	
2	60-89	VFG levemente reducida con daño renal	
3	30-59	VFG moderadamente reducida	5.7%
4	15-29	VFG severamente reducida	0.2%
5	< 15 (ó diálisis)	Falla renal terminal	0.1%

ERC: Enfermedad Renal Crónica, VFG: Velocidad de Filtración Glomerular, ENS: encuesta nacional salud.

La encuesta nacional de salud, efectuada en 2003 (ENS 2003), evidenció la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en nuestro país (9), confirmando la transición epidemiológica en fase tardía, explicada anteriormente. Estos factores son esencialmente los mismos que determinan riesgo de ERC: hipertensión arterial (33.7%), diabetes (4.2%), síndrome metabólico (22.6%), tabaquismo (42%), dislipidemia (35.4%), sobrepeso (37.8%), obesidad (22%) y sedentarismo (89.4%).

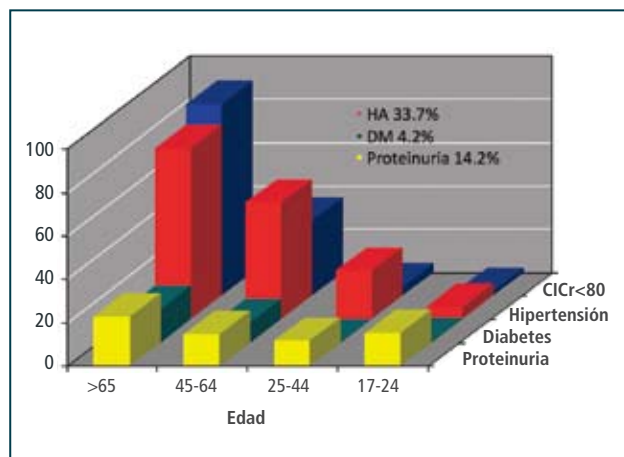
Desde el punto de vista de su distribución etaria y social, es notable constatar que estos factores de riesgo CV y renal, aumentan con la edad (Figura 2) y en el grupo de menor nivel educacional (Figura 3). Hay una excepción, que es el tabaquismo, que tiende a decrecer con la edad, y es más prevalente en el nivel de educación superior. Estos datos de ENS 2003 (9), que muestran la inequidad social en el riesgo de enfermar, son relevantes, en cuanto permiten focalizar las políticas preventivas en los grupos socialmente más vulnerables.

Igual que en ERC, sus factores de riesgo están frecuentemente presentes sin que la persona lo sepa. ENS 2003 mostró que solo el 60% de los hipertensos en Chile conoce su condición, de ellos 36% recibe terapia, y finalmente un tercio de los que son tratados logran un buen control; en diabetes, 12% desconoce su enfermedad, 25% no recibe terapia, y sólo el 20% de los diabéticos logra un buen control metabólico (9).

En las personas con factores de riesgo debe aplicarse el mayor esfuerzo por detectar precozmente ERC, lo que se hace habitualmente en el nivel de atención primaria, mediante 3 pruebas simples:

- 1) Tomar la presión arterial
- 2) Búsqueda de proteinuria/albuminuria en orina aislada, y
- 3) Estimación de la función renal, a partir de la creatinina plasmática, edad, sexo y raza (Ecuación MDRD abreviada) (11).

FIGURA 2. FACTORES DE RIESGO RENAL EN POBLACIÓN CHILENA (ENS 2003)



ENS, encuesta nacional de salud; HA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; ClCr, clearance de creatinina.

¿CÓMO ENFRENTAR EL PROBLEMA?

Instalada ya la fase avanzada de la transición demográfico-epidemiológica en Chile, con una población que envejece rápidamente y una alta prevalencia de factores de riesgo CV y renal, la pregunta es qué hacer.

¿Cuáles son las estrategias posibles, a nivel de políticas públicas de salud que esta situación demanda con urgencia?

Se describen a continuación algunas recomendaciones, varias de ellas basadas en las conferencias de consenso de KDIGO (Kidney Disease Initiatives Global Outcomes), que intentan responder a esta pregunta (7):

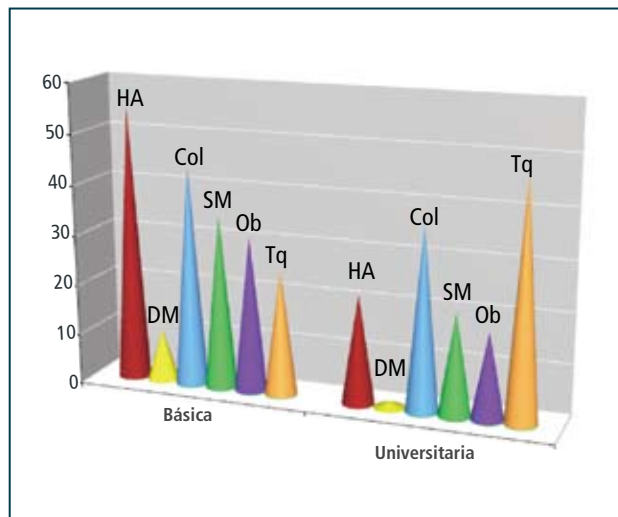
1. Definición y Clasificación de ERC

La definición y clasificación de ERC es un concepto reciente (2002), aún en evolución, que ha resistido intentos de cambio durante varios años. La utilidad principal de una definición clara y precisa, una terminología común, y una estratificación simple, descansa en su inmenso potencial de identificar precozmente al paciente renal (12). Sin embargo, la acumulación de experiencia en años recientes ha producido preocupación, al constatar que esta clasificación sobreestima la prevalencia de ERC en personas mayores de 70 años, principalmente porque muchos de ellos tienen función renal reducida a nivel de etapa 3, sin otros hallazgos que indiquen daño renal.

Instalado el debate, se ha producido un consenso que, sin cambiar la definición de ERC, introducirá próximamente las siguientes modificaciones en la clasificación (13):

- a) Enfatizar la clasificación por causa, si es conocida, además de la etapa.

FIGURA 3. FACTORES DE RIESGO CV Y EDUCACIÓN



CV, cardiovascular; HA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; Col, colesterol; Ob, obesidad; SM, síndrome metabólico; Tq, tabaquismo.

b) Agregar niveles de albuminuria, en adición a las etapas definidas por función renal.

c) Subdividir ERC etapa 3 en dos subetapas (VFGe 30-44 y 45-59 ml/min/1,73 m²).

Estos cambios, con seguridad enriquecerán la definición y clasificación de ERC, mejorando su potencial predictivo.

2. Tamizaje y vigilancia epidemiológica

La obtención de datos epidemiológicos acerca de una enfermedad crónica, como ERC, es crucial para establecer políticas adecuadas de control. Los sistemas para adquirir esta información son:

a) Tamizaje: es la identificación de casos no reconocidos de la enfermedad, para intervención y tratamiento. No se ha demostrado que el tamizaje de ERC en la población general sea costo-efectivo (14), preconizándose en cambio, que este tamizaje se enfoque en los grupos de personas con factores de riesgo.

b) Vigilancia epidemiológica: es un concepto más amplio, y que engloba al tamizaje; consiste en la captura y seguimiento de todas las manifestaciones de la enfermedad, que provee información clave acerca de su actividad en todas sus etapas, incluyendo incidencia y prevalencia, distribución geográfica y etaria, morbimortalidad, sus tendencias, sus factores de riesgo y sus determinantes sociales y económicos (15).

Recomendaciones

- Todos los países deberían tener un programa de tamizaje de ERC, dirigido en particular a personas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad; estos son los pacientes hipertensos, diabéticos y con enfermedad cardiovascular. También se puede incluir a familiares de pacientes con ERC, individuos con obesidad, síndrome metabólico, fumadores, expuestos a drogas nefrotóxicas y > 60 años (7).

- Las pruebas que deben usarse en tamizaje son:

- a) Un examen de orina aislada para detectar proteinuria ó albuminuria.
- b) Una creatinina plasmática para estimar la VFG.

- Cada país debiera tener un programa de vigilancia de ERC, etapas 4 y 5, y en lo posible de sus etapas más precoces. Este programa debe estar integrado con los programas de vigilancia de los factores de riesgo (hipertensión, diabetes y enfermedad cardiovascular).

3. Políticas públicas

Los países deben reconocer que las enfermedades crónicas necesitan ser priorizadas en las agendas políticas y de salud pública; en consecuencia, los sistemas de salud deben reorientarse para responder a las necesidades de las personas con condiciones crónicas, enfatizando el rol esencial de la promoción de estilos de vida saludable que acentúen la prevención de la enfermedad (16).

Recomendaciones

- Los gobiernos deben adoptar una política pública relacionada a ERC (7). ERC es un componente clave de un grupo de enfermedades crónicas, que incluye la hipertensión, diabetes y enfermedad cardiovascular; para optimizar recursos, ERC debe ser integrada a las políticas públicas existentes de estas enfermedades.

- Las encuestas nacionales de salud proporcionan información valiosa acerca de la prevalencia de ERC y sus factores de riesgo, describiendo su variación según demografía, nivel socioeconómico y educacional, ruralidad y zona geográfica. Estas encuestas deben realizarse periódicamente, cada 5-10 años, con el fin de establecer tendencias en la prevalencia de dichas enfermedades (15).

- Los gobiernos deben asignar recursos para robustecer la medicina primaria, nivel de atención natural para efectuar la educación, detección e intervención temprana de ERC y sus factores de riesgo.

- Todos los países deberían elaborar estrategias para reducir gradualmente el consumo de sal en la población (17). Estas iniciativas, que han demostrado ser altamente costo-efectivas en la reducción de la hipertensión y riesgo cardiovascular, deben hacerse en colaboración con la industria de alimentos, puesto que el 80% de la sal que la población consume, está oculta en los alimentos elaborados. El objetivo es disminuir el consumo de sal, desde su nivel actual (9-12 g/día), al nivel recomendado de 5-6 g/día.

- Los gobiernos, sociedades de nefrología, y agrupaciones de pacientes renales, deben ser activos en promover una mayor conciencia de ERC.

Son ejemplos de esto:

a) El programa de salud renal KEEP (Kidney Early Evaluation Program), diseñado por la National Kidney Foundation, para aumentar la conciencia de ERC en individuos de alto riesgo: mayores de 18 años con hipertensión, diabetes ó historia familiar de enfermedad renal (18). En este programa, se realiza tamizaje y educación sin costo, de modo que ERC y sus complicaciones puedan ser prevenidas. KEEP ha sido aplicado exitosamente, hasta ahora, en muchos países.

b) El reporte automático de los laboratorios de la función renal (VFGe) a partir de creatinina (11), y del índice albuminuria/creatininuria, ayuda en la detección de ERC y aumenta la conciencia de ERC en pacientes y médicos, contribuyendo a su detección y manejo precoz.

En conclusión, en años recientes, el concepto de enfermedad renal crónica ha estado sometido a la tensión de un cambio de paradigma; esto es acerca de la perspectiva básica de ERC, que se ha desviado, desde la falla renal como una enfermedad que amenaza la vida, hacia las etapas precoces de ERC, como el objetivo clave para su prevención, detección, evaluación y manejo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Correa-Rotter R, Cusumano A. Present, Prevention, and Management of Chronic Kidney Disease in Latin America. *Blood Purif* 2008; 26: 90-94.
2. World Health Organization. WHO Global report. Preventing Chronic Diseases. A vital investment. Geneva: WHO; 2005.
3. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor B, Briggs J, Eggers P, Lacher D et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 180-188.
4. Go A, Chertow G, Fan D, Mc Culloch C, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
5. Keith D, Nichols G, Gullion C, Brown J, Smith D. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-663.
6. Szot J. La transición demográfico-epidemiológica en Chile, 1960-2001. *Rev Esp Salud Pública* 2003; 77: 605-613.
7. Levey A, Atkins R, Coresh J, Cohen A, Collins A, Eckardt K-U et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from kidney disease improving global outcomes. *Kidney Int* 2007; 72: 247-259.
8. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 1): S1- S266.
9. Encuesta Nacional de Salud, Chile 2003. Disponible en página web Minsal: <http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/ENS/ENS.htm>
10. McClellan W. Epidemiology and risk factors for chronic kidney disease. *Med Clin N Am* 2005; 89: 419-445.
11. Flores J, Alvo M, Borja H, Morales J, Vega J, Zúñiga C et al. Enfermedad renal crónica: Clasificación, identificación, manejo y complicaciones. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 137-177.
12. Levin A. The advantage of a uniform terminology and staging system for chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1446-1451.
13. Definition, Classification, and Prognosis in CKD (2009). KDIGO Controversies Conference: Definition, Classification and Prognosis in CKD, London 2009. http://www.kdigo.org/meetings_events/CKD_Controversies_Conference.php
14. Boulware L, Jaar B, Tarver-Carr M, Brancati F, Powe N. Screening for proteinuria in US adults: A cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003; 290: 3101-3114.
15. Powe N, Plantinga L, Saran R. Public health surveillance of CKD: Principles, Steps, and Challenges. *Am J Kidney Dis* 2009; 53 (Suppl 3): S37-S45.
16. Pan American Health Organization. Regional Strategy and Plan of Action on an Integrated Approach to the Prevention and Control of Chronic Diseases. Washington D.C.: PAHO, 2007.
17. He F, MacGregor G. Reducing population salt intake Worldwide: from evidence to implementation. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52: 363-382.
18. National Kidney Foundation. Kidney Early Evaluation Program. Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2009; 53 (Suppl 4): S1-S135.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

SODIO, POTASIO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

SODIUM, POTASSIUM AND HYPERTENSION

DR. CARLOS ZEHNDER B. (1)

1. UNIDAD DE NEFROLOGÍA. DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA. CLÍNICA LAS CONDES.
czechnder@clc.cl

RESUMEN

La hipertensión arterial tiene una prevalencia cercana al 30% en la población adulta chilena y es la mayor causa de muerte en el mundo. La hipertensión primaria resulta de la interacción de distintos factores tanto genéticos, como funcionales renales y en particular un estilo de vida poco saludable. En este artículo se describe la influencia del exceso de sodio y el déficit de potasio, característicos de nuestra alimentación, en el desarrollo de hipertensión. Se revisan los estudios observacionales más importantes, los mecanismos fisiopatológicos para explicar el rol dañino del exceso de sodio y el déficit de potasio y finalmente se hacen recomendaciones para adecuar su consumo con el fin de prevenir hipertensión y sus complicaciones.

Palabras clave: Hipertensión arterial, sodio, sal, potasio, alimentación.

SUMMARY

Arterial hypertension has a prevalence of about 30% in the adult Chilean population and it is the major cause of mortality worldwide. Primary hypertension results from the interaction of genetic factors, functional renal impairment and particularly from an altered life style. This article describes the impact of the excess of sodium and the deficit of potassium of our usual alimentation in the development of hypertension. In this setting, some important observational studies and physiopathological mechanisms were discussed, and finally some recommendations to reduce sodium and

to increase potassium intake to prevent hypertension and vascular complications, were made.

Key words: Arterial hypertension, sodium, salt, potassium intake.

Un bello salero de oro con incrustaciones de piedras preciosas le fue regalado al rey, quién no murió en el campo de batalla montando su brioso corcel, sino de madrugada a causa de un accidente vascular encefálico, a la edad de 52 años (Figuras 1 y 2).



Figura 1. El salero del artista florentino Benvenuto Cellini (1500 -1571). Representa al dios del mar Neptuno y a la diosa de la agricultura Ceres, simbolizando al mar y la tierra, los orígenes de la sal. En exposición en el "Kunsthistorisches Museum" de Viena, Austria.



Figura 2. El rey Francisco I de Francia (1494 - 1547), mecena de muchos artistas. Invitó a Benvenuto Cellini a París, quién en retribución le obsequió el valioso salero.

INTRODUCCIÓN

El aumento sostenido de la presión arterial es la mayor causa de muerte y la segunda causa de discapacidad, sólo comparable a la malnutrición infantil, en el mundo (1). La ingesta exagerada de sodio, especialmente en la forma de cloruro de sodio, y el reducido aporte de potasio, característicos de la alimentación del mundo occidental, son determinantes, junto a la obesidad y al sedentarismo, de un aumento progresivo de la incidencia y prevalencia de hipertensión arterial (1). La Encuesta Nacional de Salud del Ministerio de Salud de Chile del año 2003, reporta una prevalencia de valores iguales o mayores de 140/90 mmHg en un 33.7% de una muestra representativa de la población mayor de 17 años, empleando dos mediciones en una sola visita (2).

INGESTA DE SODIO E HIPERTENSIÓN

La relación directa entre mayor consumo de sodio y valores elevados de presión arterial se demuestra en diversos estudios, destacando el INTERSALT que registra en una población de 5000 personas de 40 a 59 años de edad, mediciones promedio de presión sistólica 7.8 y presión diastólica 3.5 mmHg más altas, en los individuos que consumen diariamente más de 2.3g de sodio, equivalentes a 5.8 g de cloruro de sodio (3). Para recordar, 2.5g de sal contienen 1g de sodio. La estrecha relación entre sodio y presión arterial se aprecia también en algunas poblaciones que prácticamente no lo consumen, como los indígenas Yanomami, habitantes de la región amazónica de Brasil y Venezuela, quienes por consumir menos de 0.2g al día (< 0.5g de sal), alcanzan una presión promedio de 100/64 mmHg a los 50 años de edad (4) (Figura 3). Especial mención merecen los sorprendentes resultados de las investigaciones lideradas por Cruz-Coke en algunas poblaciones chilenas seleccionadas (Figura 4). En un artículo publicado el año 1964, muestra la total ausencia de hipertensión en los habitantes de Rapa-Nui (5), sin embargo, una nueva evaluación publicada el año 1990, demuestra hipertensión arterial en un 30% de la población pascuense estudiada (6). ¿Qué había sucedido? La población nativa habría modificado sus hábitos de alimentación aumentando de peso e incrementando el consumo de sodio (6). En este contexto, la disminución del sodio en la alimentación también se tra-

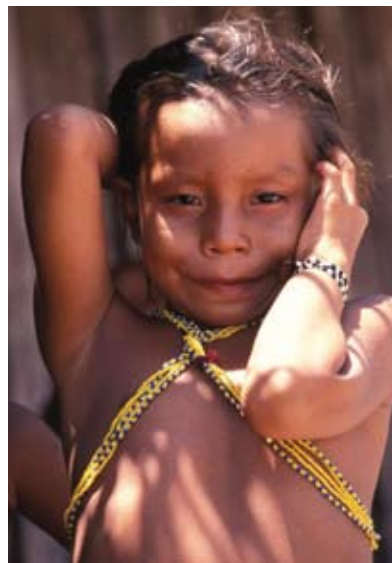


Figura 3. Retrato de una niña Yanomami, quién seguramente no va a desarrollar hipertensión, si mantiene el régimen de alimentación ancestral con menos de 0.5g de sal y alrededor de 5.8g de potasio.



Figura 4. Ricardo Cruz-Coke y su esposa, descendiendo de un barco de la Armada en una de sus expediciones científicas a Isla de Pascua.

duce en una significativa reducción de los valores de presión arterial, como lo demuestra el estudio DASH. En este ensayo clínico prospectivo efectuado en 202 personas mayores de 22 años, la disminución de la ingesta diaria de cloruro de sodio de 8 a 6 y a 4g, reduce la presión sistólica en 2.1 y 4.6 mmHg respectivamente (7). La causalidad y reversibilidad de la hipertensión en relación al consumo de sodio fue demostrada hace más de sesenta años por Kempner (8). Este investigador comunicó en un acucioso estudio, la disminución de la presión arterial media en a lo menos 20 mmHg en el 62% de los enfermos hipertensos tratados sólo con una dieta en base de arroz, frutas y vegetales, con un contenido de sal menor de 0.5 g. Llama mucho la atención la franca reducción radiológica de la cardiomegalia y de los signos de retinopatía hipertensiva, así como también la normalización de ondas T invertidas en los electrocardiogramas de los enfermos, considerando la nula disponibilidad de fármacos antihipertensivos en la época que se hizo el ensayo clínico (8). El efecto favorable de la disminución del consumo de

sodio a largo plazo, también se observa en otros estudios, destacando una reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares entre 25 y 30% en dos grupos poblacionales, seguidos por 10 a 15 años después de una intensa labor educativa para disminuir el aporte diario de sodio en 0.75 y 1.0g, equivalentes a 1.87 y 2.5g de sal (9). Sólo la disminución de la ingesta de sodio en 1.84g (4.6g de sal) al día, puede reducir la prevalencia de hipertensión en un 30% (10) y disminuir significativamente la mortalidad por accidente vascular encefálico y enfermedad coronaria (11) (Tabla 1). En general, el consumo de menos de 2.9g de cloruro de sodio previene el desarrollo de hipertensión arterial; por el contrario, la ingesta mayor de 5.8g incrementa el riesgo de adquirir esta enfermedad (12).

La reducción de 1.2g de sodio (3g de sal) en la alimentación habitual norteamericana, permitiría, según un estudio recientemente publicado, disminuir los costos en salud de EE.UU. en 10 a 20 mil millones de dólares al año (13).

En Chile, no existen suficientes datos fidedignos acerca del consumo de sal en la población general. Este se estima entre 9 y 12 g al día. Sin embargo, sólo se registra un estudio efectuado en 146 mujeres embarazadas del área urbana de Concepción que cuantifica en forma aproximada su ingesta, la que alcanza en ese grupo en particular de personas a 11.7g (14).

La sal se utiliza desde hace muchos años en la preparación de alimentos tan diversos como helados, jugos de frutas, galletas y carne

debido a sus características bacteriostáticas y principalmente, para preservarlos en el tiempo (15). También se agrega para disminuir el sabor amargo y para incrementar el sabor dulce, convirtiéndose en el aditivo más importante de los alimentos procesados (15). De muestra un botón, el año 2006, la Organización de Consumidores y Usuarios de Chile denunció un gran contenido de sodio en pollos puestos a la venta en supermercados, entre 255 y 395mg por cada 100g, aproximadamente 0.65 y 1.0g de sal (16). Los alimentos procesados contienen la mayor cantidad de sodio, en cambio en los alimentos naturales, el contenido total de sodio es mínimo. El 77% del sodio ingerido proviene de los alimentos procesados, el 12% corresponde al contenido de alimentos naturales y sólo el 11% restante, se agrega al cocinar y en la mesa (17). Solamente una comida rápida que consumen muchos chilenos los fines de semana, sobrepasa largamente la cantidad diaria máxima de sodio recomendada (18) (Tabla 2).

INGESTA DE POTASIO E HIPERTENSIÓN

La alimentación actual, preparada con alimentos procesados y escasa en frutas y vegetales, además de ser rica en sodio, es pobre en potasio. En el estudio efectuado en mujeres de la ciudad de Concepción, sólo un 13.6% tuvo una ingesta de potasio por encima de un mínimo de 90 mEq (3.5g) (14). Cabe hacer notar, que en las poblaciones que consumen alimentos naturales, la ingesta diaria de potasio es del orden de 150 mEq (5.8g) (4). El consumo reducido de potasio es un tópico de gran interés en el desarrollo de hipertensión; de hecho, el déficit de potasio aumenta las cifras de presión arterial (19) y la administración oral de suplementos de potasio a pacientes hipertensos disminuye sus valores, como lo demostró Valdés el año 1991 (20). El aumento de la ingesta de potasio tiene un significativo efecto antihipertensivo (21) y potencia la reducción de la presión arterial lograda con la disminución del consumo de sodio. El estudio DASH demuestra una disminución de la presión sistólica en 5.9, 5.0 y 2.2 mmHg al incrementar el contenido de potasio en sólo 1.9g a los tres regímenes de 8, 6 y 4g de sal del ensayo (7). Pacientes hipertensos que aumentan el consumo de vegetales

TABLA 1.

Potencial reducción de la mortalidad e incidencia de hipertensión arterial al disminuir el consumo de sodio en 1.84g (4.6 g de sal) (1)	
Muerte por accidente vascular encefálico	1 de cada 7 muertes
Muerte por enfermedad coronaria	1 de cada 11 muertes
Muerte por cualquier causa	1 de cada 14 muertes
Hipertensión arterial	1 de cada 6 casos
Riesgo de complicaciones -accidente vascular cerebral y enfermedad cardiovascular- con una ingesta de sodio > 2.0g (> 5.0g de sal) (2)	
Accidente vascular encefálico	23%
Enfermedad cardiovascular	17% bello

Reducción del riesgo de muerte y de hipertensión al disminuir el consumo de sodio (1): Policy – Sodium, Blood Pressure Canada. Basado en: Whelton PK et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. JAMA 2002; 288:1882-88. Riesgo de complicaciones vasculares al aumentar el consumo de sodio, el riesgo es directamente proporcional a la cantidad de sodio ingerida (2). Tomado de: Strazzullo P et al. Salt intake, stroke and cardiovascular disease: metaanalysis of prospective studies. BMJ 2009; 339: b4567.

TABLA 2. CONTENIDO DE SODIO DE UNA COMIDA "RÁPIDA"

Doble hamburguesa con queso	1.120 mg
Porción mediana de papas fritas	340 mg
Ensalada con trozos de pechuga de pollo	1.085 mg
Aliño para la ensalada	194 mg
Postre de chocolate	252 mg
Bebida cola "light" grande	114 mg
Total	3.105 mg
Equivalente a 7.8 g de sal	

¡Niños, vamos a comer! Contenido de sodio de una comida. Tomado de: Información nutricional de productos www.mcdonalds.cl

y frutas y por lo tanto el aporte dietético de potasio, evidencian una mejoría de los signos de disfunción endotelial y un mejor pronóstico cardiovascular (22).

MECANISMOS DE HIPERTENSIÓN POR EXCESO DE SODIO

1. Alteraciones estructurales y/o funcionales renales

El exceso de sodio ingerido, se absorbe rápidamente en el intestino, determinando un aumento de la osmolalidad plasmática. Ésta estimula la sensación de sed y obliga al consumo de agua con la consiguiente expansión del volumen intravascular. Para compensar y controlar este aumento de volumen, los riñones responden eliminando la sobrecarga de sodio y agua. El año 1963 Borst y Borst-de Geus postularon a la hipertensión arterial como parte de un mecanismo homeostático necesario para aumentar la excreción renal de sodio (23). Un gran avance para la comprensión de este fenómeno lo estableció Guyton, quién sugirió un defecto patológico renal que impide la eliminación de todo el sodio ingerido (24). Para lograr eliminar el exceso, la presión arterial debe aumentar con el fin de incrementar la presión de filtración en los glomérulos y de esta manera, aumentar la carga filtrada y la excreción urinaria de sodio. En condiciones normales existe un balance entre la presión de perfusión renal (aproximadamente 100 mmHg) y la eliminación urinaria de sodio (aproximadamente 100 – 120 mEq). Este equilibrio se rompe,

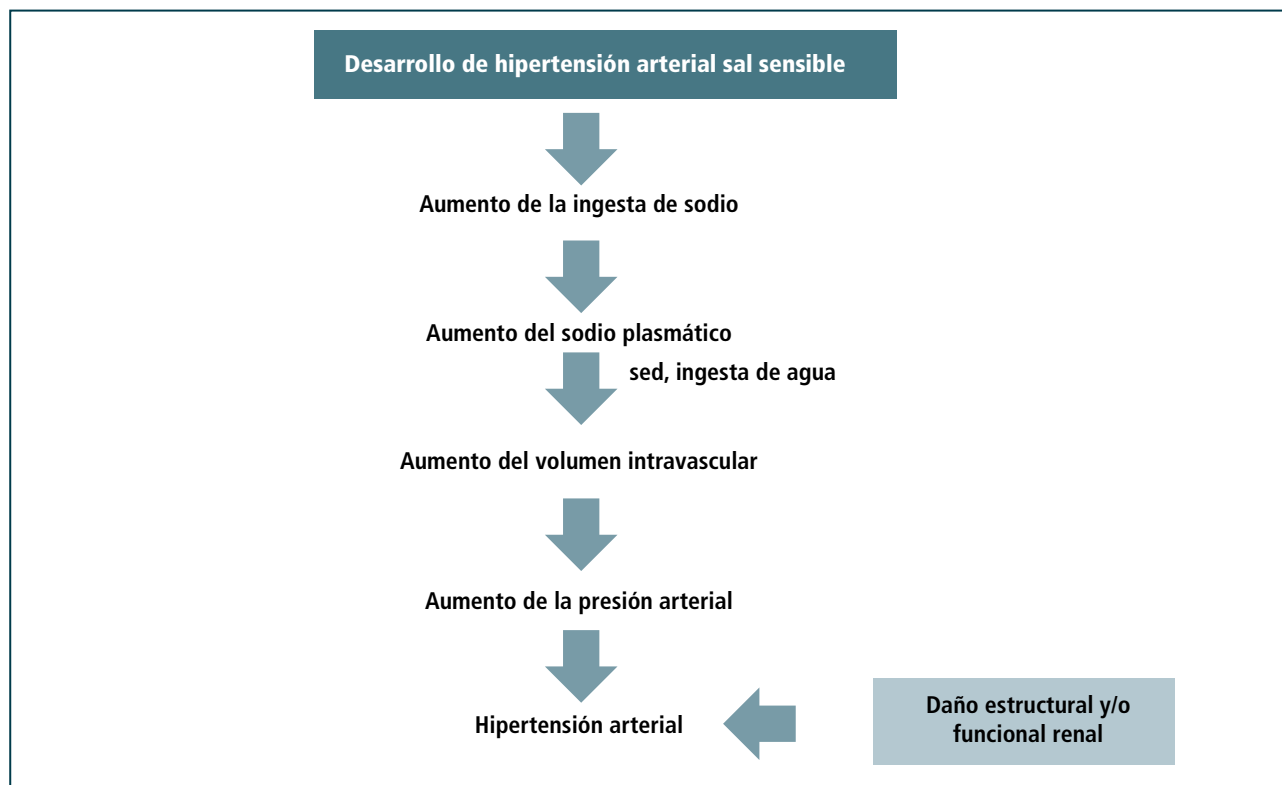
al asociar un consumo exagerado de sodio con diferentes factores que afectan la integridad anatómica y funcional renal, apareciendo hipertensión (Figura 5).

Los mecanismos de hipertensión postulados por Guyton y otros, presuponen un daño renal intrínseco que dificulta la excreción urinaria de sodio. Los más importantes son los siguientes: disminución del número de nefronas y aumento del transporte tubular de sodio.

1. 1. Disminución del número de nefronas

El mecanismo de hipertensión se basa en la hipótesis de la hiperfiltración publicada el año 1982 por Brenner, Meyer y Hostetter (25). Esta teoría postula cambios hemodinámicos glomerulares en respuesta a una reducción congénita o adquirida del número de nefronas. Al disminuir el número de nefronas, se produce un aumento de la filtración glomerular en cada una de las remanentes, con el fin de mantener la filtración glomerular global y la carga total filtrada de sodio. Este mecanismo de compensación es necesario para evitar la retención de sodio. Se debe principalmente a una activación local del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con aumento de angiotensina II, determinando vasoconstricción arteriolar eferente, aumento de la presión intraglomerular e hipertensión arterial. La angiotensina II, además de los efectos hemodinámicos descritos, modula el crecimiento celular

FIGURA 5. RESUMEN DE LA HIPÓTESIS DE GUYTON PARA EXPLICAR EL DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL SAL SENSIBLE.



renal y su aumento contribuye al desarrollo de glomeruloesclerosis y fibrosis túbulointersticial, comportándose como una verdadera citoquina pro-inflamatoria y pro-fibrótica (26).

Las causas más importantes de una disminución del número de nefronas son la desnutrición intrauterina y el bajo peso al nacer, la obsolescencia glomerular relacionada al envejecimiento, la disfunción endotelial arterial y arteriolar con esclerosis glomerular y las distintas enfermedades renales (nefroesclerosis hipertensiva, nefropatía diabética, glomerulopatías, nefropatías intersticiales, infartos renales etc.).

Los niños con retardo en el crecimiento intrauterino y bajo peso de nacimiento, tienen una significativa reducción de la cantidad de glomérulos y presentan una mayor incidencia de hipertensión arterial en la edad adulta (27, 28). Más aún, en un estudio pareado de autopsia en hipertensos esenciales jóvenes y un grupo de personas sanas fallecidas en accidentes, se demostró una disminución cercana al 50% del número de glomérulos en los hipertensos en relación a los controles (29).

El envejecimiento se asocia a una disminución progresiva de la función renal debido a esclerosis glomerular por lo que no es de extrañar, una mayor prevalencia de hipertensión a medida que envejece una población (2).

1. 2. Aumento del transporte tubular de sodio

En muchos estudios efectuados tanto en animales como en humanos espontáneamente hipertensos, se ha identificado un aumento de la reabsorción tubular de sodio, que será mayor mientras mayor sea la ingesta. Se ha encontrado entre otros, un aumento congénito o adquirido de la expresión y actividad de distintos transportadores de sodio en los túbulos proximales, como de la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$ asa, del intercambiador Na^+/H^+ , del co-transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ y del co-transportador $\text{Na}^+/\text{glucosa}$. En los túbulos distales la alteración más frecuente es un aumento de la actividad de los canales epiteliales de sodio (ENaC).

En tres condiciones se detecta un significativo aumento de la reabsorción tubular de sodio: hipertensos con una gran ingesta de sodio, hipertensos con reducida ingesta de potasio y pacientes con obesidad central y resistencia a la insulina.

Estudios de excreción fraccionada de sodio en algunos pacientes hipertensos primarios sometidos a una carga oral de sal, demuestran claramente un aumento de la reabsorción tubular proximal de sodio (30). El exceso de sodio y la expansión del volumen intravascular resultante, estimulan la producción y secreción en las glándulas suprarrenales y el cerebro de compuestos endógenos de acción similar a los digitálicos (ouabaína similares). Estos son capaces de inhibir parcialmente la bomba de sodio celular ($\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$ asa), resultando en un aumento del sodio intracelular miocárdico y arterial, con aumento de la contractibilidad miocárdica y de la resistencia periférica. Paradójicamente, estimulan la misma bomba de sodio en los túbulos proximales, aumentando la reabsorción tubular y agravando de esta forma, la retención de sodio (31).

El déficit de potasio estimula a diferentes transportadores tubulares renales de sodio, aumentando la reabsorción de sodio y por lo tanto la retención del mismo (32).

En pacientes con obesidad central también existen evidencias de una mayor reabsorción proximal de sodio (33, 34), atribuida a una activación del sistema renina-angiotensina por los adipositos, a la resistencia a la insulina y particularmente, a un déficit de factores natriuréticos como del péptido intestinal GLP-1 (glucagon like peptide). Hemos demostrado en obesos insulinoresistentes, el efecto natriurético de la infusión de esta hormona (35, 36).

Aproximadamente un tercio de los pacientes obesos con resistencia a la insulina también presentan un aumento de aldosterona, la que estimula la reabsorción distal de sodio abriendo los canales epiteliales (ENaC) (37). Las células adiposas producen diferentes sustancias que estimulan la secreción de aldosterona, como algunos derivados oxidados del ácido linoleico (38).

El nefrón distal es el último segmento donde se regula el balance de sodio a través de la acción de canales epiteliales de sodio (ENaC). Estos canales se localizan en las células de los túbulos distales y colectores y se activan para reabsorber sodio por un aumento de la concentración de este catión en el líquido tubular, y por un aumento de la secreción de aldosterona. Su efecto es bloqueado con amilorida o triamtereno y con antagonistas de los receptores de aldosterona como la espironolactona. En algunos pacientes, mayoritariamente de raza negra, se describe un aumento desproporcionado de la actividad de estos canales con reabsorción exagerada de sodio (39) y normotensión al inhibirlos con amilorida (40) y con la combinación amilorida - espironolactona.

2. Aumento de la concentración plasmática de sodio, disfunción endotelial y aumento de la resistencia vascular periférica

Por muchos años se consideró a los mecanismos descritos, como los más importantes para el desarrollo de hipertensión arterial dependiente del consumo de sal o hipertensión sal sensible. Sin embargo, estos pacientes también presentan concentraciones plasmáticas de sodio mayores que los normotensos, sugiriendo un efecto deletéreo directo, no dependiente de volumen. En efecto, de Wardener demostró en enfermos hipertensos concentraciones plasmáticas de sodio 1.5 mEq/l mayores que en normotensos (41). Aumentos crónicos del sodio plasmático del orden de 3 mEq/l, estimulan la actividad del sistema simpático desencadenando hipertensión (42). Incrementos aún menores inducen hipertrofia ventricular izquierda y de las células musculares lisas arteriales, además de aumentar la expresión de los receptores de angiotensina II (43). Datos de estudios recientes efectuados en cultivos de células endoteliales vasculares, demuestran una franca disminución de la producción de óxido nítrico y alteraciones estructurales (rigidez y aumento de volumen) de las células al aumentar la concentración de sodio en el medio de cultivo (44). Además, la retención de sodio aumenta las concentraciones de dimetil L-arginina asimétrica, sustancia que inhibe potentemente la síntesis de óxido nítrico endotelial (45). Pequeños incrementos del sodio plasmático

también elevan las concentraciones de este catión en el líquido céfalo-raquídeo, desencadenando una hiperestimulación simpática y activación del sistema renina-angiotensina hipotalámico (41) (Figura 6). El exceso de sodio y el déficit de potasio se potencian en el daño endotelial debido al reemplazo intracelular de potasio por sodio alterando la funcionalidad del endotelio (32). Todos estos efectos, son sin duda, parte de una agresión constante al endotelio vascular; inducen un aumento de la resistencia arterial periférica e hipertensión (Figura 7).

No hay que olvidar la confluencia de otros factores de disfunción endotelial como el aumento del tono simpático en obesos y en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño (34, 46, 47), dislipidemia, tabaco, sobrepeso, obesidad, resistencia a la insulina e hiperuricemia entre otros (48, 49).

3. Disminución de la capacidad de almacenamiento del sodio osmóticamente inactivo

El organismo se defiende de la exagerada ingesta de sodio, aumentando su eliminación renal, por cierto limitada, y almacenando el exceso en la piel, en el sistema linfático subcutáneo, en cartílagos y huesos. (50, 51). El sodio almacenado de esta forma, se encuentra unido a glicosaminoglicanos y por lo tanto, no arrastra agua transformándose en sodio osmóticamente inactivo (52). Este gran compartimiento permite "guardar" el exceso de sodio. Sin embargo, este verdadero reservorio disminuye con la edad y con la menopausia, siendo una de las causas de la mayor incidencia de hipertensión sal sensible en las personas mayores de 50 años (12).

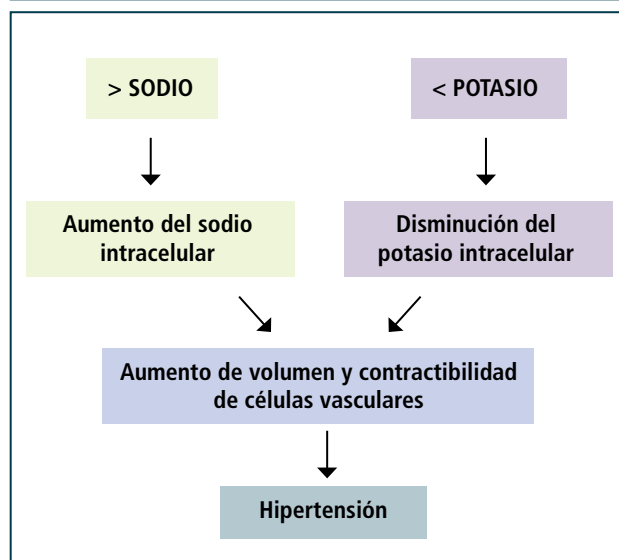
MECANISMOS DE HIPERTENSIÓN POR DÉFICIT DE POTASIO

Los mecanismos son complejos e incluyen disfunción endotelial, aumento del estrés oxidativo, inhibición de la bomba de sodio de las células musculares lisas de arterias y arteriolas con aumento del sodio intracelular y vasoconstricción secundaria, disminución de sustancias vasodilatadores

(kalicreína, óxido nítrico y prostanoides), aumento del tono simpático y estimulación del sistema renina- angiotensina- aldosterona (32).

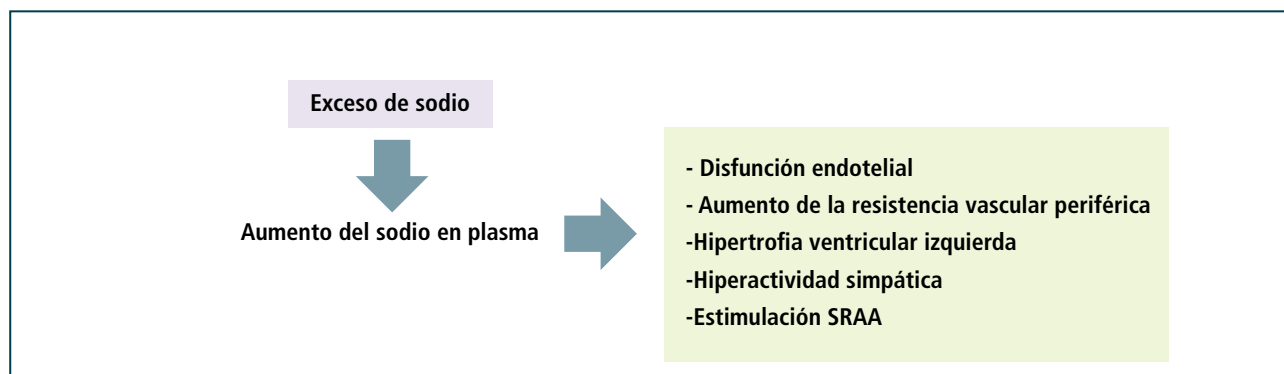
Fundamentalmente, el potasio celular es reemplazado parcialmente por sodio, alterando la tonicidad y el volumen de las células. También, el déficit de potasio estimula a diferentes transportadores renales de sodio como la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$ y el intercambiador Na^+/H^+ para retener sodio. El exceso de sodio, aumenta la concentración tubular de sodio en el nefrón distal abriendo los ENaC con lo que se promueve la eliminación urinaria de potasio, acentuando el déficit (32).

FIGURA 7. SODIO, POTASIO E HIPERTENSIÓN



El exceso de sodio y el déficit de potasio en la alimentación, alteran la composición electrolítica celular, comprometiendo al endotelio y a las células musculares vasculares para determinar hipertensión.

FIGURA 6. EXCESO DE SODIO. ALTERACIONES INDEPENDIENTES DE LA EXPANSIÓN DE VOLUMEN



Efectos directos e indirectos del aumento de la concentración del sodio plasmático en el desarrollo de hipertensión arterial. En el recuadro. (SRAA: sistema renina-angiotensina- aldosterona).

Lamentablemente, el potasio plasmático no refleja el contenido total de potasio y por lo tanto, no es útil como referencia, a excepción de concentraciones mayores de 5.5 mEq/l que obligan a revisar ingesta, medicamentos retenedores de potasio y función renal.

RECOMENDACIONES GENERALES

Los hábitos alimentarios descritos, facilitan el desarrollo de hipertensión sal sensible, por lo tanto, se requiere de un gran esfuerzo para estimular un cambio en la relación sodio / potasio de la dieta, el que consiste en disminuir el consumo de sodio y aumentar el de potasio. En el estudio de Durán la ingesta promedio de sodio fue de 4.7g al día y la de potasio alcanzó a sólo 2.4 g (14). La primera meta es estimular una dieta balanceada que promueva un consumo de sodio y potasio en una proporción de 1:1 y revertir la relación de 2:1 estimada para la población chilena (Opinión de expertos: Fundación de Hipertensión de Chile). A largo plazo, se recomienda disminuir el consumo de sodio y mantenerlo entre 1.2 y 2.3 g al día (3.0 - 5.8 g de sal), teniendo la precaución de disminuir el consumo de sodio con la edad, debido a la mayor incidencia de hipertensión sal sensible a medida que envejece la

población (Opinión de expertos: Blood Pressure Canada; National High Blood Pressure Education Program, USA) (11) (Tabla 3). Se sugiere además, duplicar el aporte de potasio a por lo menos 4.7g diarios (11). Para lograr estas metas se requiere de un gran programa educativo, políticas globales para disminuir la adición de sodio a los alimentos procesados y un etiquetado exacto del contenido de sodio y potasio en ellos, para que el consumidor pueda elegir los más convenientes.

TABLA 3. RECOMENDACIONES GENERALES DE INGESTA DE SODIO SEGÚN EDAD

Edad	Sodio	Sal
< 50 años	1.6 g	3.8 g
50 – 70 años	1.3 g	3.2 g

Recomendaciones generales de ingesta de sodio según edad. También es recomendable un aumento del consumo de potasio a 4.7g. Tomado de: Whelton PK et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. JAMA 2002; 288:1882-88.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. He FJ, Mac Gregor GA. Blood pressure is the most important cause of death and disability in the world. *European Heart Journal* 2007; 9 (Supplement B):B23-B28.
2. Encuesta Nacional de Salud 2003. www.minsal.cl
3. Elliott P, Stamler J, Nichols R et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *BMJ* 1996; 312:1249-53.
4. Mancilha-Carvalho JJ, de Olivera R, Esposito RJ. Blood pressure and electrolyte excretion in the Yanomamo Indians, an isolated population. *J Hum Hypertension* 1989; 3:309-14.
5. Cruz-Coke R, Etcheverry R, Nagel R. Influence of migration on blood-pressure of easter islanders. *Lancet* 1964; 1(7335):697-9.
6. Valdés G, Cruz-Coke R, Lagos J et al. Factores de riesgo de hipertensión arterial en nativos de Isla de Pascua. *Rev Med Chil* 1990; 118(10):1077-84.
7. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 44(1):3-10.
8. Kempner W. Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. *Am J Med* 1948; 4:545-77.
9. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334(7599):885-8.
10. Joffres MR, Campbell NR, Manns B et al. Estimate of the benefits of a population-based reduction in dietary sodium additives on hypertension and its related health care costs in Canada. *Can J Cardiol* 2007; 23(6):437-43.
11. Whelton PK, He J, Appel LJ et al. Primary prevention of hypertension. Clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program, *JAMA* 2002; 288:1882-88.
12. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener H et al. Links between salt intake, renal salt handling, blood pressure and cardiovascular diseases. *Physiol Rev* 2005; 85:679-715.
13. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010; 362(7):590-9.
14. Durán E, Soto D, Asenjo G et al. Ingesta diaria de sodio, potasio y calcio en embarazadas normotensas. *Rev Chil Nutr* 2002; 29 (1):40-46.
15. Al-Awqati Qais. Evidence-based politics of salt and blood pressure. *Kidney Int* 2006; 69:1707-8.
16. Pérez O, Castillo C, Araos P et al. Análisis pollos. Organización de Consumidores y Usuarios de Chile. Octubre 2006.
17. Mattes RD, Donnelly D. Relative contributions of dietary sodium sources. *J Am Coll Nutr* 1991; 10(4):383-93.
18. Información nutricional de los productos. www.mcdonalds.cl
19. Gallen JW, Rosa RM, Esparaz DY et al. On the mechanism of the effects

of potassium restriction on blood pressure and renal sodium retention. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:19-27.

20. Valdes G, Vio CP, Montero J et al. Potassium supplementation lowers blood pressure and increases urinary kallikrein in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1991; 5(2):91-6.

21. Siani A, Strazzullo P, Giacco A et al. Increasing the dietary potassium intake reduces the need for antihypertensive medication. *Ann Intern Med* 1991; 115(19):753-9.

22. McCall DO, McGarland CP, McKinley MC et al. Dietary intake of fruits and vegetables improves microvascular function in hypertensive subjects in a dose-dependent manner. *Circulation* 2009; 119:2153-60.

23. Borst JG, Borst-de Geus A. Hypertension explained by Starling's theory of circulatory homeostasis. *Lancet* 1963; 1:677-82.

24. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW Jr et al. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidney in long term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972; 52:584-94.

25. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307:652-5.

26. Mezzano S, Aros C. Enfermedad renal crónica: clasificación, mecanismos de progresión y estrategias de renoprotección. *Rev Med Chile* 2005; 133:338-43.

27. Barker DJ, Osmond C, Golding J et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298:564-7.

28. Eriksson JG, Eorsén TJ, Kajantie E et al. Childhood growth and hypertension in later life. *Hypertension* 2007; 49:1415-21.

29. Keller G, Zimmer G, Mall G et al. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:102-108.

30. Strazzullo P, Galletti F, Barba G. Altered renal handling of sodium in human hypertension: short review of the evidence. *Hypertension* 2003; 41:1000-5.

31. Rodríguez-Turbe R, Romero F, Johnson R. Pathophysiological mechanisms of salt-dependent hypertension. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(4):665-72.

32. Adrogué HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med* 2007; 356:1966-78.

33. Strazzullo P, Barba C, Cappuccio JP et al. Altered sodium handling in men with abdominal adiposity: A link to hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2157-64.

34. Sarzani R, Salvi F, Dessi-Fulgheri P et al. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *J Hypertens* 2008; 26(5):831-43.

35. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, Zehnder C et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3055-61.

36. Gutzwiller JP, Hruz P, Huber AR, Hamel C, Zehnder C et al. Glucagon-like peptide-1 is involved in sodium and water homeostasis in humans. *Digestion* 2006; 73(2-3):142-50.

37. Fujita T. Mineralocorticoid receptors, salt-sensitive hypertension, and metabolic syndrome. *Hypertension* 2010; Feb 22 [Epub ahead of print].

38. Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM et al. Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension* 2004; 43(2):358-63.

39. Pratt JH. Central role for ENaC in development of hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3154-9.

40. Baker EH, Duggal A, Dang Y et al. Amiloride, a specific drug for hypertension in black people with T594M variant? *Hypertension* 2002; 40:13-7.

41. He FJ, Markandu ND, Sagnella GA, de Wardener HE et al. Plasma sodium: ignored and underestimated. *Hypertension* 2005; 45(1):98-102.

42. O'Donoghue TL, Brooks VL. Deoxycorticosterone acetate-salt rats: Hypertension and sympathoexcitation driven by increased NaCl levels. *Hypertension* 2006; 47:680-85.

43. Gu JW, Anand V, Shek EW et al. Sodium induces hypertrophy of cultured myocardial myoblasts and vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1998; 31:1083-87.

44. Oberleithner H, Riethmüller Ch, Schillers H et al. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(41):16281-6.

45. Fujiwara N, Osanai T, Kamada T et al. Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension: modulation of nitric oxide synthesis by salt intake. *Circulation* 2000; 101(8):856-61.

46. Julius S. The evidence for a pathophysiologic significance of the sympathetic overactivity in hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1996; 18:305-21.

47. Eastwood PR, Malhotra A, Palmer LJ et al. Obstructive sleep apnea: from pathogenesis to treatment : current controversies and future directions. *Respirology* 2010; Jan 28 [Epub ahead of print].

48. De Francisco AL, Fernández G, Palomar R et al. The renal benefits of healthy lifestyle. *Kidney Int* 2005; 68(90):S52-6.

49. Johnson R, Feig DI, Herrera-Acosta J, Kang DH. Resurrection of uric acid as causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45(1):18-20.

50. Heer M, Baisch F, Kropp J et al. High dietary sodium chloride consumption may not induce body fluid retention in humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278:F585-95.

51. Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by vascular endothelial growth factor -C-dependent buffering mechanism. *Nature Medicine* 2009; 15(5):545-52.

52. Titze J, Shakihai M, Schaffhuber M et al. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na⁺ storage in the skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287:203-08.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

PRINCIPALES COMPONENTES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA: HISTORIA, MODULACIÓN FARMACOLÓGICA E IMPACTO CLÍNICO

THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM; HISTORY, MAIN COMPONENTS, PHARMACOLOGICAL MODULATION AND CLINICAL IMPACT.

DR. DAVID BENAVENTE ⁽³⁾, DR. COLIN D CHUE MRCP ⁽²⁾, CHARLES J FERRO MD ⁽¹⁾

1. DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE BIRMINGHAM Y DEL HOSPITAL DE LA UNIVERSIDAD DE BIRMINGHAM, BIRMINGHAM, GRAN BRETAÑA.

2. DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE BIRMINGHAM Y DEL HOSPITAL DE LA UNIVERSIDAD DE BIRMINGHAM, BIRMINGHAM, GRAN BRETAÑA.

3. UNIDAD DE NEFROLOGÍA. DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA. CLÍNICA LAS CONDES.
dbenavente@clc.cl
doctorbenavente@gmail.com

RESUMEN

La existencia del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAA) fue postulada hace más de 100 años. Posterior al descubrimiento de sus principales componentes se inició una etapa en la que se estableció su rol patogénico en enfermedades cardiovasculares y renales. El desarrollo de fármacos capaces de inhibir la producción o bloquear la acción de los diferentes componentes de este sistema ha revolucionado la forma en la que manejamos la patología cardiovascular y renal. La identificación de nuevos elementos constituyentes de este sistema promete mejorar nuestra comprensión del funcionamiento del mismo y la posibilidad de desarrollar nuevos fármacos más selectivos en sus efectos. Todo ello garantiza que el sistema RAA continúe siendo centro de nuestra atención por muchos años.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, sistema renina-angiotensina-aldosterona.

SUMMARY

The existence of the renin-angiotensin-aldosterone system was first postulated over 100 years ago. Following the identification of all the major components, came the

discovery of their potential pathogenicity in cardiovascular and renal disease. The introduction of drugs that inhibit the synthesis or actions of this system has prompted a number of trials that have largely shaped how cardiovascular and renal disease is managed today. The continued discovery of yet more components of this system promises to further our understanding of its influence on disease processes and herald the development of more highly selective drugs, ensuring that the renin-angiotensin-aldosterone system will continue to be a key area of interest for many years to come.

Key words: Cardiovascular disease, kidney disease, renin-angiotensin-aldosterone system.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERCr) comprende un amplio espectro de daño renal. Según la definición dada por National Kidney Foundation (KDOQI) adoptada por la Sociedad Chilena de Nefrología, comprende diversas etapas. La primera etapa o etapa 1, incluye a los pacientes que tienen un daño renal sin deterioro de la velocidad de filtración glomerular (VFG). Dicho daño se establece mediante ciertas evidencias definidas ya sea por la presencia de alteraciones en el examen de orina (por ejemplo albuminuria o microhematuria), alteraciones estructurales (por ejemplo

TABLA 1. LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERCr)

Estadio de ERCr	Velocidad de Filtrado Glomerular ml/min por 1.73 m ²	Descripción
Etapa 1	> 90	Daño renal con VFG normal o aumentada
Etapa 2	60 - 89	Daño renal con VFG levemente disminuida
Etapa 3	30 - 59	Moderada disminución de VFG
Etapa 4	15 - 29	Severa disminución de VFG
Etapa 5	< 15 o en diálisis	Falla renal terminal

Fuente: Adaptado de *Kidney Disease Outcome Quality initiative of National Kidney Foundation*.

exámenes de imágenes renales anormales), enfermedad renal genética (por ejemplo enfermedad renal poliquística) o enfermedad renal comprobada histológicamente por biopsia renal. A partir de la etapa 2 se consideran pacientes con daño renal y grados crecientes de disminución de la VFG.

Clasificación de la ERCr según el grado de disfunción renal utilizando la clasificación de la guía K/DOQI (**Tabla 1**).

En el mundo desarrollado, un 13% de la población está afectada por diversos estadios de esta condición y según cifras más recientes su prevalencia estaría aumentando (Coresh, Selvin et al. 2007), lo que constituye un serio desafío desde la perspectiva de la salud pública. En Chile datos reportados en la Encuesta Nacional de Salud del año 2003 estimaban que la prevalencia total de la ERCr sería cercana a un 11% del total de la población (5.7% en etapa 3, 0.2% en etapa 4 y 0.1% en etapa 5 aprox). Ello proyectado a la actualidad se traduciría en que un 14% de la población nacional podría estar afectada por diversos grados de ERCr.

La ERCr en todo su amplio espectro se asocia a una mayor mortalidad y por tanto a una expectativa de vida muy inferior (Go, Chertow et al. 2004). La población con ERCr en estadios iniciales y que aún no ha precisado de técnicas dialíticas, tiene un mayor riesgo de mortalidad que comienza a partir de los 60 ml/min de VFG. Éste se incrementa progresivamente cuanto menor sea la función renal de cada paciente (**Gráfico 1**). A modo de ejemplo, pacientes con VFG 45-59 ml/min e iguales o inferiores a 15 ml/min, el riesgo es de 17% y 600% mayor, respectivamente, comparado con población de similares características sin falla renal respectivamente.

Este fenómeno se registra de forma más marcada aún en la población de pacientes nefrópatas en diálisis y trasplantados renales. Esta realidad queda graficada al comparar las diversas expectativas de vida que tienen a diferentes edades dichos grupos de pacientes comparadas con población general en Estados Unidos de Norteamérica (**Tabla N° 2**).

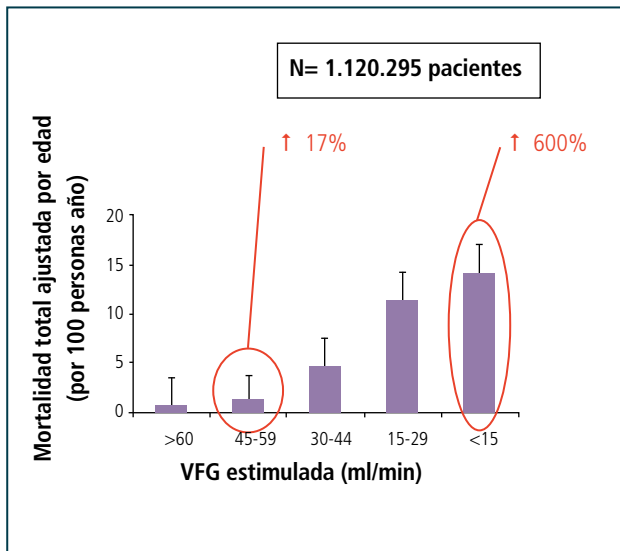
Los pacientes con ERCr, independientemente de sus características epidemiológicas, presentan una mayor causa de mortalidad asociada a eventos cardiovasculares. (U.S Renal Data System 2005). Nuevamente muy por encima de la prevalencia respecto a la población control no nefrópata.

TABLA 2. EXPECTATIVA DE VIDA EN AÑOS DE POBLACIÓN GENERAL, DIALIZADOS Y TRASPLANTADOS POR GRUPOS ETARIOS EN ESTADOS UNIDOS AÑO 2005

Edades en años	Población General	Pacientes Trasplantados	Pacientes Dializados
0-14	70.9	50.0	18.3
15-19	61.1	39.7	16.0
20-24	56.3	36.2	13.9
25-29	51.6	32.3	12.0
30-34	46.8	28.5	10.5
35-39	42.1	25.2	9.0
40-44	37.5	21.9	7.8
45-49	33.0	19.0	6.8
50-54	28.6	16.3	5.9
55-59	24.4	13.8	5.0
60-64	20.4	11.5	4.3
65-69	16.8	9.6	3.7
70-74	13.4	7.9	3.1
75-79	10.4	6.7	2.6
80-84	7.8	-	2.2
85 y +	4.3	-	1.8

Fuente: *USRDS 2005 Annual Data report*.

GRÁFICO 1. MORTALIDAD A DIFERENTES GRADOS DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA PREDIÁLISIS.

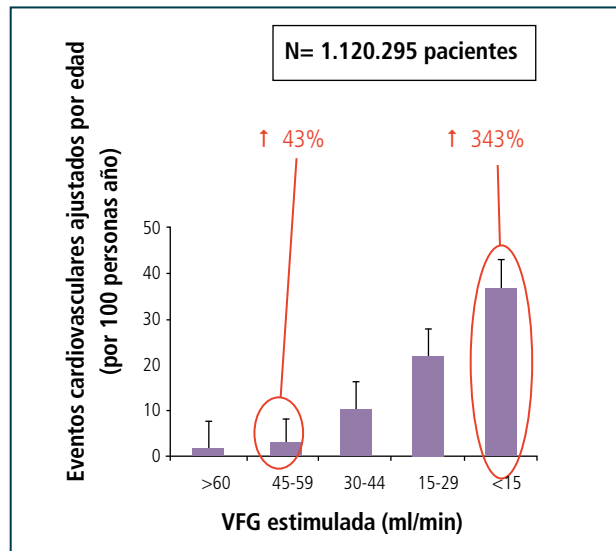


Fuente: Go et al. NEJM, 2004.

El riesgo de eventos cardiovasculares es desigual entre los diferentes grupos de pacientes nefróticas crónicas (Tabla Nº 3); es muy superior en los pacientes en terapia de sustitución renal con hemodiálisis (Foley, Parfrey et al. 1998) y peritoneodiálisis (Johnson, Dent et al. 2009), algo menor en los pacientes trasplantados (Meier-Kriesche, Schold et al. 2004) e inferior en pacientes con ERCr en estadios iniciales. (Go, Chertow et al. 2004), cuyo riesgo supera ampliamente al de la población sin falla renal.

Asimismo, existe una relación inversamente proporcional entre riesgo cardiovascular y disminución de VFG, que se inicia a los

GRÁFICO 2. RIESGO CARDIOVASCULAR A DIFERENTES GRADOS DE ERCr PREDIÁLISIS.



Fuente: Go et al. NEJM, 2004.

60 ml/min/1.73m² (Go, Chertow et al. 2004). A modo de ejemplo, pacientes con 45-59 ml/min e iguales o inferiores a 15 ml/min de VFG éste es de 43% y 343% mayor, respectivamente, comparado con población de similares características sin falla renal (Gráfico Nº 2).

Estos pacientes son mucho más propensos en su evolución a fallecer secundariamente a un evento cardiovascular, que a progresar a una falla renal terminal que requiera de diálisis o de trasplante renal (Keith, Nichols et al. 2004).

El incremento del riesgo cardiovascular en esta población de pacientes no es explicable por los factores de riesgo "tradicionales". Algunos de los reconocidos factores de riesgo cardiovascular en la población general se comportan como factores protectores en pacientes nefróticas, asociándose a una menor morbimortalidad cardiovascular. Ello se conoce como fenómeno de la "causalidad reversa" (Baigent and Landray 2007).

Existe una gran evidencia científica que avala el que el sistema RAA esté íntimamente involucrado en la patogénesis y en la fisiopatología de la evolución de la ERCr así como también en el incremento de la morbimortalidad cardiovascular de estos pacientes (Ferrario 2006).

En este artículo se enumeran algunos de los hitos históricos más importantes en el descubrimiento de los componentes del sistema RAA. Se menciona la evidencia científica que sustenta los beneficios de la modulación farmacológica de dicho sistema, particularmente en lo referente a su capacidad de disminuir el riesgo cardiovascular y del retardo de la progresión de la ERCr en pacientes nefróticas crónicas.

TABLA 3. RIESGO CARDIOVASCULAR COMPARADO ENTRE POBLACIONES DE NEFRÓPATAS CON DIVERSOS ESTADIOS DE ERCr Y POBLACIÓN SANA.

Estadio de ERCr	Velocidad de Filtrado Glomerular ml/min por 1.73 m ²	Incremento del Riesgo Cardiovascular comparado con población no nefrótica (Odds Ratio)
Etapa 1	> 90	1.5
Etapa 2	60 - 89	2 - 4
Etapa 3	30 - 59	4 - 10
Etapa 4	15 - 29	10 - 50
Etapa 5	< 15 o en diálisis	20 - 1000

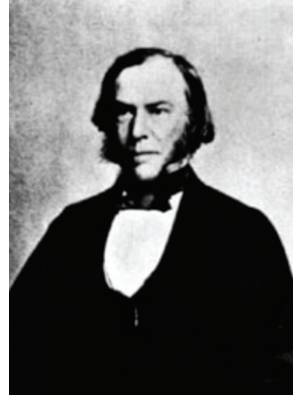
Fuente: E. Schifrin et al. Circulation. 2007;116:85-97. Nota: La presencia de microalbuminuria aumenta el riesgo en cada etapa de 2 a 4 veces más.



Dr. Richard Bright.



Dr. Frederick Akbar Mohamed.



Dr. Charles-Édouard Brown-Séquard.



Dr. Robert Tigerstedt.

HISTORIA DEL DESCUBRIMIENTO DE LOS PRINCIPALES COMPONENTES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (RAA)

El **Dr. Richard Bright (1779-1858)**, realizó múltiples aportes en el reconocimiento y descripción de la insuficiencia renal. Tal fue su contribución que inicialmente a la insuficiencia renal se la denominó como la enfermedad de Bright (Bright, Becker et al. 1958; Bright 1983) y es reconocido como uno de los padres de la Nefrología como especialidad médica. Mientras trabajaba en el Hospital Guy's de Londres, reconoció en sus pacientes la correlación entre el desarrollo de insuficiencia renal y el hallazgo postmortem de hipertrofia ventricular izquierda.

El **Dr. Frederick Akbar Mohamed (1849-1884)**, uno de los sucesores del Dr. Bright, fue pionero en el uso de el esfigmomanómetro como método de medición no invasiva de la presión intraarterial así como en la descripción y estudio de la rigidez arterial. Él describió una clara asociación entre la hipertensión arterial y la enfermedad de Bright (O'Rourke 1992; Cameron and Hicks 1996).

Años más tarde, el **Dr. Charles-Édouard Brown-Séquard (1817-1894)**, ampliamente reconocido como el padre de la endocrinología e inspirador del personaje novelístico Dr. Jekyll y Mr. Hyde, postuló la existencia de las hormonas, basado en sus experimentos consistentes en la inyección de concentrados de tejidos animales a otros animales vivos de su misma especie (Brown-Sequard and d'Arsonnval 1892).

El **Dr. Robert Tigerstedt (1853-1923)**, profesor de fisiología del Instituto Karolinska de Estocolmo y su ayudante el Sr. Per Bergman fueron quienes reportaron el que extractos tisulares obtenidos de la corteza renal de conejos, inyectados a otros conejos vivos producían un incremento de su presión arterial. Denominaron a dicha sustancia responsable como la **"renina"** (Tigerstedt and Bergman 1898; Phillips and Schmidt-Ott 1999). En la conclusión de su manuscrito incluso sugieren de forma profética el que sería el aumento de la concentración de renina circulante en sangre, ya sea por un incremento en su producción o bien por el retardo de su eliminación, el responsable del incremento de la resistencia vascular arterial. Secundario a ella se produciría la hipertrofia ventricular izquierda

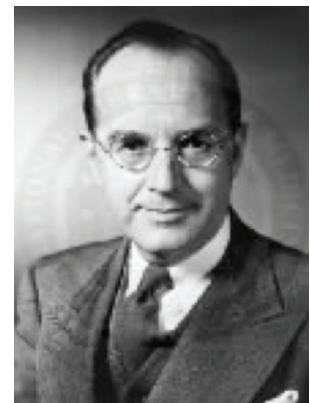
en pacientes portadores de insuficiencia renal. Tal aseveración fue sólidamente confirmada luego (Go, Chertow et al. 2004), quedando claramente establecido el factor que asociaba la ocurrencia de insuficiencia renal con el desarrollo de la falla cardíaca en los pacientes.

Desafortunadamente los descubrimientos antes mencionados no fueron debidamente considerados sino hasta que el **Dr. Harry Goldblatt (1891-1977)**, publicó su reporte en el que mencionaba que había una persistente alza de la presión arterial como respuesta a la generación de una isquemia renal en 1934 (Goldblatt, Lynch et al. 1934). Fue así como el foco de atención volvió a entrarse en aquella sustancia secretada por el riñón capaz de generar aumento de la presión arterial (la renina).

En forma simultánea en 1939 dos grupos de investigación científica liderados por el **Dr. Irvine H. Page (1901-1991)** en Indianápolis, USA (Page, Mc et al. 1957) y el **Dr. Eduardo Braun-Menéndez (1903-1959)** en Argentina (Braun-Menéndez and Fasciolo 1939) determinaron que no era la renina per se la hormona responsable de elevar la presión arterial. Ella era una enzima cuyo rol era transformar su sustrato en un potente péptido vasoactivo, quien si era capaz de generar tales incrementos de la presión arterial. A dicha hormona se la denominó **Angiotensina** (angiotonina + hipertensina)(Braun-Menéndez and Page 1958).



Dr. Harry Goldblatt.



Dr. Irvine H. Page.

En 1957 como parte del trabajo de purificación de esta nueva sustancia vasoactiva, el **Dr. Leonard T. Skeggs Jr. (1918-2002)** reportó que este péptido se encontraba presente en la sangre en dos formas distintas que denominaron angiotensina I y II (ANG I y ANG II). (Skeggs, Kahn et al. 1957). Además demostró que la ANG I era el sustrato de otra enzima, la **“enzima convertora de Angiotensina” (ECA)**, para generar así el péptido vasopresor de mayor efecto biológico que era la ANG II (Skeggs, Kahn et al. 1957).

Poco después diversos grupos de investigadores concluyeron que adicionalmente a su efecto vasopresor la ANG II sumaba la capacidad de inducir la secreción por parte de la Pars cortical de la glándula suprarrenal de **Aldosterona**, uno de los más importantes reguladores del balance del Sodio y Potasio corporales (Tait and Tait 1998; Atlas 2007).

La suma de todos estos descubrimientos llevó a la generación conceptual de el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), estableciéndolo como uno de los más importantes elementos participantes en la regulación de la presión arterial así como también del equilibrio hidroelectrolítico de un ser humano (Figura 1).

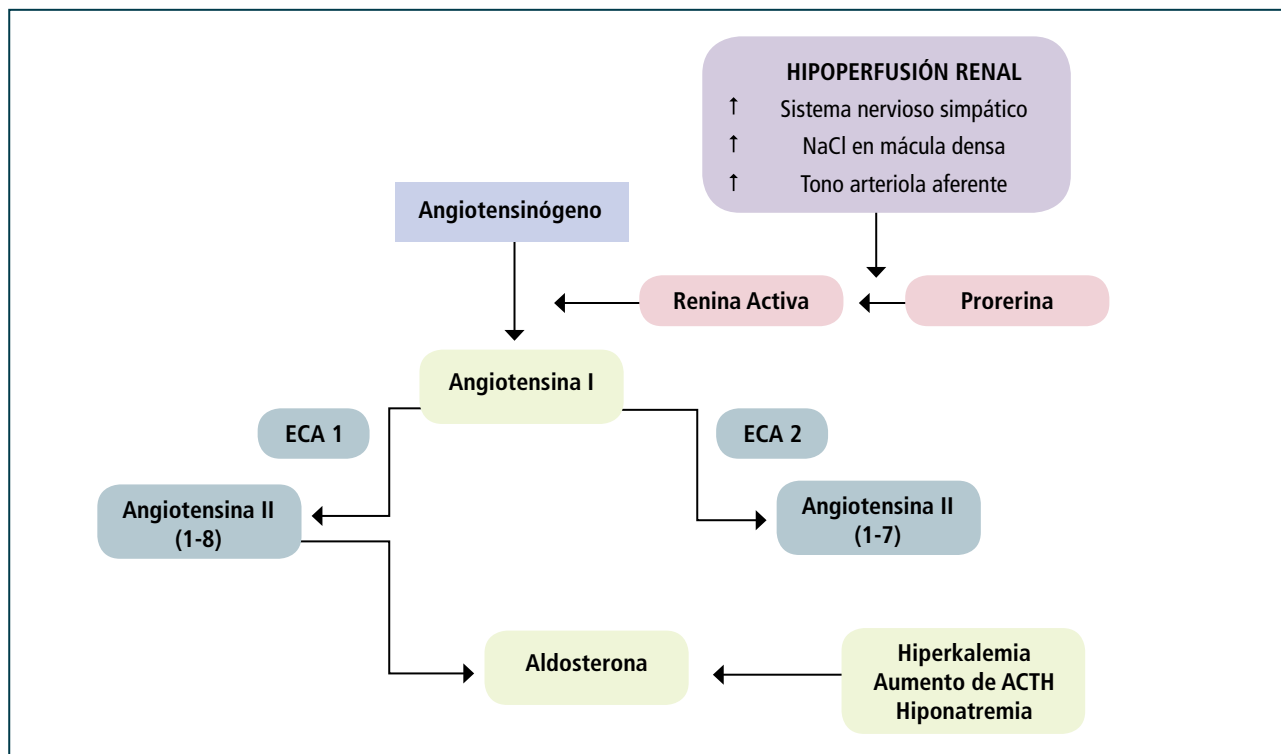
Una vez identificados los principales elementos constituyentes de el sistema RAA lo que vino fue el descubrimiento y posterior desarrollo de drogas capaces de modular los diferentes elementos constituyentes de este sistema y evaluar sus efectos sobre diferentes tipos de pacientes.

1- LA RENINA Y EL DESARROLLO DE LOS INHIBIDORES DIRECTOS DE RENINA (IDR):

La Renina es una aspartyl proteasa, la que es sintetizada como un cimógeno inactivo conocido como prerenina (Campbell 2008). La prerenina puede ser producida en otros tejidos extrarenales del organismo tales como en la glándula suprarrenal, ovarios, testículos, placenta, y la retina (Campbell 2008). La importancia de la producción extrarrenal de prerenina queda reflejada en pacientes anéfricos, en los que sus niveles plasmáticos alcanzan la mitad de los valores obtenidos en sujetos normales (Campbell 2008). En los riñones ella es sintetizada y secretada por las células juxtamedulares de la arteriola aferente del riñón en respuesta al censado por los barorreceptores (mediado por una activación del β -adrenoreceptor) de una hipovolemia efectiva así como también como respuesta a la disminución de la concentración de sodio en la mácula densa. En humanos los niveles plasmáticos de renina normalmente son menores de <1pmol/L mientras los de prerenina usualmente son 10 veces mayores (Campbell 2008).

En ciertos fluidos compartimentalizados como el humor vítreo de pacientes diabéticos portadores de retinopatía proliferativa, pueden alcanzarse concentraciones hasta 100 veces mayores de prerenina que las normalmente encontradas en el plasma (Hsueh and Baxter 1991). La asociación entre elevados niveles plasmáticos de prerenina con el desarrollo de complicaciones en pacientes diabéticos tales como la retinopatía diabética ha llevado a postularle un rol etiopatogénico en el desarrollo de ella (Danser, van den Dorpel et al. 1989; Wilson and Luetscher 1990).

FIGURA 1. ALGUNOS DE LOS COMPONENTES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (RAA)



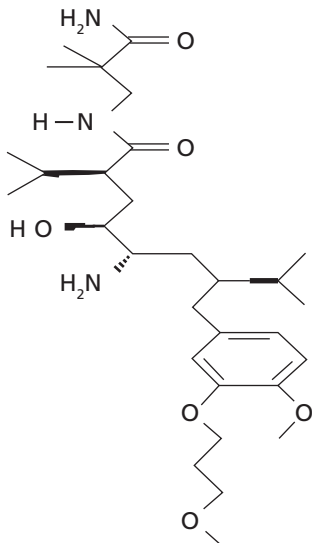
El receptor de prorenina y renina fue recientemente identificado (Nguyen, Delarue et al. 1996; Nguyen, Delarue et al. 2002). La unión de ambas moléculas (renina y prorenina) a su receptor no sólo genera la producción de angiotensina, también activa otras señales de transducción diferentes de la del receptor de ANG II, (Scheffe, Menk et al. 2006). En los pacientes tratados con Inhibidores de la enzima convertora de Angiotensina (IECA) hay un aumento de renina y prorenina plasmáticas. El que la unión de ambos ligandos a su receptor estimule otras señales de transducción diferentes de la de la ANG II podría sugerir una posible explicación para que por esta vía los pacientes en tratamiento con IECA vean atenuados los beneficios de esta terapia (Campbell 2008).

El primer inhibidor de la acción de renina fue sintetizado hace 40 años (Gross, Lazar et al. 1972), pero su pobre absorción intestinal, su corta vida media y su baja potencia evitaron el ulterior desarrollo de este compuesto (Staessen, Li et al. 2006).

Aliskiren, el primer inhibidor directo de renina (IDR), fue desarrollado sobre la base de un estudio que incluyó cristalografía de rayos X y modelamiento molecular (Wood, Maibaum et al. 2003; Hollenberg 2009). Los IDR han suscitado un creciente interés porque:

- 1) Actúan en la fase limitante de la cadena de reacciones químicas que se dan en el sistema RAA,
- 2) el uso de IECA y bloqueadores de el receptor de Angiotensina (BRA) generan un aumento de la actividad de la renina plasmática, lo que aumentaría la producción de ANG II intrarenal y
- 3) los IDR pueden bloquear los efectos de la prorenina, lo que sumaría efectos terapéuticos benéficos por esa vía (Hollenberg 2009).

ESTRUCTURA QUÍMICA DE ALISKIREN



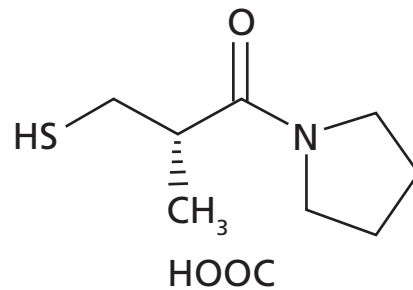
Efectos clínicos de los inhibidores directos de renina (IDR):

Hoy en día aliskiren ha demostrado ser un eficiente fármaco antihipertensivo, comparable a otros fármacos pertenecientes a otras clases de antihipertensivos (Allikmets 2007); genera una favorable respuesta neurohumoral cuando se le adiciona al tratamiento convencional de pacientes con falla cardíaca (McMurray, Pitt et al. 2008) y ha demostrado que cuando se usa adicionándolo a Losartan genera una mayor disminución de la proteinuria de pacientes diabéticos tipo II (Parving, Persson et al. 2008). En términos de su potencial efecto sobre el riesgo cardiovascular en estos momentos esta en desarrollo un estudio clínico en el que se adiciona Aliskiren a pacientes diabéticos tipo II con un alto riesgo cardiovascular que están en tratamiento, ya sea con IECA o BRA. Sus resultados son esperados con expectación (Parving, Persson et al. 2008). Los IDR parecen ser fármacos promisorios y estamos a la espera de ver sus efectos sobre indicadores de morbimortalidad en diferentes grupos de pacientes.

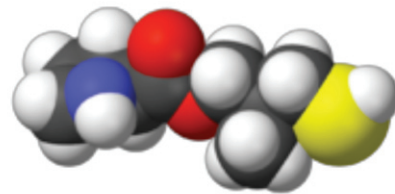
2- LA ENZIMA CONVERTORA DE ANGIOTENSINA Y EL DESCUBRIMIENTO CON EL POSTERIOR DESARROLLO DE LOS FÁRMACOS INHIBIDORES DE ENZIMA CONVERTORA DE ANGIOTENSINA (IECA).

En 1970 el farmacólogo brasileño Sergio H. Ferreira reportó que pép-

ESTRUCTURA QUÍMICA DEL CAPTOPRIL



ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DEL CAPTOPRIL



tidos contenidos en el veneno de la víbora lanceolada o serpiente jararaca brasileña (*Bothrops jararaca*) eran capaces de inhibir la acción de la Kinasa II, una enzima involucrada en la degradación de las bradikininas que luego se demostró ser idéntica a la ECA (DiBianco 1986). Análogos sintéticos de dichos péptidos tales como el nonapéptido **teprotide**, resultaron ser eficientes hipotensores en pacientes portadores de hipertensión (Niarchos, Pickering et al. 1980; Antonaccio 1982) y además producían cambios hemodinámicos favorables en pacientes portadores de falla cardíaca (Curtiss, Cohn et al. 1978; Gavras, Faxon et al. 1978). Tales evidencias impulsaron la búsqueda de un fármaco capaz de inhibir la ECA que se administrase por vía oral, siendo el primero **Captopril**.

Este fue diseñado a semejanza de un inhibidor de otra metaloproteinasas (la carboxypeptidase A) al que se le adicionó a su estructura química una aminoácido quien contenía un grupo sulfhydrylo que servía como ligando con el Zinc contenido en la ECA (Rubin, Antonaccio et al. 1978). Al Captopril le siguieron un gran número de otros compuestos relacionados de similar función que son frecuentemente usados hoy (Ver Tabla) (Ferguson, Vlasses et al. 1982; Millar, Derkx et al. 1982; Karlberg, Fyhrquist et al. 1984; Xiang, Linz et al. 1985; Klutchko, Blankley et al. 1986; Richer, Doussau et al. 1986).

Efectos clínicos de los inhibidores de enzima convertora de angiotensina (IECA) :

- Protección cardiovascular; El CONSENSUS I en 1987 fue el primer estudio que buscó como objetivo primario ver si los IECA disminuían la mortalidad en pacientes con falla cardíaca. Éste demostró una disminución del 40% en la mortalidad de pacientes con falla cardíaca severa, clasificada como clase IV de la New York Heart Association (NYHA). Adicionalmente efectos benéficos producidos por estos fármacos han sido demostrados en pacientes portadores de disfunción ventricular izquierda sintomática y asintomática, independientemente de su etiología, así como también en pacientes tratados con ellos inmediatamente después de haber sufrido un infarto agudo al miocardio (Khalil, Basher et al. 2001). Posteriormente los IECA demostraron mejoría de la sobrevida en pacientes que, sin tener disfunción ventricular izquierda, tenían un elevado riesgo cardiovascular (Yusuf, Sleight et al. 2000; Dagenais, Pogue et al. 2006). Se incluyó entre los últimos pacientes portadores de ERC (Mann, Gerstein et al. 2001).

La microalbuminuria definida como la excreción urinaria de albúmina entre 30 a 299 mg/dl/día, 20–200 µg/min o bien a razón de 30–300 µg de albúmina por cada mg de creatinina, es un reconocido marcador precoz de un elevado riesgo y morbimortalidad cardiovasculares (Brantsma, Bakker et al. 2008). Recientemente se ha expresado que ello se daría incluso desde valores de proteinuria aún inferiores a los previamente mencionados (Brantsma, Bakker et al. 2008). Refleja a nivel renal la presencia de una disfunción vascular sistémica (Jensen, Borch-Johnsen et al. 1995). Esta condición es altamente prevalente en la población de pacientes hipertensos y nefropatas crónicos entre los cuales destacan los portadores de nefropatía diabética.

INHIBIDORES DE ENZIMA CONVERTORA DE ANGIOTENSINA

• Benazepril	• Moexipril
• Captopril	• Perindopril
• Cilazapril	• Quinapril
• Enalapril	• Ramipril
• Fosinopril	• Espirapril
• Imidapril	• Trandolapril
• Lisinopril	

Los IECA son más eficientes que otros fármacos antihipertensivos en reducir la excreción de albúmina renal en pacientes diabéticos, no diabéticos e hipertensos (Erley, Haefele et al. 1993; Ravid, Savin et al. 1993; 2000; Brenner, Cooper et al. 2001; Lewis, Hunsicker et al. 2001). Desde el punto de vista clínico se suma a lo anterior el que los IECA en pacientes diabéticos con microalbuminuria disminuyen significativamente su riesgo cardiovascular (Sano, Kawamura et al. 1994; Trevisan and Tiengo 1995; Agardh, Garcia-Puig et al. 1996; Ahmad, Siddiqui et al. 1997; 2000; Jafar, Schmid et al. 2001).

- Protección Renal; En la poblaciones de pacientes portadores de insuficiencia renal crónica prediálisis, de diferentes etiologías, varios estudios prospectivos, randomizados y controlados han demostrado que los IECA pueden retardar o incluso evitar la progresión de la insuficiencia renal (nefroprotección), lo que lograrían en forma independiente de la baja de la presión arterial alcanzada en pacientes tratados con ellos.

Los IECA demostraron disminuir la progresión a la insuficiencia renal crónica terminal en pacientes **diabéticos tipo 1** normotensos con nefropatía diabética ya establecida (Lewis, Hunsicker et al. 1993). Posteriormente en estos pacientes se demostró que el tener microalbuminuria era un marcador clínico de nefropatía diabética en una fase más precoz. El tenerla implicaba para ellos una mayor probabilidad a evolucionar hacia una nefropatía diabética avanzada y a través de ella a una falla renal crónica terminal.

Los IECA no sólo demostraron ser eficientes en la regresión de la microalbuminuria sino que también fueron superiores en la prevención del desarrollo de la nefropatía diabética y en el retardo de la evolución hacia la falla renal terminal comparados con otros antihipertensivos (Erley, Haefele et al. 1993; Ravid, Savin et al. 1993; Sano, Kawamura et al. 1994; Trevisan and Tiengo 1995; Agardh, Garcia-Puig et al. 1996; Ahmad, Siddiqui et al. 1997; 2000; Brenner, Cooper et al. 2001; Jafar, Schmid et al. 2001; Lewis, Hunsicker et al. 2001). Actualmente es tal el peso de la evidencia que sólo omitimos su uso en este tipo de pacientes cuando tienen una contraindicación formal o bien han tenido una reacción adversa al medicamento tal que se desaconseja su uso.

Este beneficio también se evidenció en pacientes **normotensos** portadores de nefropatías crónicas no diabéticas con niveles de excreción

de proteinuria mayores a 1gr/día (1997; Ruggenenti, Perna et al. 1999; Wright, Bakris et al. 2002). Esta protección renal se mantiene aún si se indica su uso en estos últimos pacientes en etapas avanzadas de la falla renal (con valores de creatinina sérica entre 3.3-5.5 mg/dl o 264-440 mmol/l) (Hou, Zhang et al. 2006).

En pacientes **hipertensos**, nefrópatas crónicos no diabéticos un metaanálisis de los datos obtenidos de 11 diferentes estudios prospectivos, controlados y randomizados que evaluaron diferentes fármacos antihipertensivos, se mostró que a igual control de cifras de presiones arteriales, los pacientes tratados con IECA tenían una significativa menor incidencia de falla renal terminal (Jafar, Schmid et al. 2001). El beneficio antes mencionado se potenciaba aún más en el subgrupo de pacientes que tenían valores de proteinuria diaria iguales o mayores a 0.5gr/día y mientras era mayor el valor de su proteinuria basal, mayor era el beneficio en términos de protección renal. En pacientes nefrópatas con menores cuantías de proteinuria diaria el estudio AASK demostró en pacientes Afroamericanos portadores de nefropatías crónicas no diabéticas, con niveles basales de proteinuria menores de 0.5gr/día que había en los tratados con IECA una disminución estadísticamente significativa de el objetivo combinado de tener un deterioro mayor a un 50% de la velocidad de filtración glomerular y/o una falla renal terminal comparados con los tratados con bloqueadores de calcio o β -bloqueadores (Wright, Bakris et al. 2002).

3- LA ANGIOTENSINA Y EL DESCUBRIMIENTO DE LOS FÁRMACOS BLOQUEADORES DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA (BRA).

La ANG II es capaz de unirse a un mínimo dos receptores; el **receptor de angiotensina tipo-1 (AT₁)** y el **receptor de angiotensina tipo-2 (AT₂)** (Mogi, Iwai et al. 2007; Steckelings, Rompe et al. 2009). Es el AT₁ el que media la mayoría de los efectos fisiológicos y fisiopatológicos de la ANG II. Ellos se dan en 4 diferentes ámbitos; 1) Sistema cardiovascular: produce vasoconstricción, aumento de la presión arterial, aumento de contractilidad miocárdica e hipertrofia vascular y miocárdica. 2) Renal: aumento de la reabsorción tubular de sodio e inhibición de la liberación de renina (feedback negativo), 3) Sistema Nervioso Simpático aumenta la secreción de noradrenalina (Vonend, Christian Rump et al. 2008) y 4) Corteza suprarrenal con el aumento de la síntesis y secreción de aldosterona (Carey and Siragy 2003; Steckelings, Rompe et al. 2009).

El receptor AT₂ en la etapa fetal se encuentra ampliamente distribuido en la economía destacando su mayor densidad por gramo de tejido particularmente en el cerebro y en el riñón. En el periodo postnatal su densidad disminuye francamente (Steckelings, Rompe et al. 2009). Existe evidencia científica de que a pesar de tener una menor expresión tisular en el adulto la activación del receptor AT₂ mediaría ciertos eventos tales como; 1) En el Sistema Cardiovascular la vasodilatación arterial, un efecto antiproliferativo y proapoptótico en las células musculares lisas vasculares, inhibiría el crecimiento de las células miocárdicas y el remodelamiento cardiaco (Steckelings, Rompe et al. 2009). 2) En los riñones disminuiría la reabsorción tubular proximal de sodio (Steckelings, Rompe et al. 2009).

En 1970 con el estudio de diversos péptidos análogos de la ANG II comenzó el desarrollo de los bloqueadores de el receptor de angiotensina (BRA) (Ferrario 2006). Estos primeros compuestos mantenían todavía una acción agonista y sólo se podían usar por vía endovenosa lo que restringía su uso. En forma sintética realizando variadas manipulaciones moleculares se desarrollo una segunda generación de BRA no peptídicos entre los que estaba el Losartan que fue el primer BRA susceptible de ser usado vía oral (Chiu, McCall et al. 1990).

Luego de él un sinnúmero de otros compuestos de similares características se han desarrollado y hoy están en uso clínico (Theodoratou, Maniadakis et al. 2009).

Efectos clínicos de los bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) :

Los BRA han demostrado fehacientemente que confieren renoprotección en dos grandes estudios randomizados realizados en pacientes diabéticos tipo II con nefropatía diabética ya establecida (Brenner, Cooper et al. 2001; Lewis, Hunsicker et al. 2001).

En cuanto a su efecto sobre microalbuminuria los BRA son más eficientes que otros tratamientos antihipertensivos (no IECA) en su reducción, tanto en los pacientes diabéticos, no diabéticos e hipertensos (Erley, Haefele et al. 1993; Ravid, Savin et al. 1993; 2000; Brenner, Cooper et al. 2001; Lewis, Hunsicker et al. 2001). Particularmente en pacientes diabéticos con microalbuminuria estos fármacos son capaces de revertirla o bien en su defecto enlentecer la progresión a la nefropatía diabética avanzada así como también el desarrollo de falla renal terminal y adicionalmente disminuyen el riesgo cardiovascular de estos pacientes (Sano, Kawamura et al. 1994; Trevisan and Tiengo 1995; Agardh, Garcia-Puig et al. 1996; Ahmad, Siddiqui et al. 1997; 2000; Jafar, Schmid et al. 2001).

Efectos clínicos del uso combinado de los inhibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA) con bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA):

Varios estudios han sugerido el que usar dosis mayores tanto de IECA como de BRA así como también el uso combinado de ambos agentes podría tener mejores resultados clínicos especialmente en lo referido al retardo de la progresión de la falla renal, comparado con el uso de ambos agentes por separado en sus dosis habituales (Nakao, Yoshimura et al. 2003; Rossing, Schjoedt et al. 2005; Hou, Zhang et al. 2006).

Esta teoría ha sido cuestionada recientemente por dos hechos; 1) por el reciente retiro del estudio Combination treatment of angiotensin-II

FÁRMACOS BLOQUEADORES DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA

- | | |
|---------------|---------------|
| • Valsartan | • Irbesartan |
| • Telmisartan | • Olmesartan |
| • Losartan | • Candesartan |

preceptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE), dada la presencia de serias contradicciones en sus resultados. Este informaba una acción nefroprotectora de la asociación de trandolapril y Losartan en la prevención de la progresión de nefropatías proteinúricas de pacientes no diabéticos (Kunz, Wolbers et al. 2008; 2009) y por 2) los resultados comunicados por el estudio ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) (Mann, Schmieder et al. 2008). En éste se usó en forma combinada IECA con BRA a dosis fijas en pacientes hipertensos sin demostrarse un retardo de la evolución a la falla renal terminal. Debe decirse eso sí que en estos pacientes la presencia de proteinuria no fue considerada.

Es así que algunos autores recomiendan su uso combinado sólo en aquellos pacientes portadores de nefropatías proteinúricas en los que uno podría titular las dosis de ambos fármacos en forma dinámica según su efecto sobre la proteinuria (Jain, Campbell et al. 2009).

4- LA ALDOSTERONA, EL RECEPTOR DE MINERALOCORTICOIDES

La Aldosterona es un mineralocorticoide que se sintetiza a partir de el colesterol, el cual es sometido a una serie de reacciones enzimáticas en la pars glomerulosa de la glándula suprarrenal (Cachofeiro, Miana et al. 2008). Ella es el eslabón final del sistema RAA y tiene receptores en los tejidos renal y del colon mediante los cuales regula la reabsorción de sodio y la secreción de potasio. La secreción de Aldosterona es promovida por los aumentos de las concentraciones plasmáticas de ANG II y de potasio (Booth, Johnson et al. 2002). Se ha reportado la secreción extraadrenal de aldosterona en el corazón, tejido vascular y en el Sistema Nervioso Central (Takeda, Yoneda et al. 2000; Schiffrin 2006; Skott, Uhrenholt et al. 2006).

La Aldosterona se une a receptores de mineralocorticoides (RM) citoplasmáticos (Fuller and Young 2005). Ellos han sido encontrados tanto en células endoteliales como musculares lisas lo que ha llevado a especular el que la aldosterona sintetizada y secretada localmente podría actuar de una forma paracrina y/o autocrina, dando lugar a que altas concentraciones locales de esta hormona podrían ocupar una gran cuantía de RM vecinos (Connell, MacKenzie et al. 2008). La cuantía de la expresión de los RM se encuentra aumentada en variadas situaciones patológicas tales como en el paciente hipertenso (Takeda, Miyamori et al. 1997; Fuller and Young 2005; Jaffe and Mendelsohn 2005).

En 1954 Conn describió un paciente con hipertensión asociada a hipokalemia hipotetizando que las glándulas suprarrenales del paciente producían una cantidad exagerada de Aldosterona (Conn 1955). Una concentración elevada de Aldosterona en sangre ha demostrado tener efectos cardio y nefrotóxicos tanto in vitro así como también en modelos experimentales animales (Fiebeler, Muller et al. 2007; Cachofeiro, Miana et al. 2008; Connell, MacKenzie et al. 2008). No es de sorprender entonces el que se haya descrito en pacientes portadores de hiperaldosteronismo una mayor hipertrofia ventricular izquierda y una

mayor fibrosis miocárdica al ser comparados tales parámetros con los de individuos portadores de hipertensión esencial, (Fiebeler, Muller et al. 2007; Connell, MacKenzie et al. 2008). Esto ha aumentado la sospecha de que incluso niveles moderados de hiperaldosteronismo pudiesen ser patológicos (Auchus 2003).

En pacientes nefrópatas crónicos de variadas etiologías, diversos grados de Hipertrofia suprarrenal e hiperaldosteronismo han sido reportados (Ibrahim and Hostetter 2003). Tanto el aumento de la masa total de sodio corporal así como los efectos vasoconstrictores de los mineralocorticoides han sido incriminados en la génesis de la hipertensión de estos pacientes (Ibrahim and Hostetter 2003). En ellos adicionalmente se estableció una correlación lineal estricta entre la elasticidad de vasos arteriales de gran tamaño con los niveles de aldosterona plasmáticos (Ibrahim and Hostetter 2003) y se describió el que la Aldosterona interfiere con la producción de Óxido Nítrico endotelial, con la consecuente generación de disfunción endotelial (Cachofeiro, Miana et al. 2008).

Antagonista del receptor de mineralocorticoide (RM)

El Dr. Kagawa fue el primero en sintetizar el esteroide 17-espironolactona (Kagawa, Cella et al. 1957) el cual demostró ser un antagonista específico de la aldosterona. Desafortunadamente estos compuestos fueron muy débiles o incluso inactivos al ser administrados por vía oral. No fue sino hasta que en 1960 los **Drs. Gant y Dyniewicz** desarrollaron la **Espironolactona** (SC.9420) que los antagonistas de aldosterona pudieron ser clínicamente utilizados (Farrelly, Howie et al. 1960).

La espironolactona es un antagonista no selectivo de la Aldosterona capaz de unirse a otros receptores de esteroides (Menard 2004; Struthers, Krum et al. 2008). Entre sus efectos adversos más allá de su conocida capacidad de producir una hiperkalemia y secundario a sus efectos progestinico y antiandrogénico se cuentan; congestión mamaria, irregularidades menstruales, ginecomastia, hipertrofia prostática y disfunción eréctil. Hasta un 10% de los hombres adultos tratados con ella en dosis de 25 mg/d puede reportar congestión mamaria (Garthwaite and McMahon 2004).

Luego en el 2001 se desarrolló la **Eplerenone**, el primer antagonista selectivo de la Aldosterona (Delyani, Rocha et al. 2001). Este compuesto causa menos efectos adversos comparado con la espironolactona, pero al mismo tiempo es menos activo que ella (Struthers, Krum et al. 2008; Jain, Campbell et al. 2009). Hay una creciente evidencia científica que sugiere el que el bloqueo de los mineralocorticoides tendría beneficios que irían más allá de su efecto hipotensor (Auchus 2003).

Tanto los IECA y los BRA reducen las cantidad de Aldosterona circulante (Hollenberg 2009), pero su uso prolongado en el tiempo se asocia a una elevación sostenida de la concentración de Aldosterona plasmática, lo que se conoce como el "escape". Tal evento daría pie al uso combinado de IECA y BRA con antagonistas de la Aldosterona (Bomback and Klemmer 2007; Jain, Campbell et al. 2009). El hacerlo desde el punto de vista clí-

nico ha demostrado consistentemente una mayor disminución de la proteinuria en pacientes previamente tratados sólo con IECA o BRA (JainCampbell et al. 2009). Obviamente el asociar tales fármacos implica riesgos inherentes tales como desarrollar una hiperkalemia. Ella usualmente suele ser clínicamente relevante en pacientes que tienen VFG <30ml/min/1.73m², cuando en forma concomitante se usan otros fármacos que se asocian a hiperkalemia y cuando se le administran suplementos de potasio al paciente. Estudios clínicos de cohortes de pacientes reducidas han comunicado que el uso de espironolactona en bajas dosis incluso fue bien tolerado en pacientes nefróticas en hemodiálisis crónica con escasa diuresis residual (Jain, Campbell et al. 2009).

En la esfera cardiovascular estudios prospectivos controlados y randomizados realizados en pacientes cardiopatas con disfunción ventricular izquierda demostraron un incremento de un 30% de la sobrevida en los pacientes a los que se les adicionó un antagonista de la Aldosterona a su tratamiento de base, que incluía el uso de IECA o BRA (Jain, Campbell et al. 2009).

Por otra parte un estudio randomizado, controlado con placebo y doble ciego en pacientes nefróticas con un estadio inicial de falla renal crónica determinó en pacientes normotensos, tratados en forma precoz con Espironolactona un beneficio en términos de un retardo en el desarrollo de rigidez arterial así como de hipertrofia ventricular izquierda (Edwards, Steeds et al. 2009).

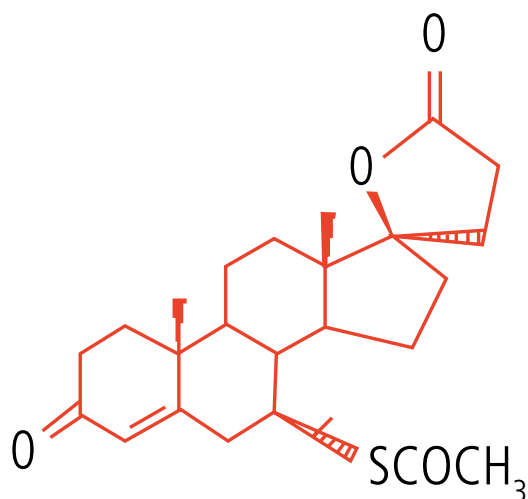
PROYECCIONES FUTURAS

A pesar de que la existencia de el sistema RAA fue postulada hace ya más de 100 años y de que recientemente múltiples nuevos descubrimientos en esta área se han sucedido vertiginosamente, todavía hay un sinnúmero de incógnitas por resolver tales como la actividad de otras enzimas conversoras de angiotensina o la actividad anti -ANG II que pudiese tener la angiotensina 1-7 (Burns 2007; Santos and Ferreira 2007). Se requiere tener una mayor claridad sobre las funciones de los diferentes receptores de angiotensina, sobre todo luego de reportarse el que un ratón Knockout para el receptor AT2 era más longevo que sus controles sanos, lo que hizo teorizar que el bloqueo de éste pudiese disminuir el daño tisular y así prolongar la expectativa de vida (Nishiyama, Matsusaka et al. 2009).

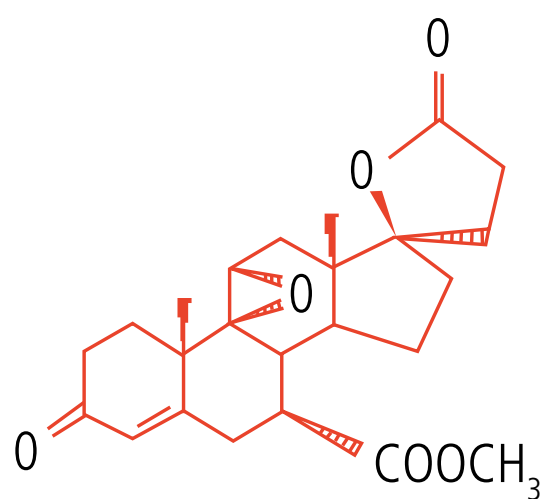
Otra área a explorar es la de intentar establecer interacciones entre el sistema RAA con otros sistemas involucrados en la homeostasis del organismo tales como la vitamina D, la endotelina y vasopresina entre otros. Ello permitiría la generación de nuevas medidas terapéuticas que podrán mejorar aún mas el pronostico de nuestros pacientes (Ferro, Spratt et al. 1998; Kurtz and Klein 2009).

Si bien es cierto que debemos aceptar el que en el pasado la comunidad nefrológica no se destacó precisamente por llevar adelante estudios clínicos randomizados y controlados que aportaran evidencia científica capaz de sustentar nuestras conductas terapéuticas

ESTRUCTURA QUÍMICA DE ESPIRONOLACTONA Y DE EPLERENONA



Espironolactona



Eplerenona

(Strippoli, Craig et al. 2004) podemos decir que ello ha estado cambiando en este último tiempo (Wheatley, Ives et al. 2009). En ese contexto a nuestro juicio la investigación clínica centrada en el intentar encontrar la mejor forma de combinar las terapias capaces de modular el sistema RAA

actualmente disponibles debería ser priorizada, dados los enormes beneficios que a nuestros pacientes ello podría reportar. En conclusión por lo anteriormente expuesto creemos que el sistema RAA continuara estando en el centro de nuestro quehacer por muchos años más.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FKDOQI, Definition and stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2), Suppl 1:S45-S75.
2. Flores JC, Alvo M, Borja H et al. Sociedad Chilena de Nefrología. Enfermedad Renal Crónica: clasificación, identificación, manejo y complicaciones. *Rev Med Chile* 2009; 137:137-77
3. (1997). "Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia)." *Lancet* 349(9069): 1857-63.
4. (2000). "Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators." *Lancet* 355(9200): 253-9.
5. (2009). "Retraction--Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial." *Lancet* 374(9697): 1226.
6. Agardh, C. D., J. Garcia-Puig, et al. (1996). "Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine." *J Hum Hypertens* 10(3): 185-92.
7. Ahmad, J., M. A. Siddiqui, et al. (1997). "Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria." *Diabetes Care* 20(10): 1576-81.
8. Allikmets, K. (2007). "Aliskiren--an orally active renin inhibitor. Review of pharmacology, pharmacodynamics, kinetics, and clinical potential in the treatment of hypertension." *Vasc Health Risk Manag* 3(6): 809-15.
9. Antonaccio, M. J. (1982). "Inhibitors of the renin-angiotensin system as new antihypertensive agents." *Clin Exp Hypertens A* 4(1-2): 27-46.
10. Atlas, S. A. (2007). "The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition." *J Manag Care Pharm* 13(8 Suppl B): 9-20.
11. Auchus, R. J. (2003). "Aldo is back: recent advances and unresolved controversies in hyperaldosteronism." *Curr Opin Nephrol Hypertens* 12(2): 153-8.
12. Baigent, C. and M. Landray (2007). "Which cardiovascular risk factors matter in chronic kidney disease?" *Nephrol Dial Transplant* 22(1): 9-11.
13. Bomback, A. S. and P. J. Klemmer (2007). "The incidence and implications of aldosterone breakthrough." *Nat Clin Pract Nephrol* 3(9): 486-92.
14. Booth, R. E., J. P. Johnson, et al. (2002). "Aldosterone." *Adv Physiol Educ* 26(1-4): 8-20.
15. Brantsma, A. H., S. J. Bakker, et al. (2008). "Extended prognostic value of urinary albumin excretion for cardiovascular events." *J Am Soc Nephrol* 19(9): 1785-91.
16. Braun-Menendez, E. and J. C. Fasciolo (1939). *Rev Soc Argent Biol* 15: 420-425.
17. Braun-Menendez, E. and I. H. Page (1958). "Suggested Revision of Nomenclature--Angiotensin." *Science* 127(3292): 242.
18. Brenner, B. M., M. E. Cooper, et al. (2001). "Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy." *N Engl J Med* 345(12): 861-9.
19. Bright, P. (1983). Dr Richard Bright, (1789-1858). London.
20. Bright, R., E. L. Becker, et al. (1958). Guy's Hospital reports : special number dedicated to Richard Bright (1789-1858, physician to Guy's Hospital 1820-1843) in commemoration of the centenary of his death. London, Guy's Hospital.
21. Brown-Sequard, C. and A. d'Arsonval (1892). "Des injections sous-cutaneuses ou intraveineuses d'extraits liquides de nombre d'organes, comme methode therapeutique. ." *C.R. Acad Sci* 64: 1399-1404.
22. Burns, K. D. (2007). "The emerging role of angiotensin-converting enzyme-2 in the kidney." *Curr Opin Nephrol Hypertens* 16(2): 116-21.
23. Cachofeiro, V., M. Miana, et al. (2008). "Aldosterone and the vascular system." *J Steroid Biochem Mol Biol* 109(3-5): 331-5.

24. Cameron, J. S. and J. Hicks (1996). "Frederick Akbar Mahomed and his role in the description of hypertension at Guy's Hospital." *Kidney Int* 49(5): 1488-506.
25. Campbell, D. J. (2008). "Critical review of prorenin and (pro)renin receptor research." *Hypertension* 51(5): 1259-64.
26. Carey, R. M. and H. M. Siragy (2003). "Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation." *Endocr Rev* 24(3): 261-71.
27. Chiu, A. T., D. E. McCall, et al. (1990). "Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. VII. Cellular and biochemical pharmacology of DuP 753, an orally active antihypertensive agent." *J Pharmacol Exp Ther* 252(2): 711-8.
28. Conn, J. W. (1955). "Primary aldosteronism." *J Lab Clin Med* 45(4): 661-4.
29. Connell, J. M., S. M. MacKenzie, et al. (2008). "A lifetime of aldosterone excess: long-term consequences of altered regulation of aldosterone production for cardiovascular function." *Endocr Rev* 29(2): 133-54.
30. Coresh, J., E. Selvin, et al. (2007). "Prevalence of chronic kidney disease in the United States." *JAMA* 298(17): 2038-47.
31. Curtiss, C., J. N. Cohn, et al. (1978). "Role of the renin-angiotensin system in the systemic vasoconstriction of chronic congestive heart failure." *Circulation* 58(5): 763-70.
32. Dagenais, G. R., J. Pogue, et al. (2006). "Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials." *Lancet* 368(9535): 581-8.
33. Danser, A. H., M. A. van den Dorpel, et al. (1989). "Renin, prorenin, and immunoreactive renin in vitreous fluid from eyes with and without diabetic retinopathy." *J Clin Endocrinol Metab* 68(1): 160-7.
34. Delyani, J. A., R. Rocha, et al. (2001). "Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist (SARA)." *Cardiovasc Drug Rev* 19(3): 185-200.
35. DiBianco, R. (1986). "Adverse reactions with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors." *Med Toxicol* 1(2): 122-41.
36. Edwards, N. C., R. P. Steeds, et al. (2009). "Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial." *J Am Coll Cardiol* 54(6): 505-12.
37. Erley, C. M., U. Haefele, et al. (1993). "Microalbuminuria in essential hypertension. Reduction by different antihypertensive drugs." *Hypertension* 21(6 Pt 1): 810-5.
38. Farrelly, R. O., R. N. Howie, et al. (1960). "Use of spironolactone and hydrochlorothiazide in treatment of oedema." *Br Med J* 2(5195): 339-43.
39. Ferguson, R. K., P. H. Vlasses, et al. (1982). "A comparative pilot study of enalapril, a new converting enzyme inhibitor, and hydrochlorothiazide in essential hypertension." *J Clin Pharmacol* 22(7): 281-9.
40. Ferrario, C. M. (2006). "Role of angiotensin II in cardiovascular disease therapeutic implications of more than a century of research." *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 7(1): 3-14.
41. Ferro, C. J., J. C. Spratt, et al. (1998). "Inhibition of neutral endopeptidase causes vasoconstriction of human resistance vessels in vivo." *Circulation* 97(23): 2323-30.
42. Fiebeler, A., D. N. Muller, et al. (2007). "Aldosterone, mineralocorticoid receptors, and vascular inflammation." *Curr Opin Nephrol Hypertens* 16(2): 134-42.
43. Foley, R. N., P. S. Parfrey, et al. (1998). "Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease." *Am J Kidney Dis* 32(5 Suppl 3): S112-9.
44. Fuller, P. J. and M. J. Young (2005). "Mechanisms of mineralocorticoid action." *Hypertension* 46(6): 1227-35.
45. Garthwaite, S. M. and E. G. McMahon (2004). "The evolution of aldosterone antagonists." *Mol Cell Endocrinol* 217(1-2): 27-31.
46. Gavras, H., D. P. Faxon, et al. (1978). "Angiotensin converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure." *Circulation* 58(5): 770-6.
47. Go, A. S., G. M. Chertow, et al. (2004). "Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization." *N Engl J Med* 351(13): 1296-305.
48. Goldblatt, H., J. Lynch, et al. (1934). "Studies on Experimental Hypertension : I. the Production of Persistent Elevation of Systolic Blood Pressure by Means of Renal Ischemia." *J Exp Med* 59(3): 347-379.
49. Gross, F., J. Lazar, et al. (1972). "Inhibition of the renin-angiotensinogen reaction by pepstatin." *Science* 175(22): 656.
50. Hollenberg, N. K. (2009). "Direct renin inhibition and the kidney." *Nat Rev Nephrol* advance online publication.
51. Hou, F. F., X. Zhang, et al. (2006). "Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency." *N Engl J Med* 354(2): 131-40.
52. Hsueh, W. A. and J. D. Baxter (1991). "Human prorenin." *Hypertension* 17(4): 469-77.
53. Ibrahim, H. N. and T. H. Hostetter (2003). "Aldosterone in renal disease." *Curr Opin Nephrol Hypertens* 12(2): 159-64.
54. Jafar, T. H., C. H. Schmid, et al. (2001). "Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data." *Ann Intern Med* 135(2): 73-87.
55. Jaffe, I. Z. and M. E. Mendelsohn (2005). "Angiotensin II and aldosterone regulate gene transcription via functional mineralocorticoid receptors in human coronary artery smooth muscle cells." *Circ Res* 96(6): 643-50.
56. Jain, G., R. C. Campbell, et al. (2009). "Mineralocorticoid receptor blockers and chronic kidney disease." *Clin J Am Soc Nephrol* 4(10): 1685-91.
57. Jensen, J. S., K. Borch-Johnsen, et al. (1995). "Microalbuminuria reflects a generalized transvascular albumin leakiness in clinically healthy subjects." *Clin Sci (Lond)* 88(6): 629-33.
58. Johnson, D. W., H. Dent, et al. (2009). "Association of dialysis modality and cardiovascular mortality in incident dialysis patients." *Clin J Am Soc Nephrol* 4(10): 1620-8.
59. Kagawa, C. M., J. A. Cella, et al. (1957). "Action of new steroids in blocking effects of aldosterone and desoxycorticosterone on salt." *Science* 126(3281): 1015-6.
60. Karlberg, B. E., F. Fyhrquist, et al. (1984). "Enalapril and lisinopril in renovascular hypertension--antihypertensive and hormonal effects of two new angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors. A preliminary report." *Scand J Urol Nephrol Suppl* 79: 103-6.
61. Keith, D. S., G. A. Nichols, et al. (2004). "Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization." *Arch Intern Med* 164(6): 659-63.
62. Khalil, M. E., A. W. Basher, et al. (2001). "A remarkable medical story: benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac patients." *J Am Coll Cardiol* 37(7): 1757-64.
63. Klutchnko, S., C. J. Blankley, et al. (1986). "Synthesis of novel angiotensin

- converting enzyme inhibitor quinapril and related compounds. A divergence of structure-activity relationships for non-sulfhydryl and sulfhydryl types." *J Med Chem* 29(10): 1953-61.
- 64.** Kunz, R., M. Wolbers, et al. (2008). "The COOPERATE trial: a letter of concern." *Lancet* 371(9624): 1575-6.
- 65.** Kurtz, T. W. and U. Klein (2009). "Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers." *Hypertens Res* 32(10): 826-34.
- 66.** Levey, A. S., K. U. Eckardt, et al. (2005). "Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)." *Kidney Int* 67(6): 2089-100.
- 67.** Lewis, E. J., L. G. Hunsicker, et al. (1993). "The Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition on Diabetic Nephropathy." *N Engl J Med* 329(20): 1456-1462.
- 68.** Lewis, E. J., L. G. Hunsicker, et al. (2001). "Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes." *N Engl J Med* 345(12): 851-60.
- 69.** Mann, J. F., H. C. Gerstein, et al. (2001). "Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial." *Ann Intern Med* 134(8): 629-36.
- 70.** Mann, J. F., R. E. Schmieder, et al. (2008). "Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial." *Lancet* 372(9638): 547-53.
- 71.** McMurray, J. J., B. Pitt, et al. (2008). "Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure." *Circ Heart Fail* 1(1): 17-24.
- 72.** Meier-Kriesche, H. U., J. D. Schold, et al. (2004). "Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease." *Am J Transplant* 4(10): 1662-8.
- 73.** Menard, J. (2004). "The 45-year story of the development of an anti-aldosterone more specific than spironolactone." *Mol Cell Endocrinol* 217(1-2): 45-52.
- 74.** Millar, J. A., F. H. Derkx, et al. (1982). "Pharmacodynamics of converting enzyme inhibition: the cardiovascular, endocrine and autonomic effects of MK421 (enalapril) and MK521." *Br J Clin Pharmacol* 14(3): 347-55.
- 75.** Mogi, M., M. Iwai, et al. (2007). "Emerging concepts of regulation of angiotensin II receptors: new players and targets for traditional receptors." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27(12): 2532-9.
- 76.** Nakao, N., A. Yoshimura, et al. (2003). "Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial." *Lancet* 361(9352): 117-24.
- 77.** Nguyen, G., F. Delarue, et al. (1996). "Specific receptor binding of renin on human mesangial cells in culture increases plasminogen activator inhibitor-1 antigen." *Kidney Int* 50(6): 1897-903.
- 78.** Nguyen, G., F. Delarue, et al. (2002). "Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin." *J Clin Invest* 109(11): 1417-27.
- 79.** Niarchos, A. P., T. G. Pickering, et al. (1980). "Hemodynamic effects of the converting enzyme inhibitor teprotide in normal- and high-renin hypertension." *Clin Pharmacol Ther* 28(5): 592-601.
- 80.** Nishiyama, A., T. Matsusaka, et al. (2009). "Angiotensin II type 1A receptor deficiency and longevity." *Nephrol Dial Transplant* 24(11): 3280-1.
- O'Rourke, M. F. (1992). "Frederick Akbar Mahomed." *Hypertension* 19(2): 212-7.
- 81.** Page, I. H., C. J. Mc, et al. (1957). "Pharmacologic aspects of synthetic angiotonin." *Circ Res* 5(5): 552-5.
- 82.** Parving, H. H., F. Persson, et al. (2008). "Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy." *N Engl J Med* 358(23): 2433-46.
- 83.** Phillips, M. I. and K. M. Schmidt-Ott (1999). "The Discovery of Renin 100 Years Ago." *News Physiol Sci* 14: 271-274.
- 84.** Ravid, M., H. Savin, et al. (1993). "Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients." *Ann Intern Med* 118(8): 577-81.
- 85.** Richer, C., M. P. Doussau, et al. (1986). "Perindopril, a new converting enzyme inhibitor: systemic and regional hemodynamics and sympathoinhibitory effects in spontaneously hypertensive rats." *J Cardiovasc Pharmacol* 8(2): 346-57.
- 86.** Rossing, K., K. J. Schjoedt, et al. (2005). "Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria." *Kidney Int* 68(3): 1190-8.
- 87.** Rubin, B., M. J. Antonaccio, et al. (1978). "Captopril (SQ 14,225) (D-3-mercapto-2-methylpropanoyl-L-proline): a novel orally active inhibitor of angiotensin-converting enzyme and antihypertensive agent." *Prog Cardiovasc Dis* 21(3): 183-94.
- 88.** Ruggenti, P., A. Perna, et al. (1999). "Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria." *Lancet* 354(9176): 359-64.
- 89.** Sano, T., T. Kawamura, et al. (1994). "Effects of long-term enalapril treatment on persistent micro-albuminuria in well-controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients." *Diabetes Care* 17(5): 420-4.
- 90.** Santos, R. A. and A. J. Ferreira (2007). "Angiotensin-(1-7) and the renin-angiotensin system." *Curr Opin Nephrol Hypertens* 16(2): 122-8.
- 91.** Scheffe, J. H., M. Menk, et al. (2006). "A novel signal transduction cascade involving direct physical interaction of the renin/prorenin receptor with the transcription factor promyelocytic zinc finger protein." *Circ Res* 99(12): 1355-66.
- 92.** Schiffrin, E. L. (2006). "Effects of aldosterone on the vasculature." *Hypertension* 47(3): 312-8.
- 93.** Skeggs, L. T., Jr., J. R. Kahn, et al. (1957). "The preparation, purification, and amino acid sequence of a polypeptide renin substrate." *J Exp Med* 106(3): 439-53.
- 94.** Skott, O., T. R. Uehnholt, et al. (2006). "Rapid actions of aldosterone in vascular health and disease--friend or foe?" *Pharmacol Ther* 111(2): 495-507.
- 95.** Staessen, J. A., Y. Li, et al. (2006). "Oral renin inhibitors." *Lancet* 368(9545): 1449-56.
- 96.** Steckelings, U. M., F. Rompe, et al. (2009). "The past, present and future of angiotensin II type 2 receptor stimulation." *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*.
- 97.** Strippoli, G. F., J. C. Craig, et al. (2004). "The number, quality, and coverage of randomized controlled trials in nephrology." *J Am Soc Nephrol* 15(2): 411-9.

- 98.** Struthers, A., H. Krum, et al. (2008). "A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone." *Clin Cardiol* 31(4): 153-8.
- Tait, S. A. and J. F. Tait (1998). "The correspondence of S.A.S. Simpson and J.F. Tait with T. Reichstein during their collaborative work on the isolation and elucidation of the structure of electrocortin (later aldosterone)." *Steroids* 63(9): 440-53.
- 99.** Takeda, Y., I. Miyamori, et al. (1997). "Vascular aldosterone in genetically hypertensive rats." *Hypertension* 29(1 Pt 1): 45-8.
- 100.** Takeda, Y., T. Yoneda, et al. (2000). "Cardiac aldosterone production in genetically hypertensive rats." *Hypertension* 36(4): 495-500.
- 101.** Theodoratou, D., N. Maniadas, et al. (2009). "Analysis of published economic evaluations of angiotensin receptor blockers." *Hellenic J Cardiol* 50(2): 105-18.
- 102.** Tigerstedt, R. and P. Bergman (1898). "Niere und Kreislauf." *Arch Physiol* 8: 223-271.
- 103.** Trevisan, R. and A. Tiengo (1995). "Effect of low-dose ramipril on microalbuminuria in normotensive or mild hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients. North-East Italy Microalbuminuria Study Group." *Am J Hypertens* 8(9): 876-83.
- 104.** U.S Renal Data System (2005). "USRDS Annual Data Report: Atlas of Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, ." National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD.
- 105.** Vonend, O., L. Christian Rump, et al. (2008). "Sympathetic overactivity-the Cinderella of cardiovascular risk factors in dialysis patients." *Semin Dial* 21(4): 326-30.
- 106.** Wheatley, K., N. Ives, et al. (2009). "Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis." *N Engl J Med* 361(20): 1953-62.
- 107.** Wilson, D. M. and J. A. Luetscher (1990). "Plasma prorenin activity and complications in children with insulin-dependent diabetes mellitus." *N Engl J Med* 323(16): 1101-6.
- 108.** Wood, J. M., J. Maibaum, et al. (2003). "Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor." *Biochem Biophys Res Commun* 308(4): 698-705.
- 109.** Wright, J. T., Jr., G. Bakris, et al. (2002). "Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial." *Jama* 288(19): 2421-31.
- 110.** Xiang, J. Z., W. Linz, et al. (1985). "Effects of converting enzyme inhibitors: ramipril and enalapril on peptide action and sympathetic neurotransmission in the isolated heart." *Eur J Pharmacol* 113(2): 215-23.
- 111.** Yusuf, S., P. Sleight, et al. (2000). "Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators." *N Engl J Med* 342(3): 145-53.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO Y MINERAL EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA PRE-DIÁLISIS

DISTURBANCE IN MINERAL AND BONE METABOLISM IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

DR. AQUILES JARA C. (1)

1. DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA, FACULTAD DE MEDICINA, PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE.
ajara@med.puc.cl

RESUMEN

Las alteraciones del metabolismo mineral y óseo se inician tempranamente en el desarrollo de la enfermedad renal crónica (ERC), aunque las modificaciones en los niveles séricos de calcio y fósforo sólo se pueden apreciar en las etapas finales de la ERC debido a los mecanismos adaptativos que ocurren inicialmente. Con la pérdida de función renal ocurre retención de fósforo, lo que estimula la producción del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) por el hueso. Este factor inhibe la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal disminuyendo la expresión de los cotransportadores sodio-fósforo 2a y 2c, lo que provoca una respuesta fosfatúrica, y entonces, normalizando los niveles de fósforo sérico, en una respuesta similar a lo que ocurre con la estimulación de paratohormona (PTH). Sin embargo, a diferencia de PTH, el FGF-23 inhibe la enzima 1- α -hidroxilasa y de este modo disminuye los niveles de calcitriol, lo que explica que la primera alteración mineral que se aprecia en los pacientes con ERC es la caída de los niveles de calcitriol, previo al aumento de PTH, y muy anterior al incremento en los niveles de fósforo sérico. Los eventos cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en pacientes con enfermedad renal crónica, tanto en prediálisis como en diálisis crónica, con una mortalidad en hemodiálisis crónica 10-20 veces mayor a la observada en la población general. Se ha demostrado que las alteraciones del metabolismo mineral

y óseo son un componente importante en el riesgo cardiovascular de los enfermos con ERC. Hiperfosfemia, PTH e hipercalcemia son factores independientes de riesgo cardiovascular y mortalidad. A su vez, la calcificación vascular en la población con ERC ocurre en forma precoz y progresa rápidamente, en paralelo con una elevada tasa de enfermedad cardiovascular prematura. En el curso de la ERC se ha demostrado que no sólo los niveles de 1,25-(OH)₂-vitamina D (calcitriol) se encuentran disminuidos, sino también existe insuficiencia de 25-(OH) vitamina D (caldiol). Se considera deficiencia de vitamina D (25(OH)vitD) a concentraciones séricas <15 ng/ml e insuficiencia a valores entre 15 y 30 ng/ml. Deficiencias tanto de calcitriol como de caldiol han sido asociados a progresión de ERC y riesgo aumentado de mortalidad en estadios 3-4 de ERC. Niveles subóptimos de vitamina D contribuyen al desarrollo de HPT² a través de una reducción en la absorción intestinal de calcio, aumento de la producción de PTH y proliferación de la célula paratiroidea. Se ha considerado un nivel sérico óptimo de vitamina D niveles superiores a 30 ng/ml. La administración de vitamina D y/o agonistas del receptor de vitamina D (VDRA) en pacientes en diálisis como en estadios 3-4 logran mejoría en la supervivencia de los enfermos con ERC.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica, vitamina D, FGF-23, hiperparatiroidismo secundario; enfermedad cardiovascular.

SUMMARY

Disturbances in mineral and bone metabolism are highly prevalent among chronic kidney disease (CKD) patients and occur early in the development of the disease. However, hyperphosphatemia and hypocalcemia will be present only in the late stage as consequence of adaptative mechanisms. Recent studies indicate that in early CKD, the phosphate retention induces the production of the phosphaturic hormone fibroblast growth factor 23 (FGF-23). FGF-23 is primarily produced in the bone and directly acts on the kidney to down regulate the expression of the 2a and 2c sodium-phosphate co transporters in the proximal tubule in response to phosphate overload. Growing evidence indicates that rising FGF23 levels in early stages of CKD are partially responsible for maintaining phosphatemia within the normal range. Its phosphaturic actions are similar to PTH activities on kidney; however, FGF-23, opposite to PTH, concomitantly inhibits 1 α -hydroxylase activities, thereby lowering the 1,25(OH) $_2$ D $_3$ levels. In early CKD stages, patients have low calcitriol levels previously to PTH and phosphate increases. Cardiovascular disease (CVD) remains the leading cause of morbidity and mortality in patients with CKD. Both in dialysis and in non-dialysis patients, CVD remains the leading cause of death. The cardiovascular mortality in dialysis patients is greater than 10-20 times to general population. Elevated levels of serum phosphate, serum calcium and PTH are independent risk factors. Moreover, the presence of arterial calcifications in CKD patients is strongly predictive of outcome and demonstrates that vascular calcification is a powerful and independent prognostic marker for all-cause and CV mortality in chronic dialysis patients. It has been recognized that CKD patients have both vitamin D deficiencies, 1,25-(OH) $_2$ -vitaminD (calcitriol) and 25-(OH)vitaminD (calcidiol). 25-(OH) vitaminD levels below 15 ng/ml are considered as deficiency, while levels between 15 and 30 ng/ml as insufficient levels. Calcitriol and calcidiol deficiencies have been associated to kidney disease progression and higher mortality risk in early CKD stages. In addition, reduction in calcium intestinal absorption due to low vitamin D levels induces secondary hyperparathyroidism. Although still controversial, a 25(OH) vitamin D level greater than 30 ng/ml has been considered optimal in CKD patients. The administration of vitamin D or vitamin D receptor agonist (VDRA) improves the survival of CKD patients.

Key words: Chronic kidney disease; vitamin D; FGF-23; secondary hyperparathyroidism; cardiovascular disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública mundial, con un aumento creciente de pacientes con insuficiencia renal

terminal y que en Chile ha alcanzado una incidencia de alrededor de 850 pacientes nuevos por año que ingresan a un programa de diálisis crónica y una prevalencia actual de aproximadamente 13.625 enfermos en este programa (1). Tal como sucede en países desarrollados, las principales causas de ERC son Diabetes Mellitus e Hipertensión arterial. Del mismo modo, las tasas de mortalidad aproximadas de 15% anual se mantienen sin variación. En Estados Unidos la población con ERC pre-diálisis se ha estimado en 16 millones; destaca en esta población, que <10% de los sujetos con filtrado glomerular menor a 60 ml/min conocían su condición (2). En Chile, a diferencia de la información que disponemos de pacientes en terapia de sustitución renal, no tenemos datos de la población con ERC pre-diálisis. Si extrapolamos los datos obtenidos en Estado Unidos por el Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (3), la población chilena con clearance de creatinina < 60 ml/min sería de alrededor de 500.000 sujetos. Al analizar los datos aportados por la Encuesta de Salud realizada por el MINSAL en 2003 (4), que estudió a 3.619 sujetos chilenos, se puede apreciar que un 5.9% tenía un filtrado glomerular estimado < a 60 ml/min, con un 0.18% bajo 30 ml/min (estadio 4). Estos datos nos permiten sospechar que alrededor de 900.000 chilenos tienen ERC lo que representa un inmenso desafío de salud pública.

La principal causa de muerte en pacientes con enfermedad renal crónica, tanto en prediálisis como en diálisis crónica, es eventos cardiovasculares, con una mortalidad en hemodiálisis crónica 10-20 veces mayor a la observada en la población general (5). Un estudio de seguimiento de pacientes con ERC previo a diálisis permitió observar que la mitad de los enfermos en estadio 4 (filtrado glomerular entre 30 y 15 ml/min) fallecían antes de ingresar a un programa de diálisis crónica (6). Los mecanismos que expliquen este exceso de muertes por causa cardiovascular no han sido del todo dilucidadas. Los factores de riesgo, bien caracterizados para la población general, no explican por sí solos este incremento en la mortalidad (7). Diferentes estudios observacionales han sugerido que las alteraciones del metabolismo mineral y óseo son un componente importante en el riesgo cardiovascular de los enfermos con enfermedad renal crónica (8). Se ha demostrado que la hiperfosfemia, hormona paratiroidea (PTH) e hipercalcemia son factores independientes de riesgo cardiovascular y mortalidad (9-14). La calcificación vascular en la población con insuficiencia renal crónica ocurre en forma precoz y progresa rápidamente, en paralelo con su elevada tasa de enfermedad cardiovascular prematura (15). Estudios de autopsias en 120 niños urémicos revelaron la presencia de calcificación en tejidos blandos en más del 60% de los casos y de ellos el 60% tenía calcificación vascular (16).

Desde muy temprano en el desarrollo de la nefrología clínica, el estudio de la denominada *Osteodistrofia Renal* tuvo una marcada relevancia, determinado fundamentalmente por la severa morbilidad observada en los pacientes en diálisis crónica. Desde entonces el hiperparatiroidismo secundario (HPT $^{\circ}$) ha sido objeto de estudio extenso, tanto en su patogenia como en su manejo en la ERC. Hoy sabemos que el HPT $^{\circ}$ no es la única afección que aqueja a los pacientes con ERC, y que en enfermos

en estadio 5 el trastorno de bajo remodelamiento (enfermedad ósea adinámica) parece ser más frecuente. Sin embargo, en enfermos con ERC en estadios más precoces el desarrollo de HPT2° es primariamente la afección ósea más frecuente. Recientemente, algunos datos apuntarían a que el tratamiento con vitamina D en enfermos con ERC mitigaría el efecto del HPT2° sobre la mortalidad. La deficiencia de 1,25-dihidroxi-vitaminaD (1,25(OH)₂vitD₃ o calcitriol) que ocurre durante el desarrollo de ERC se debe a que la etapa de hidroxilación de 25-hidroxi-vitaminaD (25-OH-vitD₃ o calcidiol) a calcitriol es mediado por la 1 α -hidroxilasa renal. El déficit de calcitriol tiene un rol mayor en la génesis del HPT2°, ya que su deficiencia promueve una mayor síntesis de la PTH y crecimiento de la glándula paratiroidea (hiperplasia). Aunque la disminución de 1 α -hidroxilasa renal por la progresión de la ERC es el factor principal en el déficit de calcitriol, éste no es el único factor involucrado. Otros factores, como la deficiencia de sustrato (25-OH-vitD₃) pueden contribuir a este déficit hormonal. Diversos estudios han mostrado que hasta el 85% de los pacientes con ERC tienen niveles deficientes de 25-OH-vitD₃ (< 30 png/ml). Importante información sobre el comportamiento mineral en ERC fue obtenido del estudio SEEK, acrónimo del Study to Evaluate Early Kidney Disease. En este estudio reciente, que abarcó más de 1.800 enfermos con ERC pre-díalisis, se demostró que los niveles de calcitriol comienzan a disminuir precozmente en el desarrollo de la ERC, luego de leves reducciones de la tasa de filtración glomerular, y antes de que se observe un incremento en la PTH (que aparece con filtrado glomerular menor a 50 ml/min) mientras los niveles de calcio y fósforo sérico se mantienen normales. Aún más, Levin et al no encontraron una correlación entre calcidiol y calcitriol; así, aproximadamente el 45% de los pacientes con bajos niveles de calcitriol tenían niveles normales de calcidiol. Por otra parte, desde hace tiempo se conoce que la disminución de calcitriol y la aparición de HPT2° se producen cuando aún no ha ocurrido retención de fósforo sérico e incluso, en etapas tempranas de ERC la fosfemia tiende a estar reducida comparada con sujetos normales. Esta condición fue conocida como la hipótesis "trade-off" del HPT2°, donde la retención de fósforo estimulaba la secreción de PTH, y ésta, como consecuencia de su acción fosfatúrica, normalizaba la fosfemia pero a expensas de un nivel cada vez más elevado de PTH. En el estudio antes citado, pese a la alta prevalencia de HPT2° en pacientes con estadio 4, la ocurrencia de hiperfosfemia ocurrió raramente. Ya el paradigma clásico de la regulación del fósforo sérico a través sólo de las dos hormonas calcitrópicas fundamentales: PTH y vitamina D, fue puesto en duda cuando en algunas condiciones patológicas se vio que los niveles de fósforo estaban alterados sin cambios significativos en los niveles de PTH o calcitriol, lo que hacía sugerir que otros factores estarían participando en su regulación.

ROL DEL FGF-23

La evidencia de que factores humorales estarían participando de la regulación del fósforo, más allá de PTH y calcitriol, vino de condiciones patológicas como el síndrome de osteomalacia tumoral, donde se observa marcada hipofosfatemia por pérdida urinario de fósforo y su asociación con tumores mesenquimáticos, ya que la fostaturia desaparece cuan-

do son los tumores son extirpados indicando la existencia de un factor circulante. Por otra parte, el modelo animal del trastorno de raquitismo hipofosfémico ligado a X, el ratón *Hip*, fue también otra evidencia de la existencia de un factor circulante. En este caso se pudo inducir pérdida urinaria de fósforo en un ratón normal poniéndolo en parabiosis con un ratón *Hip* o cuando un riñón de ratón normal es trasplantado en un ratón *Hip*. De estos factores circulantes, denominados *fosfatoninas*, el mejor estudiado es el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). El FGF-23 es un factor de 251 aminoácidos, con un peso molecular de 32 kDa perteneciente a la misma familia de los otros 22 factores de crecimiento fibroblástico. Es producido primariamente por los osteocitos en el hueso, y en menor magnitud por los osteoblastos, por lo que consideramos ahora al tejido óseo no sólo como blanco de las hormonas participantes del metabolismo mineral, sino también como uno de los principales reguladores de los niveles de fósforo sérico y en segunda medida del resto de las hormonas calcitrópicas.

Se han descrito 4 tipos de receptores para FGF: FGFR 1, 2, 3 y 4, con sus diferentes subtipos. El FGF-23 se une con alta afinidad al FGFR1 (IIIC), que se expresa en el túbulo renal, pero primariamente en el túbulo distal, mientras que la acción fosfatúrica del FGF-23 ocurre en el túbulo proximal. Hasta ahora se desconoce la vía de señalización desde el túbulo distal al proximal. Por otra parte, para poder actuar sobre su receptor específico, el FGF-23 necesita unirse a una proteína transmembrana conocida como Klotho. La expresión de Klotho en un tejido determina la acción sitio específica de FGF-23. Al igual que PTH, el FGF-23 determina pérdida urinaria de fósforo o acción fosfatúrica, por decremento de la presencia de cotransportadores sodio/fosfato NaPi-2A en la superficie apical de las células del túbulo proximal. Sin embargo, a diferencia de PTH que estimula la 1 α -hidroxilasa y de este modo eleva los niveles de calcitriol, el FGF-23 inhibe a la 1 α -hidroxilasa. Así, ratones con sobre expresión de FGF-23 se caracterizan por hipofosfemia y niveles disminuidos de calcitriol sanguíneo. Por el contrario, ratones *knock-out* para FGF-23 o Klotho se presentan con hiperfosfemia, niveles elevados de calcitriol y marcado desarrollo de calcificaciones heterotópicas (18-22).

En el estudio transversal de Levin et al antes comentado (17), se demostró que el descenso de calcitriol ocurría precozmente en la ERC, antes de que se elevara la PTH y que los niveles de fósforo sérico se mantenían normales hasta muy avanzada la ERC. Que la disminución de calcitriol no era dependiente de un déficit de sustrato podemos entenderlo ahora como consecuencia de una elevación del FGF-23 con el fin de mantener regulado el fósforo sérico como se demostró por otros autores. Shigematsu et al estudiaron 62 pacientes pre-díalisis (23) y los dividieron en 3 grupos dependiendo de su filtrado glomerular: Grupo I: >80 ml/min, Grupo II: 80 a 30 ml/min, Grupo III: <30 ml/min. Los niveles séricos de FGF-23 se midieron utilizando un ensayo ELISA de doble anticuerpos que no detecta los fragmentos biológicamente inactivos que se acumulan en insuficiencia renal. Los niveles de FGF-23 se incrementaron exponencialmente con la disminución del clearance de creatinina. También se observó una correlación estrecha de los niveles séricos de FGF-23 con los niveles de PTH intacta (PTH1-84 + PTH 7-84)

como de PTH 1-84, mientras que con calcitriol se encontró una correlación exponencial negativa. El estudio de Gutiérrez et al en 80 pacientes con ERC (21) concluyó que el incremento de FGF-23 a medida que la ERC avanza contribuye a mantener los niveles normales de fósforo a costa de un empeoramiento en el déficit de calcitriol. Fliser et al han propuesto al FGF-23 como predictor de la progresión de la ERC (24, 25). En una cohorte de 227 pacientes no diabéticos con ERC encontraron una correlación inversa entre tasa de filtrado glomerular y niveles de FGF-23. A 177 de estos pacientes los siguieron prospectivamente por 53 meses. En 65 de ellos observaron una duplicación de la creatinina sérica y/o insuficiencia renal terminal. FGF-23 fue un predictor independiente de progresión de ERC tras ajustes por edad, sexo, filtrado glomerular inicial, proteinuria, calcemia, fosfemia y PTH. Los mecanismos para entender la participación en la progresión de la ERC no son del todo claros. Ha sido reconocido que en hasta un 50% de los sujetos con ERC hay inflamación activa, como se puede apreciar por la elevación de IL-6 y PCRus y que ésta tiene relación con trastornos del metabolismo mineral (26). Navarro-González et al estudiaron una cohorte de 133 pacientes con ERC pre-diálisis, que no recibían quelantes de fósforo, suplementos de calcio ni vitamina D (27). Mientras análisis de regresión múltiple demostraron que la tasa de filtrado glomerular y el fósforo sérico se asociaron independientemente con IL-6 y PCR, análisis de regresión logística, usando la presencia de estado inflamatorio como variable presente/ausente, mostró a la tasa de filtrado glomerular como factor protector, mientras que el fósforo fue un factor de riesgo independiente para la presencia de un estado inflamatorio. Sin embargo este estudio no midió los niveles de FGF-23 ni de calcitriol. Zendher et al mostraron que los marcadores de inflamación y la infiltración renal por macrófagos estaban inversamente correlacionadas con los niveles séricos de calcitriol (28). Estudio *in vitro* reveló que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ atenuó la expresión de MCP-1 inducida por TNF en células humanas de túbulo proximal. Estos datos parecen sugerir que el efecto inflamatorio del fósforo no sólo puede estar determinado por un efecto directo sino también por la disminución de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ provocado por elevación del FGF-23 inducido por la retención de fósforo.

Un estudio reciente del grupo de investigadores de Sao Paulo reveló la importancia del manejo precoz del FGF-23 en los estadios tempranos de la ERC (29). La hipótesis de estos autores fue que pese a que los pacientes con estadios 3-4 mantenían niveles séricos normales de fósforo, esto era a costa de niveles elevados de FGF-23 y por tanto, responsable de niveles disminuidos de calcitriol. El aporte de quelantes de fósforos con el fin de disminuir la "carga" de fósforo en estos pacientes disminuiría los niveles de FGF-23 y aumentaría los de calcitriol. Cuarenta pacientes fueron seguidos durante 8 semanas y fueron randomizados a recibir sevelamer o acetato de calcio a dosis crecientes de 1.6, 3.2 y 6.4 g/día y 1.32, 2.64 y 5.28 g/día, respectivamente. Sus niveles de fósforo sérico fueron normales (3.53 ± 0.6 mg/dl), con una ingestión de fósforo relativamente baja para nuestra población (739 ± 253 mg/d), lo que se refleja en una fosfaturia de 491 ± 151 mg/d. Sin embargo, tenían una elevada fracción excretada de fósforo ($59.7 \pm 32.4\%$) y PTH (101 pg/ml, con rango de 70 a 130). Los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{vitD}$ fueron 31.3 ± 21 ng/ml. Todos los enfermos, excepto 5, tenían niveles elevados de FGF-23 (valor normal: 8.2-54.3 pg/ml)

con un promedio de 97 pg/ml (rango 64 a 142). Después del tratamiento con quelantes de fósforo hubo una progresiva disminución de PTH, fosfato urinario, y de la fracción excretada de fósforo sin observarse cambios en los niveles plasmáticos de calcio o fósforo. En este corto período de estudio se logró observar en el 60% de los pacientes que recibieron sevelamer, un incremento en los niveles plasmáticos de calcitriol. Esto ocurrió en asociación a una disminución significativa de los niveles de FGF-23 (107 vs 54 pg/ml, $p < 0.5$). Curiosamente en el grupo con acetato de calcio hubo también una tendencia a la disminución pero no alcanzó diferencias significativas. No se tiene aún una explicación para este fenómeno. Estos datos demuestran que en estadios tempranos de la ERC, pese a tener fosfemia normal es necesario un control más agresivo del fósforo y usar más el concepto de "carga" de fósforo que el nivel plasmático. Para ello podría ser suficiente controlar a los enfermos con fosfaturia en orina de 24 horas tal como hacemos con la urea en orina con el fin de determinar consumo de proteínas.

ERC Y DÉFICIT DE VITAMINA D

Diferentes estudios observacionales en pacientes con ERC han mostrado que no sólo los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{-vitaminaD}$ (calcitriol) se encuentran disminuidos, sino también existe un importante número de enfermos, hasta 86%, con insuficiencia de $25(\text{OH})\text{vitaminaD}$ (calcidiol) e incluso, en un estudio se observó que 14% y 26% de los pacientes en estadios 3 y 4 respectivamente tenían franca deficiencia (< 10 ng/ml) (30). Ambas situaciones han sido asociados a progresión de ERC y riesgo aumentado de mortalidad en estadios 3-4 de ERC (31). La administración oral o inyectable de vitamina D y/o agonistas del receptor de vitamina D (VDRA) (Tablas 1 y 2) en pacientes en diálisis como en estadios 3-4 han sido correlacionados con mejoría en la sobrevida (32, 33). Todavía es motivo de debate que se considera deficiencia de vitamina D (calcidiol y calcitriol). En general, se considera deficiencia de vitamina D ($25(\text{OH})\text{vitD}$) a concentraciones séricas < 15 ng/ml e insuficiencia a valores entre 15 y 30 ng/ml. Niveles subóptimos de vitamina D contribuyen al desarrollo de HPT² a través de una reducción en la absorción intestinal de calcio, aumento de la producción de PTH y proliferación de la célula paratiroidea. La administración de formas inactivas de vitamina D, ergocalciferol (vitamina D_2) y colecalciferol (vitamina D_3), aumentaron significativamente los niveles de $25(\text{OH})\text{-vitD}$ y $1,25(\text{OH})_2\text{-vitD}$ en pacientes con ERC en estadios 3 y 4, con supresión significativa de PTH (34). Los VDRA no selectivos (calcitriol) y selectivos (paricalcitol) y las prohormonas (alfacalcidol y doxercalciferol) suprimieron PTH de una manera dosis dependiente, independiente del estadio de la ERC (35, 36). Un estudio reciente, randomizado, controlado, de 3 meses de duración, comparó la efectividad de un suplemento de vitamina D (colecalciferol) versus una prohormona (doxercalciferol) en suprimir PTH en pacientes con ERC estadios 3-4 (37). Se incluyeron pacientes en ERC estadio 3 con PTH > 100 pg/ml y pacientes en estadio 4 con PTH > 150 pg/ml, pero ambos grupos con PTH máxima < 400 pg/ml y niveles de $25(\text{OH})\text{vitD}$ < 20 ng/ml. Veinte y dos pacientes recibieron colecalciferol a dosis de 4.000 UI diarias el primer mes y luego 2.000 UI diarias y 25 enfermos recibieron doxercalciferol (0.5 ug diarios). No se observó diferencia en la

TABLA 1. VITAMINA D₂ - D₃ Y SUS DERIVADOS

	D ₂ y derivados	D ₃ y derivados	Terminología
Compuesto			
Abreviación	D ₂	D ₃	D
Nombre	Vitamina D ₂	Vitamina D ₃	Vitamina D
Sinónimo	Ergocalciferol	Colecalciferol	
Producto de 1° hidroxilación			
Abreviación	25(OH)D ₂	25(OH)D ₃	25(OH)D
Nombre	25-hidroxit D ₂	25-hidroxit D ₃	25-hidroxit D
Sinónimo	Ercalcidiol	Colecalcidiol	Calcidiol
Producto de 2° hidroxilación			
Abreviación	1,25(OH) ₂ D ₂	1,25(OH) ₂ D ₃	1,25(OH) ₂ D
Nombre	1,25-dihidroxit D ₂	1,25-dihidroxit D ₃	1,25-dihidroxit D
Sinónimo	Ercalcitriol	Colecalcitriol	Calcitriol

TABLA 2. VITAMINA D Y ACTIVADORES DEL RECEPTOR DE VITAMINA D (VDRA) SELECTIVOS Y NO SELECTIVOS

Vitamina D ₂	Ergocalciferol	Ergocalciferol (Lab. Chile, amp 2 ml, 600.000 UI)
Vitamina D ₃	Calciferol	<i>no disponible en Chile</i>
Prohormona		
1-(OH)D ₃	Calcidiol	Etalpha® (Lab. Leo, Pentapharma, caps. 0.25 y 1.0 ug)
1-(OH)D ₂	Doxercalciferol	Hectorol® (Lab. Genzyme, comp. 0.25 ug)
VDRA no selectivo		
1,25(OH) ₂ D ₃	Calcitriol	Rocaltrol® (Lab. Roche, comp. 0.25 y 0.50 ug) Caleobrol® (Lab. Recalcine, comp. 0.25 y 0.50 ug) Calcijex® (Lab. Abbott, ampolla 1.0 ug)
VDRA selectivo		
19nor,1,25(OH) ₂ D ₃	Paricalcitol	Zemplar® (Lab. Abbott, ampolla 0.5 ug)
22oxa,1,25(OH) ₂ D ₃	Maxacalcitol	<i>no disponible en Chile</i>

respuesta supresora de PTH. Como era de esperar, hubo un significativo aumento en los niveles de calcidiol en el grupo tratado con colecalciferol (14 ± 6 a 37 ± 10 ng/ml, p < 0.001). Tampoco hubo diferencia en los niveles de calcio sérico y urinario entre los grupos tratados.

La dosis óptima de vitamina D para alcanzar niveles séricos "adecuados" ha estado sujeto a controversia, como también cuál es el nivel sérico óptimo, aunque la mayoría considera actualmente niveles de 30 ng/ml. Sin embargo, niveles de esta magnitud parecen ser insuficientes

para suprimir PTH en pacientes con ERC y pese a que la recomendación actual para la población general es de 600 a 800 UI de colecalciferol diario, dosis de 4.000 UI diarias han demostrado ser seguras y adecuadas para frenar PTH en ERC (38). Un estudio evaluó el impacto de la suplementación de ergocalciferol sobre los niveles de 25(OH)vitaminaD y la supresión de PTH en pacientes con ERC estadio 3 y 4 (39). La pauta de dosificación de ergocalciferol usada fue la sugerida por las guías K/DOQI (Tabla 3). Después de un periodo de tratamiento de alrededor de 7 meses, alrededor del 60% de los enfermos en estadios 3 y 4 alcanzaron

TABLA 3. DOSIS DE ERGOCALCIFEROL DE ACUERDO A NIVELES SANGUÍNEO DE CALCIDIOL [25(OH)VITAMINAD]

Nivel de 25(OH)vitD, ng/ml	Dosis
< 15	50.000 UI semanal x 4; mensual x 3; 1.200 UI diarias
>15, < 25	50.000 UI semanal x 4; 1.200 UI diarias
> 25	1.200 – 2.000 UI diarias

Modificado de ref. 31.

niveles >30 ng/ml. El aumento en los niveles de 25(OH)vitaminaD se observó en el 50% de los pacientes en estadio 3 y en el 20% de aquellos en estadio 4, con un incremento en los niveles de 1,25(OH)₂vitamina D. Los niveles de PTH disminuyeron significativamente en los pacientes en estadio 3, pero no en aquellos en estadio 4. Curiosamente no hubo asociación estrecha entre quienes lograron normalizar su concentración de 25(OH) vitamina D, ya que no todos los pacientes lograron reducir significativamente PTH, y eso probablemente estuvo relacionado a que aquellos enfermos fueron quienes pese a mejoría en los niveles de 25(OH) vitamina D no lograron incremento importante en 1,25(OH)₂vitamina D por lo avanzado de la insuficiencia renal. Este estudio tampoco evaluó si aquellos enfermos que respondieron menos favorablemente a la suplementación con ergocalciferol tuvieron una mayor carga de fósforo y mayores niveles de FGF-23.

MANEJO DE AMO-ERC EN ESTADÍO PRE-DIÁLISIS

En 2003 la National Kidney Foundation estableció la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) con el objetivo de proveer de una guía para el manejo de los pacientes con ERC (40). Recientemente un grupo de expertos mundiales del equipo de trabajo de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) actualizó e hizo nuevas recomendaciones para el manejo de las alteraciones minerales y óseas en la enfermedad renal crónica (AMO-ERC) (41). En general, datos de estudios randomizados, prospectivos, controlados, son escasos y la mayoría de ellos en población de ERC en diálisis, por lo que las sugerencias de manejo en el paciente pre-diálisis han estado basadas primariamente en opiniones. Más aún, el grado de desconocimiento y cumplimiento de metas propuestas en las guías para la población con ERC es mayor, especialmente en población pre-diálisis. El grupo de estudio español OSERCE en un estudio de encuesta en nefrólogos observó que los objetivos terapéuticos de las guías K/DOQI eran desconocidos en una alta proporción (42).

RECONOCIMIENTO DE AMO-ERC

El término Osteodistrofia Renal ha sido reservado sólo para los trastornos del remodelamiento óseo observado en uremia y su reconocimiento es

exclusivamente por biopsia ósea, que es el “patrón de oro” para la clasificación de la enfermedad ósea en la uremia. La presencia de alteraciones en marcadores bioquímicos, radiológicos, cintigráficos, ha sido denominado alteraciones minerales óseas observadas en enfermedad renal crónica (AMO-ERC). Las alteraciones bioquímicas se evalúan mediante tests de laboratorio que incluyen: calcemia, fosfemia, PTH, fosfatasas alcalinas, bicarbonato plasmático, niveles séricos de 25(OH)vitD y 1,25(OH)₂vitD. La medición de PTH *intacta* (PTH_i) incluye la hormona total (PTH 1-84) más el fragmento 7-84. La medición de PTH_i *biológica o total* (solo PTH 1-84) no está aún disponible en el país. En el espectro de enfermedad ósea en la ERC temprana, al igual que en la avanzada o terminal, se puede observar una enfermedad de alto remodelamiento (osteítis fibrosa, por elevación de PTH) o enfermedad ósea de bajo remodelamiento (osteomalacia y enfermedad ósea adinámica). En general, los métodos diagnósticos no invasivos para diagnosticar estado del remodelamiento óseo, resorción ósea mediante el telopeptido carboxilo terminal del colágeno tipo 1 (CTX) o la isoforma 5b de la fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRACP5b) para y formación ósea mediante la fosfatasa alcalina específica ósea (BALP) o el propéptido aminoterminal intacto del procolágeno tipo 1, pierden validez a medida que la ERC progresa dado la acumulación de metabolitos. Estudios de asociación entre isoformas de fosfatasa alcalina ósea específica (BALP), incluyendo la isoforma B1x que sólo se observa en uremia, y otros marcadores de remodelamiento óseo (43) permitirían una mejor aproximación diagnóstica al estado de remodelamiento óseo de estos pacientes. Actualmente los nefrólogos usan la PTH como elemento diagnóstico diferenciador de remodelado óseo. Aunque aún los diferentes ensayos de PTH no son óptimos, en pacientes con estadio 5 en diálisis, un nivel de PTH_i <100 pg/ml asociado a un nivel de fosfatasa alcalina total disminuida es altamente probable de Enfermedad Ósea Adinámica, mientras que niveles superiores a 600 pg/ml y fosfatasas alcalinas total aumentadas son muy sugerentes de Enfermedad Ósea de alto remodelamiento. Lamentablemente, valores de PTH_i entre esos valores no permiten diferenciar con certeza el tipo de remodelado óseo. Más aún, con las dificultades metodológicas en la medición de PTH sérica debido a la acumulación de fragmentos de PTH y variabilidad interensayo, las nuevas guías KDIGO (41) establecen que en ERC estadios 2 a 4 no hay valores de PTH_i predictores de remodelado óseo y que el incremento de la PTH observado en la etapas iniciales de la ERC corresponde a una respuesta adaptativa a las alteraciones minerales, por lo que aconsejan que si los niveles de PTH superan el límite normal alto para el ensayo, evaluar hipercalcemia, hipocalcemia y déficit de vitamina. Por lo tanto, la corrección de estas anomalías serán suficientes en la gran mayoría de los casos para disminuir los niveles de PTH.

CONTROL DE CA, P, PTH Y 25(OH)VITD

Todos los enfermos con ERC deben tener medición de niveles plasmáticos de calcio, fósforo, PTH y 25(OH)vitD al momento del diagnóstico (en nuestro país aún no tenemos disponibilidad de medición de 1,25(OH)₂vitD). La frecuencia de medición posterior dependerá de la presencia y magnitud de los trastornos encontrados y de la progresión de la ERC (Tabla 4).

TABLA 4. FRECUENCIA DE MEDICIÓN DE CALCIO, FÓSFORO, PTH Y 25(OH) VITD

	Calcemia	Fosfemia	PTHi	25(OH)vitD
Estadio 2	Basal y anual	Basal y anual	Basal y anual	Basal y a los 6 meses
Estadio 3	Basal y c/6-12 meses	Basal y c/6-12 meses	Basal y de acuerdo a Ca-P	Basal y a los 6 meses
Estadio 4	Basal y c/3-6 meses	Basal y c/3-6 meses	Basal y c/6-12 meses	Basal y a los 6 meses
	Fosfatúria	Nitrógeno ureico urinario		
	Basal y c/6-12 meses Objetivo: < 800-700 mg/24 horas	Basal y c/6-12 meses Objetivo: < 8-9g/24 horas (*para individuos 70 kg.)		

En estadio 3: calcio y fósforo cada 6-12 meses, y para PTH de acuerdo al nivel basal y comportamiento del calcio y fósforo.

En estadio 4: calcio y fósforo cada 3-6 meses, PTH cada 6-12 meses y fosfatasa alcalina anual o más frecuente si PTH está elevada.

Si los niveles de 25-(OH)vitD están disminuidos (<30 ng/ml) o francamente insuficientes (<15 ng/ml) deben recibir suplementación con colecalciferol o ergocalciferol. Desafortunadamente en Chile no existe una fácil disponibilidad de estos compuestos, los que en su mayoría se encuentran asociados a calcio y otras vitaminas. La dosis a usar son 2.000-4.000 UI diarias o 30.000 UI mensual o bimensuales hasta rellenar los depósitos (Tabla 5).

MANEJO DE CALCIO Y FÓSFORO

Las guías de K/DOQI para estadios 2 a 4 establecieron el uso de quelantes de fósforo cuando el nivel de fósforo plasmático fuera mayor a 4.6 mg/dl. Sin embargo, las recomendaciones de KDIGO son mantener calcemia y fosfemia en niveles normales. Sin embargo, la presencia de fósforo sérico en niveles normales no garantiza que esté en curso serias alteraciones minerales, con disminución de calcitriol debido a FGF-23 y aumento de PTH. Más aún, KDIGO establece que no conocemos cuál es el nivel óptimo o adecuado de fosfemia para estos niveles de ERC y que se de-

bería lograr el menor nivel de fosfemia posible. Probablemente se debiera ser más enérgico en el manejo del fósforo dietético, bajando la carga de fósforo reconociendo las cargas de fósforo "ocultas" en los alimentos (44) y eventual uso de quelantes aún en presencia de fósforo plasmático "normal" pero con una fosfatúria >700 mg/d y/o fracción excretada >55%.

Se recomienda reducir ingesta de fósforo a <800 mg/día y medir fosfatúria como objetivo terapéutico (29). Si pese a la restricción dietética la fosfatúria se mantiene por sobre 700 mg/día se puede agregar quelantes de fósforo, evitando aquellos que contengan aluminio. El aporte de quelantes cálcicos o no cálcicos dependerá de las condiciones particulares de cada enfermo, sus niveles de calcio plasmático, y control adecuado de la carga de fósforo sin llegar a cargas excesivas de calcio (>2g/d). Russo et al estudiaron un grupo pequeño de enfermos con ERC no en diálisis y evaluaron la progresión de las calcificaciones coronarias que tenían estos pacientes (45). Ha sido demostrado previamente que los enfermos con ERC estadios tempranos tienen más calcificación de arterias coronarias que los sujetos de su misma edad con función renal normal. Los autores dividieron a los enfermos en 3 grupos: aquellos con sólo restricción dietética de fósforo, otro grupo que se agregó carbonato de calcio y otro que se agregó sevelamer. Todos los grupos tenían fosfemia normal pero en su rango alto (entre 3.9 y 4.6 mg/dl) e ingesta de fósforo alrededor de 690 mg/día con fosfatúria entre 367 y 496 mg/día. El grupo que sólo recibió la restricción dietética fue el que tuvo la mayor progresión de las

TABLA 5. ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

Alternativas de tratamiento							
<p>Estadio 1-2</p> <p>Dieta baja en proteínas (1 g/kg peso/día y fósforo (900 mg/día)</p> <p><i>Ergocalciferol si requiere</i></p> <p>Nivel 25(OH)vitD</p> <table border="1"> <tr> <td>< 15 ng/ml</td> <td>50.000 UI semanal x4 50.000 UI mensual x3 50.000 UI trimestral</td> </tr> <tr> <td>15-25 ng/ml</td> <td>50.000 UI semanal x4 50.000 UI trimestral</td> </tr> <tr> <td>25-50 ng/ml</td> <td>50.000 UI trimestral</td> </tr> </table> <p>*Repetir medición de niveles a los 6 meses de tratamiento</p>	< 15 ng/ml	50.000 UI semanal x4 50.000 UI mensual x3 50.000 UI trimestral	15-25 ng/ml	50.000 UI semanal x4 50.000 UI trimestral	25-50 ng/ml	50.000 UI trimestral	<p>Estadio 4</p> <p>Dieta baja en proteínas (0,8 g/kg peso/día y fósforo (700 mg/día)</p> <p>Ergocalciferol si requiere según nivel 25(OH)vitD (igual que en estadio 1-2)</p> <p>Quelantes → Cálculos (<1,5 g Ca elemental/día)</p> <p>Sevelamer Carb. Lantano*</p> <p>Vitamina D → Calcitriol 0,50 ug trisemanal Alfacalcidol 1,0 ug trisemanal Doxercalciferol</p> <p>VDRAs → Paricalcitol 1 ug oral/d*</p> <p>*aún no disponible en Chile</p>
< 15 ng/ml	50.000 UI semanal x4 50.000 UI mensual x3 50.000 UI trimestral						
15-25 ng/ml	50.000 UI semanal x4 50.000 UI trimestral						
25-50 ng/ml	50.000 UI trimestral						
<p>Estadio 3</p> <p>Dieta baja en proteínas (0,9 g/kg peso/día y fósforo (800 mg/día)</p> <p>Ergocalciferol si requiere según nivel 25(OH)vitD (igual que en estadio 1-2)</p> <p>Vitamina D → Calcitriol 0,25 ug trisemanal Alfacalcidol 0,50 ug trisemanal Doxercalciferol</p>							

calcificaciones coronarias, pero fue también el único donde la fosfatemia no disminuyó, e incluso aumentó comparado al inicio (46).

MANEJO DE PTH

Los niveles óptimos para PTH en estadios 3 y 4 no son conocidos y por lo

tanto no pueden darse guías para un nivel determinado. Es conveniente observar evolución de los niveles séricos y cuando superen el límite normal alto para el ensayo usado y sean progresivos, es conveniente evaluar cuidadosamente al paciente para detectar hiperfosfatemia, hipocalcemia y déficit de vitamina D con el fin de tratar estas alteraciones. Una vez corregido estos factores y si hay persistencia y progresión de los

TABLA 6. NIVELES ÓPTIMOS EN LOS DIFERENTES ESTADÍOS DE ERC

Niveles óptimos en los diferentes estadios de ERC		
Estadio 1	25(OH)vitD \geq 30 ng/ml	Ca = 8.4 - 9.5 mg/dl
	PTHi < 65 pg/ml	P = 2.7 - 4.6 mg/dl
Estadio 2 FG: 60-89 ml/min)	25(OH)vitD \geq 30 ng/ml	Ca = 8.4 - 9.5 mg/dl
	PTHi < 65 pg/ml	P = 2.7 - 4.6 mg/dl
Estadio 3 FG: 30-59 ml/min)	25(OH)vitD \geq 30 ng/ml	Ca = 8.4 - 9.5 mg/dl
	PTHi < 65 pg/ml	P = 2.7 - 4.6 mg/dl
Estadio 4 FG: 15-29 ml/min)	25(OH)vitD \geq 30 ng/ml	Ca = 8.4 - 9.5 mg/dl
	PTHi < 110 pg/ml	P = 2.7 - 4.6 mg/dl

niveles de PTH puede iniciarse tratamiento con activadores del receptor de vitamina D (Tablas 1 y 2). Hay que tener presente que en enfermos con ERC en diálisis la recomendación es mantener niveles de PTH entre 2 a 9 veces el valor límite normal del ensayo (130-585 pg/ml) dado que bajo los niveles sugeridos previamente por KDOQI (150-300 pg/ml) hasta un 40% de los enfermos tenían enfermedad ósea adinámica (44). En las Tablas 5 y 6 se muestran esquemas de manejo para pacientes con ERC en estadios 1 a 4.

CONCLUSIÓN

Las alteraciones del fósforo y calcio sólo se aprecian en el desarrollo tardío de la ERC debido a los fenómenos adaptativos que ocurren en

los estadios tempranos. El objetivo terapéutico debe estar enfocado en prevenir las consecuencias de las alteraciones óseo-minerales y para ello las acciones deben ser tomadas al inicio de la ERC, cuando se hacen presente los mecanismos adaptativos que permiten una "normalización" de calcio y fósforo, a expensas de un ascenso de PTH y disminución de los niveles de vitamina D. Es importante disminuir la carga de fósforo que recibe un paciente con ERC, aunque tenga fosfemia normal, y su monitorización, en ausencia de medición en nuestro medio de 1,25(OH)₂vitaminaD y FGF-23, se puede lograr a través de la medición de fósforo urinario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Poblete H. XXIII 28va Cuenta Anual de Hemodiálisis Crónica en Chile. Agosto, 2008. Sociedad Chilena de Nefrología-Registro de Diálisis.
2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic renal disease in the United States. JAMA 298:2038-2047, 2007.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of chronic kidney disease and associate risk factors-United States, 1994-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Mar 2;56(8):161-5, 2007.
4. Encuesta Nacional de Salud 2003, MINSAL Chile. <http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/ENS/ENS.htm>
5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MI. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 32:S112-S119, 1998.
6. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al. Longitudinal Follow-up and Outcomes

Among a Population With Chronic Kidney Disease in a Large Managed Care Organization. *Arch Intern Med* 164:659-663, 2004.

7. Go As, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Eng J Med* 351: 1296-1305, 2004.
8. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Arterial medial calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1731-1740, 2003.
9. Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia od chronic kidney disease. *Kidney Int* 74: 148-157, 2008.
10. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31: 607-617, 1998.
11. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16: 520-528, 2005.
12. Guerin AP, London GM, Marchais S, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 15:1014-21, 2000.
13. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 50:600-8, 1996.
14. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38:938-42, 2001.
15. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342:1478-83, 2000.
16. Milliner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E et al. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-satge renal disease. *Kidney Int* 38:931-936, 1990.
17. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 71:31-38, 2007.
18. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int* 114:S34-42, 2009.
19. Berndt T, Kumar R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. *Physiology (Bethesda)* 24:17-25, 2009.
20. Razaque MS. FGF23-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis: is Klotho an essential player? *Am J Physiol Renal Physiol* 296(3):F470-F476, 2009.
21. Gutiérrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16(7):2205-2215, 2005.
22. Rodríguez M, Felsenfeld AJ. PTH, FGF-23 and early CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 23:3391-3393. 2008.
23. Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 44:250-256, 2004.
24. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, et al. Fibroblast growth factor (FGF23) predicts progresión of chronic kidney disease: the mild to modérate kidney disease (MMKD) study. *J Am Soc Nephrol* 18:2600-2608, 2007.
25. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int* 114:S34-42, 2009.
26. Oberg BP, McMnamin E, Lucas FL, et al. Increased prevalence of oxidant stressand inflammation in patients with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 65:1009-1016, 2004.
27. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros M, et al. Mineral metabolism and inflammation in chonic kidney disease patients: A cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1646-1654, 2009.
28. Zehnder D, Quinkler M, Eardley KS, et al. Reduction of the vitamina D hormonal system in kidney disease is associated with increased renal inflammation. *Kidney Int* 74:1343-1353, 2008.
29. Oliveira RB, Cancela ALE, Graciolli FG, et al. Early control of PTH and FG3-23 in normophosphatemic CKD patients: A new target in CKD-MBD therapy?. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:286-291, 2010.
30. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: A cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 45:1026-1033, 2005.
31. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 75:88-95, 2009.
32. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 168:397-403, 2008.
33. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, et al. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 19:1613-1619, 2008.
34. Al-aly Z, Qazi RA, González EA, et al. Changes in serum 25-hydroxyvitamin D and plasma intact PTH levels following treatment with ergocalciferol in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 50:59-68, 2007.
35. Coburn JW, Maung HM, Elangovan L, et al. Doxercalciferol safely supresses PTH levels in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis* 43:877-890, 2004.
36. Sprague SM, Coyne D. Control of secondary hyperparathyroidism by vitamin D receptor agonist in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:512-518, 2010.
37. Moe SM, Saifullah A, LaClair RE, et al. A randomized trial of cholecalciferol versus doxercalciferol for lowering parathyroid hormone in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:299-306, 2010.
38. Sprague SM, Coyne D. Control of secondary hyperparathyroidism by vitamin D receptor agonist in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:512-518, 2010.
39. Zisman AL, Hristova M, Ho LT, Sprague SM. Impact of ergocalciferol treatment of vitamina D deficiency on serum parathyroid hormone concentrations in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 27:36-43, 2007.
40. Eknoyan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42: 1-201, 2003.
41. Eckardt K-U, Kasiske BL. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 76 (Suppl 113), 2009.
42. Bover J, Górriz JL, de Francisco ALM, et al. Desconocimiento de las guías K/DOQI sobre la alteración del metabolismo óseo-mineral asociada a la enfermedad renal crónica no en diálisis: resultados de la encuesta en el estudio multicéntrico español OSERCE. *Nefrología* 28:637-643, 2008.
43. Haarhaus M, Fernstrom A, Magnusson M, Magnusson P. Clinical significance of bone alkaline phosphatase isoforms, including the novel B1x isoform, in mild to moderate chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 24:3382-3389, 2009.
44. Uribarri J. Phosphorus homeostasis in normal health and in chronic kidney

disease patients with special emphasis on dietary phosphorus intake. Seminars in Dialysis 20: 295-301, 2007.

45. Russo D, Miranda I, Ruocco C, et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. Kidney Int 72:1255-1261, 2007.

46. Barreto FC, Barreto VD, Moysés RMA, Neves KR, Canziani MEF, Draibe SA,

Jorgetti V, Carvalho AB. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. Kidney Int 73: 771-777, 2008.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

Dialog +

Sistema de Alta Calidad en Diálisis

- KTV en Tiempo Real, con medición de molécula de Urea.
- Modo Stand-by para ahorro de concentrados.
- Sensor PBE evita coagulación sistema extracorporeo.
- Sistema Biologic RR evita episodios de hipotensión durante el tratamiento de diálisis.



B | BRAUN
SHARING EXPERTISE

TERAPIA ANTIHIPERTENSIVA EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

TREATMENT OF HYPERTENSION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

DR. RODRIGO TAGLE V. (1).

(1) DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA. PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE.
rtagle@med.puc.cl

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye una de las causas más frecuentes de hipertensión arterial (HTA) secundaria. Existe una nueva clasificación de la ERC basada en la presencia de un daño estructural con o sin un deterioro de la velocidad de filtración glomerular (VFG). La prevalencia de la HTA varía principalmente según la magnitud de la VFG y la etiología de la enfermedad del parénquima renal. Los mecanismos hipertensógenos primordiales son: la retención de sodio e hipervolemia, y la activación del eje renina angiotensina aldosterona. La HTA es también un factor de progresión de la ERC. La terapia se basa en la restricción de sodio, diuréticos y bloqueadores del eje renina angiotensina. Consideraciones farmacológicas y clínicas son fundamentales para un efectivo uso de esta terapia. Los objetivos son la prevención cardiovascular y renal, a través de la obtención de determinados niveles de presión arterial (PA).

Palabras claves: Hipertensión, Enfermedad renal crónica, Presión arterial.

SUMMARY

Chronic kidney disease (CKD) is one of the most common causes of secondary hypertension (HTN). Currently, there is a new classification of CKD based on the presence of structural damage with or without glomerular filtration rate (GFR) deterioration. The prevalence of HTN in CKD varies mainly depending on the magnitude of the GFR and the etiology of renal parenchymal disease. Main hypertensive

mechanisms are: salt retention with fluid overload, and renin angiotensin aldosterone axis activation. HTN is also a factor for CKD progression. The current therapy is based on sodium restriction, diuretics and renin angiotensin system blockers. Pharmacological and clinical precautions are essential for an effective use of this therapy. Objectives are to prevent cardiovascular and renal events, through obtaining certain blood pressure (BP) levels.

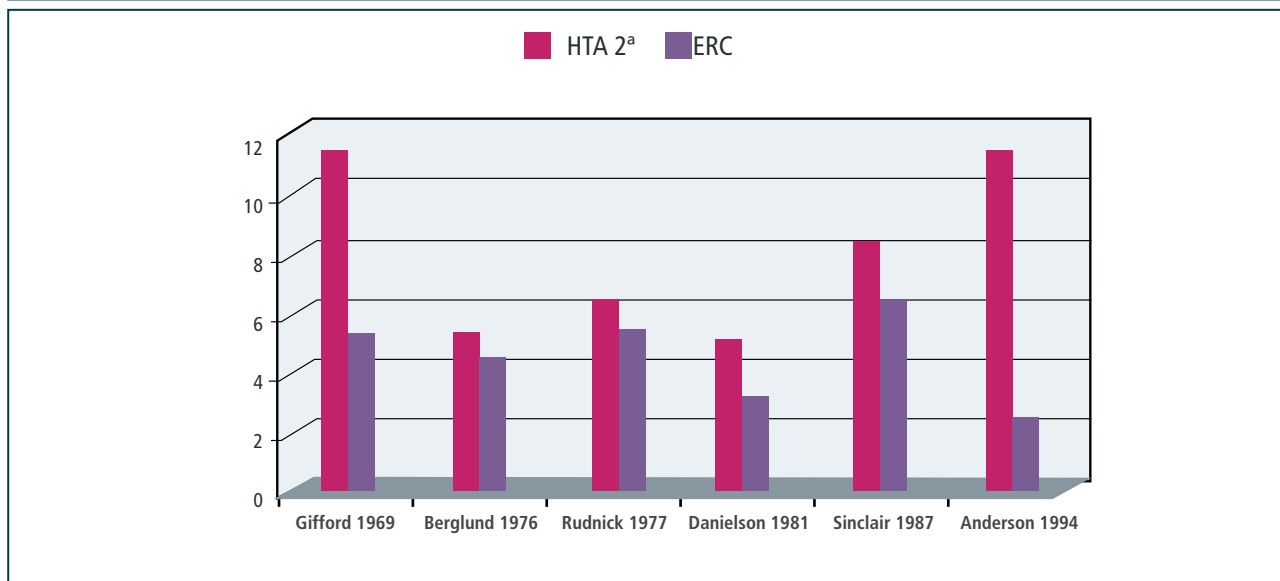
Keywords: Hypertension, End-Stage Kidney Disease, Blood pressure.

INTRODUCCIÓN:

La hipertensión (HTA) de origen renal, causada por una enfermedad renal crónica (ERC), es una de las causas más frecuentes de HTA secundaria (HTA 2ª), junto al hiperaldosteronismo primario y a la hipertensión renovascular. En el concepto de HTA de origen renal, o sea aquellas entidades que afectan el parénquima renal, no se incluye a la hipertensión renovascular. La prevalencia de esta forma de HTA 2ª es entre un 2 a 5%, según la mayoría de los estudios de frecuencia de HTA 2ª (Figura 1) (1).

DIAGNÓSTICO DE ERC

En la actualidad se define ERC como: a) presencia de marcadores de daño renal por tres o más meses evidenciado por un daño funcional y/o estructural del riñón, que se manifiesta por alteraciones patológicas u otros marcadores de daño renal como alteraciones del examen de orina o en el estudio de imágenes; y/o b) disminución de la velocidad de filtra-

FIGURA 1. FRECUENCIA EN PORCENTAJES DE HTA 2ª Y ERC

ción glomerular (VFG) a niveles menores de 60 ml/min./1.73 m² por tres o más meses con o sin otros signos de daño renal (2).

El requerimiento de un período mínimo de 3 meses en la definición de ERC implica que las alteraciones deben ser persistentes, y conlleva que son potencialmente progresivas, y en consecuencia, con riesgo de llevar a insuficiencia renal terminal.

Para el cálculo de la VFG, se han propuesto el uso de fórmulas, para evitar los errores y molestias de la recolección de orina de 24 horas. Las fórmulas más utilizadas son: Cockcroft-Gault, y MDRD-4 (3). La fórmula MDRD-4 se originó de los datos del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), efectuado en pacientes con una VFG disminuida. En cambio la fórmula de Cockcroft-Gault, se originó de sujetos considerados sanos con una VFG normal (Figura 2).

La fórmula que se recomienda que se utilice por su exactitud es la MDRD-4, pero que tiene la dificultad de necesitar un programa matemático para su cálculo. En cambio la fórmula Cockcroft-Gault es más sencilla de utilizar y que da un valor bastante aproximado.

En la actualidad existen múltiples posibilidades de obtener la VFG estimada según la fórmula MDRD-4, ya sea a través de portales Web tales como www.mdrd.com o www.medcalc.com, programas computacionales gratis disponibles para dispositivos electrónicos como www.epocrates.com, o más recientemente, informada por los laboratorios con el resultado de la creatinina plasmática.

Sin embargo, en situaciones especiales como en menores de 18 años, obesos mórbidos, desnutridos graves, vegetarianos estrictos, amputados

o en aquellos con distrofias musculares, tetraplejia o paraplejia, la precisión de las fórmulas de estimación de la VFG disminuye, y en estas situaciones es recomendable la medición del clearance de creatinina de 24 horas (4).

CLASIFICACIÓN DE LA ERC

La US NKF-KDOQI (*United States National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) ha propuesto una clasificación de la ERC, que se ha difundido rápidamente en la comunidad médica inter

FIGURA 2. FÓRMULAS DE PREDICCIÓN DE LA VFG.

Fórmula de Cockcroft-Gault

VFG (ml/min.) = (140-edad) x peso (Kg.) / creatinina plasmática (mg/dL) x 72

* El valor debe multiplicarse por 0.85 en las mujeres.

* El valor obtenido (ml/min.) debe corregirse para 1.73m² de superficie corporal.

Fórmula MDRD-4

VFG (ml/min./1.73m²) = 186 x creatinina plasma^{-1.154} x edad^{0.203}

El valor debe multiplicarse por 0,742 en las mujeres y por 1,21 en los sujetos de raza afroamericana.

nacional (2). Esta clasificación divide la ERC en 5 etapas, de acuerdo a la VFG estimada a través de las formulas de predicción, Cockcroft-Gault o MDRD (Tabla 1). Esta nueva clasificación se fundamenta principalmente en que la VFG es el mejor marcador de la función renal y no el nivel de la creatinina plasmática, y en que el riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular (CV) aumenta en directa relación a la declinación de la VFG (5, 6). En Chile, basado en la Encuesta Nacional de Salud 2003 y en la Cuenta de Hemodiálisis Crónica, la prevalencia en mayores de 17 años de ERC en etapas 3, 4 y 5 corresponde a 5,7%, 0,2% y 0,1%, respectivamente. Los exámenes realizados en la ENS 2003 no permiten determinar la prevalencia de ERC en las etapas 1 y 2. En nuestro país, extrapolando los valores señalados en estudios de prevalencia en población estadounidense, se estima una prevalencia de ERC de un 11% en la población adulta, aproximadamente 1.000.000 de chilenos mayores de 20 años tendría ERC (4).

CAUSAS DE ERC E HTA 2ª

Las ERC que se pueden presentar como HTA 2ª pueden ser glomerulares, túbulo-intersticiales, vasculares (arterias pequeñas intrarrenales) y post-renales (Tabla 2).

La prevalencia de la HTA varía principalmente según la magnitud de la VFG y la etiología de la enfermedad del parénquima renal.

Respecto a la VFG, la prevalencia de la HTA varía inversamente con la VFG, es decir a menor VFG mayor prevalencia. En el estudio MDRD (7) desde un 66% con una VFG de 80 ml/min./1.73 m² hasta un 95% con una VFG de 12 ml/min./1.73 m². En la encuesta nacional de salud de los Estados Unidos, NHANES III, la prevalencia también se relacionó inversamente con la VFG (Figura 3) (8).

En cuanto a la estructura afectada del parénquima renal, la prevalencia de HTA es más alta en las enfermedades glomerulares y de arterias pequeñas intrarrenales que en las enfermedades túbulo-intersticiales, que se estima en un 85% versus un 62,6 % (7). Esta diferencia está presente, incluso cuando la VFG está preservada (8).

Etapas	VFG (ml/min./1.73m²)
1	>90
2	60-89
3	30-59
4	15-29
5	<15

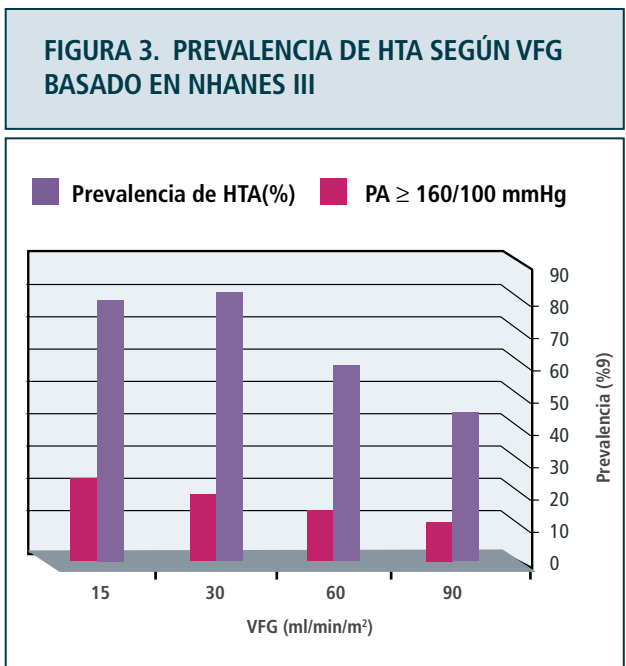
Entre las entidades glomerulares, la nefropatía diabética y la glomerulonefritis focal y segmentaria tienen la más alta prevalencia de HTA, cercana al 80%. En cambio entre las entidades túbulo-intersticiales, la HTA se encuentra con una frecuencia del 50% en los pacientes con enfermedad poliquística del adulto, pudiendo sí ser su forma de manifestación inicial (7).

También, se han identificado como factores predictores independientes de HTA en la ERC: índice de masa corporal elevado, raza negra, edad y género masculino (8).

FISIOPATOLOGÍA DE LA HTA EN LA ERC

En la HTA de origen renal pueden estar involucrados varios mecanismos hipertensógenos, tales como:

- a) Retención de sodio y agua.



Adaptada de referencia 7.

Glomerulares	Glomerulopatías primarias Nefropatía diabética Glomerulopatía lúpica
Túbulo - Intersticiales	Nefritis intersticial Pielonefritis Crónica Enfermedad poliquística del adulto
Vasculares	Vasculitis Esclerodermia Nefropatía isquémica

- b) Aumento de la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona.
- c) Aumento de la actividad del sistema nervioso autónomo simpático.
- d) Disminución de vasodilatadores endógenos derivados del endotelio.

Sin embargo, pueden existir otros mecanismos según el estadio de la ERC, especialmente en la etapa 5, tales como: estrés oxidativo, rigidez y calcificación de los grandes vasos, aumento de la endotelina y hormona paratiroidea, y efectos de drogas como eritropoyetina. Sin lugar a dudas, los primordiales son la retención de sodio y el aumento de la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona.

Una de las características de la HTA de origen renal, es la pérdida del descenso nocturno de la PA, fenómeno llamado *non-dipping*. Este fenómeno está presente en las diversas entidades de ERC aún con VFG normal. Este patrón de PA se acentúa a medida que se reduce la VFG (9).

EFFECTO DEL DESCENSO DE LA PA EN LA PROGRESIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL

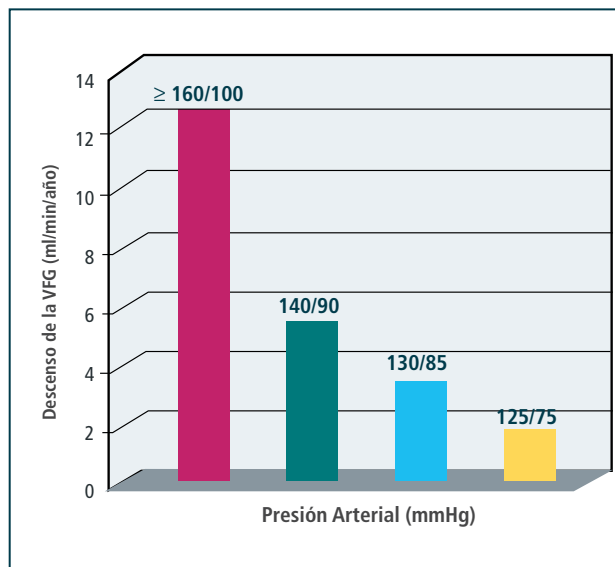
La HTA y proteinuria son los dos factores, independientes, que mejor predicen la progresión de la insuficiencia renal. Diversos estudios han demostrado que el factor de mayor impacto en la progresión de la ERC es el control de la PA. Así, si se mantiene una HTA no tratada en un paciente con ERC la pérdida de función renal es mayor a 10 ml/min./año. En cambio, si el control llega a niveles <130/80 mmHg la pérdida de la función renal es cercana a la observada con el envejecimiento normal (10). En la Figura 4 se observa el efecto del control de la PA en la progresión de la ERC (10).

¿CUÁLES SON LOS VALORES DE PA DESEADOS EN LA ERC?

Basado en guías clínicas, metanálisis y estudios clínicos randomizados, se puede concluir lo siguiente (9, 11-14): (Tabla 3)

- a) El riesgo más bajo de progresión se observa con niveles de PAS de 110 a 119 mmHg, si tiene proteinuria de ≥ 2 gr./día.
- b) El riesgo aumenta si la PAS es > 130 mmHg, si tiene proteinuria ≥ 1 gr./día.
- c) La PA deseada en aquellos con proteinuria ≥ 1 gr./día debe ser $\leq 125/75$ mmHg.

FIGURA 4. EFECTO DEL CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN EL DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL



Adaptada de referencia 9.

- d) La PA deseada en aquellos con proteinuria < 1 gr./día debe ser $\leq 130/80$ mmHg.
- e) La PA en sujetos > 70 años con ERC, debe ser individualizada, y considerar particularmente la PA en posición de pie, ya que no existen suficientes estudios en esta población etaria (15). Posiblemente una PAS objetivo pudiese ser 140 mmHg.
- f) Los valores de PA ideales para el etapa 5 no están aún bien definidos.

TERAPIA NO-FARMACOLÓGICA DE LA HTA EN LA ERC

En pacientes con ERC, en cualquiera de sus etapas, está recomendado con una grado A de evidencia la restricción de sodio en la dieta. Existen evidencias clínicas y experimentales sobre el rol primordial del sodio en la HTA de la ERC (16). La recomendación de la NKF es la reducción

TABLA 3. CONTROL DESEADO DE LA PA EN ERC

Etapas	VFG (ml/min./1.73m ²)	Proteinuria <1 gr./día	Proteinuria ≥ 1 gr./día
1	>90	PA $\leq 140/90$	PA $\leq 125/75$
2	60-89	PA $\leq 140/90$	PA $\leq 125/75$
3	30-59	PA $\leq 130/80$	PA $\leq 125/75$
4	15-29	PA $\leq 130/80$	PA $\leq 125/75$
5	<15	PA $\leq 140/90$	PA = 130/80

de la ingesta de sodio a menos de 100 mEq/día, que corresponden a 2,4 grs. /día.

El sodio está presente fundamentalmente en la sal común y en alimentos ricos en sal o determinados conservantes, así por ejemplo:

- alimentos enlatados (vegetales, carnes, comidas con pasta).
- alimentos procesados (cecinas, embutidos).
- queso amarillo.
- cubitos concentrados.
- sopas (enlatadas y deshidratadas)
- bocadillos (palomitas de maíz, aceitunas, copos de queso, frutos secos salados, etc.)
- salsas y aderezos para ensaladas como la salsa de soya.

La restricción del sodio en la dieta es fundamental para evitar una "ganancia de sodio", ya que los pacientes con ERC presentan una disminución de la agudeza para detectar alimentos salados, lo que los puede llevar a agregar aún más sal a sus alimentos (17).

El reemplazo de sal sódica por sal potásica o sales mixtas de sodio y potasio está contraindicado en pacientes con VFG < 60 ml/min. /1.73 m², debido al alto riesgo de hiperkalemia. En estos pacientes, no está recomendada la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), que es una dieta rica en frutas, vegetales, alimentos lácteos bajos en grasas, fibra dietética, potasio (110 a 115 mEq/día), calcio y magnesio, pobres en grasas totales, grasas saturadas y colesterol, y moderadamente alta en proteínas (1,4 gr./Kg./día) y en fósforo (1700 mgr./día) (18). Esta dieta, aunque de mayor efectividad que otras dietas en el descenso de la PA en sujetos con HTA esencial, tiene para pacientes con ERC, particularmente para aquellos con VFG < 60 ml/min./1.73 m², los inconvenientes de un alto contenido de proteínas, potasio y fósforo, ya que lo recomendado en ERC es: 0,75 gr./Kg./día, 50 mEq/día y 700 mgr. /día, respectivamente (18-20).

Dietas de alta popularidad como la dieta Atkins para bajar de peso, tampoco están recomendadas por el alto contenido en proteínas.

La ingesta excesiva de alcohol (OH), más de 2 tragos al día, está asociada a una mayor prevalencia de HTA (21). La reducción del consumo de alcohol se asocia a una reducción de la PA de tipo dosis dependiente, similar entre no-hipertensos e hipertensos. Sin embargo, no existen estudios en pacientes con ERC, pero se considera extrapolable esta medida para estos pacientes. Se recomienda para las mujeres no excederse de un trago al día, y para los hombres no más de 2 tragos al día (22). Un trago equivale a: 340 ml de cerveza, 140 ml de vino o 40 ml de whisky.

Finalmente, existen varios estudios sobre el beneficio de la reducción ponderal en pacientes con ERC y sobrepeso sobre la progresión de la enfermedad y sobre el control de la PA.

TERAPIA FARMACOLÓGICA DE LA HTA EN LA ERC

En primer lugar, en el tratamiento farmacológico de la HTA en la ERC, es fundamental siempre un adecuado control de la volemia, que pudiese

conseguirse con la restricción de sodio (aproximadamente 80 mEq en 24 horas) en la dieta asociada o no a diuréticos. Sin embargo, en casi todos estos pacientes no se logra la restricción dietética necesaria y requieren diuréticos para el control de la volemia, mecanismo hipertensógeno predominante en la ERC.

Los diuréticos son un apoyo en los pacientes con ERC ya que: a) disminuyen la retención de sodio y agua, b) presentan un efecto aditivo en la reducción de la PA al combinarse con cualquier otro antihipertensivo, c) permiten el uso concomitante de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) al disminuir las posibilidades de hiperkalemia, y d) pueden ser beneficiosos para el manejo de la hiperkalemia de la ERC avanzada (23).

La elección del diurético en la ERC depende de la VFG, que determina la duración del efecto y la potencia natriurética de la droga.

Tanto los diuréticos de asa (Ej.: furosemida) como los tiazídicos (Ej.: hidroclorotiazida), actúan a nivel del lumen de la célula tubular y llegan al sitio de acción por secreción tubular (túbulo proximal) a través de los transportadores de aniones orgánicos, ya que son ácidos (aniones) orgánicos. El mecanismo de secreción tubular es compartido por otros aniones orgánicos y urato, que tienden a acumularse en la ERC avanzada, participando éstos en la pérdida del efecto natriurético. La filtración glomerular de los diuréticos es mínima por su altísima unión a las proteínas plasmáticas. Eso sí, en general, la magnitud de la secreción tubular se correlaciona a la VFG. El sitio de acción de los diuréticos de asa está en el asa ascendente de Henle, que regula el 30% del sodio filtrado; y de los diuréticos tiazídicos está en el túbulo distal, que regula sólo el 3 a 5% del sodio filtrado. Así entonces, se comprende la diferente potencia natriurética entre los diuréticos de asa y tiazídicos (Figura 5) (24).

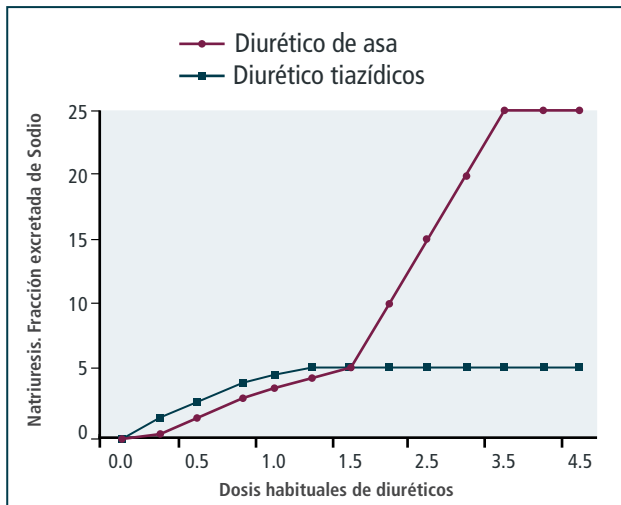
La furosemida (FS) por su metabolización y excreción renal, la duración de su efecto (normalmente de 6 horas) se prolonga a medida que disminuye la VFG en la ERC, lo que permite utilizarla más alejadamente. La hidroclorotiazida (HCTZ), que también es metabolizada a nivel renal, su efecto se prolonga desde 12 a 24 horas al decaer la VFG (23).

Basado en lo expuesto, si la VFG es < a 30 ml/min. y/o el paciente tiene edema, los diuréticos tiazídicos son poco efectivos como fármaco aislado, y en consecuencia, en estas condiciones debiesen utilizarse los diuréticos de asa como furosemida en dosis efectivas y repetirse cada doce horas (13, 24).

Una particularidad es la biodisponibilidad de ambas drogas, para HCTZ un 70%, pero para FS varía entre un 10 a 90%. Esto último sugiere que en presencia de un escaso efecto natriurético, puede ser necesario aumentar la dosis de FS antes catalogar la situación como resistente a FS (13, 23).

En relación al uso clínico de los diuréticos ciertas consideraciones deben tenerse en cuenta:

FIGURA 5. RELACIÓN DOSIS&RESPUESTA NATRIURÉTICA DE DIURÉTICOS ASA Y DIURÉTICOS TIAZÍDICOS.



Adaptada de referencia 23.

- a) En pacientes con ERC y edema, la dosis de FS debe regularse según el descenso de peso diario, cuyo objetivo debe ser no mayor de 0.5 kilo por día, llegando finalmente al "peso seco", pero siempre controlando la PA en posición de pie.
- b) El descenso máximo de la PA se produce después de 6 a 8 semanas de terapia diurética, debido a una disminución de la resistencia vascular periférica. Así mismo, su efecto también demora semanas en desaparecer. Finalmente, no debemos olvidar que estas drogas pueden desencadenar crisis de gota, y como sulfonamidas pueden ocasionar reacciones alérgicas y fotosensibilidad (24).

Los diuréticos retenedores de potasio como amiloride o triamterene no debiesen ser utilizados en la ERC, si la VFG es < a 30 ml/min./1.73 m² o en aquellos que reciben bloqueadores del SRAA.

En segundo lugar, en aquellos con proteinuria ≥ 1 gr./día los bloqueadores tradicionales del sistema renina-angiotensina (SRA), ya sea inhibidores de la enzima convertidora (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI), han demostrado en múltiples estudios, tanto en nefropatías proteinúricas diabéticas y no-diabéticas, un beneficio en retardar la progresión de la ERC más allá del efecto producido por el descenso de la PA. Estos fármacos retardan la progresión a través de: mantener cifras tensionales adecuadas, disminuir la presión del capilar glomerular, desacelerar el proceso de fibrosis renal y disminuir la permeabilidad del capilar glomerular a las proteínas, disminuyendo así el daño túbulo-intersticial.

Su efecto protector renal se traduce clínicamente por una reducción de la proteinuria. El descenso de la PA no siempre se asocia a un descenso de la proteinuria en los estudios con IECA o ARAII, cerca de un 40% de los pacientes pueden mostrar una disociación entre los dos (15).

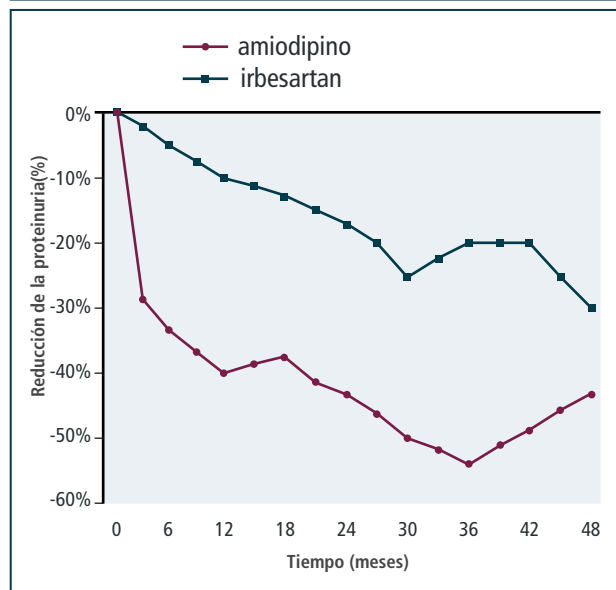
En estas circunstancias de ERC con proteinuria ≥ 1 gr./día, el objetivo terapéutico de los bloqueadores del SRA es lograr proteinuria ≤ 500 mgr./día. En condiciones de proteinuria en rango nefrótico, especialmente en rango masivo (proteinuria > 10 gr./día), puede también considerarse como objetivo terapéutico, una reducción de la proteinuria en un 50%, ya que este porcentaje de reducción se asocia a un mejor pronóstico de la VFG en el largo plazo (25).

No se demostró aún mayor beneficio con valores inferiores a 500 mgr./día de proteinuria (15).

Los estudios de mayor impacto con IECA, que demostraron un efecto aditivo respecto a la PA, fueron el estudio AIPRI (*ACE Inhibition in Progressive Renal Insuficiency*) en que se utilizó benazapril versus placebo en 583 sujetos no diabéticos (26), el estudio Captopril Collaborative Study Group en que se comparó captopril versus placebo en 409 diabéticos con nefropatía clínica (27), y el estudio italiano GISEN, comparando ramipril versus placebo en 352 individuos no diabéticos (28).

Los estudios más trascendentes con ARAII fueron los estudios: IRMA2 (*Irbesartan in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study*), IDNT (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*), y RENAAL (*Reduction of Endpoints in NIDDM with the AII Antagonist Losartan*). En el estudio IRMA2 se comparó irbesartan versus placebo en diabéticos hipertensos con microalbuminuria (MA), demostrándose una reducción de la MA y una menor tasa de progresión a nefropatía clínica, o sea albuminuria > 300 mgr./24hrs (29). En los estudios IDNT (Figura 6) y RENAAL se demostró que tanto irbesartan como losartan fueron superiores a amlodipino y

FIGURA 6. REDUCCIÓN DE LA PROTEINURIA EN EL ESTUDIO IDNT.



Adaptada de referencia 28.

placebo en reducir la proteinuria y en retardar la progresión a ERC etapa V, respectivamente (30,31).

En tercer lugar, las dos familias de bloqueadores de canales de calcio (BCC) tienen efectos diferentes sobre la proteinuria, independiente de su efecto sobre la PA. Así los BCC de tipo no-dihidropiridínicos (BCC-noDHP) como diltiazem y verapamilo, reducen la proteinuria en diversos modelos experimentales, aunque su efecto en humanos es sólo marginal. En cam-

bio, los BCC de tipo dihidropiridínicos (BCC-DHP), ampliamente reconocidos por su potencia hipotensora, son inferiores en retardar la progresión de la ERC, como fue demostrado en el estudio IDNT, ya que pueden incrementar la proteinuria por su mayor efecto en la arteriola aferente que en la arteriola eferente. Pero, eso sí los BCC-DHP se pueden utilizar en la ERC proteinúrica y no son deletéreos, si los pacientes ya están recibiendo un ARAII como se observó en el estudio RENAAL (Figura 7) (32).

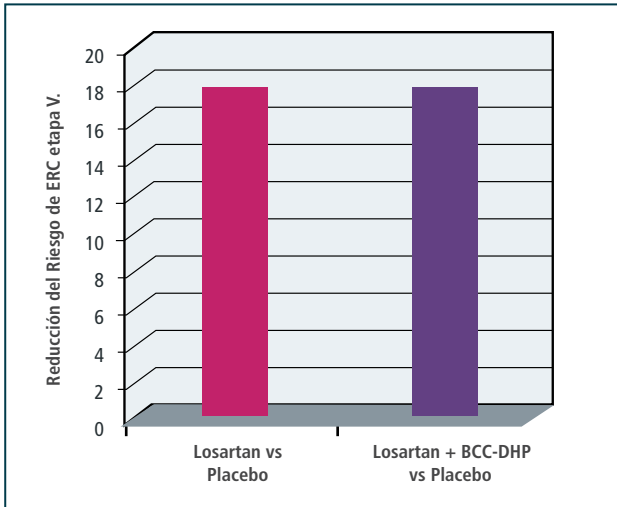
En cuarto lugar, no debe omitirse que para el control de la HTA en los estudios clínicos randomizados de ERC, cualquiera sea su etiología, se requieren en promedio tres medicamentos antihipertensivos diferentes por día, para llegar a las PA objetivos (Figura 8). Eso sí, el incremento de medicamentos debe ser de manera escalonada (10).

En quinto lugar, referente a los bloqueadores del receptor de aldosterona como espironolactona (SPL), constituyen una opción en determinadas circunstancias, siempre y cuando el nivel de potasio sea ≤ 4.5 mEq/Lt, y con controles estrictos del potasio plasmático.

Diversas observaciones clínicas han demostrado que la SPL tiene un significativo efecto antihipertensivo en las siguientes circunstancias: HTA resistentes, HTA asociada a obesidad y apnea del sueño, e hiperaldosteronismo primario (33). También debe señalarse, que la SPL puede potenciar el efecto de diuréticos tiazídicos o de asa en sujetos con edema.

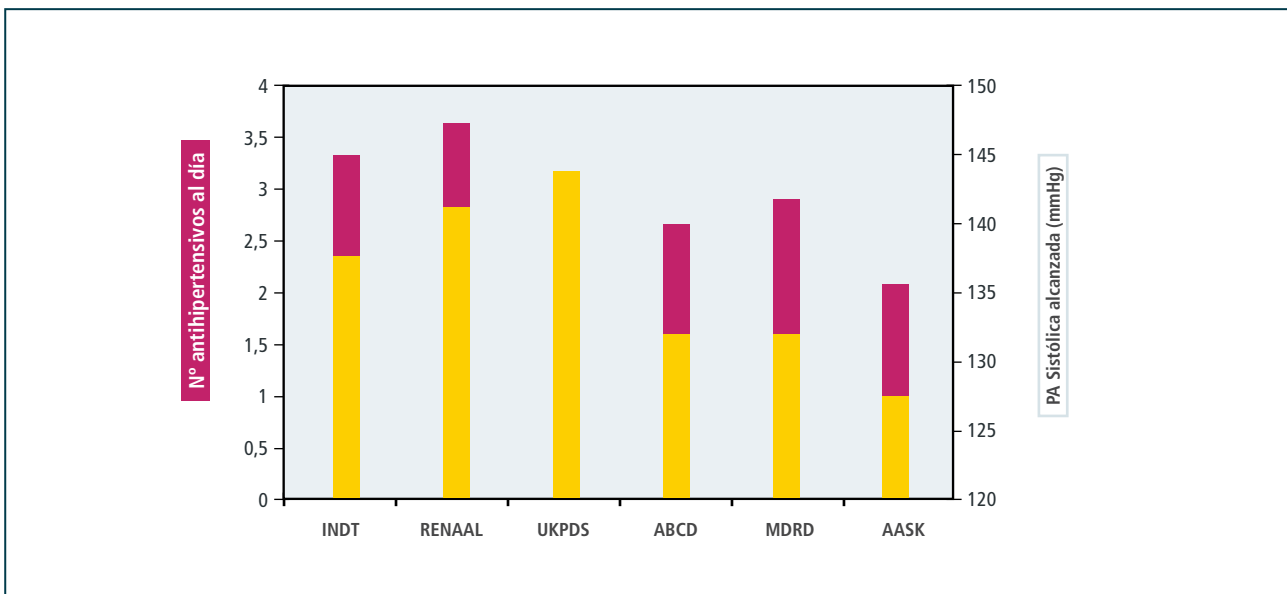
Por otro lado, la asociación a bloqueadores del SRA en dosis bajas de SPL (12,5 a 25 mg/día) potencia el efecto antiproteinúrico de los

FIGURA 7. EFECTO DE LOS BCC-DHP EN EL ESTUDIO RENAL



Adaptada de referencia 30.

FIGURA 8. NÚMERO DE ANTIHIPERTENSIVOS EN ESTUDIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS EN ERC.



Adaptada de referencia 9.

anteriores. Esta asociación se basa en que se produce un escape de aldosterona. El escape a aldosterona consiste en un aumento de los niveles de aldosterona plasmática en el largo plazo en pacientes que reciben IECA o ARA II, a pesar de la caída inicial en la aldosteronemia. El escape de aldosterona es fisiopatológicamente importante, ya que diversos estudios clínicos y experimentales indican que la activación de su receptor por aldosterona tiene efectos deletéreos, aumentando la inflamación, la fibrosis y la proteinuria incluso en forma independiente del control de la PA. Así, la SPL en dosis bajas pudiese utilizarse en estas circunstancias, si el nivel de potasio es ≤ 4.5 mEq/Lt, para potenciar el efecto antihipertensivo, antiproteinúrico o natriurético, pero con controles seriados del potasio plasmático (15).

Respecto al riesgo de hiperkalemia, éste es especialmente alto en pacientes con VFG < 30 ml/min./1.73 m² que reciben terapia concomitante con bloqueadores del SRA u otra terapia que pueda elevar el potasio plasmático. En estudios clínicos randomizados con SPL, una ERC en etapas 4 y 5 se considera un criterio de exclusión. En la actualidad parece prudente no utilizar SPL por el riesgo de hiperkalemia, en pacientes con VFG ≤ 45 ml/min. /1.73 m² con un potasio plasmático ≥ 4.5 mEq/Lt (34, 35).

En sexto lugar, los inhibidores directos de renina (IDR) como aliskiren, son una nueva herramienta para inhibir el SRA, bloqueando este sistema desde su origen. Aunque no puede desconocerse sus interesantes propiedades farmacológicas como su larga vida media (≈ 40 horas) e intenso bloqueo de la actividad de la renina plasmática, sólo tenemos hasta el año 2009 en cuanto a estudios clínicos randomizados, estudios de corto plazo (36).

En el estudio clínico randomizado AVOID (Safety and Efficacy of Aliskiren When Added to Standardized Losartan and Optimal Antihypertensive Therapy in Patients With Hypertension, Type 2 Diabetes and Proteinuria), aliskiren versus placebo, realizado en 599 pacientes con DM tipo 2 y nefropatía (índice albuminuria/creatininuria ≥ 300 mg/g) tratados con losartan 100 mg/día, la adición de aliskiren en dosis inicialmente de 150 mg/día y luego de 3 meses de 300 mg/día, mostró a los 6 meses un mayor efecto protector a nivel renal, medido como un descenso del 20% del índice albuminuria/creatininuria (37). Este efecto fue independiente del nivel de PA alcanzado. No hubo diferencias en la tasa de efectos adversos entre aliskiren y placebo. Eso sí, en este estudio no se incluyó pacientes con potasio plasmático ≥ 5.1 mEq/Lt.

Aunque aún no existen recomendaciones internacionales de consenso sobre uso clínico, podemos mencionar que pudiesen recomendarse en ERC para aquellos sujetos con proteinuria persistente, mayor de 1 gr. /día, y potasio ≤ 5.0 mEq/Lt, que: a) no toleran IECA, ARA II o espironolactona, b) no cumplen diariamente la terapia bloqueadora del SRAA, o c) refractarios a la terapia bloqueadora del SRAA.

En séptimo lugar, el bloqueo dual del SRA, o sea la asociación de IECA y ARA II, pudiese ser utilizado en ERC con proteinuria que no alcanza

los niveles adecuados con un inhibidor del SRA y cuyos niveles de potasio son no superiores a 5.5 mEq/Lt. Particular precaución debe tenerse en pacientes con VFG < 30 ml/min.

No está recomendado el bloqueo dual del SRA de manera no escalonada, es decir comenzar el tratamiento antihipertensivo con dos drogas del SRA al mismo tiempo, luego de los resultados del estudio ONTARGET (The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) (38) y luego de la falta de veracidad del estudio COOPERATE (Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease) (39).

En el estudio Ontarget los pacientes que comenzaron con la terapia de bloqueo dual, telmisartan 80 mg/día más ramipril 10 mg/día, presentaron una significativa mayor tasa de eventos renales, definidos como: necesidad de diálisis, aumento de la creatinina al doble de la basal y/o muerte, comparados con aquellos que comenzaron con ramipril 10 mgr./día o telmisartan 80 mg/día ($HR = 1.09$, $95\% CI = 1.01-1.18$, $p = 0.037$), independiente del nivel basal de proteinuria (38). Más aún, los pacientes asignados a este tipo de terapia dual tuvieron significativamente más efectos adversos, especialmente episodios de hipotensión.

En consecuencia, la terapia de bloqueo dual del SRA pudiese ser recomendada, siempre y cuando sea utilizada escalonadamente, si el paciente continúa hipertenso y con proteinuria, eso sí evitando las hipotensiones. Debemos mencionar que no existen estudios de largo plazo que avalen el uso de terapia de bloqueo dual sobre terapia única con IECA o ARA II (36).

En octavo lugar, los bloqueadores del sistema simpático pueden utilizarse en el control de la PA en la ERC, dependiendo del tipo de bloqueador y de determinadas condiciones clínicas.

Los beta bloqueadores (BB), drogas de 2^a línea, han demostrado mejorar la sobrevida de pacientes con ERC en estudios observacionales, particularmente en etapas avanzadas.

En presencia de ciertas condiciones clínicas asociadas tales como cardiopatía coronaria y/o insuficiencia cardíaca están plenamente indicados (40).

En el estudio African American Study of Kidney Disease and Hipertensión (AASK) de nefrosclerosis hipertensiva en afroamericanos, metoprolol, un beta bloqueador de acción larga, demostró reducir la progresión de la ERC, pero en menor grado que los bloqueadores del SRA (41).

Eso sí en pacientes con ERC debe tenerse en cuenta la posibilidad de prolongación de su vida media, por ejemplo con atenolol en etapas 4 y 5 (34).

Los alfa bloqueadores como doxazosina pudiesen utilizarse como drogas de 3ª línea, particularmente en aquellos con uropatía obstructiva baja. Pero debe recordarse, que estas drogas tienden a producir retención de sodio por su bloqueo alfa adrenérgico a nivel renal, y por lo tanto, tienen el riesgo de ocasionar insuficiencia cardíaca. En consecuencia, no debiesen utilizarse no asociados a diuréticos (42).

Un alfa y beta bloqueador como carvedilol, puede ser considerado una droga coadyuvante en presencia de insuficiencia cardíaca o como droga de 2ª línea por sus propiedades antihipertensivas: bloqueo beta y alfa adrenérgico, y vasodilatador periférico.

Los bloqueadores centrales como metildopa, clonidina o moxonidina pudiesen utilizarse como drogas de 4ª línea, ya que la activación simpática central constituye uno de los mecanismos hipertensógenos en la ERC, pero tienden a producir retención de sodio y sequedad bucal, lo que puede disminuir su efecto antihipertensivo.

En noveno lugar, en aquellos casos de resistencia a los diuréticos y/o de edema refractario, la asociación de diuréticos de asa y tiazídicos ha demostrado utilidad clínica, particularmente la combinación de furosemida y metolazona (43). En relación al uso de combinaciones de diuréticos debe tenerse en cuenta que la dosis deben regularse según el descenso de peso diario, cuyo objetivo debe ser no mayor de 0.5 kilo por día, ya que este tipo de terapia puede ocasionar un estado pre-renal.

Finalmente, en décimo lugar, un vasodilatador directo como minoxidil puede ser una opción en pacientes del sexo masculino refractarios a otras terapias, siempre y cuando sea asociado a diuréticos y beta bloqueadores. La hipertricosis ocasionada por esta droga dificulta su uso en mujeres.

PRECAUCIONES EN EL USO CLÍNICO DE IECA Y ARAII

Normalmente se produce un alza de 10 a 20% de la creatinina dentro de los primeros 7 días de IECA y/o ARAII, pero suele estabilizarse en 4 a 8 semanas e incluso luego de semanas comienza a descender al valor basal (44). Si se produce un deterioro \geq de 35% de la creatinina, es necesario descartar especialmente una enfermedad renovascular bilateral, hipovolemia o ingesta de AINEs. El incremento $>$ al 35% de la creatinina basal ocurre entre un 5 a 20% de los pacientes. Las condiciones de mayor riesgo de un deterioro \geq de 35% de la función renal por IECA y/o ARAII se relacionan a estados de hipovolemia y/o hipoperfusión renal como: insuficiencia cardíaca, PAM $<$ 65 mmHg y ERC etapas III o más (45). Es muy importante recalcar que "aquellos que más se benefician con estos fármacos, son aquellos que les aumenta inicialmente la creatinina", en consecuencia, un incremento de la creatinina no debe necesariamente ocasionar la suspensión (44). Siempre debe chequearse los niveles de creatinina y potasio a los 5 días de comenzar la terapia con IECA o ARAII (13). Frente a descompensaciones agudas con compromiso de la volemia se recomienda su suspensión temporal.

El principal efecto adverso riesgoso es la hiperkalemia (nivel de potasio

plasmático $>$ 5,5 mEq/Lt) que se puede observar preferentemente en el paciente diabético y en aquellos con ERC etapas IV y V. Se ha observado que el nivel de potasio plasmático durante la terapia con IECA se correlaciona inversamente con la VFG (45). Se recomienda su medición previo y 5 a 7 días después del inicio de estos fármacos. En aquellos casos en que se desarrolla una hiperkalemia, se sugiere reducir en un 50% la dosis del IECA o ARAII, y controlar en 5 a 7 días (13). Entre las medidas preventivas eficaces se encuentran: evitar las sales de cloruro de potasio si la VFG es $<$ 60 ml/min./m², evitar el consumo de alimentos ricos en potasio tales como melón, kiwis y plátanos, y no asociar a diuréticos retenedores de potasio ni a antiinflamatorios no esteroideos o inhibidores de la COX2 (13, 46). A menudo no valorados como medidas preventivas de la hiperkalemia son la corrección de la constipación y de la acidosis.

Aunque no muy considerados, la tos seca y el angioedema son dos de los efectos adversos más molestos para los pacientes. La frecuencia de la tos seca, según un reciente metanálisis de 29 estudios en que se reportaba como un efecto adverso, es de un 9,9% para IECA y un 3,2% para los ARA II (47). En cambio, el angioedema que es muy raro, y es casi propio de los IECA. En el estudio ALLHAT su frecuencia en aquellos Caucásicos asignados a IECA fue de un 0,3%. Desde un punto de vista clínico, es recomendable traspasarse de un IECA a un ARAII si presenta tos seca, no así si ha presentado un episodio de angioedema, ya que éstos pueden ocasionar riesgo vital (13).

ESTRATEGIA PARA EL CONTROL DE LA HTA EN LA ERC

Es sabido que el control de la PA en la ERC es difícil de lograr y que requiere habitualmente múltiples fármacos, y basado en los estudios clínicos randomizados se puede concluir que en ERC no proteinúrica se necesitarán en general 3 fármacos, pero en ERC proteinúrica 4 fármacos.

La elección de los fármacos de 1ª línea, que corresponden a diuréticos y IECA o ARAII, la droga inicial dependerá de la presencia de proteinuria, que favorece el uso de IECA o ARAII. En los IECA o ARAII se debe ir titulando la dosis hasta llegar a las máximas dosis recomendadas, siempre vigilando los cambios en el potasio y creatinina.

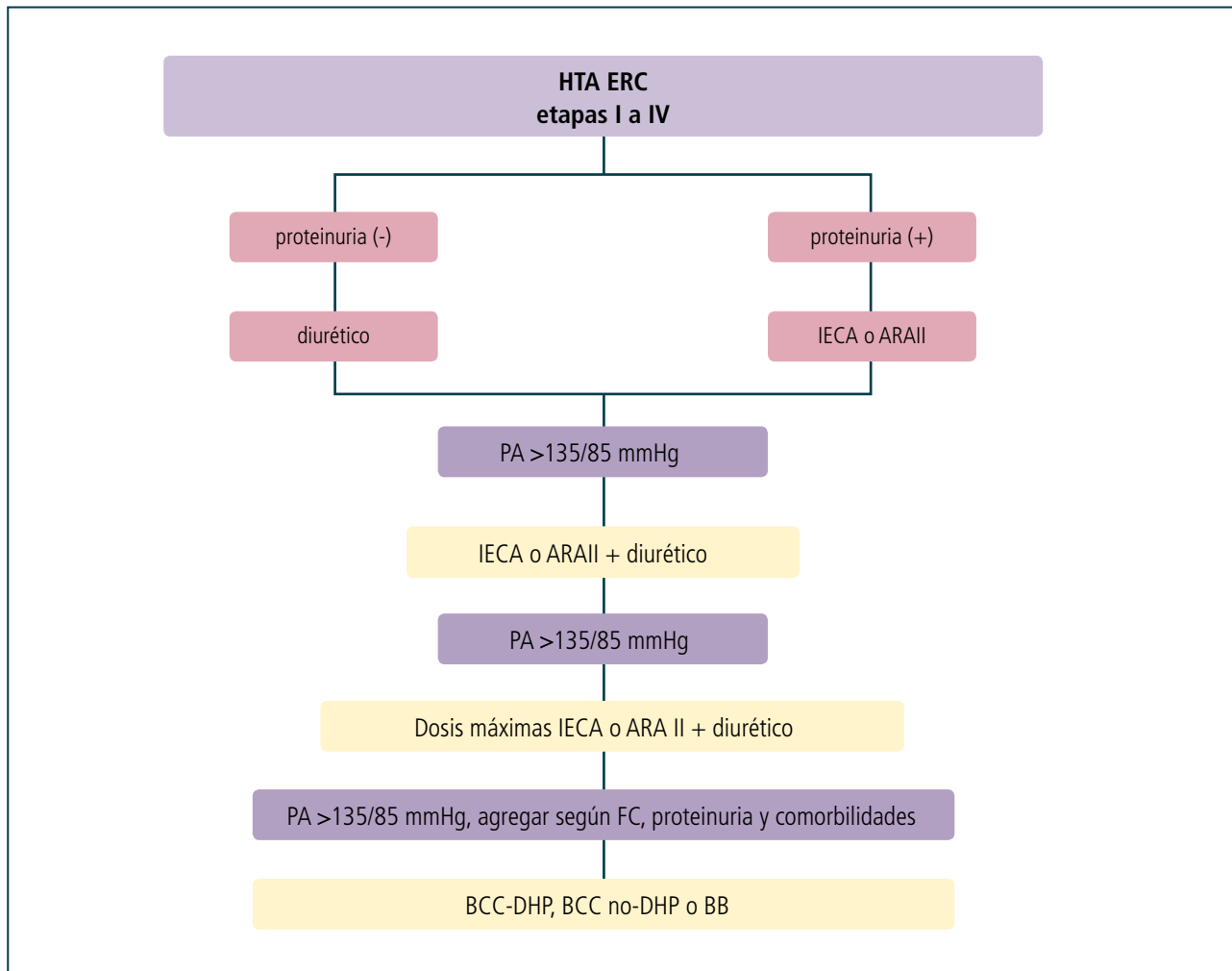
En cambio, la elección de las drogas de 2ª línea, que corresponden a BCC-DHP, BCC no DHP, y beta bloqueadores (BB), dependerá de la frecuencia cardíaca y comorbilidades. Los BCC no DHP tienen un efecto marginal en la reducción de la proteinuria.

Así entonces, en la figura 9 se muestra una estrategia de control de la PA en ERC para etapas I a IV.

MENSAJES FINALES DE LA TERAPIA ANTIHIPERTENSIVA EN ERC

El tratamiento de la HTA en el paciente con ERC, similar a cualquier otra forma de HTA, tiene siempre como objetivos disminuir la PA y reducir la morbilidad y mortalidad CV. Pero en esta forma de HTA, son también objetivos trascendentales el reducir la proteinuria y retardar la progresión

FIGURA 9. ESTRATEGIA ANTIHIPERTENSIVA EN LA ERC.



de la ERC. Para lograr estos objetivos se requerirá siempre una significativa reducción en la ingesta de sodio y un número no menor de drogas antihipertensivas, habitualmente tres o más medicamentos. El uso eficaz

y seguro de las drogas antihipertensivas en la ERC, requiere no sólo un control seriado de la PA, si no también un control periódico de la función renal y en especial de los niveles de potasio plasmático.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004;27:193-202.
2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
3. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
4. Flores JC, Alvo M, Borja H, et al. [Clinical guidelines on identification, management and complications of chronic kidney disease]. *Rev Med Chil* 2009;137:137-77.
5. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
6. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63.
7. Buckalew VM, Jr., Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the

- modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 1996;28:811-21.
8. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2001;161:1207-16.
 9. Gorostidi M, Marin R. [Antihypertensive therapy in early stages of chronic kidney disease. Second and third stages of chronic kidney disease]. *Nefrologia* 2004;24 Suppl:91-100, 87-235.
 10. Bakris GL. Maximizing Cardiorenal Benefit in the Management of Hypertension: Achieve Blood Pressure Goals. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 1999;1:141-7.
 11. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646-61.
 12. Taal MW, Brenner BM. Achieving maximal renal protection in nondiabetic chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1365-71.
 13. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:S1-290.
 14. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754-62.
 15. Hirsch S. An update on proteinuric chronic kidney disease: the dual-goal approach. *Cleve Clin J Med* 2008;75:705-13.
 16. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:913-23.
 17. Fernstrom A, Hylander B, Rossner S. Taste acuity in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1996;45:169-74.
 18. Conlin PR, Chow D, Miller ER, 3rd, et al. The effect of dietary patterns on blood pressure control in hypertensive patients: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial. *Am J Hypertens* 2000;13:949-55.
 19. Levey AS, Greene T, Beck GJ, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2426-39.
 20. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000;35:S1-140.
 21. Alcohol and hypertension--implications for management. A consensus statement by the World Hypertension League. *J Hum Hypertens* 1991;5:227-32.
 22. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006;47:296-308.
 23. Wilcox CS. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:798-805.
 24. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998;339:387-95.
 25. Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J, Cattran DC. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1417-22.
 26. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:939-45.
 27. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
 28. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997;349:1857-63.
 29. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
 30. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
 31. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
 32. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003;163:1555-65.
 33. Calhoun DA. Use of aldosterone antagonists in resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;48:387-96.
 34. Khosla N, Kalaitzidis R, Bakris GL. Predictors of hyperkalemia risk following hypertension control with aldosterone blockade. *Am J Nephrol* 2009;30:418-24.
 35. Weinberg JM, Appel LJ, Bakris G, et al. Risk of hyperkalemia in nondiabetic patients with chronic kidney disease receiving antihypertensive therapy. *Arch Intern Med* 2009;169:1587-94.
 36. Schreiber MJ, Jr. Preventing renal disease progression: can complete renin-angiotensin-aldosterone blockade work? *Cleve Clin J Med* 2008;75:699-700, 3-4.
 37. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-46.
 38. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53.
 39. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-24.
 40. Hart PD, Bakris GL. Should beta-blockers be used to control hypertension in people with chronic kidney disease? *Semin Nephrol* 2007;27:555-64.
 41. Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421-31.
 42. Vidt DG. Alpha-blockers and congestive heart failure: early termination of an arm of the ALLHAT trial. *Cleve Clin J Med* 2000;67:429-33.
 43. Brater DC. Resistance to loop diuretics. Why it happens and what to do about it. *Drugs* 1985;30:427-43.

44. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1985-91.

45. Nurko S. At what level of hyperkalemia or creatinine elevation should ACE inhibitor therapy be stopped or not started? *Cleve Clin J Med* 2001;68:754, 7-8, 60.

46. Segura J. [Blocking the renin-angiotensin system in chronic kidney disease]. *Nefrología* 2004;24 Suppl:101-12, 87-235.

47. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008;148:16-29.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

SÍNDROME METABÓLICO Y ENFERMEDAD RENAL

METABOLIC SYNDROME AND KIDNEY DISEASE

DR. ALFREDO MOLINA P. (1)

1. CENTRO DE NUTRICIÓN Y CIRUGÍA DE LA OBESIDAD. DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA. CLÍNICA LAS CONDES.
amolina@clc.cl

RESUMEN

Estudios epidemiológicos han señalado que el Síndrome Metabólico (SM) es un factor de riesgo independiente, que incidiría en el desarrollo de daño renal crónico, existiendo además una relación gradual entre el número de componentes del SM y la prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC). El SM corresponde a una agrupación de factores de riesgo: Obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo, elevación de la presión arterial, elevación de la glicemia en ayunas, que se asocian a un aumento del riesgo de desarrollo de diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares. Debido a limitaciones metodológicas de los estudios actuales, no ha sido posible demostrar si el SM es causa o efecto de ERC. Se describen los mecanismos fisiopatológicos del SM y de su asociación a ERC. La American Heart Association recomienda un manejo agresivo y enfocado en los múltiples factores de riesgo del SM; sin embargo, aún no existen estudios que hayan evaluado si este tipo de intervenciones en pacientes con SM puede reducir la incidencia o la progresión de ERC. Se requieren estudios prospectivos e intervencionales que permitan medir de manera exacta el impacto del tratamiento del SM y la obesidad en el riesgo de ERC.

Palabras claves: Síndrome Metabólico, obesidad, riñón.

SUMMARY

Epidemiological studies have indicated that the metabolic syndrome (MS) is an independent risk factor, which would impact on the development of chronic kidney disease (CKD), thus also existing a gradual relationship between the number

of components of the MS and prevalence of CKD. The MS corresponds to a cluster of risk factors: abdominal obesity, hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol, elevated blood pressure, elevated fasting glucose, which are associated with an increase of the risk of developing diabetes mellitus and cardiovascular disease. Due to methodological limitations of the existing studies, it has not been possible to demonstrate whether the MS is a cause or an effect of CKD. The Physiopathological mechanisms of the MS and its association to CKD are described. The American Heart Association recommends aggressive and focused on multiple risk factors of MS management; however, no studies have still evaluated whether these interventions in patients with MS can reduce the incidence or progression of CKD. Prospective and interventional studies are required in order to measure in an accurate way the impact of the treatment of MS and obesity on the risk of CKD.

Keywords: Metabolic Syndrome, obesity, kidney.

INTRODUCCIÓN:

El número de pacientes con enfermedad renal crónica ha aumentado progresivamente en el mundo durante la última década, y se espera que continúe incrementándose.

Diversas publicaciones basadas en investigaciones epidemiológicas en diferentes países han señalado que el Síndrome Metabólico (SM) es un factor de riesgo independiente, que incidiría en el desarrollo de daño renal crónico, existiendo además una relación gradual entre el número de componentes del SM y la prevalencia de Enfermedad Renal Crónica

(ERC) (1). Estudios transversales (2, 3) y estudios longitudinales (4, 5) han demostrado que la presencia del síndrome metabólico se asocia a un aumento del riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica.

También es necesario señalar que existen asociaciones epidemiológicas (estudios transversales y prospectivos) entre obesidad y daño renal crónico.

La importancia de estas asociaciones, es que tanto la obesidad como el SM son factores de riesgo potencialmente modificables (6).

SÍNDROME METABÓLICO (SM) :

Corresponde a una agrupación de factores: Obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo, elevación de la presión arterial, elevación de la glicemia en ayunas, que se asocian a un aumento del riesgo de desarrollo de diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares (7). Existen varias definiciones operacionales del SM. Las que han sido utilizadas con mayor frecuencia corresponden al Programa Nacional de Educación del Colesterol (NCEP), Tercer Panel de Tratamiento de Adultos (ATP III) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (8).

Recientemente, la Federación Internacional de Diabetes (IDF), y la American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI), establecieron un consenso para la definición del SM. En esta nueva definición, la obesidad abdominal no es un prerrequisito para el diagnóstico (como lo planteó previamente la IDF); sólo es uno de los cinco criterios establecidos (9).

El SM no ha estado exento de críticas y ha generado importantes controversias.

En una revisión crítica del SM, publicado en Diabetes Care, se mencionan ocho puntos polémicos del SM (10) :

- Criterios diagnósticos ambiguos e incompletos.
- La validez de incluir a los pacientes diabéticos en la definición, es cuestionable.
- La insulinoresistencia como etiología unificadora del SM es incierta.
- No existen bases claras para la inclusión/exclusión de otros factores de riesgo cardiovascular.
- El riesgo cardiovascular es variable y depende de los factores de riesgo incluidos.
- El riesgo cardiovascular asociado con el SM no parece ser mayor que la suma de todas sus partes.
- El tratamiento del SM no difiere del tratamiento de cada uno de sus componentes.
- La validez médica de efectuar el diagnóstico de SM es incierta.

DEFINICIÓN CONSENSO DE IDF Y AHA/NHLBI :

SM se define de acuerdo a la presencia de tres o más componentes de la siguiente lista de factores de riesgo:

-Obesidad abdominal: Definiciones y puntos de corte específicos para distintas poblaciones y países. En Chile se han utilizado los siguientes valores como puntos de corte de circunferencia de cintura: Normal hasta 102 cm en hombres y normal hasta 88 cm en mujeres (11).

-Triglicéridos: Valor mayor o igual a 150 mg/dl o tratamiento farmacológico de hipertrigliceridemia.

-Colesterol HDL: Menor a 40 mg/dl (hombres) y menor a 50 mg/dl (mujeres) o tratamiento farmacológico de colesterol HDL bajo.

-Presión arterial: Mayor o igual a 130/85 o tratamiento farmacológico de hipertensión arterial.

-Glicemia en ayunas. Valor mayor o igual a 100 mg/dl o tratamiento farmacológico de hiperglicemia (9).

PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO:

De acuerdo a la base de datos del National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002 en USA, 39% de los participantes alcanzaron los criterios de SM de acuerdo a la IDF, y 34,5% de acuerdo al NCEP ATP III (12, 13).

En Chile, la Encuesta Nacional de Salud del año 2003, realizada con una muestra (3619) representativa de la población chilena mayor de 17 años (45,5% hombres y 55,5% mujeres), reveló una prevalencia del SM de un 22.6% (23% hombres y 22.3% mujeres), utilizando criterio diagnóstico del NCEP ATP III. (11) (Figura 1).

El SM, definido como una constelación de factores de riesgo, incluye obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa en asociación con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, dislipidemia caracterizada por colesterol HDL bajo y triglicéridos elevados.

El SM es un precursor de diabetes mellitus 2 y aumenta el riesgo cardiovascular, aún con niveles de glicemia inferiores a los de diabetes. Indicadores de daño renal crónico: Micro o macroalbuminuria y disminución de la velocidad de filtración glomerular se asocian de manera independiente a un aumento del riesgo cardiovascular en la población general, como también en los subgrupos de alto riesgo.

La microalbuminuria es un criterio clínico para el diagnóstico de SM, de acuerdo a la clasificación de la OMS.

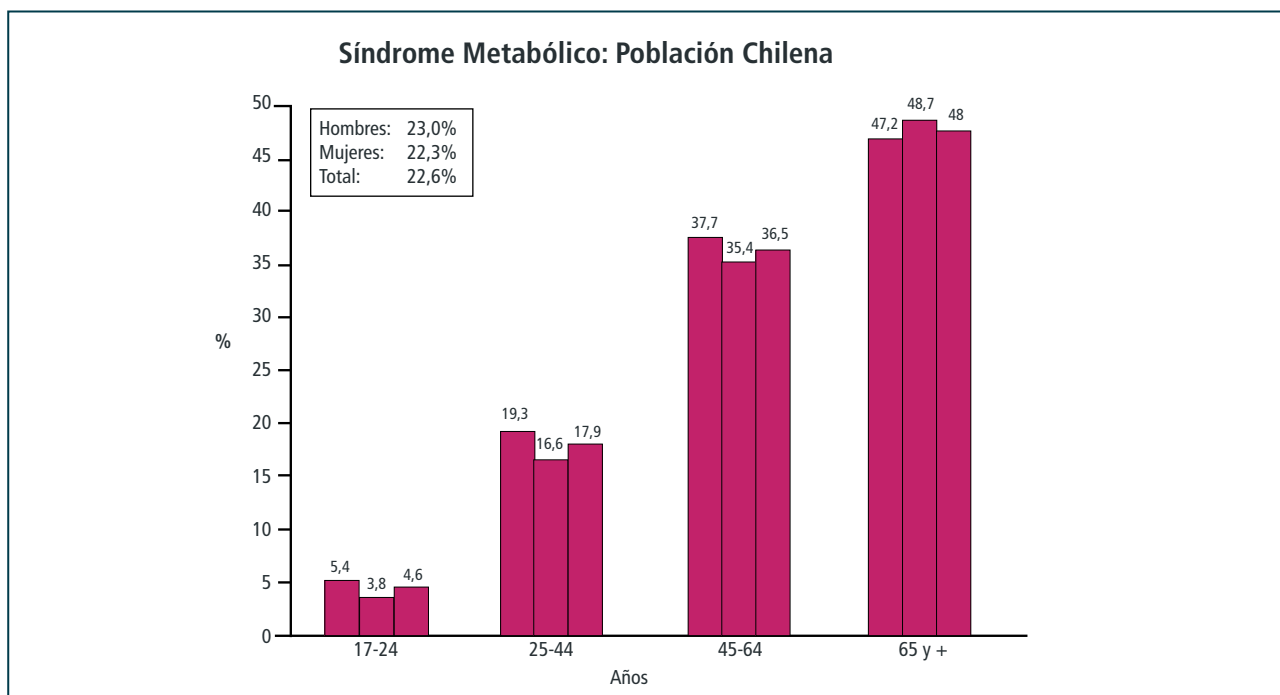
La frecuencia de microalbuminuria aumenta a través del espectro de tolerancia normal a la glucosa (5-10%), SM (12-20%), Diabetes Mellitus 2 (25-40%).

La pérdida de albúmina por la orina reflejaría un estado de disfunción endotelial, y su etiología es multifactorial (14).

EPIDEMIOLOGÍA DEL DAÑO RENAL ASOCIADO AL SÍNDROME METABÓLICO

Están surgiendo estudios prospectivos que indican que existiría una asociación independiente entre el SM y la aparición de enfermedad renal

FIGURA 1. PREVALENCIA SE SÍNDROME METABÓLICO POR SEXO Y GRUPOS ETÁREOS, DE ACUERDO A DEFINICIÓN DEL NCEP ATP III (POBLACIÓN CHILENA AÑO 2003)



crónica, aún después de ajustar por la presencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial (15, 16, 17).

En un estudio de corte transversal de una cohorte del NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) en USA, Chen et al. demostraron en esta población (n = 6217) una asociación significativa entre el SM (según definición del ATP III) y la presencia de daño renal crónico (tasa de filtración glomerular < 60 ml/hr/1.73 m²); OR (odds ratio) = 2.6 y microalbuminuria (OR = 1.89), después de ajustar por edad, sexo, y factores de riesgo propios del estilo de vida. Esta asociación persistió aún después de excluir los pacientes diabéticos.

El OR (odds ratio) para daño renal crónico y microalbuminuria también se incrementó al aumentar el número de componentes del SM (18). OR corresponde a una razón entre la probabilidad de experimentar un evento, en relación con la probabilidad de no experimentarlo, dado que se está o no expuesto al factor de riesgo estudiado. Es un cociente de probabilidades.

Otros estudios de corte transversal han reportado similares asociaciones.

Debido a las limitaciones metodológicas presentes en este tipo de estudios, éstos no pueden demostrar si el SM es causa o efecto del daño renal crónico.

La evidencia actual sugiere que el SM actúa sinérgicamente aumentando el riesgo de daño renal, sin embargo aún no está claro cuales componentes serían los que tendrían un mayor valor predictivo en la aparición de la enfermedad renal. La prevalencia de microalbuminuria y/o disminución de la velocidad de filtración glomerular, aumenta progresivamente, al incrementarse el número de factores de riesgo del síndrome metabólico (14) (Figura 2).

OBESIDAD Y DAÑO RENAL:

La obesidad es definitivamente una característica muy relevante en el SM.

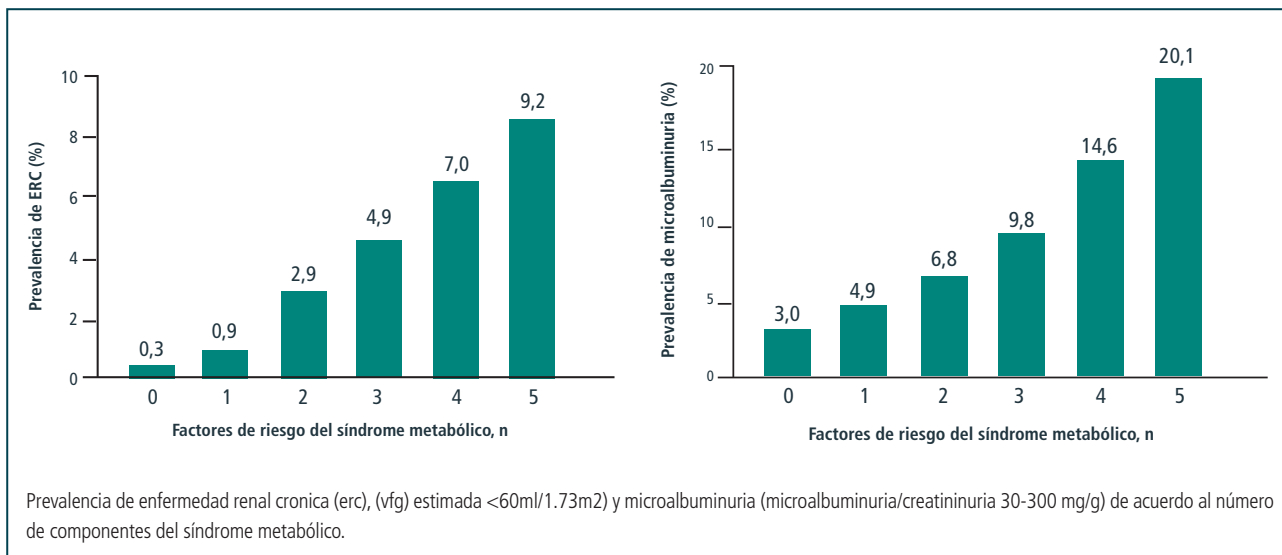
Existe una glomerulopatía asociada a obesidad, y se caracteriza por lo siguiente:

- Presencia de glomerulomegalia en 100% de los casos.
- Glomerulosclerosis focal y segmentaria en 80% de los casos.
- Aumento de la matriz mesangial y celularidad en 45% de los casos.

Todas estas características, tienen una marcada similitud con la glomerulopatía inducida por diabetes y/o hipertensión arterial.

Por otra parte, al igual que en las condiciones mencionadas anteriormente, el curso clínico de la glomerulopatía asociada a obesidad sería progresivo (14).

FIGURA 2. PREVALENCIA DE ERC Y MICROALBUMINURIA DE ACUERDO AL NÚMERO DE COMPONENTES DEL SM



Adaptado de: *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 861-864.

FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO:

Predisposición genética, sedentarismo y una dieta baja en fibra y elevada en grasas saturadas provocan un aumento de la grasa visceral, la cual secreta citoquinas inflamatorias y adipocinas (leptina, resistina, interleuquina -6, inhibidor -1 del activador del plasminógeno, factor de necrosis tumoral alfa), junto con ácidos grasos no esterificados. Estos factores crean la insulinoresistencia a nivel del músculo esquelético e hígado, provocando una hiperinsulinemia, la cual contribuye a provocar disfunción endotelial, y aterogénesis.

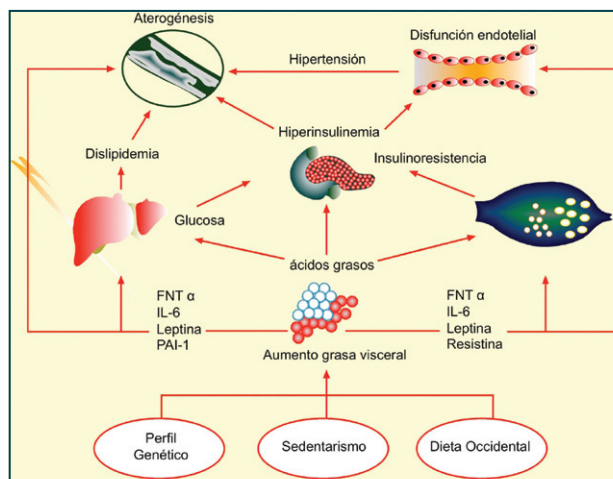
Los ácidos grasos alteran la lipogénesis hepática, creando un perfil lipídico más aterogénico (colesterol-HDL bajo, aumento de LDL y triglicéridos). Desde el punto de vista global, el incremento del tejido adiposo visceral es el eje central de las alteraciones metabólicas que constituyen el SM (19) (Figura 3).

FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO RENAL ASOCIADO A SÍNDROME METABÓLICO

La insulinoresistencia es el sello del SM, y se plantea como la causa subyacente de la asociación con las alteraciones metabólicas: hiperglicemia, dislipidemia, e hipertensión arterial.

La insulinoresistencia provoca hiperinsulinemia e hiperglicemia, que serían factores fundamentales en el desarrollo de la aterosclerosis, y que además podrían contribuir directamente al daño renal, debido a las alteraciones del proceso hemodinámico normal, a través de múltiples mecanismos.

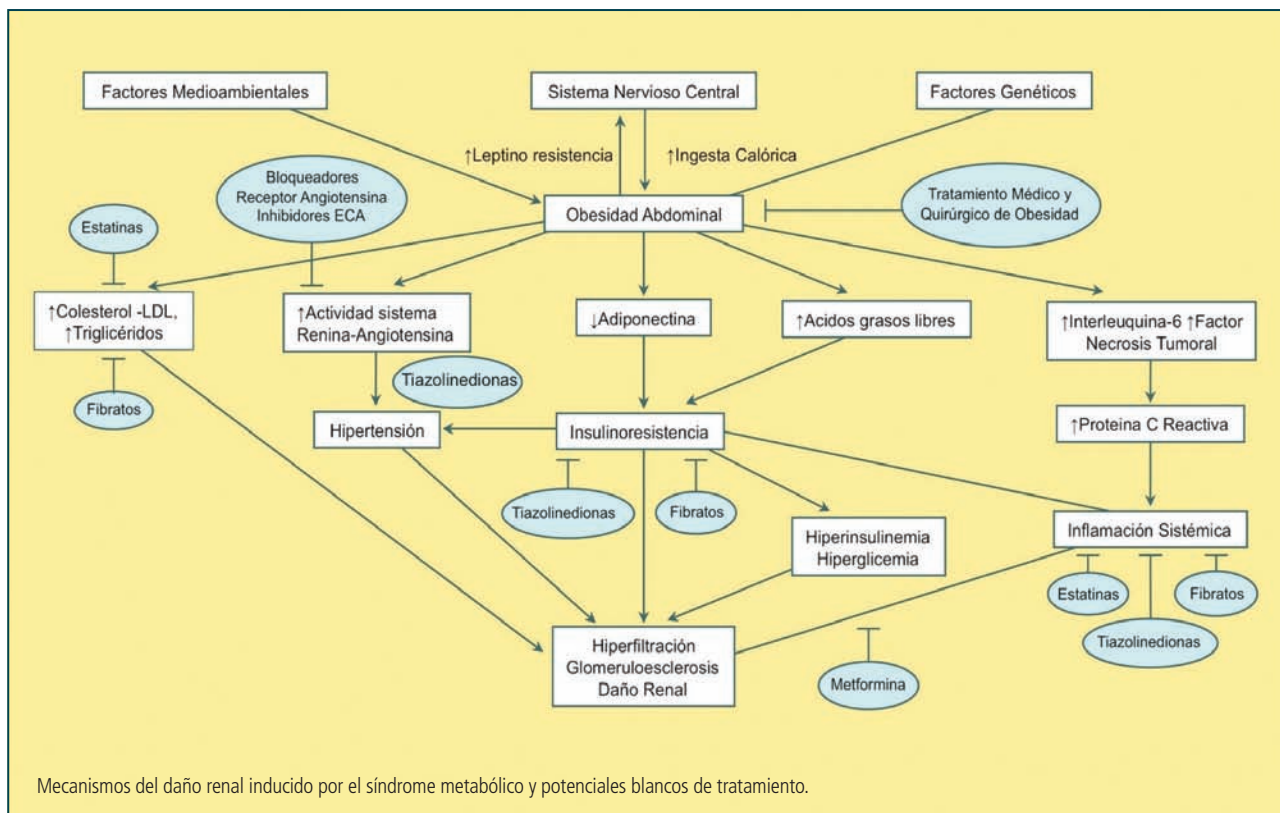
FIGURA 3. FISIOPATOLÓGÍA DEL SM



FNTα: Factor de Necrosis Tumoral α IL-6: Interleuquina 6, PAL-1: Inhibidor del activador del plasminógeno -1.

Factores genéticos, dietarios y sedentarismo provocan un incremento de la grasa visceral, la cual secreta citoquinas, adipocinas y ácidos grasos no esterificados. Estos factores provocan insulinoresistencia a nivel muscular y hepático, lo cual conduce a hiperinsulinemia, que facilita la disfunción endotelial y aterogénesis. Los ácidos grasos alteran la producción de los lípidos hepáticos, creando un perfil lipídico más aterogénico.

Adaptado de: *Nutrition in Clinical Practice*. 2009; 24: 560-577.

FIGURA 4. FISIOPATOLOGÍA Y POTENCIALES BLANCOS DE TRATAMIENTO DEL DAÑO RENAL ASOCIADO AL SM

Adaptado de: *Nat. Rev. Nephrol.* 2009; 5: 520-528.

Los adipocitos viscerales secretan angiotensinógeno, estimulando el eje renina-angiotensina-aldosterona, provocando hipertensión arterial, hiperfiltración y daño renal.

Por otra parte, el incremento del número y tamaño de los adipocitos viscerales estimula la liberación de VLDL y triglicéridos, los cuales son aterogénicos y podrían contribuir al daño renal.

Los mecanismos propuestos de lipotoxicidad incluyen el reclutamiento de las células inflamatorias y estimulación de la proliferación de las células mesangiales, depósito de matriz extracelular, y síntesis de citoquinas inflamatorias.

Otro fenómeno que se agrega dentro de este cuadro, es la leptina resistencia, lo cual conlleva a una disminución de la saciedad y consecuentemente a un aumento de la ingesta calórica. Adicionalmente los adipocitos producen menos adiponectina, hormona que contribuye a suprimir las alteraciones metabólicas asociadas al síndrome metabólico.

La secreción disfuncional de adiponectina, leptina, y de los mediadores inflamatorios, interfieren con la vía del receptor de insulina, provocando insulinorresistencia.

La insulinorresistencia conduce a retención de sodio, aumento de la actividad simpática, y disfunción endotelial, mecanismos que están implicados en la hipertensión sistémica.

La hipertensión arterial es un factor de riesgo de enfermedad renal crónica, y su estrecho control disminuye la velocidad de progresión del daño renal. La insulinorresistencia causaría además hiperfiltración glomerular y un incremento de la fracción de filtración glomerular, que predispondría a la aparición de glomerulosclerosis.

Otros mecanismos de injuria glomerular, secundarios a la insulino resistencia corresponden a:

- Estimulación dependiente de insulina de la liberación del factor beta de transformación de crecimiento de las células mesangiales, el cual actúa como mediador del depósito de matriz extracelular.
- Aumento de la síntesis de endotelina (células endoteliales).
- Liberación de productos del stress oxidativo.

Por lo tanto los glomerulos se encontrarían expuestos a numerosos factores de injuria en el SM: Hipertensión arterial, hiperinsulinemia, hiperglicemia, hiperlipidemia e inflamación sistémica, los cuales desembocarían en daño renal inducido por hiperfiltración (20) (Figura 4)

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO

No existen estudios prospectivos, randomizados y controlados que hayan evaluado la progresión a enfermedad renal crónica terminal en pacientes con SM (20).

La AHA (American Heart Association) recomienda un manejo agresivo y enfocado en los múltiples factores de riesgo del SM; sin embargo, aún no existen estudios que hayan evaluado si este tipo de intervenciones en pacientes con SM, puede reducir la incidencia o la progresión del daño renal crónico.

Por otra parte, en el caso de los pacientes diabéticos tipo 2, el estudio de intervención de múltiples factores de riesgo demostró que el tratamiento intensivo de la diabetes tipo 2 (cambios conductuales y terapia farmacológica) provocaron una reducción significativa de la albuminuria (reducción media de 22 mg por día) y del riesgo del daño renal crónico inducido por diabetes (OR = Odds ratio 0.27 [95% IC 0.10-0.75] (21).

Todos los componentes del síndrome metabólico (independientemente o interdependientemente) pueden provocar daño renal y aumentar el riesgo cardiovascular.

A continuación, se explicarán de manera sucinta, las distintas opciones de tratamiento del SM, considerando un enfoque de prevención y/o protección desde el punto de vista del riñón como órgano blanco:

Reducción del tejido adiposo: puede lograrse a través de restricción calórica, con o sin aumento de la actividad física.

Medicamentos utilizados para tratar la obesidad:

- Orlistat: inhibidor de la lipasa gastrointestinal, disminuye en un 30% la absorción de las grasas.
- Sibutramina: inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina, actúa produciendo saciedad precoz y aumentando el gasto metabólico.

Desafortunadamente, ambos medicamentos, al ser utilizados en conjunto con cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio), han demostrado lograr disminuciones de peso de aproximadamente un 5% (20).

Control de la presión arterial

A través del uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueadores del receptor de la angiotensina II, bloqueadores del receptor de la aldosterona e inhibidores directos de la renina, son agentes que pueden potencialmente reducir el daño renal debido a la activación simpática (20).

Acción sobre lipotoxicidad

Fibratos: Actuarían disminuyendo el nivel de triglicéridos, aumentando el colesterol HDL, incrementando la sensibilidad a la insulina, acción antiinflamatoria y antihipertensiva, reducción del depósito de matriz mesangial glomerular (22).

Estatinas: Reducción de los niveles de colesterol LDL, triglicéridos y de inflamación sistémica. Posible mejoría en la función endotelial e inhibición de la proteinuria mediada por endotelina-1 (23, 24).
Acción sobre insulinoresistencia.

Tiazolinedionas: Disminución de la insulinoresistencia y mejoría del control glicémico en pacientes diabéticos. Disminución de la presión arterial, mejoría de la función endotelial, acciones antiinflamatoria y antiproliferativa, disminución de los niveles de angiotensina y endotelina (25).

Metformina: Disminución de la insulinoresistencia y mejoría del control glicémico. Mejoría en la función endotelial (26) (Figura 4).

BY PASS GÁSTRICO EN INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y TRASPLANTE RENAL

La glomerulopatía asociada a obesidad, se define morfológicamente como glomerulomegalia con o sin glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Frecuentemente se presenta como síndrome nefrótico e insuficiencia renal (27).

La cirugía bariátrica ha surgido como el tratamiento más efectivo para lograr una disminución masiva de peso en los pacientes con obesidad mórbida.

Más de un 90% de las comorbilidades asociadas mejoran o se resuelven completamente con el by pass gástrico (28).

Existe evidencia que apoya la estabilización o resolución de la falla renal crónica en pacientes obesos que han tenido una baja de peso significativa posterior a la realización de una cirugía bariátrica; y aunque los mecanismos asociados a esta mejoría no están del todo establecidos, se sugiere que podrían estar involucrados:

La desaparición de la injuria por hiperfiltración, y la resolución de las comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial).

Como contrapartida a los beneficios asociados a la cirugía bariátrica, debe señalarse que esta cirugía aumenta el riesgo de hiperoxaluria, desencadenando una falla renal acelerada si no es detectada a tiempo.

En relación a obesidad y la mortalidad en pacientes con trasplante renal, Pischon y Sharma compararon la mortalidad global de pacientes obesos vs. no obesos trasplantados, la mortalidad a 5 años de los pacientes obesos fue 23-45% vs 10-11% en pacientes no obesos. La mortalidad fue provocada principalmente por un aumento de los eventos cardiovasculares (29).

DISCUSIÓN

Se desconoce la prevalencia exacta del daño renal crónico secundario al SM; sin embargo, está demostrado que los pacientes con SM tienen un riesgo significativamente mayor de presentar microalbuminuria y/o daño renal crónico, y el grado de riesgo se relaciona con el número de componentes del síndrome metabólico (30).

Un estudio realizado con biopsia renal, demostró que la prevalencia de la glomerulopatía asociada a obesidad está incrementándose (31).

Aunque es difícil discriminar los efectos perjudiciales en el riñón, producidos por el SM, de aquellos producidos por la presencia de hipertensión arterial o alteraciones del metabolismo de la glucosa, otros factores, particularmente la obesidad, favorecerían independientemente el desarrollo del daño renal, y por lo tanto debería considerarse como un factor de riesgo modificable de enfermedad renal crónica (30).

CONCLUSIÓN

La prevalencia de obesidad y del SM están incrementándose en el mundo de manera sostenida. Se estima que en el mundo existirían actualmente al menos un billón de personas con sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 25 \text{ kg/M}^2$) y al menos trescientos millones de personas obesas ($IMC \geq 30 \text{ kg/M}^2$) (32).

Ambas condiciones serían factores de riesgo independientes y adicionales a la presencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial, por lo tanto deberían ser reconocidas como tales, de manera que su tratamiento permitiera disminuir la aparición del daño renal asociado (30).

De todas formas, se requieren estudios prospectivos e intervencionales que permitan medir de manera exacta el impacto del tratamiento del SM y la obesidad en el riesgo de enfermedad renal crónica (7).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mina Yu, Dong-Ryeol Ryu, Seung-Jung Kim et al. Clinical implication of metabolic syndrome on chronic kidney disease depends on gender and menopausal status : results from the Korean national health and Nutrition Examination Survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25 : 469-477.
- Chen J, Muntner P, Hamm LL et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US Adults. *Ann Intern Med*. 2004; 140 : 167-174.
- Chen J, Gu D, Chen CS et al. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 : 1100-1106.
- Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic Syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16 : 2134-2140.
- Kitiyakara C, Yamwong S, Cheepudomwit S et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Southeast Asian cohort. *Kidney Int* 2007; 71: 693-700.
- Pantelis A, Sarafidis. Obesity, insulin resistance and kidney disease risk: insights into the relationship. *Current opinion in Nephrology and Hypertension*. 2008;17: 450-456.
- Jing Chen, Dongfeng Gu, Chung-Shiuan Chen et al. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 1100-1106.
- Alberti, KG, Zimmet, P, Shaw, J. The metabolic syndrome, a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366: 1059.
- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome : a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120: 1640-1645.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome : Time for a critical appraisal. *Diabetes Care*. 2005; 28 : 2289-2304.
- Resultados I Encuesta Nacional de Salud 2003. Ministerio de salud Chile 2003.
- Ford, ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2745.
- Adams, RJ, Appleton, S, Wilson, Dh et al. Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome : implications of the new International Diabetes federation consensus definition. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2777.
- Tuttle, KR. Renal manifestations of the metabolic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 861-864.
- Kurella, M; Lo, J.C & Chertow, G.M. Metabolic syndrome and the risk

for chronic kidney disease among non diabetic adults. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005;16: 2134-2140.

16. Rashidi, A; Ghanbarian, A. & Azizi, F. Are patients who have metabolic syndrome without diabetes at risk for developing chronic kidney disease? Evidence based on data from a large cohort screening population. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 976-983.

17. Ryu, S. et al. Time-dependent association between metabolic syndrome and risk of CKD in Korean men without hypertension or diabetes. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53: 59-69.

18. Chen, J. et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 167-174.

19. Potenza, M; Mechanick, J. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology. *Nutrition in Clinical Practice.* 2009; 24: 560-577.

20. Agrawal, V et al. Impact on treating the metabolic syndrome on chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2009; 5: 520-528.

21. Gaede, P; Vedel, P; Parving, H. H. & Pedersen, O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria : the Steno type 2 randomised study. *Lancet.* 1999; 353: 617-622.

22. Ruan, X; Zheng, F. & Guan, Y. PPARs and the kidney in metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008; 294 : F1032-F1047.

23. Lee, T.M; Su, S. F. & Tsai, C.H. Effect of pravastatin on proteinuria in patients well- controlled hypertension. *Hypertensio.* 2002; 40:: 67-73.

24. Athyros, V.G. et al. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: a subgroup analysis of the GREek

atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 : 118-127.

25. Sarafidis, P.A. & Bakris, G.L. Protection of the kidney by thiazolidinediones : an assessment from bench to bedside. *Kidney Int.* 2006; 70: 1223-1233.

26. Vitale, C et al. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *J. Intern. Med.* 2005; 258: 250-256.

27. Pérez et al. Resolution of early stage diabetic nephropathy in an obese diabetic patient after gastric by pass. *Obesity Surgery.* 2006; 16: 1388-1391.

28. Alexander, J.W. & Goodman, H. Gastric by pass in chronic renal failure and renal transplant. *Nutr Clin Pract.* 2007; 22: 16-21.

29. Pischon T, Sharma A. obesity as a risk factor in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 14-17.

30. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal manifestations of the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 581-5.

31. Kambham, N et al. Obesity-related glomerulopathy : an emerging epidemic. *Kidney Int.* 2001; 59: 1498-1509.

32. Waseem T, Mogensen K, Lautz D, Robinson M. Pathophysiology of obesity: Why surgery remains the most effective treatment. *Obesity Surgery.* 2007;17:1389-1398.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

SOPORTE NUTRICIONAL EN LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

NUTRITIONAL SUPPORT IN ACUTE RENAL FAILURE

DRA. CRISTINA OLIVOS O. (1)

(1) CENTRO DE NUTRICIÓN Y CIRUGÍA DE LA OBESIDAD. DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA. CLÍNICA LAS CONDES.
cristina.olivos@clinicalascondes.cl

RESUMEN

La insuficiencia renal aguda (IRA) se presenta frecuentemente en distintas condiciones clínicas y es especialmente frecuente en unidades de cuidados intensivos. La presencia de IRA se considera como un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad hospitalaria. De ahí la importancia de evaluar los diversos factores determinantes de su evolución, entre los que cuenta la desnutrición calórico-proteica. El propósito de esta revisión es analizar la literatura más relevante hasta la actualidad en este tema.

Palabras claves: Insuficiencia renal aguda, terapia sustitución renal, catabolismo, desnutrición.

SUMMARY

Acute renal failure is frequently present in patients with different clinical settings, and especially in the intensives care units. Acute renal failure is considered an independent risk factor to increased hospital morbidity and mortality. Hence, the importance of evaluating the various determinants of its evolution, including account protein-calorie malnutrition. The purpose of this review is to examine the relevant literature to date on this issue.

Keywords: Acute renal failure, renal replacement therapy, catabolism, malnutrition.

INTRODUCCIÓN:

La insuficiencia renal aguda (IRA) se presenta frecuentemente en el contexto de pacientes hospitalizados (3-10% de incidencia) (1), y en especial en unidades de cuidados intensivo (10-30% de incidencia) (2), siendo menos frecuente la IRA como enfermedad renal exclusiva.

Esta alta incidencia en unidades de pacientes críticos se explica por las comorbilidades asociadas a este tipo de pacientes como sepsis, politraumatismo, quemados, falla multiorgánica, además del uso de drogas nefrotóxicas o uso de medios de contraste endovenoso.

La presencia de IRA se considera como un factor independiente de morbilidad y mortalidad hospitalaria (3), lo que explica la importancia de evaluar las distintas alteraciones que se producen como consecuencia de la falla renal aguda entre las que cuenta el desequilibrio electrolítico, los defectos en el balance hídrico y en el estado ácido-base, además de las alteraciones metabólicas y nutricionales asociadas. En este sentido, el hipercatabolismo y la consecuente desnutrición calórico proteica destacan como un problema central en este tipo de pacientes. Esta desnutrición presenta una alta frecuencia en las pacientes IRA. Evaluándose a través de una Evaluación Global Subjetiva se ha definido que afecta aproximadamente al 40% de los pacientes con IRA que están bajo el cuidado de unidades de pacientes críticos (4).

Por otro lado, los defectos asociados a la terapia de sustitución de la función renal, contribuyen a deteriorar más aún el estado nutricional, lo cual es más significativo en la medida que la terapia de sustitución renal es más eficiente (5-9).

El propósito de esta revisión es entregar información actualizada sobre los fundamentos y relevancia de la asistencia nutricional en el paciente con IRA.

ROL DEL SOPORTE NUTRICIONAL EN LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

La IRA se presenta en un contexto de inflamación y estrés oxidativo que explican en gran parte el deterioro nutricional, y específicamente el déficit proteico que puede afectar a este tipo de pacientes. Este estado hipercatabólico, al coexistir con baja ingesta nutricional, llevan al

paciente a un balance calórico y proteico negativo, exponiéndolo a una desnutrición (10-12) y a los riesgos asociados a ella.

La función del soporte nutricional en este tipo de pacientes se centra en (12):

- Controlar el hipermetabolismo a través del aporte calórico proteico necesario para lograr un balance nitrogenado positivo.
- Mantener la masa muscular.
- Evitar la sobrecarga nutricional y prevenir alteraciones metabólicas (como aumento del nitrógeno ureico en sangre, hiperglicemia, alteraciones electrolíticas) a través del aporte nutricional que considera la función renal.
- Favorecer en la salud general del paciente.
- Mejorar la respuesta inmune.
- Disminuir el estado inflamatorio y optimizar la actividad antioxidante.
- Disminuir la mortalidad.

ALTERACIONES METABÓLICO/NUTRICIONALES EN EL PACIENTE CON IRA

La insuficiencia renal en sí misma, en ausencia de una condición de salud crítica, no afecta al gasto energético de reposo (GER), por lo tanto en la IRA el aumento del GER, estaría determinado por la condición o patologías de base del paciente (13).

La IRA causa alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos, todos ellos en conjunto explican el catabolismo del tejido musculoesquelético con aumento del recambio aminoacídico, balance nitrogenado negativo, hiperglicemia, resistencia insulínica, alteración del metabolismo lipídico, alteración del agua corporal, alteraciones electrolíticas y del estado ácido base.

El riñón participa en la regulación de los niveles plasmáticos de glucosa a través de los procesos de neoglucogénesis que ocurren en él y a través de la relación con el metabolismo de la insulina. Se ha evaluado que las alteraciones en el control de la glucosa podrían agravar el nivel daño de la hiperglicemia del paciente crítico a través del aumento del estrés oxidativo y agravando la resistencia insulínica (14, 15).

En estudios experimentales, la pérdida de la función renal está asociada a una acumulación de factores pro-oxidantes. Los pacientes con IRA poseen un desbalance en los niveles de citoquinas pro y anti-inflamatorias, lo que es independiente de la presencia de sepsis, y que están directamente relacionados con el aumento del riesgo de mortalidad (16-18).

La Insulinorresistencia es frecuente de observar en pacientes con IRA y la severidad de ésta está relacionada en forma directa con el aumento de mortalidad, asociación que sigue siendo significativa incluso luego de ajustarlo en base a distintas variables (edad, género, raza, DM2, gravedad de enfermedad de base, niveles plasmáticos de cortisol, severidad de la IRA y estado nutricional). A pesar de los fundamentos anteriores, no existen estudios actualmente que demuestren que el

control estricto de la glicemia con insulina, recibiendo soporte nutricional, tenga los mismos efectos positivos en la reducción de mortalidad y morbilidad que en el paciente quirúrgico o en el paciente crítico. Más aún, la presencia de hipoglicemia en IRA puede ser más frecuente en un 30% en aquellos con terapia insulínica y terapia de sustitución renal (19-21).

En el caso de las proteínas, en modelos experimentales, los motivos que llevan a la desnutrición proteica son múltiples: aumento de la degradación desde el tejido musculo-esquelético, disminución de la síntesis proteica, disminución del transporte y entrada de aminoácidos hacia el intracelular del músculo-esquelético, aumento de la neoglucogénesis hepática, entre otros (ver Tabla 1). En la realidad clínica, el hipermetabolismo no está siempre presente, y en la IRA del paciente crítico el hipermetabolismo es siempre multifactorial. En muchos casos el hipermetabolismo no se puede contrarrestar sólo con la administración de aminoácidos periféricos, en la gran mayoría sólo se puede atenuar el grado de pérdida de masa muscular (22-24).

En relación a los lípidos plasmáticos, en IRA se ha detectado un defecto en la acción de la lipasa lipoproteica periférica y hepática, con reducción de su acción en 50%, y se inhibe en caso de acidosis. Se produce un aumento de VLDL y triglicéridos, y una disminución de HDL. Por otro lado, se produce una disminución del metabolismo de los lípidos administrados por vía parenteral, lo cual se debe tener presente al estimar la cantidad a administrar (12, 25).

TABLA 1. TABLAS DE REVISIÓN SOPORTE NUTRICIONAL EN IRA

Factores relacionados al hipermetabolismo en IRA
Aporte insuficiente de nutrientes
Toxinas urémicas
Factores endocrinológicos (defecto en sensibilidad a la insulina, aumento de hormonas de contrarregulación, disminución de hormonas anabólicas)
Enfermedad de base
SIRS
Acidosis Metabólica
Proteasas
Pérdida de nutrientes por la terapia de sustitución renal

DETERMINACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON IRA

El estado nutricional es considerado un factor pronóstico mayor en el paciente con IRA, sin embargo presenta dificultades en la determinación de su estado nutricional debido a la presencia de enfermedades concomitantes, edema, desnutrición preexistente, estado hipercatabólico severo, entre otros, que limitan la efectividad de las técnicas tradicionales de evaluación del estado nutricional.

Mediante la Evaluación Global Subjetiva, se ha estimado que en la IRA podría presentarse hasta un 40% de desnutrición proteica severa, esto se explica por múltiples factores como desnutrición previa, enfermedades hipercatabólicas con sepsis, trauma, cirugía, quimioterapia, acidosis, pérdidas sanguíneas, pérdidas nutricionales secundario a la hemodiálisis, entre otras.

GASTO ENERGÉTICO DE REPOSO (GER) EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

La estimación exacta del gasto calórico de reposo del paciente con IRA es un punto aún en discusión. Como se señaló anteriormente, a pesar que esta patología significa un estado hipercatabólico, distintos estudios han concluido que la IRA por sí misma, no significa un gasto energético adicional (26).

En relación a la determinación de la técnica de medición más exacta para el paciente con IRA, uno de los estudios destacados es el de Scheinkestel CD et al (5), quienes evaluaron el gasto energético a través de calorimetría indirecta y estimación teórica (fórmula de Schofield) en 50 pacientes críticos clasificados por APACHE II, con ventilación mecánica y HD continua. En este estudio no demostraron diferencia significativa entre ambas técnicas de medición y el grado de gravedad de la enfermedad. Sin embargo, otros grupos han señalado que la medición del GER con calorimetría indirecta en este tipo de pacientes presenta una dificultad en la técnica de medición, debido a que la remoción del CO₂ que se realiza con la HD, aspecto esencial para la estimación del GER por calorimetría indirecta.

El efecto de la terapia de reemplazo renal sobre el gasto energético de reposo del paciente en falla renal aguda se ha estimado como mínimo y clínicamente no significativo. Existen en este sentido solo estudios observacionales que no han descrito una diferencia significativa entre antes y después de la HD (27).

En relación al aporte calórico ideal para pacientes con IRA en HD continua, Fiaccadori y colaboradores (28) evaluaron el efecto de aportar 1,5 gr proteínas/kg peso en una dieta de 30 o 40 cal/kg día. Observaron que la dieta de mayor aporte calórico no tenía beneficios en la reducción del hipercatabolismo ni en el balance nitrogenado, y que además este aporte calórico aumentaba el riesgo de hipertrigliceridemia e hiperglicemia.

Frente a la ausencia de estudios controlados/randomizados que apor-

ten mayor conocimiento en relación al aporte calórico necesario para los pacientes con IRA, la información aportada por los consensos de expertos resulta de utilidad. La European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, en sus guías 2009, señala que las calorías no proteicas deben ser 25-30 cal/kg/día, lo cual debe tener adaptación especial para pacientes desnutridos y para pacientes obesos (29).

Tal como se señaló anteriormente, y al igual que en otras patologías de pacientes críticos, el gasto energético del paciente está determinado por las enfermedades de base, el estado nutricional previo y las comorbilidades tanto agudas como crónicas, más que la IRA en sí misma. En mediciones de calorimetría indirecta, se ha determinado un gasto 1,3 veces del GEB, correspondiente a 20-25 cal no proteicas por kg peso. Aportes de 40 cal/kg peso día no se ha evaluado que presenten mayor beneficio que quienes reciben 30 cal/kg, es más, aumentan en forma significativa las complicaciones metabólicas (hiperglicemia, hipertrigliceridemia).

NECESIDADES DE MACRONUTRIENTES EN IRA

Las necesidades de macronutrientes no distan significativamente de otros pacientes críticos (4). El mayor análisis se ha realizado en relación a los requerimientos y aportes de proteínas. Para el caso de las calorías no proteicas, se ha sugerido mantener las proporciones habituales (4, 8, 9).

Carbohidratos en la IRA:

Se sugiere que los carbohidratos correspondan al 50% de los requerimientos energéticos totales del día o que el aporte por kilos de peso corporal sea entre 3-5gr/kg de peso, y siempre menor de 7gr/kg peso al día.

Lípidos en IRA:

La indicación sobre el aporte de lípidos se mantiene en valores estándar con la precaución de no aumentar los niveles plasmáticos de triglicéridos. El filtro utilizado en las diálisis no tiene efecto sobre la concentración plasmática de lípidos administrados por vía parenteral.

Proteínas en la IRA

El aporte proteico en la IRA es uno de los aspectos nutricionales más relevantes en este tipo de pacientes. Uno de los objetivos centrales en este sentido es determinar el aporte proteico que permita alcanzar un balance nitrogenado positivo, pero que a su vez no sobrecargue metabólicamente al paciente y que además logre un impacto positivo sobre la morbi-mortalidad del paciente con falla renal aguda y desnutrición proteica.

Las pérdidas nitrogenadas y el balance proteico han sido evaluados por diversos grupos de investigación. Uno de los grupos destacados en este tema (Klein et al) (33) evaluó las pérdidas nitrogenadas en pacientes politraumatizados con hemodiálisis continua, en el contexto de un aporte calórico de 26 cal/kg peso y un aporte proteico de 1,6 gr/proteínas por kilo

de peso y se comparó con las pérdidas nitrogenadas de pacientes politraumatizados, pero sin hemodiálisis continua. Se observó que ambos grupos poseían pérdidas semejantes de nitrógeno, sin embargo, en ninguno de los dos grupos de pacientes se logró balances nitrogenados positivos.

En otro estudio realizado por el mismo grupo de investigadores, que incluía a pacientes con falla cardíaca y falla respiratoria, los pacientes alcanzaron un balance nitrogenado positivo de 1,8 gr, el BN fue positivo el 35% del tiempo de evaluación (20 días), y BUN promedio de 75 mg/dl. Las pérdidas de nitrógeno correspondieron a 24,3 gr/día (rango 21,1-65,5 gr/día). Un aspecto interesante evaluado por ellos, fue el análisis de cómo se comportan los niveles plasmáticos de distintos aminoácidos frente al aporte elevado de proteínas. Se encontró que en todos los pacientes controlados, todos los valores estaban por sobre el rango. Las pérdidas de aminoácidos correspondían a 12 gr/día correspondiente al 5-21% del total administrado por NP. Al medir los aminoácidos en forma individual, todos alcanzaban los rangos de normalidad, a excepción de la Histidina. La conclusión global de este estudio fue que altos aportes de proteínas del rango de 2,5 gr/kg favorece balances nitrogenados positivos, sin inducir o aumentar el riesgo de azotemia y que debe ser estudiado aún si realmente este balance nitrogenado positivo aumenta o no la sobrevida de los pacientes.

Otro estudio como el de Bellomo et al (7), y el de Scheinkestel et al, confirmaron los resultados anteriores que en 11 pacientes críticos, anúricos, con terapia de reemplazo renal continua, se logran balances nitrogenados positivos sólo con aportes de 2,5 gr/kg día. Además, el grupo de Scheinkestel observó que en caso de aportes de proteínas por NP de 1 gr/kg peso, el 43% de los aminoácidos estaban bajo los niveles objetivos (5, 7). Este mismo grupo, al ampliar el estudio a 50 pacientes críticos, con ventilación mecánica y con terapia de reemplazo renal continuo, no sólo confirmó los resultados anteriores, sino que también observó que aquellos que recibieron 2,5 gr/kg peso, y luego de ajustarlo por edad, género y APACHE II estaba relacionado con mejores resultados en la unidad de cuidados intensivos y en la hospitalización general, aspecto que no se cumplía en aquellos que recibieron menor a esta cantidad de proteínas por kilos de peso corporal. Más aún, se observó que en la medida que aumentaba el balance nitrogenado en +1, aumentaba en un 21% la tasa de sobrevida (p 0,03, OR 1,211 con 95% de intervalo de confianza de 1,017-1,443). Los autores concluyen que más que la cantidad elevada de proteínas, lo relevante es el grado de balance nitrogenado positivo que se alcance.

Basado en lo anterior, el aporte proteico recomendado para pacientes sin diálisis es entre 0,6-0,8 gr/kg de peso, máximo 1 gr/kg de peso y para pacientes en diálisis es entre 1,5-2 gr/kg peso máximo 2,5 gr/kg de peso (4, 30-32).

Es importante considerar que la eficiencia del proceso dialítico es determinante en la remoción de proteínas y que por lo tanto en la medida que es más eficiente, mayor es el número de aminoácidos y proteínas removidos. Se ha estimado que las pérdidas varían en rangos de 5 a 10

gramos de proteína por sesión de diálisis, lo cual se sugiere considerar al momento de estimar los aportes de proteínas diarias (4).

Vitaminas y oligoelementos en la IRA:

En el caso de los oligoelementos, se ha descrito déficit en IRA, explicado por el grado de complejidad de las patologías del paciente crítico, por el elevado estrés oxidativo, por el filtrado de la diálisis, por el déficit de vitaminas transportadoras, por las pérdidas agudas de fluidos, por dificultad en las técnicas de análisis, entre otros. Estudios in vitro han observado que en la IRA con diálisis, pueden existir déficit de selenio, cobre, zinc, pero con altos niveles de cromo. A pesar de lo anterior, los estudios son escasos y aún se desconoce la cantidad exacta requerida por estos pacientes (12).

En relación a las vitaminas señaladas como riesgo de déficit y déficit como tal son la vitamina C, ácido fólico y tiamina, principalmente por pérdidas en las diálisis. También ha sido estudiado el déficit de la vitamina A, D3 y vitamina E (28, 34-36).

INDICACIÓN Y VÍA DE ALIMENTACIÓN EN EL PACIENTE CON IRA

La indicación de inicio del soporte nutricional en el paciente con IRA es semejante a la existente para otras patologías de pacientes críticos. Lo mismo sucede con la vía de administración, donde la principal limitante del tipo de nutrición a utilizar depende más de la función e indemnidad del tracto gastrointestinal que de la función renal. Es decir, en la IRA la vía de elección es la enteral, y en caso que esta no pueda ser utilizada o que sean insuficientes los aportes logrados por esta vía, se podría proponer el uso de alimentación parenteral (29, 37). En el caso de los pacientes con IRA tanto la misma patología como la presencia de comorbilidades, pueden alterar la motilidad gastrointestinal, lo cual podría ser una limitante a tener presente en el paciente con inicio de la vía oral o de la enteral (12).

Hay que tener presente que la IRA es un factor de riesgo para sangrado intestinal alto. Se desconoce si el uso precoz de la vía digestiva podría tener un efecto preventivo (38).

Existen fórmulas enterales especialmente diseñadas para pacientes con IRA con una concentración especial de calorías, proteínas y electrolitos, sin embargo no existiría una indicación generalizada para su uso en todos los pacientes con IRA (4, 8, 9, 12). Según se señala en las guías de la ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) 2006 y en las guías de la ASPEN 2009 en relación al tipo de fórmula a utilizar, ambas señalan que a la luz de la evidencia disponible en la gran mayoría de los pacientes con IRA se deben utilizar fórmulas enterales estándar, y sólo en caso de existir alteraciones electrolíticas significativa, se debe considerar el uso de fórmulas enteral específicas para insuficiencia renal, que entre otras cosas consideren las concentraciones de potasio y fosfato.

COMENTARIO FINAL

La IRA es una patología habitual de observar en pacientes críticos y en ese contexto el hiperatabolismo es un factor de riesgo para desnutrición. Uno de los objetivos del soporte nutricional en la IRA es lograr realizar un aporte proteico que permita alcanzar balances nitrogenados positivos, con el mínimo de alteraciones metabólicas por sobrecarga y que logre impactar favorablemente en la morbimortalidad del paciente

crítico con IRA. La sugerencia del aporte proteico para pacientes sin diálisis es de 0,6-0,8 gr/kg peso, máximo 1 gr/kg peso, y para pacientes con diálisis la sugerencia es aportar entre 1,5-1,8 gr/kg peso, máximo 2,5 gr/kg peso, considerando además las pérdidas por el procedimiento dialítico en sí mismo. Tanto para la estimación del aporte energético como para el aporte de hidratos de carbono y de lípidos, la sugerencia es semejante que para otros pacientes críticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nolan C, Anderson R. Hospital-acquired acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 710–918.
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365: 417-430.
- Uchino S. The epidemiology of acute renal failure in the world. *Curr Opin Crit Care* 2006, 12:538-543.
- Canoa N, Fiaccadori E, Tesinsky P, Toigod G, Drumle W. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult Renal Failure. *Clinical Nutrition* 2006; 25, 295–310.
- Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K, et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 2003; 19: 909-916.
- Wooley JA, Btaiche IF, Good KL. Metabolic and nutritional aspects of acute renal failure in critically ill patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutr Clin Pract* 2005; 20:176-191.
- Bellomo R, Tan HK, Bhonagiri S, et al. High protein intake during continuous hemodiafiltration: Impact on amino acids and nitrogen balance. *Int J Artif Organs* 2002; 25:261-268.
- Martindale R, McClave S, Vanek V. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *Crit Care Med* 2009; 37:1757-1761.
- McClave S, Martindale R, Vanek W, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 277-316.
- Himmelfarb J, McMonagle E, Freedman S, et al. Oxidative stress is increased in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2449-2456.
- Chan L. Nutritional support in acute renal failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7:207-212.
- Fiaccadori E, Regolisti G, Cabassi A. Specific nutritional problems in acute kidney injury, treated with non-dialysis and dialytic modalities. *NDT Plus* 2010; 3: 1-7.
- Schneeweiss B, Graninger W, Stockenhuber F, et al. Energy metabolism in acute and chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:596-601.
- Basi S, Pupim LB, Simmons EM et al. Insulin resistance in critically ill patients with acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F259–F264.
- Himmelfarb J, Ikizler TA. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions and epidemiology. *Kidney Int* 2007; 71: 971–976.
- Rabbani N, Sebekova K, Sebekova K Jr et al. Accumulation of free adduct glycation, oxidation, and nitration products follows acute loss of renal function. *Kidney Int* 2007; 72: 1113-1121.
- Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT et al. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004; 65: 1357–1365.
- Perianayagam MC, Liangos O, Kolyada AY et al. NADPH oxidase p22phox and catalase gene variants are associated with biomarkers of oxidative stress and adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 255-263.
- Van Den Bergh G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–1367.
- Van Den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-461.
- Franz M, Horl WH. Protein catabolism in acute renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23: 189-193.
- Druml W. Nutritional management of acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl. 1): S89-S94.
- Druml W, Fischer M, Liebisch B et al. Elimination of amino acids in renal failure. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 418-423.
- Btaiche IF, Mohammad RA, Alaniz C et al. Amino acid requirements in critically ill patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 600-613.
- Ge Y, Xu Y, Liao L. Comparison of the fat elimination between long-chain triglycerides and medium-chain triglycerides in rats with ischemic acute renal failure. *Ren Fail* 2002; 24:1-9.
- Casaer M, Mesotten D, Schetz M. Bench-to bedside review: Metabolism and nutrition. *Critical Care* 2008, 12:222-229.
- Sorkine P, Halpern P, Scarlat A, et al. Metabolic effects of continuous veno-venous haemofiltration in critically ill patients. *Clin Intensive Care* 1994; 5:293-295.
- Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Effects of different energy intakes on nitrogen balance in patients with acute renal failure: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1976-1980.
- Cano N, Aparicio M, Brunori G, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Adult Renal Failure. *Clinical Nutrition* 2009; 28: 401-414
- Biolo G, Grimble G, Preiser JC et al. Position paper of the ESICM Working Group on Nutrition and Metabolism. Metabolic basis of nutrition in intensive care

unit patients: ten critical questions. *Intensive Care Med* 2002; 28:1512-1520

31. Cerra FB, Benitez MR, Blackburn GL et al. Applied nutrition in ICU patients. A consensus statement of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1997; 111:769-778.

32. Ishibashi N, Plank LD, Sando K et al. Optimal protein requirements during the first 2 weeks after the onset of critical illness. *Crit Care Med* 1998, 26:1529-1535.

33. Klein CJ, Moser-Veillon PB, Schweitzer A, et al. Magnesium, calcium, zinc, and nitrogen loss in trauma patients during continuous renal replacement therapy. *J Parenter Enter Nutr* 2002; 26:77-93.

34. Story D, Ronco C, Bellomo R. Trace element and vitamin concentration and losses in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 1999; 27: 220-223.

35. Shenkin M, Revely JP et al. Copper, selenium, zinc, and thiamine balances during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 410-416.

36. Metnitz GH, Fischer M, Bartens C et al. Impact of acute renal failure on antioxidant status in multiple organ failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 236-240.

37. Fiaccadori E, Maggiore U, Giacosa R et al. Enteral nutrition in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004; 65: 999-1008.

38. Fiaccadori E, Maggiore U, Clima B et al. Incidence, risk factors, and prognosis of gastrointestinal hemorrhage complicating acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 59: 1510-1519.

La autora declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

EVALUACIÓN METABÓLICA Y NUTRICIONAL EN LITIASIS RENAL

METABOLIC AND NUTRITIONAL EVALUATION IN NEPHROLITHIASIS

DR. RODRIGO OROZCO B. (1), NUT. CAROLINA CAMAGGI M. (2)

1. UNIDAD DE NEFROLOGÍA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA. CLÍNICA LAS CONDES.

2. UNIDAD DE MEDICINA PREVENTIVA. DEPARTAMENTO DE NUTRICIÓN. CLÍNICA LAS CONDES.

rorozco@clc.cl

ccamaggi@clc.cl

RESUMEN

Los pacientes con litiasis renal requieren de investigaciones para identificar las condiciones médicas subyacentes y otras anomalías metabólicas predisponentes. Los resultados de estas investigaciones se utilizan para guiar el tratamiento preventivo. La profundidad del estudio necesario depende de varios factores, incluyendo la edad, la historia clínica de la persona y el número y la frecuencia de los cálculos. Una variedad de factores dietéticos y metabólicos pueden contribuir o causar la formación de litiasis renal. Los factores dietéticos incluyen una alta ingesta de proteínas animales, oxalato y sodio, y una baja ingesta de líquidos y de productos cítricos que contienen potasio. Las alteraciones metabólicas más frecuentemente asociadas a litiasis son la hipercalciuria, la hipocitraturia, la gota, la hiperoxaluria y la hiperuricosuria. Las modificaciones en la dieta deben aplicarse en todos los pacientes con litiasis renal, y consisten en una elevada ingesta de líquidos, la restricción de oxalato y sodio, una dieta balanceada en proteínas animales y complementadas por una ingesta adecuada de frutas y verduras. Cuando las modificaciones en la dieta no son suficientes en prevenir la formación de litiasis o en la presencia de alteraciones metabólicas importantes, es necesaria una intervención farmacológica específica.

Palabras clave: Litiasis renal, nefrolitiasis, cálculo renal, urolitiasis.

SUMMARY

People who form kidney stones require investigations to identify underlying medical conditions and to detect other predisposing metabolic abnormalities. The results of these investigations can also be used to help guide therapy to prevent future stone formation. The extent of testing required depends on several factors including age and medical history of the

person and the number and frequency of stones. A variety of dietary and metabolic factors may contribute or cause stone formation in nephrolithiasis. Dietary factors include a high intake of animal proteins, oxalate and sodium, and a low intake of fluids and potassium-containing citrus products. Some of the metabolic causes of stones are hypercalciuria, hypocitraturia, gout, hyperoxaluria, and hyperuricosuria. Dietary modification, to be applied in all patients with stones includes a high fluid intake, restriction of oxalate and sodium, and balanced diet with animal proteins complemented by adequate intake of fruits and vegetables. When dietary modification is ineffective in controlling stone formation or in the presence of severe metabolic derangements, a pharmacologic intervention may be necessary.

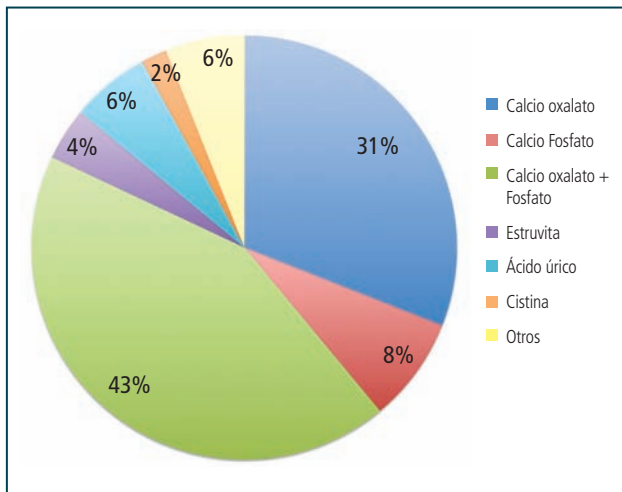
Keywords: Kidney stones, nephrolithiasis, urinary calculi, urolithiasis, urinary tract stones.

INTRODUCCIÓN:

La litiasis renal es una causa muy frecuente de morbilidad de la vía urinaria. Su incidencia se encuentra en aumento y se estima un riesgo de 12% en hombres y 6% en mujeres de sufrir un episodio durante el largo de su vida. La tasa de recurrencia varía entre 30-50% a los 5 años, aunque estudios recientes apuntan a una tasa menor, entre 2 a 5% por año. En las sociedades occidentales el 80% de las litiasis están compuestas de oxalato y/o fosfato de calcio, siendo los otros tipos principales de ácido úrico, estruvita (fosfatoamoniomagnesiano) y cistina (Figura 1). La evaluación médica del paciente con cálculo renal está centrada en las alteraciones dietéticas y metabólicas que conducen a la litiasis. Una vez que se han identificado estos factores, se puede planear una terapia preventiva específica y eficaz.

En esta revisión trataremos la evaluación clínica y metabólica del paciente y su manejo nutricional y farmacológico.

FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS TIPOS DE LITIASIS



EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON LITIASIS RENAL:

La evaluación clínica del paciente con litiasis renal incluye una historia clínica, examen físico, estudio de imágenes y laboratorio en sangre y orina (Tabla 1). La historia clínica debe estar enfocada en la pesquisa de factores de riesgo de litiasis (Tabla 2).

TABLA 1. EVALUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE CON LITIASIS RENAL

EVALUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE CON LITIASIS RENAL
Historia médica de litiasis
• Número de episodios
• Frecuencia de formación
• Edad de inicio
• Tamaño de los cálculos
• Lado afectado
• Tipo de litiasis, si se conoce
• Intervenciones urológicas (ej. litotripsia) y sus complicaciones
• Presencia de infecciones urinarias concomitantes
Otras enfermedades concomitantes, como gota, diabetes, sarcoidosis, ...
Fármacos utilizados
Historia familiar
Ocupación y estilo de vida
Encuesta alimentaria
Examen físico: presión arterial, IMC, tofos, ...
Laboratorio en sangre y orina
Análisis del cálculo, si es posible
Estudio de imágenes: Pielo-TAC, Ecografía, ...

Historia clínica:

Las 2 formas más comunes de presentación clínica son el cólico renal y la hematuria. Otras manifestaciones posibles son: una alteración asintomática del examen de orina, un hallazgo en un examen de imágenes, insuficiencia renal aguda obstructiva o infección urinaria. Cuando se obtiene la historia del paciente, es importante determinar el número de cálculos y la duración de la enfermedad. Con esto se puede conocer la tasa de formación de cálculos (episodios/año), lo que servirá para medir el éxito de las intervenciones preventivas. Además este dato nos guiará en cuanto a la intensidad del tratamiento, por ejemplo si el paciente presenta un episodio por mes debe manejarse en forma mucho más agresiva que si tiene 1 episodio cada 2 años.

TABLA 2. FACTORES DE RIESGO DE LITIASIS RENAL

FACTORES DE RIESGO DE LITIASIS RENAL
Urinarios:
• Bajo volumen urinario (< 1500 cc/día)
• Calciuria elevada
• Oxaluria elevada
• Citraturia baja
• pH orina elevado (litiasis de fosfato de calcio)
• pH orina bajo (litiasis de ácido úrico)
Dietéticos:
• Baja ingesta de líquidos
• Baja ingesta de calcio
• Alta ingesta de oxalato
• Baja ingesta de potasio
• Alta ingesta de proteínas animales
• Alta ingesta de sodio
• Alta ingesta de vitamina C
Anatómicos:
• Riñón en herradura
• Riñón en esponja
Condiciones médicas asociadas:
• Hiperparatiroidismo primario
• Gota
• Obesidad
• Diabetes mellitus
• Enfermedad inflamatoria intestinal
• Cirugía bariátrica
Fármacos:
• Aporte excesivo de vitamina D
• Indinavir
• Triamterene
• Sulfadiazina

Factores ambientales:

Los factores más importantes a pesquisar son la exposición al calor, el tipo de trabajo y el ejercicio físico. El calor ambiental es un agente reconocido de riesgo, siendo la litiasis más frecuente en climas cálidos. El ambiente de trabajo debe considerarse, por su efecto en aumentar las pérdidas insensible de agua. Por ejemplo la tasa de litiasis es 3.5 veces mayor en trabajadores de una fábrica de vidrio expuestos al calor de los hornos comparado a los que trabajan en otras dependencias (1). Además el tipo de trabajo puede condicionar riesgos si limita el acceso al agua o la posibilidad de ir al baño. El ejercicio físico vigoroso, especialmente en verano, puede causar deshidrataciones periódicas y mayor concentración de la orina.

Historia familiar:

El componente genético es muy importante en la litiasis renal, siendo frecuente que los pacientes tengan un familiar de primer grado que también tiene cálculos renales. En gemelos idénticos el riesgo de herencia de litiasis es de 56% (2). La hiper calciuria se observa en el 50% de los familiares de primer grado de un paciente con litiasis e hiper calciuria. La herencia para este trastorno es de tipo autosómica dominante, pero poligénica. Otros factores metabólicos tienen una herencia menos clara. Existen además enfermedades monogénicas que incluyen a la nefrolitiasis como rasgo fenotípico, por ejemplo la hiper oxaluria primaria, la cistinuria y la enfermedad de Dent (ligada a X) (3).

Fármacos y suplementos:

Los fármacos y suplementos pueden aumentar el riesgo de litiasis si cristalizan en el riñón o alteran la bioquímica urinaria (4). Los fármacos que trastornan la composición urinaria, lo hacen mediante la alteración de las funciones tubulares. Por ejemplo los inhibidores de la anhidrasa carbónica aumentan el riesgo de litiasis al reducir la citraturia, aumentar la calciuria y el pH de la orina. Los suplementos calcio y vitamina D incrementan la calciuria y se ha observado un riesgo mayor de litiasis (5). Se ha postulado, en forma teórica, que el riesgo sería menor si los suplementos de calcio se administran junto con las comidas, pues podrían reducir la absorción de oxalato. Algunos fármacos pueden cristalizar en la vía urinaria y formar cálculos de la droga o sus metabolitos, como el indinavir (Tabla 2).

EVALUACIÓN METABÓLICA:

La prevalencia de los factores metabólicos varía según la edad, sexo, tipo de población y definiciones de los valores de normalidad en los distintos estudios. Es importante señalar que la mayoría de los pacientes presenta más de un factor metabólico. Por ejemplo, en un estudio de 1270 pacientes con litiasis recurrente, se demostró que un 40% de los casos tenía solo un factor etiológico, un 56% tenía 2 o más factores y solo en un 4% de los estudiados no se encontró factor causal (6). Entre los factores más importantes de este estudio destacaban: hiper calciuria (61%), hiperuricosuria (36%), hipocitraturia (31%), hiper oxaluria (8%) y bajo volumen urinario (15%). Cabe señalar que estos hallazgos pueden ser diferentes en pacientes que presentan su primer episodio de li-

tiasis. Por ejemplo un estudio comparativo de pacientes debutantes con población normal solo detectó diferencias significativas en la excreción urinaria de calcio y citrato (7).

Objetivos de la evaluación metabólica:

El objetivo fundamental es determinar en el paciente el o los defectos fisiológicos que condicionan su riesgo de litiasis, para poder tratarlo adecuadamente y así lograr cambiar la historia natural de esta enfermedad. Además este estudio debe ser lo más eficiente y económico posible. Por ende el tipo y la extensión de la evaluación dependerá de: la severidad de la enfermedad, si es primer episodio o una recurrencia, la presencia o ausencia de enfermedades asociadas a litiasis y la presencia o no de historia familiar. Por ejemplo, esta última aumenta el riesgo de recurrencia 2.6 veces, aunque no distingue entre factores genéticos y ambientales.

Población a evaluar:

Las principales indicaciones de evaluación metabólica completa se señalan en la Tabla 3. En caso de ser el primer episodio se recomienda el estudio en aquellos que presenten litiasis múltiple, historia familiar marcada, composición no cálcica como ácido úrico, estruvita o cistina y en edades no habituales (niños y ancianos). También está indicada en pacientes con co-morbilidad asociada como diarrea crónica o síndromes de malabsorción, cirugía bariátrica, osteoporosis, infecciones urinarias, gota, monorrenos y nefrocalcinosis.

La recurrencia de litiasis luego de un primer episodio no es tan frecuente. Se han estimado tasas de 5% por año durante los primeros 5 años (8). Varios estudios han estimado que el estudio metabólico no es costo-efectivo en los pacientes con un primer episodio. Al ser esta una condición asintomática entre crisis y disponer de una terapia actual no invasiva (litotripsia), ha motivado a muchos autores a recomendar

TABLA 3. INDICACIONES DE ESTUDIO METABÓLICO COMPLETO

INDICACIONES DE ESTUDIO METABÓLICO
Litiasis recurrente
Historia familiar
Litiasis bilateral
Nefrocalcinosis
Presencia de osteoporosis
Litiasis no cálcica (cistina, estruvita, ácido úrico)
Enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea crónica o sd. malabsorción
Cirugía bariátrica
Niños
Enfermedades concomitantes asociadas a litiasis (acidosis tubular renal, sarcoidosis, hiperparatiroidismo, gota)

una evaluación metabólica limitada en pacientes de bajo riesgo de recurrencia (9). Sin embargo debe considerarse que otros trabajos han demostrado alteraciones metabólicas similares en pacientes con un primer episodio que en aquellos con enfermedad recurrente. Otro factor importante luego de un primer episodio es evaluar la presencia de otra litiasis remanente mediante un examen radiológico adecuado (ej. Pielotac). La presencia de un segundo cálculo nos enfrenta a un paciente recurrente. Durante el seguimiento, la aparición de nuevas litiasis o el crecimiento de las ya existentes apuntan a una enfermedad metabólica activa e indican una evaluación completa.

Estrategias de evaluación en el primer episodio:

Existen 3 estrategias utilizadas por los distintos grupos para enfocar al paciente con un primer episodio: evaluación limitada, evaluación completa igual que en casos recurrentes y evaluación según riesgo individual.

- *Evaluación limitada:*

Incluye la realización de exámenes de sangre generales, orina completa y análisis del cálculo si es posible. En la sangre se debe buscar la hipercalcemia, sugerente de hiperparatiroidismo primario, o la acidosis metabólica, sugerente de acidosis tubular renal. En la orina debe determinarse el pH en orina y la presencia de cristales (10). La composición cristalina del cálculo eliminado es de utilidad en determinar la alteración metabólica subyacente. Sin embargo este tipo de estudios no está fácilmente disponible en nuestro país. Debe destacarse que este enfoque va siempre acompañado de una terapia dietética general y del seguimiento posterior con métodos radiológicos.

- *Evaluación completa:*

Muchos autores plantean este enfoque en todos los pacientes, dado los riesgos de recurrencia, morbilidad potencial en caso de recidiva y pesquisa de condiciones que faciliten el desarrollo de osteoporosis. Este enfoque se reserva para pacientes que acepten cambiar sus hábitos nutricionales y/o utilizar fármacos en caso necesario. Esta evaluación incluye los exámenes anteriores más la realización de exámenes de orina de 24 horas (Tabla 4).

- *Evaluación según riesgo:*

En este caso se reserva la evaluación completa para aquellos pacientes con un primer episodio de litiasis que presenten un moderado o alto riesgo de recurrencia. Este grupo está representado por los siguientes tipos de paciente: hombres de edad media con historia familiar, presencia de enfermedades asociadas o litiasis no compuestas de oxalato de calcio. También estaría indicado evaluar a un paciente que debuta con una litiasis de gran tamaño (por ejemplo > 10 mm) o que requiere una intervención invasiva para remover el cálculo.

Recolección de orina de 24 horas:

La recolección debe realizarse con la dieta y actividad física habitual del paciente. Se recomiendan al menos 2 muestras diferentes dado la variabilidad de la dieta (11). Se sugiere además que las muestras sean recolectadas en forma ambulatoria y no durante una hospitalización.

TABLA 4. EVALUACIÓN METABÓLICA COMPLETA

EVALUACIÓN METABÓLICA COMPLETA	
Evaluación en sangre:	
• Perfil bioquímico: en especial calcemia,	
fosfemia y uricemia	
• Creatinina plasmática	
• Bicarbonato venoso	
• Electrolitos plasmáticos	
• PTH intacta	
Evaluación en orina fresca:	
• pH orina	
• Cristaluria	
• Urocultivo si está indicado	
Evaluación en orina de 24 horas:	
• Volumen urinario	
• Creatininuria	
• Calciuria	
• Uricosuria	
• Citraturia	
• Oxaluria	
• Potasio urinario	
• Sodio urinario	
• Magnesuria*	
• Amonio urinario*	
• Cistinuria*	
• Fosfaturia*	

* Mediciones no habituales

Cabe destacar que se debe esperar 1 a 2 meses luego de un episodio clínico de litiasis o litotripsia o cirugía antes de realizar la recolección. No se debe realizar si existe una infección urinaria concomitante u obstrucción urinaria no resuelta. En caso de realizar solo una recolección de 24 horas, es aconsejable que sea de domingo a lunes para objetivar los cambios dietéticos del fin de semana. Aún si se realiza la recolección de esta forma es posible que una sola muestra no detecte una alteración metabólica significativa.

Interpretación de las alteraciones metabólicas:

Los valores normales en orina de 24 horas se señalan en la Tabla 5.

Creatininuria:

La medición de la creatininuria de 24 horas es útil para verificar que la recolección de orina fue adecuada. Valores menores a los esperados, según sexo, indican una recolección insuficiente o una menor masa muscular como puede observarse en ancianos y desnutridos. Valores superiores a lo esperado pueden señalar una recolección mayor de 24 horas o una mayor masa muscular.

TABLA 5. VALORES NORMALES EN ORINA DE 24 HORAS

Parámetro	Valor normal en orina de 24 horas
Calciuria	< 300 mg en hombres y < 250 mg en mujeres
Oxaluria	< 45 mg/día para hombres y mujeres o < 50 mg/1.73 m ² /día
Citraturia	> 320 mg/día para ambos sexos
Uricosuria	< 800 mg/hombres y < 750 mg para mujeres
Creatininuria	20-25 mg/kg/día en hombres y 15-20 mg/kg/día en mujeres
Cistinuria	< 60 mg/1.73 m ² /día
Fosfaturia	< 1000 mg/día

Volumen urinario:

El bajo volumen urinario se asocia a una mayor concentración de los compuestos que forman los distintos cristales. Se ha determinado que el volumen urinario en los pacientes que presentan su primer episodio de litiasis es de 250 a 350 ml menor a los sujetos controles. Este aspecto queda remarcado en los sujetos que trabajan en ambientes muy cálidos, los cuales presentan un alto de riesgo de litiasis si no se hidratan adecuadamente (12). En general se recomienda un volumen urinario mayor de 2 a 2.5 litros al día, sin descuidar la ingesta en la noche cuando fisiológicamente se concentra más la orina.

Hipercalciuria:

La hipercalciuria está presente en el 40-50% de los pacientes con litiasis cálcica (13) y su causa es en la mayoría de los casos desconocida (hipercalcemia idiopática). En las causas secundarias relevantes es importante destacar el hiperparatiroidismo primario y la acidosis metabólica crónica. El problema con los valores normales señalados es que el riesgo de litiasis aumenta en forma proporcional cuando la calciuria es mayor de 100 mg/día y no depende de un umbral arbitrario. Esto quedó demostrado en un estudio donde el riesgo relativo (RR) de litiasis cálcica aumentaba en forma progresiva sobre los 100 mg/día de calciuria (12). Valores entre 150-199 mg/día mostraban un RR de 1.52, entre 200-249 mg/día el RR era 1.84, entre 250-299 mg/día el RR era 1.93, entre 300-349 mg/día el RR era 2.68 y si era > 350 mg/día el RR era 4.94.

En algunos pacientes la hipercalciuria mantenida se asocia a osteopenia y osteoporosis, por lo que es importante realizar una densitometría ósea (14). Por otro lado la calciuria baja puede encontrarse en pacientes con litiasis y en estos casos representa un marcador de otras patologías. Por ejemplo, debe descartarse una deficiencia de vitamina D o un síndrome de malabsorción.

Hiperoxaluria:

El oxalato urinario es un factor limitante en la producción de litiasis de oxalato de calcio. También en esta situación el límite "normal" no representa un valor de corte absoluto, estimándose que el riesgo de litiasis aumenta desde los 25 mg/día de oxaluria (12).

La hiperoxaluria reportada varía en los distintos estudios y la mayoría de las veces es leve a moderada y su causa es una dieta rica en oxalato. No debe olvidarse que el calcio en la dieta puede disminuir la absorción de oxalato al formar complejos insolubles de oxalato de calcio en intestino. Es así que ciertas condiciones que disminuyen el calcio disponible en intestino aumentan la absorción de oxalato. Esto puede ocurrir en dietas bajas en calcio, aumento de la absorción intestinal de calcio (hipercalcemia absorptiva) y síndromes de mala absorción. En este último caso al no reabsorberse adecuadamente las sales biliares y grasas, se unen al calcio intestinal y además aumentan la permeabilidad colónica al oxalato. Un ejemplo es la cirugía bariátrica, en especial el bypass yeyunoileal, que se asocia a un mayor riesgo de litiasis renal por aumento en la excreción urinaria de oxalato (15).

La hiperoxaluria por aumento de producción endógena es más rara y se observa en casos de hiperoxalurias primarias, defecto genético raro de las enzimas que metabolizan el glioxilato. En estos casos la oxaluria es muy elevada, superando los 90 mg al día. Debe destacarse que dosis altas de vitamina C pueden causar aumento en la oxaluria, ya que el ácido ascórbico se metaboliza a oxalato. Se ha determinado que la oxaluria aumenta de 6 a 13 mg/día por cada gramo de vitamina C ingerido (16).

Hipocitraturia:

El citrato es un inhibidor potente de la formación de cristales de oxalato de calcio. La hipocitraturia puede ser pesquisada en forma aislada o sumada a otras alteraciones metabólicas, como hipercalciuria o hiperoxaluria.

La hipocitraturia, definida por una excreción menor a 320 mg/día, es muchas veces una condición genética. Existe una asociación directa entre el polimorfismo del gen del co-transportador renal de sodio-citrato y la excreción urinaria de citrato en pacientes con litiasis recurrente versus controles (17). Otras causas son una mayor reabsorción en el túbulo proximal, como en acidosis metabólica crónica (diarrea o acidosis tubular) y la administración de inhibidores de la anhidrasa carbónica (incluido fármacos antiepilépticos como el Topiramato). La dieta rica en proteínas animales puede causar una menor excreción de citrato, así como dietas bajas en potasio y magnesio. Cuando se trata una hipercalciuria con diuréticos tiazídicos, se debe vigilar y evitar la hipokalemia que reduce la citraturia.

Hiperuricosuria:

La hiperuricosuria se observa en 10-25% de los pacientes con litiasis y se asocia tanto a las de ácido úrico como a las de oxalato de calcio. La causa principal es la excesiva ingesta de purinas en la dieta, aunque también existen alteraciones metabólicas que llevan a una sobreproducción de ácido úrico.

La litiasis de ácido úrico se produce con mayor probabilidad en pacientes que padecen gota. Pero la mayoría de los pacientes con este tipo de litiasis no presenta gota ni otra alteración evidente del ácido úrico. Probablemente presentan una combinación de los siguientes factores: niveles relativamente altos, pero aún en rango normal, de uricemia, pH en orina bajo y menor excreción fraccional de urato y no presentan franca hiperuricemia.

En el pasado, se relacionó la hiperuricosuria a un mayor riesgo de litiasis de oxalato de calcio. Se propuso que el ácido úrico formaría parte del "nido" donde se depositaría posteriormente el oxalato de calcio. Reforzando esto, un estudio demostró que el Alopurinol reducía el riesgo de litiasis cálcica en pacientes hiperuricosúricos (18). Sin embargo, esta relación no está probada. En estudio observacionales, la uricosuria es similar entre sujetos normales y pacientes formadores de litiasis. El análisis multivariado reveló una relación inversa entre uricosuria y riesgo de litiasis (12). Esto sugiere que el mecanismo por el cual el Alopurinol reduce el riesgo de litiasis cálcica es independiente de su potencial efecto hipouricosúrico.

pH urinario:

La litiasis de oxalato de calcio es independiente del pH urinario, no así la de fosfato de calcio y ácido úrico. Si el pH es mayor de 6.0, el riesgo de litiasis de ácido úrico disminuye, pero aumenta la de fosfato de calcio. Esto es originado porque a ese pH el H_2PO_4 se convierte a HPO_4 , aumentando la sobresaturación del fosfato mono hidrogeno de calcio. Si se utiliza terapia alcalinizante para tratar una hipocitraturia, debe monitorizarse el pH urinario, porque un exceso de alcalinización puede precipitar una litiasis de fosfato de calcio.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

La tomografía computada sin medio de contraste (ej. Pielo-TAC) ha reemplazado a la pielografía clásica como examen de elección en el diagnóstico y manejo de la litiasis renal. El scanner presenta una mayor sensibilidad y especificidad en detectar la litiasis y obstrucción ureteral. La densidad de la litiasis al TAC puede sugerir su origen, los cálculos compuestos de ácido úrico, cistina y estruvita son menos densos que los de calcio (19). Otros hallazgos relevantes al TAC son la presencia de nefrocalcinosis (sugere de cristales de fosfato de calcio) y la litiasis coraliforme sugere de estruvita (fosfatoamoniomagnésiano).

La ecografía es poco sensible en la detección de litiasis renal y especialmente ureteral. Queda reservada para los pacientes que no pueden someterse a radiación (por ejemplo embarazadas).

La radiografía renal (o abdomen simple) puede revelar opacidades en las aéreas renales y ureterales. Es de utilidad en monitorizar pacientes con litiasis radio opacas y para vigilar la recurrencia o el crecimiento de estas. No debe olvidarse que la litiasis de ácido úrico y xantina son radio lucidas.

MANEJO NUTRICIONAL EN LITIASIS RENAL:

Se han distinguido factores dietéticos que promueven el desarrollo de cálculos renales y otros que ejercen un efecto protector, por lo que debe considerarse a la dieta, como parte integral del tratamiento de estos pacientes (20, 21).

Factores dietéticos que promueven la formación de cálculos de calcio:

Cerca del 80% de los cálculos renales contienen calcio, correspondiendo la mayoría a litiasis de oxalato de calcio (20). Dentro de los factores dietéticos que promueven el desarrollo de litiasis cálcica, se destacan: una alta ingesta de proteína animal, una baja ingesta de líquidos, una alta ingesta de sodio y una alta ingesta de oxalato. Se ha establecido también que una alta ingesta de vitamina C y un consumo excesivo de carbohidratos favorecen la formación de cálculos de calcio (21, 22).

Alta ingesta de proteína animal:

La ingesta de proteína animal (no láctea) induce un aumento de la calciuria, oxaluria, uricosuria, acidosis metabólica y la disminución de la citraturia. Se ha verificado una asociación positiva entre consumo de proteína animal (no láctea) y recurrencia de cálculos renales en hombres (20).

Baja ingesta de líquidos:

La ingesta de líquidos es un componente crítico en la prevención de la formación de litiasis renal, ya que en su patogenia es trascendental el aumento en la concentración de los cristales en la orina. La ingesta de líquidos debe permitir orinar al menos 2 litros por día (20), lo que se logra ingiriendo de 2.5 a 3 litros diarios (22). A pesar de creencias anteriores de que las bebidas alcohólicas, el café y el té eran factores de riesgo, estudios actuales han observado que el café, el té, la cerveza y el vino reducen el riesgo de formación de litiasis (20). En la Tabla 6 se muestran los distintos tipos de líquido y su posible efecto en la formación de cálculos de calcio.

Alta ingesta de sodio:

Un consumo elevado de sodio incrementa la excreción urinaria de calcio y disminuye la excreción de citrato, favoreciendo la cristalización de los cristales de oxalato de calcio (21). La ingesta de sodio debería ser reducida a 100 mEq, lo que corresponde a 5 gramos de sal por día (22).

Alta ingesta de oxalato

Aunque sólo un porcentaje bajo del oxalato urinario proviene de la dieta, una restricción de oxalato dietario (presente en frutos secos, espinacas, acelgas, berenjenas, coliflor, apio, sopa de tomates, frutillas, chocolate y granos enteros) puede beneficiar a pacientes que forman cálculos de

TABLA 6. TIPO DE LÍQUIDO Y SU POSIBLE EFECTO EN LA FORMACIÓN DE CÁLCULOS DE CALCIO

Tipo de líquido	Supuesto riesgo	Mecanismo
Café y té	Disminuye	La cafeína interfiere con la acción de la hormona antidiurética, conduciendo a una disminución en la concentración de la orina
Alcohol (cerveza y vino)	Disminuye	Inhibe la secreción de la hormona antidiurética, conduciendo a una disminución en la concentración urinaria
Leche	Disminuye	Fija el oxalato dietario en el intestino, evitando su absorción
Jugo de pomelo	Incrementa (40% de mayor riesgo)	Desconocido

oxalato de calcio. En algunos pacientes la absorción de oxalato dietario puede verse aumentada, debido a una deficiencia en la enzima bacteriana de la *Oxalobacter Formigenes* que degrada el oxalato en el intestino (23).

Alta ingesta de vitamina C:

La vitamina C incrementa la producción y excreción de oxalato. Un estudio reciente encontró que hombres que consumieron suplementos de vitamina C, en dosis de 1000 mg o más por día, incrementaron en un 40% el riesgo de formación de cálculos, comparados con los hombres que consumieron menos de 90 mg/día (la ingesta dietética recomendada) (16). Por ende los suplementos en dosis altas deben evitarse en aquellos pacientes con mayor excreción urinaria de oxalato.

Alta ingesta de carbohidratos:

Un alto consumo de carbohidratos causa un aumento en la excreción urinaria de calcio, efecto que podría estar mediado por la insulina. Se ha visto una asociación positiva entre la ingesta de sacarosa y la formación de nuevos cálculos renales en mujeres (20).

Factores dietéticos que inhiben la formación de cálculos de calcio:

Ingesta de Calcio:

A diferencia de la recomendación tradicional de una dieta baja en calcio (400 mg/día) para pacientes que presentan litiasis renal, estudios recientes demuestran que una dieta alta en calcio está asociada con un menor riesgo de formación de cálculos, además de contribuir a preservar la densidad ósea (24). Esto se explica porque la ingesta normal de calcio (1200 mg/día) fija el oxalato dietético en el intestino, reduciendo la absorción de éste y su excreción urinaria (20, 22). En pacientes con litiasis renal que presentan una absorción intestinal normal de calcio, no se observa un aumento de la calciuria con dietas altas en calcio, debido a la disminución compensatoria de calcitriol, que reduce la absorción intestinal de calcio (21). Por el contrario la restricción de calcio aumenta la secreción de vitamina D, que incrementa la reabsorción de hueso y promueve la hipercalciuria (22).

Ingesta de Citrato:

El citrato es un inhibidor de la cristalización del oxalato y fosfato cálcicos. El citrato se encuentra principalmente en frutas y jugos cítricos, y su excreción urinaria se ve aumentada al mantener una dieta adecuada en potasio (que además reduce la excreción urinaria de calcio). Por lo tanto se recomienda mantener una adecuada ingesta de frutas y verduras, como mecanismo protector de litiasis (20, 21). Se ha asociado el jugo de pomelo con un aumento en la probabilidad de formar cálculos, aunque su mecanismo no está claro, por lo que resulta razonable disminuir o evitar su consumo en pacientes con litiasis de oxalato de calcio.

Otros:

La Ingesta de Magnesio reduce la absorción de oxalato dietario e inhibe la formación de cristales de oxalato de calcio. Su incremento en la dieta ha sido asociado con una disminución del riesgo del 30% de formación de cálculos en hombres, no así en mujeres (20).

El Fitato, presente principalmente en productos ricos en fibra como cereales de grano entero, legumbres y verduras, también desempeñaría un papel protector en la formación de cálculos, ya que su unión al calcio urinario inhibe la formación de cristales de oxalato y fosfato de calcio (20).

La Vitamina B6 es un cofactor en el metabolismo del oxalato y su déficit puede incrementar la producción de oxalato y la oxaluria. Se ha observado que en mujeres, las dosis altas de vitamina B6 pueden reducir el riesgo de formación de cálculo, pero no se ha identificado su rol en hombres (25).

Anamnesis alimentaria:

La modificación dietética puede reducir el riesgo de recurrencia de litiasis renal. Por esto es muy importante realizar una detallada anamnesis alimentaria al paciente, orientada a identificar posibles hábitos alimentarios que estén favoreciendo el desarrollo de cálculos y de esta forma guiar adecuadamente las recomendaciones dietéticas.

La encuesta nutricional aplicada en nuestro programa de seguimiento de litiasis renal, cuantifica el consumo aproximado de calcio, el consumo

diario y tipo de líquidos ingeridos diariamente, la frecuencia de consumo de proteína animal (no láctea), la periodicidad del consumo de frutas y verduras (para estimar el consumo de citrato y potasio), la ingesta aproximada de sodio y la frecuencia del consumo de otros alimentos litogénicos (ricos en purinas y oxalato). Esta encuesta ha sido aplicada a 33 pacientes que han presentado uno o más episodios de cálculos renales, entre noviembre del 2006 y julio del 2009 (Tabla 7). Podemos constatar una baja ingesta de líquido en gran parte de la población encuestada, a pesar de las reiteradas recomendaciones de aumentar su consumo como principal factor de prevención de litiasis renal. El elevado consumo de sal de los pacientes concuerda con los datos observados en la población chilena, cuya ingesta es cercana a 12 gr/día. A pesar de que ha disminuido la ingesta de sal doméstica, sigue habiendo un alto consumo de alimentos procesados ricos en sal, principalmente cecinas, quesos, mantequillas y productos de panadería. Se destaca además una baja ingesta de calcio dietario, como consecuencia de indicaciones nutricionales erróneas, que por mucho tiempo han restringido el consumo de lácteos a pacientes con litiasis.

Una vez identificadas las conductas de riesgo de desarrollar litiasis, se deben orientar las recomendaciones a disminuir los factores de riesgo y promover los factores protectores. En la Tabla 8 se resumen las principales recomendaciones dietéticas de prevención de litiasis renal.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:

La evaluación metabólica inicial, aun completa, puede ser absolutamente normal. En el caso de ser el primer episodio, se recomiendan las medidas dietéticas generales, detalladas en la sección anterior. Es importante controlar al paciente en un año para vigilar si han aparecido nuevas imágenes de cálculos en los estudios de imágenes.

En casos de formación activa de litiasis y alto riesgo de recurrencia, se recomienda un manejo nutricional orientado según las alteraciones específicas pesquisadas en la evaluación metabólica o el análisis del cálculo. Estos cambios de hábitos nutricionales deben ser mantenidos en el tiempo para prevenir recurrencia, ya que se trata en general de condiciones crónicas.

TABLA 7. RESULTADOS DE LA ENCUESTA NUTRICIONAL APLICADA EN EL PROGRAMA DE LITIASIS RENAL EN CLÍNICA LAS CONDES (2006-2009)

Factores de riesgo encontrados	Nº de pacientes (N = 33)	% de pacientes que presentan el factor de riesgo
Baja ingesta de líquido (< 2 L/día)	20*	61%
Alta ingesta de sal (> 5 gr/día)	16	48%
Baja ingesta de citrato y potasio	12	36%
Baja ingesta de calcio (< a 500 mg)	25	76%

* en 5 casos corresponden a ingestas inferiores a 1 litro/día

TABLA 8. RECOMENDACIONES DIETÉTICAS PARA PREVENIR LITIASIS RENAL

Incrementar	Disminuir
Ingesta de líquido (> de 3 L/día)	Consumo de oxalato (nueces, almendras, maní, avellanas, espinacas, frutillas, chocolate y vitamina C)
Ingesta de Calcio dietario (1000 a 1200 mg/día)	Consumo de sal y alimentos ricos en sodio (menos de 6 gr de sal al día). Esto contempla reducir el consumo de mantequillas, embutidos, conservas, sopas y cremas deshidratadas, quesos y jamón. Evitar agregar sal extra a las comidas.
Ingesta de fibra dietética (frutas, verduras y granos enteros)	Consumo de proteína animal "no láctea" (vacuno, aves, pescado, huevos). Limitar el consumo diario a 1 gr/kg de peso ideal.
Ingesta de alimentos ricos en citrato (frutas y jugos cítricos)	

La saturación de los cristales requerida para el crecimiento de una litiasis existente es menor que la que se necesita para la formación de una litiasis "de novo". Por esta razón, el manejo preventivo debe ser más agresivo en caso de una litiasis preexistente.

Litiasis cálcica (oxalato y fosfato de calcio):

En caso de pesquisar hipercalcemia, se recomienda utilizar un diurético tiazídico. Se ha utilizado la hidroclorotiazida (25-50 mg/día), Clortalidona (25-50 mg/día) o Indapamida (1.25 a 2.5 mg/día). Estos fármacos causan una reducción en la calciuria (de hasta 50%) mediante un aumento de la reabsorción de calcio a nivel del túbulo proximal. Esto se traduce en una clara reducción del riesgo de litiasis: RR 0.62 vs terapia estándar (26). Además al lograr un balance positivo de calcio, se produce un aumento de la densidad ósea y una reducción del riesgo de fractura. Para potenciar sus efectos debe acompañarse de una restricción de sodio eficaz (< 3 gr al día). Conviene evitar la hipokalemia, que podría reducir la citraturia, por lo que se recomienda suplementar con citrato de potasio. Si la calciuria persiste elevada a pesar de estas medidas, se puede agregar amiloride (5-10 mg/día), que tiene el efecto de aumentar la reabsorción de calcio a nivel del túbulo colector cortical. Debe evitarse el Triamterene por la posibilidad de precipitación urinaria.

En el caso de hiperuricosuria, ya hemos comentado el efecto positivo del Alopurinol en reducir el riesgo de litiasis (18), por mecanismos no claros. Actualmente se sabe que el ácido úrico no actúa como "nido" para el crecimiento de litiasis cálcica. Por lo tanto ya no se recomienda alcalinizar la orina para incrementar su solubilidad.

En caso de hipocitraturia, el objetivo terapéutico es aumentar su excreción urinaria. Esto se puede lograr al alcalinizar el plasma mediante citrato de potasio o bicarbonato de potasio y medidas dietéticas (27). Es importante señalar que el cloruro de potasio no tiene un efecto similar. La hiperoxaluria debe manejarse según la causa probable. Por ejemplo, en caso de hiperoxaluria entérica se recomienda una dieta específica y el uso de carbonato de calcio con las comidas (1 a 4 gr/día), como quelante del oxalato. Si bien un porcentaje bajo de calcio puede absorberse, el efecto en reducir la absorción de oxalato es mucho mayor. También se ha utilizado la colestiramina por su efecto quelante de sales biliares y oxalato, pero los efectos adversos limitan su uso. Es importante advertir al paciente de restringir el uso de vitamina C.

En los casos en que no se pesquia una alteración metabólica, se ha observado que estos pacientes presentan más calcio y oxalato y menos citrato en su orina, en comparación a los controles. Sin embargo los valores absolutos de cada uno de ellos se mantienen en rangos considerados normales. Probablemente el riesgo de litiasis es una variable continua que comienza en el rango considerado normal para estos parámetros. Es importante considerar el volumen urinario que es el denominador de la concentración que alcanzan en la orina estos factores. Por ejemplo aun si la calciuria de 24 horas es normal, pero el volumen urinario es bajo, se pueden alcanzar concentraciones elevadas de oxala-

to de calcio y por ende mayor riesgo de litiasis. En esta situación, si no se logra aumentar el volumen urinario en forma consistente, pudiera ser útil reducir la calciuria mediante una tiazida.

Litiasis de ácido úrico:

El manejo de la litiasis úrica se basa en reducir la ingesta de purinas, mantener un débito urinario mayor de 2 litros, alcalinizar la orina y el uso de Alopurinol. Si se mantiene el pH urinario sobre 6.5 la mayoría del ácido úrico se encuentra en la forma de urato que es mucho más soluble. Esto se puede lograr mediante el uso de las sales de citrato o bicarbonato de potasio. Este tratamiento no solo previene la aparición de nuevas litiasis, sino que puede disolver las ya preexistentes. Es importante señalar que las sales de sodio (bicarbonato de sodio o citrato de sodio), no tiene un efecto similar, ya que puede incrementar la calciuria y el riesgo de litiasis (28). El uso crónico de Alopurinol, que reduce la producción de ácido úrico, se reserva para pacientes que excretan más de 1000 mg de ácido úrico al día y que no responden a la hidratación y terapia alcalinizante.

Litiasis de estruvita:

Este tipo de litiasis, también es conocida como litiasis coraliforme o asociada a infección. Este último nombre se debe a su estrecha relación con la presencia de infección urinaria por bacterias que degradan la urea. La litiasis se compone habitualmente de estruvita (fosfatoamoniomagnesiano) y/o apatita (carbonato de calcio). Esta litiasis puede crecer rápidamente, en un periodo de semanas a meses, comprometiendo los cálculos y la pelvis renal. Si no se trata adecuadamente lleva a un deterioro de la función renal e insuficiencia renal crónica. Además como los cálculos permanecen infectados, existe el riesgo permanente de sepsis urinaria. Por lo tanto la mayoría de los pacientes requiere de un manejo quirúrgico. El tratamiento médico es co-adyuvante y consiste en tratar la infección urinaria, con terapias antibióticas en general de larga duración (29). Existe disponible además el ácido acetohidroxámico (Lithostat™), que es un inhibidor de las ureasas bacterianas; su uso está limitado por la alta incidencia de efectos adversos serios.

Litiasis de composición desconocida:

Cuando se desconoce la composición química es razonable asumir que la litiasis es cálcica. En este contexto, los pacientes se deben manejar según las alteraciones pesquisadas en la evaluación metabólica. Si se encuentra hipercalcemia, se sugiere utilizar un diurético tiazídico. Si hay hipocitraturia se suplementa con citrato de potasio, siempre que el pH en la orina no sea mayor de 6.5. Esto debido a que el pH alcalino favorece la formación de cálculos de fosfato de calcio. En caso de encontrar hiperoxaluria o hiperuricosuria, se sugiere partir con manejo nutricional.

MANEJO MULTIDISCIPLINARIO

El manejo de estos pacientes en programas especializados, con un enfoque multidisciplinario, permite realizar una conducta preventiva

TABLA 9. TERAPIA DIETÉTICA Y FARMACOLÓGICA PREVENTIVA DE LITIASIS RENAL, SEGÚN LA ALTERACIÓN URINARIA PESQUISADA

Alteración urinaria	Cambios Dietéticos	Medicamentos
Hipercalciuria	Reducir ingesta de sodio (< 3 gr/día)	Tiazidas
	Reducir ingesta proteína animal	Citrato potasio
	Reducir la ingesta de sacarosa	
	Mantener aporte normal de calcio dietético	
Hiperoxaluria	Restringir suplementos de calcio	
	Evitar alimentos ricos en oxalato	Piridoxina ¿?
	Evitar suplementos de vitamina C	
Hiperuricosuria	Reducir la ingesta de purinas	Alopurinol
Hipocitraturia	Aumentar la ingesta de frutas y verduras	Citrato o bicarbonato de potasio
	Reducir ingesta proteína animal	
Volumen urinario bajo	Incrementar la ingesta diaria de fluidos	

mucho más eficaz. Es relevante el rol del urólogo en tratar las complicaciones de esta enfermedad, especialmente en fase aguda, mediante litotripsia o cirugía. En la evaluación metabólica es vital el rol de la nutricionista en cuanto a realizar la encuesta alimentaria, detectar hábitos negativos y educar al paciente. Su evaluación permite al médico especialista interpretar en forma adecuada los hallazgos del estudio metabólico en orina de 24 horas. Esto nos conduce a una investigación más profunda de los factores de riesgo del paciente y en consecuencia una terapia mejor orientada. En la Tabla 9 se resume el manejo terapéutico en base a dieta y fármacos según la alteración metabólica pesquisada.

CONCLUSIÓN

La evaluación de un paciente con litiasis renal requiere de una historia clínica cuidadosa para determinar los factores de riesgo ambientales y nutricionales que puedan ser modificados. Además debe acompañarse en los pacientes con recurrencia y alto riesgo de recidiva, de una evaluación metabólica de laboratorio que incluya las determinaciones en orina de 24 horas. Esto nos permitirá detectar alteraciones que pueden ser tratadas con cambios en el estilo de vida, dieta y fármacos. La intervención médica preventiva puede reducir el riesgo de recidiva de litiasis hasta en un 80% (30). El manejo multidisciplinario de estos pacientes nos ofrece el mejor resultado a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Atan L, Andreoni C, Ortiz V, Silva EK, Pitta R, Atan F . et al. High kidney stone risk in men working in steel industry at hot temperatures. *Urology* 2005; 65(5):858-61.
- Goldfarb DS, Fischer ME, Keich Y, Goldberg J. A twin study of genetic and dietary influences on nephrolithiasis: a report from the Vietnam Era Twin (VET) Registry. *Kidney Int.* 2005; 67(3):1053-61.
- Shah O, Assimos DG, Holmes RP. Genetic and dietary factors in urinary citrate excretion. *J Endourol.* 2005; 19(2):177-82.
- Daudon M, Jungers P. Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs* 2004; 64(3):245-75.
- Heaney RP. Calcium supplementation and incident kidney stone risk: a systematic review. *J Am Coll Nutr* 2008; 27(5):519-27.
- Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med*, 98:50-9, 1995.
- Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Twenty-four hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. *Kidney Int*, 59:2290-8, 2001.
- Borghesi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol*, 155:839-43, 1996.
- Trinchieri A, Ostini F, Nespoli R, Rovera F, Montanari E, Zanetti G. A prospective study of recurrence rate and risk factors for recurrence after a first renal stone. *J Urol* 1999; 162(1):27-30.
- Daudon M, Hennequin C, Boujelben G, Lacour B, Jungers P. Serial crystalluria determination and the risk of recurrence in calcium stone formers. *Kidney Int* 2005; 67(5):1934-43.
- Parks JH, Goldfisher E, Asplin JR, Coe FL. A single 24-hour urine collection is inadequate for the medical evaluation of nephrolithiasis. *J Urol* 2002; 167(4): 1607-12.
- Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int*, 73:489-496, 2008.
- Spivacow FR, Negri AL, Del Valle EE, Calviño I, Zanchetta JR. Clinical and

metabolic risk factor evaluation in young adults with kidney stones. *Int Urol Nephrol* 2009 Aug 4.

14. García-Nieto V, Navarro JF, Monge M, García-Rodríguez VE. Bone mineral density in girls and their mothers with idiopathic hypercalciuria. *Nephron Clin Pract* 2003; 94(4):89-93.
15. Asplin JR, Coe FL. Hyperoxaluria in kidney stone formers treated with modern bariatric surgery. *J Urol*, 177(2):565-9, 2007.
16. Massey LK, Liebman M, Kynast-Gales SA. Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk. *J Nutr* 2005; 135(7):1673-7.
17. Okamoto N, Aruga S, Matsuzaki S, Takahashi S, Matsushita K, Kitamura T. Associations between renal sodium-citrate cotransporter (hNaDC-1) gene polymorphism and urinary citrate excretion in recurrent renal calcium stone formers and normal controls. *Int J Urol*. 2007 Apr; 14(4):344-9.
18. Ettinger B, Tang A, Citron JT, Livermore B, Williams T. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med*, 27:1386-9, 1986.
19. Stolzmann P, Leschka S, Scheffel H, Rentsch K, Baumüller S, Desbiolles L, Schmidt B, Marincek B, Alkadhi H. Characterization of urinary stones with dual-energy CT: improved differentiation using a tin filter. *Invest Radiol* 2010; 45(1):1-6.
20. Taylor EN, Curhan GC. Diet and Fluid Prescription in Stone Disease. *Kidney Int* 2006, 70:835-9.
21. Taylor EN, Fung TT, Curhan GC. DASH-Style Diet Associates with Reduced Risk for Kidney Stones. *J Am Soc Nephrol* 2009, 20:2253-9.
22. Gerstenbluth RE, Resnick MI. Medical Management of Calcium Oxalate Urolithiasis. *Med Clin N Am*, 88:431-42, 2004. Pak CYC. Medical Management of Urinary Stone Disease. *Nephron Clin Pract*, 98:49–53, 2004.
23. Kaufman DW, Kelly JP, Curhan GC, Anderson TE, Dretler SP, Preminger GM, Cave DR. *Oxalobacter formigenes* may reduce the risk of calcium oxalate kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(6):1197-203.
24. Curhan GC, Willett WC, Knight EL, Stampfer MJ. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2004; 164(8):885-91.
25. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Intake of vitamins B6 and C and the risk of kidney stones in women. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(4):840-5.
26. Escribano J, Balaguer A, Pagone F, Feliu A, Roque I, Figuls M. Pharmacological interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev*, 21;(1):CD004754, 2009.
27. Caudarella R, Vescini F. Urinary citrate and renal stone disease: the preventive role of alkali citrate treatment. *Arch Ital Urol Androl* 2009; 81(3):182-7.
28. Pak CY, Sakhaee K, Fuller C. Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate. *Kidney Int*, 30:422-8, 1986.
29. Zanetti G, Paparella S, Trinchieri A, Prezioso D, Rocco F, Naber KG. Infections and urolithiasis: current clinical evidence in prophylaxis and antibiotic therapy. *Arch Ital Urol Androl*. 2008; 80(1):5-12.
30. Straub M, Hautmann RE. Developments in stone prevention. *Curr Opin Urol* 2005; 15(2):119-26.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

EN SALUD, HAY MEJORES FORMAS DE AHORRAR.

Instala un dispensador Elite y ahorra en costo, no en calidad.



Sabanillas · Papel Higiénico · Toallas de papel
Servilletas de papel blancas · Servilletas de papel impresas · Jabones

Instalación y entrega de dispensadores sin costo. (*)

40% de ahorro en Papel Higiénico y un 25% en Toallas de Papel (**)
Servicio y productos especializados · Amplia red de distribuidores en todo Chile.



www.elite-empresas.cl (2) 366-6460

(*) Dispensadores en comodato, sin costo, asociados a la compra y uso exclusivo de productos Elite.
(**) En base a estudio externo realizado por centro de estudios CORPA S.A. en 20 empresas de distintos tamaños y rubros, comparando el consumo de papel entre productos Elite para Empresas y rollos comunes.

ABC DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA: UNA GUÍA PRÁCTICA PARA EL MÉDICO GENERAL

ABC OF DIABETIC NEPHROPATHY: A PRACTICAL GUIDE FOR THE GENERAL PRACTITIONER

DR. JUAN ALBERTO FIERRO C. (1), DR. CARLOS ZAVALA U. (2).

1. UNIDAD DE NEFROLOGÍA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA. CLÍNICA LAS CONDES.

2. UNIDAD DE DIABETES, DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA. CLÍNICA LAS CONDES.

afierro@clc.cl

czavalaund@yahoo.com

RESUMEN

La nefropatía diabética constituye una patología con elevada morbimortalidad y es la principal causa de ingreso a tratamiento de diálisis. Esta revisión tiene por objeto describir en forma concisa y práctica aquellos aspectos más relevantes en la evaluación y tratamiento de la nefropatía diabética, sin dejar de lado los aspectos preventivos cuyo respaldo de evidencia es robusto. Si bien está escrito desde la óptica del nefrólogo no debe perderse de vista una concepción y manejo integral del enfermo.

Palabras clave: Nefropatía diabética, falla renal; agentes antihipertensivos, ARA II, IECA.

SUMMARY

Diabetic nephropathy is the main cause of end stage renal failure. This review, intended to the general practitioner, aims to describe in a concise form the most relevant issues in the management of diabetic nephropathy. Although written from the stand point of view of the nephrologist, a multidisciplinary approach is warranted.

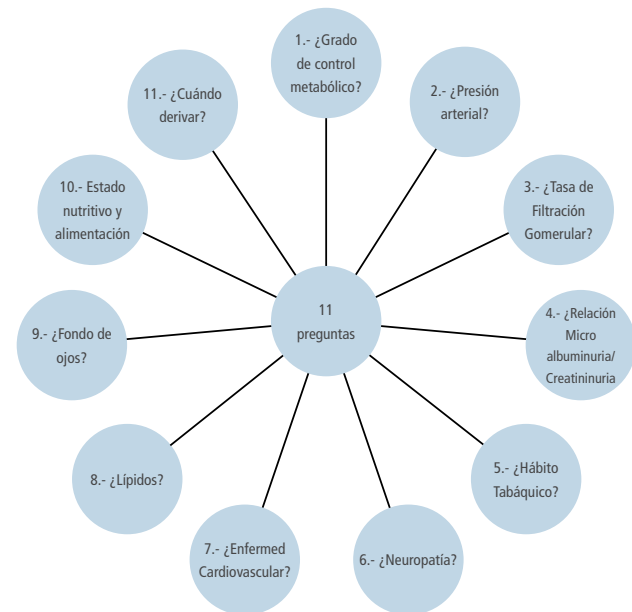
Keywords: Diabetic nephropathy, kidney failure, Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers, ACE inhibitors, Antihypertensive Agents.

INTRODUCCIÓN:

La nefropatía diabética constituye una patología con elevada morbimortalidad y es la principal causa de ingreso a tratamiento de diálisis. Esta revisión tiene por objeto describir en forma concisa y práctica aquellos aspectos más relevantes en la evaluación y tratamiento de la nefropatía diabética, sin dejar de lado los aspectos preventivos cuyo respaldo de evidencia es robusto. Si bien está escrito desde la óptica del nefrólogo

no debe perderse de vista una concepción y manejo integral del enfermo. La fisiopatología y manejo de la nefropatía diabética han sido tratadas recientemente en esta revista (1, 2).

Los autores plantean que el médico general debe tener presente las siguientes once preguntas ante un paciente diabético. De esa forma es posible establecer la etapa en que se encuentra el compromiso renal y definir la conducta a seguir:



1. GRADO DE CONTROL METABÓLICO (GLICEMIA)

Investigar tendencia a la hiper o hipoglicemia (hemoglobina glicosilada A1c y Automonitoreo glicémico). Evaluar factores de riesgo para inestabilidad metabólica.

El control estricto de la glicemia en etapa temprana en ausencia de microalbuminuria y también en presencia de ella es la principal medida de

prevención y tratamiento de la nefropatía diabética. Se ha demostrado (3) que la mantención de una hemoglobina glicosilada <7% se relaciona con una reducción del riesgo de microalbuminuria de 39% y el riesgo de albuminuria (>300 mg/d) en 54%. El efecto de esta intervención se mantiene por varios años después de liberalizar el control de la glicemia, lo que recibe el nombre de "memoria metabólica" (4). La meta de una hemoglobina glicosilada <7% debe buscarse lo más tempranamente posible. Recordar que el control demasiado estricto de la glicemia (Hb A1c <6 %) también se traduce en aumento de los episodios de hipoglicemia y en definitiva en una mayor mortalidad en personas de edad avanzada con diabetes de larga data y complicaciones asociadas (5). Tenga presente que la mayoría de los antidiabéticos orales se acumulan en insuficiencia renal y pueden causar hipoglicemia, la mayoría de las sulfonilureas, acidosis láctica, la metformina y la insulino terapia deben ser ajustadas a esta condición, al bajar los requerimientos de insulina.

2. PRESIÓN ARTERIAL

La meta es una PA ≤ 130/80 (6). El monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) constituye una valiosa herramienta que permite optimizar el tratamiento antihipertensivo y la estimación de riesgo cardiovascular (7, 8). Se ha observado que el MAPA se relaciona con la presencia de microalbuminuria.

Utilice preferentemente IECA (Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina) o ARA II (Antagonistas de receptores de angiotensina II). Si la hipertensión es de predominio sistólico combine con bloqueadores del calcio. Si tiene insuficiencia renal usualmente se requiere indicar diuréticos como la furosemida. No olvidar controlar en estos pacientes la PA sentado y de pie por el riesgo de hipotensión ortostática asociada a neuropatía autonómica. El control estricto de la presión arterial tiene alcances beneficiosos que van más allá de la protección renal.

3. FILTRACIÓN GLOMERULAR

Determine al momento del diagnóstico y anualmente la creatinina y calcule la tasa de filtración glomerular. Ello debe realizarse en todos los pacientes diabéticos independientemente de la presencia o ausencia de microalbuminuria. Esta determinación debe ser utilizada para estimar la tasa de filtración glomerular y establecer el grado de función renal (9). Para ello pueden utilizarse las siguientes fórmulas siendo la MDRD la mejor validada (Tabla 1).

En etapa 4 el paciente debe prepararse para diálisis o trasplante. Evite punciones innecesarias en los brazos. Posiblemente sea necesario hacer una fístula arteriovenosa.

TABLA 1.		
	FÓRMULA	ENLACE INTERNET
Cockcroft-Gault ¹⁰	Hombres: (140-edad) * peso / (Creatinina * 72) Mujeres: (140-edad) * peso / (Creatinina * 72). Todo multiplicado por 0.85.	http://www.nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi
MDRD completa ¹¹	$VFG (mL/min/1.73 m^2) = 170 \times (S_{cr})^{-0.999} \times (edad)^{-0.176} \times (0.762 \text{ si femenino}) \times (1.180 \text{ si es afro-americano}) \times (S_{nu})^{-0.170} \times (Alb)^{+0.318}$ (unidades convencionales)	
MDRD abreviada ¹²	$VFG (mL/min/1.73 m^2) = 186 \times (S_{cr})^{-1.154} \times (edad)^{-0.203} \times (0.742 \text{ si femenino}) \times (1.212 \text{ si afro-americano})$ (conventional units)	http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/orig_con.htm

ETAPA	DESCRIPCIÓN	VFG
1	DAÑO RENAL CON VFG NORMAL O ELEVADA	≥ 90
2	DAÑO RENAL CON VFG LEVEMENTE DISMINUIDA	60-89
3	DISMINUCIÓN MODERADA DE LA VFG	30-59
4	DISMINUCIÓN SEVERA DE LA VFG	15-29
5	INSUFICIENCIA RENAL	<15 Ó DIÁLISIS

TABLA 2.

	Recolección de orina en unidad de tiempo (µg/ min)	Recolección de 24 hrs. (mg/24 hrs)	Muestra de orina aislada matinal (µg/ mg o mg/gr de creatinina)
Normoalbuminuria	<20	<30	<30
Microalbuminuria	20-200	30-300	30-300
Macroalbuminuria	>200	>300	>300

4. RELACIÓN MICROALBUMINURIA / CREATININURIA

La presencia de microalbuminuria es el principal factor de riesgo para el desarrollo de nefropatía diabética clínica. La presencia de microalbuminuria tiene un poder predictivo positivo para nefropatía de 80% (10) y también de enfermedad cardiovascular. La clasificación de la nefropatía diabética debe considerar tanto la función renal (Tasa de filtración glomerular) como la excreción de albúmina. La relación microalbuminuria/ creatininuria en muestra aislada de orina es un buen predictor de nefropatía y enfermedad cardiovascular. Es menos engorrosa que cualquier método que emplee recolección de orina los cuales no agregan mayor predicción ni exactitud de manera significativa (11). Esta determinación debe realizarse al diagnóstico en DM2 y a partir de los 5 años desde el diagnóstico en DM1. Los IECA y los ARA II (y los bloqueadores de la actividad de la renina) son los medicamentos más efectivos para controlar la microalbuminuria y se recomiendan de inicio si no existen contraindicaciones (Tabla 2).

5. TABACO

En la población sana se ha observado que el tabaquismo se encuentra asociado a la presencia de proteinuria (12, 13). En pacientes diabéticos de tipo 2 con microalbuminuria se ha observado que suspender este hábito disminuye la aparición de microalbuminuria (14, 15) y es de gran importancia en pacientes como estos que tienen un altísimo riesgo de morbimortalidad cardiovascular.

6. NEUROPATÍA PERIFÉRICA Y AUTONÓMICA

El examen físico neurológico cuidadoso permite sospechar o confirmar la presencia de estos trastornos. La neuropatía periférica evaluada a nivel de extremidades inferiores debe estudiarse clínicamente en todo paciente diabético por ser el acompañante más frecuente del pie diabético el cual también ocurre con mayor prevalencia en pacientes con nefropatía y componente urémico. La neuropatía autonómica agrava cualquier curso de la diabetes, repercutiendo sobre la nefropatía en sus diversas formas de expresión clínica y debe ser evaluada: la hipotensión ortostática, la neuropatía cardíaca, la vejiga neurogénica, la gastroparesia y la enteropatía.

7. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Los pacientes diabéticos portadores de nefropatía no siempre alcanzan

a tener insuficiencia renal terminal debido a una mortalidad cardiovascular que alcanza 50 a 77% a los diez años de evolución (16, 17). Se sugiere descartar enfermedad coronaria en todos los pacientes con nefropatía dada la alta prevalencia y alto riesgo ya que en una proporción no despreciable la sintomatología es atípica o está incluso ausente. En la diabetes la enfermedad vascular periférica alcanza claramente una mayor frecuencia que en la población general y más aun en mujeres y empeora el pronóstico de cualquier lesión que afecte el pie de una persona con diabetes y deben ser evaluados los pulsos de las extremidades en forma rutinaria en todo paciente con diabetes y más aun si hay compromiso renal por su alto grado de asociación. La aterosclerosis carotídea debe evaluarse en cada paciente dado el alto grado de asociación de esta enfermedad con la enfermedad coronaria arterioesclerótica. La aterosclerosis cerebral y los infartos cerebrales secundarios a esta patología alcanzan también una mayor frecuencia y peor pronóstico en la diabetes. De gran importancia es evaluar el riesgo el riesgo CV global para modificar aquellos factores que son modificables. El ácido acetilsalicílico se recomienda en pacientes diabéticos tanto en la prevención como en el tratamiento de la enfermedad coronaria (18). No existen estudios en menores de 30 años.

8. LÍPIDOS

Alteraciones en el perfil lipídico aparte de los efectos cardiovasculares podrían jugar un rol en la presencia de microalbuminuria y nefropatía diabética. En DM1 se ha observado que el nivel de triglicéridos (19) y colesterol no-HDL se encuentra asociado a la presencia de microalbuminuria (20). En DM2, la presencia de dislipidemia, especialmente HDL elevado se ha visto asociado a una menor incidencia de insuficiencia renal (21). Se ha observado que la administración de rosuvastatina reduce los eventos cardiovasculares y los niveles de proteína C-reactiva (22), lo que plantea la atractiva hipótesis que estos agentes pudieran reducir la microalbuminuria y la velocidad de progresión de la insuficiencia renal en pacientes diabéticos y no diabéticos. Estudios preliminares sugieren que ello pudiera ser real (23, 24). Por ahora se desconoce el impacto que podría tener su intervención sobre el inicio y evolución de la nefropatía diabética. Un reciente trabajo en pacientes en hemodiálisis (25) (1255 pacientes) no demuestra mayores beneficios cardio vasculares el agregar 20 mg de atorvastatina, lo que seguramente es la consecuencia de actuar demasiado tarde.

9. RETINOPATÍA DIABÉTICA

La observación del fondo de ojos es una oportunidad para evaluar directamente la microcirculación. Ello es crítico, tanto para preservar la calidad de vida como por su significado en relación al control de la hipertensión y la nefropatía. La presencia de retinopatía se correlaciona con la duración de la diabetes, el mal control de la glicemia, la presencia de nefropatía y la presencia de hipertensión arterial mal controlada (26) y además de enfermedad cardiovascular. Por otra parte, la ausencia de retinopatía en diabetes con daño renal debería motivar el estudio de otras causas de nefropatía.

10. ESTADO NUTRITIVO Y ALIMENTACIÓN

El sobrepeso y la obesidad, así como el síndrome metabólico se encuentran también asociados a la presencia de microalbuminuria (27). Por razones fisiopatológicas es muy probable que su disminución tenga efectos benéficos en la función renal, sin embargo a la fecha no existen estudios prospectivos. Dado que el sobrepeso afecta negativamente la función renal no deben sorprender los efectos benéficos de la cirugía bariátrica en la función renal y en la incidencia de diabetes mellitus de pacientes con obesidad extrema (IMC > 40) (28, 29). En casos aislados se ha observado regresión de nefropatía inicial (30). Por tratarse de una terapia reciente no se han documentado sus resultados sobre la evolución de la nefropatía diabética en el largo plazo.

La ingesta proteica debe aproximar 0.8 gr de proteínas por kilo de peso (31). Otras indicaciones dietéticas como restricción de sodio o potasio y proteínas o suplementación alimentaria deben orientarse a las circunstancias particulares de cada paciente.

11. DERIVACIÓN

Consulte o derive al nefrólogo cada vez que se produzca una caí-

da de la filtración glomerular, cuando exista insuficiencia renal (VFG < 60 ml/min), hiperkalemia, hipertensión y/o proteinuria no controlada (32). De la misma forma, si la etiología de la nefropatía no está clara (sedimento urinario activo, ausencia de retinopatía, caída rápida de la tasa de filtración glomerular), el paciente también debe ser derivado al nefrólogo.

CONCLUSIONES

Por la gran importancia de la nefropatía diabética nos parece que debemos acentuar todos nuestros esfuerzos en su prevención, lo cual tiene un rendimiento demostrado, siendo la base principal la excelencia del control metabólico y de la hipertensión arterial.

La detección precoz en etapa de microalbuminuria será el siguiente objetivo dado que hay evidencia de que el manejo en esta etapa previene o al menos retarda la progresión hacia una nefropatía establecida

Una vez establecida la macroalbuminuria, también existe evidencia en diabetes tipo 2 que se puede retardar el paso a una insuficiencia renal terminal.

Finalmente es de extrema importancia destacar que la diabetes tipo 2, la más frecuente, es vista en primera instancia por el médico general, luego internista y diabetólogo y a continuación de acuerdo a sus diferentes complicaciones por los distintos especialistas. El gran mensaje y lo que hemos aprendido es que la evolución del paciente se juega en la orientación que recibe en primera visita y; de ahí la gran responsabilidad que le cave al médico general de saber orientar y manejar al paciente y de establecer su manejo multidisciplinario de acuerdo a los problemas que plantea el paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fierro JA. Nefropatía diabética: Fisiopatología, diagnóstico, evolución clínica y epidemiología. *Rev Med Clin Condes* 2009; 20 (5): 639-50.
2. Fierro JA. Nefropatía diabética: Tratamiento. *Rev Med Clin Condes* 2009; 20 (5): 651- 57.
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
4. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 290: 2159-2167, 2003
5. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
6. Standards of Medical Care in Diabetes - 2009. *Diabetes Care* 2009; 32 (S1); S13-S61.
7. Bursztyjn M, Ben-Dov IZ. Diabetes mellitus and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring: broadening horizons of risk assessment. *Hypertension*. 2009;53(2):110-1.
8. Palmas W, Pickering TG, Teresi J, Schwartz JE, Moran A, Weinstock RS, Shea S. Ambulatory blood pressure monitoring and all-cause mortality in elderly people with diabetes mellitus. *Hypertension*. 2009; 53(2):120-7.

9. Flores JC, Alvo M, Borja H, Morales J, Vega J, Zúñiga C et al. Sociedad Chilena de Nefrología. Enfermedad renal crónica: Clasificación, identificación, manejo y complicaciones. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 137-177.
10. Parving HH, Chaturvedi N, Viberti G, Mogensen CE. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy?. *Diabetes Care*. 2002 Feb;25(2):406-7.
11. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-147
12. Mühlhauser I, Bender R, Bott U, Jörgens V, Grüsser M, Wagener W et al. Cigarette smoking and progression of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabet Med*. 1996;13(6):536-43.
13. Yoon HJ, Park M, Yoon H, Son KY, Cho B, Kim S. The differential effect of cigarette smoking on glomerular filtration rate and proteinuria in an apparently healthy population. *Hypertens Res* 2009; 32(3):214-9.
14. Phisitkul K, Hegazy K, Chuahirun T, Hudson C, Simoni J, Rajab H et al. Continued smoking exacerbates but cessation ameliorates progression of early type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med Sci*. 2008; 335(4):284-91.
15. American Diabetes Association: Smoking and diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S74-S75, 2004
16. Borch-Johnsen K: The prognosis of insulin-dependent diabetes mellitus. An epidemiological approach. *Dan Med Bull* 1989; 39:336-349.
17. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383-393
18. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 161-172.
19. Daousi C, Bain SC, Barnett AH, Gill GV. Hypertriglyceridaemia is associated with an increased likelihood of albuminuria in extreme duration (> 50 years) Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(10):1234-6.
20. Marcovecchio ML, Dalton RN, Prevost AT, Acerini CL, Barrett TG, Cooper JD et al. Prevalence Of Abnormal Lipid Profiles And The Relationship With The Development Of Microalbuminuria In Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jan 26.
21. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Perrone F, Lippi G, Muggeo M. Higher HDL cholesterol levels are associated with a lower incidence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Feb 2.
22. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
23. Velussi M, Cernigoi AM, Tortul C, Merni M. Atorvastatin for the management of Type 2 diabetic patients with dyslipidaemia. A mid-term (9 months) treatment experience. *Diabetes Nutr Metab*. 1999;12(6):407-12.
24. Velussi M. Long-term (18-month) efficacy of atorvastatin therapy in type 2 diabetics at cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2002;12(1):29-35.
25. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J et al. AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1395-407.
26. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL III, Klein R: Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 27; 2004: 2540-2553.
27. Bianchi C, Penno G, Daniele G, Russo E, Giovannitti MG, Del Prato S, Miccoli R. The metabolic syndrome is related to albuminuria in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(12):1412-8.
28. Navarro-Díaz M, Serra A, Romero R, Bonet J, Bayés B, et al. Effect of drastic weight loss after bariatric surgery on renal parameters in extremely obese patients: long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12 Suppl 3):S213-7.
29. Sjostrom CD, Lissner L, Wedel H, Sjostrom L: Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intestinal weight loss induced by bariatric surgery: The SOS intervention study. *Obes Res* 7; 1999: 477-484.
30. Pérez G, Devaud N, Escalona A, Downey P. Resolution of early stage diabetic nephropathy in an obese diabetic patient after gastric bypass. *Obes Surg*. 2006;16(10):1388-91.
31. National Kidney Foundation KDOQIM Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 49 S1-S180, 2007 (suppl 2).
32. Guía Clínica Diabetes Mellitus tipo 2. www.redsalud.gov.cl/archivos/guiasges/diabetesGes.pdf

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

Al distinguido Cuerpo Médico y Químico Farmacéutico les comunicamos que ya se encuentra disponible en farmacias una ayuda extra para sus pacientes con diabetes tipo 2



onglyza®

(saxagliptina) 2,5 y 5mg comprimidos recubiertos



Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb Chile.
Avenida Presidente Balmaceda 2174, Santiago, Chile.
Tel: (+56 2) 798 92 00. Fax: (+56 2) 672 04 17.
Departamento de Información Médica: Fono: 123-0-020-5542
e-mail: drug.information@bms.com



AstraZeneca

AstraZeneca S.A.
Isidora Goyenechea 3477, Piso 2.
Las Condes, Santiago, Chile.
Tel: (+56 2) 798 00 00. Fax: (+56 2) 798 00 02.

ONGLYZA® SAXAGLIPTINA. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta.
FÓRMULA CUALICUANTITATIVA: Cada comprimido recubierto de 2,5 mg contiene: Clorhidrato de Saxagliptina anhidro 2,79 mg equivalente a 2,5 mg de Saxagliptina. Excipientes: Lactosa monohidratada 99 mg, Celulosa microcristalina 90 mg, Croscarmellose Sódica 10 mg, Estearato de Magnesio 1 mg, Opadry® 26 mg, Opadry® con óxido de hierro rojo 7 mg. Ref.®: alcohol polivinílico, polietilenglicol, dióxido de titanio y talco.
INDICACIONES Y USO: Monoterapia y terapia combinada: ONGLYZA (saxagliptina) está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2. **Limitaciones de uso importantes:** ONGLYZA no debe usarse para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 ni de la cetosis diabética, ya que no sería eficaz en esos casos. ONGLYZA no ha sido estudiado en combinación con insulina. **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dosis recomendada:** La dosis recomendada de ONGLYZA es de 2,5 o 5 mg una vez al día solo o con las comidas. **Pacientes con insuficiencia renal:** No se recomienda ningún ajuste de la dosis de ONGLYZA en pacientes con insuficiencia renal leve [depuración de creatinina (ClCr) > 50 mL/min]. La dosis de ONGLYZA es de 2,5 mg una vez por día en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, o con enfermedad renal en estadio terminal (ERT) que requiera hemodiálisis (depuración de creatinina (ClCr) ≤ 50 mL/min). ONGLYZA debe administrarse después de la hemodiálisis. ONGLYZA no ha sido estudiado en pacientes sometidos a diálisis peritoneal. Dado que la dosis de ONGLYZA debe limitarse a 2,5 mg en base a la función renal, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la administración de ONGLYZA y posteriormente en forma periódica. La función renal puede estimarse a partir de los niveles de creatinina sérica empleando la fórmula de Cockcroft-Gault o la fórmula de Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal. **Inhibidores potentes del sistema CYP3A4:** La dosis de ONGLYZA es de 2,5 mg una vez al día cuando se la coadministra con inhibidores potentes del sistema P450 3A4/5 (CYP3A4/5) (tales como ketonazolol, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina). **CONTRAINDICACIONES:** ONGLYZA está contraindicado en pacientes con antecedentes de cualquier reacción grave por hipersensibilidad a ONGLYZA. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Uso con medicamentos que son causa conocida de hipoglucemia:** Los secretagogos de insulina como los sulfonilureas, causan hipoglucemia. Por lo tanto, es posible que se requiera una dosis menor del secretagogo de insulina, para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con ONGLYZA. **Resultados macrovasculares:** No se han realizado estudios clínicos que hayan presentado evidencias concluyentes de reducción del riesgo macrovascular con ONGLYZA o algún otro agente antidiabético. **REACCIONES ADVERSAS: Experiencia en ensayos clínicos:** Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las observadas en la práctica. **Monoterapia y terapia combinada adicional:** En dos estudios de monoterapia controlados con placebo cuya duración fue de 24 semanas, se trató a pacientes con 2,5 mg de ONGLYZA por día, 5 mg de ONGLYZA por día y placebo. También se realizaron tres estudios de terapia combinada en modalidad de adición, controlados con placebo, de 24 semanas de duración, uno con metformina, otro con una tiazolidinediona (pioglitazona o rosiglitazona) y otro con gliburida. En estos tres estudios, se randomizó a los pacientes a recibir tratamiento adicional con ONGLYZA 2,5 mg por día, ONGLYZA 5 mg por día o placebo. En uno de los estudios de monoterapia y en el estudio de terapia combinada adicional a la metformina se incluyó un grupo de tratamiento con saxagliptina 10 mg por día. En un análisis conjunto predefinido de los resultados a la semana 24 (independientemente del rescate glucémico) de los dos estudios de monoterapia, del estudio de adición a metformina, del estudio de adición a la tiazolidinediona (TZD) y del estudio de adición a gliburida, la incidencia global de eventos adversos en pacientes tratados con ONGLYZA 2,5 mg u ONGLYZA 5 mg fue

similar a la observada en los que recibieron placebo (72,0 % y 72,2 % frente a 70,6 % respectivamente). La tasa de discontinuación del tratamiento a causa de eventos adversos fue de 2,2%, 3,3% y 1,8% de los pacientes tratados con ONGLYZA 2,5 mg, ONGLYZA 5 mg y placebo, respectivamente. Los eventos adversos más comunes (notificados al menos en 2 pacientes tratados con ONGLYZA 2,5 mg o al menos en 2 pacientes tratados con ONGLYZA 5 mg) asociados con la discontinuación prematura del tratamiento fueron linfopenia (0,1% y 0,5% frente a 0%, respectivamente), erupción cutánea (0,2% y 0,3% frente a 0,3%), aumento de la creatinina en sangre (0,2% y 0% frente a 0%) y aumento de la creatinina fosforada en sangre (0,1% y 0,2% frente a 0%). La Tabla 1 muestra las reacciones adversas observadas en este análisis conjunto, informadas (independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador) en ≥ 5% de los pacientes tratados con ONGLYZA 5 mg y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas (independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador) en estudios controlados con placebo*, informadas en ≥ 5% de los pacientes tratados con ONGLYZA 5 mg y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo.

	Número (%) de pacientes	
	ONGLYZA 5 mg	Placebo
Infección de las vías respiratorias superiores	68 (7,7)	61 (7,6)
Infección del tracto urinario	60 (6,8)	49 (6,1)
Cefalea	57 (6,5)	47 (5,9)

* Los cinco estudios controlados con placebo incluyen dos estudios de monoterapia y un estudio de terapia combinada adicional con cada uno de los siguientes fármacos: metformina, tiazolidinediona o gliburida. La tabla muestra los datos a 24 semanas, independientemente del rescate glucémico.

En los pacientes tratados con ONGLYZA 2,5 mg, la cefalea (6,5%) fue la única reacción adversa notificada con una tasa ≥ 5% y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo. En este análisis conjunto, las reacciones adversas que se informaron en ≥ 2% de los pacientes tratados con ONGLYZA 2,5 mg u ONGLYZA 5 mg y ≥ 1% más frecuentemente en comparación con los que recibieron placebo incluyeron las siguientes: sinusitis (2,9 % y 2,6% frente a 1,6% respectivamente), dolor abdominal (2,2 % y 1,7 % frente a 0,5 %), gastroenteritis (1,9 % y 2,3% frente a 0,9%) y vómito (2,2 % y 2,3% frente a 1,3%). En el estudio de tratamiento adicional a la TZD, la incidencia de edema periférico fue mayor con ONGLYZA 5 mg que con el placebo (8,1% y 4,3%, respectivamente). La incidencia de edema periférico con ONGLYZA 2,5 mg fue de 3,1%. Ninguna de las reacciones adversas de edema periférico notificadas dio origen a la discontinuación del fármaco. Las tasas de edema periférico con ONGLYZA 2,5 mg y ONGLYZA 5 mg frente al placebo fueron de 3,6% y 2% frente a 3% cuando se administró como monoterapia, 2,1% y 2,1% frente a 2,2% cuando se administró como terapia adicional a la metformina y 2,4% y 1,2% frente a 2,2% cuando se administró como terapia adicional a la gliburida. La incidencia de fracturas fue de 1,0 y 0,6 por cada 100 pacientes-años con ONGLYZA (análisis combinado de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg) y placebo respectivamente. La tasa de incidencia de eventos de fractura en los pacientes tratados con ONGLYZA no aumentó a lo largo del tiempo. No se ha establecido la relación causal y no hay estudios preclínicos que hayan demostrado efectos adversos de saxagliptina sobre el hueso. En el programa clínico se observó un evento de trombocitopenia, consistente con un diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática. Se desconoce la relación de este evento con ONGLYZA. **Reacciones adversas asociadas con ONGLYZA coadministrado con metformina a pacientes con diabetes tipo 2 no tratados previamente:** La Tabla 2 muestra las reacciones adversas informadas (independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador) en ≥ 5% de los pacientes participantes en un estudio adicional de tratamiento inicial con ONGLYZA en combinación con metformina, con control activo, de 24 semanas de duración en pacientes no tratados previamente.

Tabla 2: Tratamiento inicial con una combinación de ONGLYZA y metformina en pacientes no tratados previamente: reacciones adversas informadas (independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador) en ≥ 5% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con ONGLYZA 5 mg más metformina (y más comúnmente que en los pacientes tratados con metformina sola).

	Número (%) de pacientes	
	ONGLYZA 5 mg más metformina*	metformina*
Cefalea	24 (7,5)	17 (5,2)
Nasofaringitis	22 (6,9)	13 (4,0)

* La metformina comenzó a administrarse en una dosis inicial de 500 mg por día y luego se fue aumentando gradualmente hasta llegar a un máximo de 2000 mg por día.

Hipoglucemia: Las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los casos de hipoglucemia notificados; no fue necesario realizar una medición concurrente de la glucosa. En el estudio de tratamiento adicional a la gliburida, la incidencia general de hipoglucemia notificada fue mayor con el tratamiento con ONGLYZA 2,5 mg y ONGLYZA 5 mg (13,3% y 14,6%) que con el placebo (10,1%). La incidencia de hipoglucemia confirmada en este estudio, de índole como síntomas de hipoglucemia acompañados de un valor de glucosa por punción digital de < 50 mg/dL, fue de 2,4% y 0,8% con ONGLYZA 2,5 mg y ONGLYZA 5 mg y de 0,7% con el placebo. La incidencia de hipoglucemia notificada con ONGLYZA 2,5 mg y ONGLYZA 5 mg en comparación con el placebo administrados como monoterapia fue de 4,0% y 5,6% contra 4,1%, respectivamente; 7,8% y 5,8% contra 5% cuando se administró como tratamiento adicional a la metformina y de 4,1% y 2,7% contra 3,8% cuando se administró como tratamiento adicional de la TZD. La incidencia de hipoglucemia notificada fue de 3,4% en los pacientes no tratados previamente a los cuales se les administró ONGLYZA 5 mg más metformina y de 4,9% en los pacientes a los cuales sólo se les administró metformina. **Reacciones de hipersensibilidad:** Se notificaron eventos relacionados con la hipersensibilidad, tales como urticaria y edema facial, en el análisis combinado de los 5 estudios hasta la semana 24 en 1,5%, 1,5% y 0,4% de los pacientes tratados con ONGLYZA 2,5 mg, ONGLYZA 5 mg y placebo, respectivamente. En los pacientes tratados con ONGLYZA, ninguno de estos eventos requirió hospitalización y los investigadores no los notificaron como eventos con riesgo de vida. Un paciente tratado con saxagliptina en este análisis combinado discontinuó el tratamiento a causa de urticaria generalizada y edema facial. **Signos vitales:** No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales de los pacientes tratados con ONGLYZA. **Análisis de laboratorio: Recuento absoluto de linfocitos:** Se observó una reducción media relacionada con la dosis del recuento absoluto de linfocitos con ONGLYZA. A partir de un recuento absoluto de linfocitos basal de aproximadamente 2200 células/micrometro, en un análisis combinado de cinco estudios clínicos controlados con placebo se observaron a las 24 semanas reducciones medias de aproximadamente 100 y 120 células/micrometro con ONGLYZA 5 mg y 10 mg, respectivamente, en comparación con el placebo. Se observaron efectos similares cuando se administró la dosis de ONGLYZA 5 mg en una combinación inicial con metformina en comparación con la metformina como monodroga. No se observó ninguna diferencia con ONGLYZA 2,5 mg en relación con el placebo. La proporción de pacientes en los cuales se notificó un recuento de linfocitos < 750 células/micrometro fue de 0,5%, 1,5%, 1,4% y 0,4% en los grupos tratados con saxagliptina 2,5 mg, 5 mg, 10 mg y placebo, respectivamente. En la mayoría de los pacientes, no se observó recurrencia con la exposición repetida a ONGLYZA, aunque algunos pacientes tuvieron una reducción recurrente cuando se les readministró el fármaco que dio origen a la discontinuación de ONGLYZA. Las reducciones del recuento de linfocitos no estuvieron asociadas con reacciones adversas clínicamente relevantes. Se desconoce la significación clínica de esta reducción del recuento de linfocitos respecto del placebo. Cuando estuviera clínicamente indicado, por ejemplo en cuadros de infección inusual o prolongada, se debe determinar el recuento de linfocitos. Se desconoce el efecto de ONGLYZA sobre el recuento de linfocitos de los pacientes con anomalías linfocíticas (p.ej., virus de inmunodeficiencia humana). **Plaquetas:** ONGLYZA no demostró tener un efecto clínicamente significativo o consistente sobre el recuento de plaquetas en los seis estudios doble ciego controlados para evaluar la seguridad y la eficacia.

PRESENTACIÓN: ONGLYZA 5 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos, 14 días de 2,5 mg. Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Registro ISP Chile: F-17852/09, F-17851/09.

Este es un resumen del prospecto aprobado. En caso de requerir la versión completa aprobada solicítarla al 123-0-020-5542.

DIABETES MELLITUS EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL AVANZADA

DIABETES MELLITUS IN THE CHRONIC RENAL PATIENT

DR. VERNER CODOCEO R. (1)

1. UNIDAD DE DIABETES, DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA. CLÍNICA LAS CONDES.
vcodoceo@clc.cl

RESUMEN

La diabetes mellitus 2 (DM 2) y la enfermedad renal crónica (ERC) son considerados problemas de salud pública a nivel mundial. Los pronósticos de ambas enfermedades están estrechamente relacionados, por lo que las acciones terapéuticas son complementarias. Un buen control glicémico revierte las alteraciones renales en sus etapas iniciales disminuyendo el deterioro microangiopático y a su vez el intento de obtener un control óptimo de glicemias requiere conocer y tratar las alteraciones provocadas por el ambiente urémico. Es muy importante considerar la existencia de cambios en la interpretación de los análisis de laboratorio, cambios en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos hipoglicemiantes e insulinas y finalmente la existencia de dificultades para realizar ejercicios y administrar una alimentación adecuada. Los esquemas de hipoglicemiantes utilizados, tanto medicamentos orales como insulinas, deben ser cuidadosamente personalizados. Se debe evitar la indicación de medicamentos de excreción renal exclusiva por el riesgo de hipoglicemias. Tanto las insulinas análogas como convencionales pueden ser administradas, con precaución en su dosificación y reconociendo la necesidad de un estricto automonitoreo de glicemia digital.

Palabras clave: Diabetes Mellitus 2, insuficiencia renal, control glicémico.

SUMMARY

Diabetes Mellitus 2 (DM 2) and the chronic renal disease (CRD) are considered health public problems around the world. The prognoses of both illnesses are narrowly related, so the therapeutic actions are complementary. An appropriate level of glycemia reverses renal alterations in its

former stages decreasing the microangiopathic deterioration and, at the same time, the attempt to get an optimal blood sugar control requires to know and treat the alterations caused by the uremic environment. It is very important to consider the existence of changes in the laboratory analyses, the pharmacokinetic and pharmacodynamic changes of the hypoglycemic drugs and insulins and, finally, the existence of complications to practice physical exercises and to administrate an appropriate nutrition. The hypoglycemic schemes used, whether oral drugs or insulin, must be carefully personalized. It must be avoided excretion renal drug prescriptions, exclusively to avoid hypoglycemic risks. Both analog and conventional insulins can be administrated, being precautious in the dosage and recognizing the need of a strict digital glycemia self-monitoring.

Key words: Diabetes Mellitus 2, renal failure, glycemia control.

INTRODUCCIÓN:

La elevada prevalencia de Diabetes Mellitus 2 (DM2) y el incremento de la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 (DM1), asociadas a una mayor sobrevida en la población general, hace cada vez más probable que el médico deba tratar pacientes diabéticos; en ellos se reconoce la frecuente aparición de complicaciones, destacando entre ellas la nefropatía (20 a 40%) (1). Se define Enfermedad Renal Crónica (ERC) como la disminución de la función renal, expresada por un $FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o la presencia de daño renal persistente durante al menos 3 meses (3), pudiendo originarse como consecuencia de la enfermedad diabética o ser la ERC una de las causas del síndrome diabético.

Los pacientes con función renal alterada, tratados en atención primaria y en niveles superiores, obliga a que los tratamientos clásicos de-

ban ser cuidadosamente analizados antes de ser prescritos. Las reconocidas restricciones del tratamiento no farmacológico de la diabetes mellitus se incrementan al sumarse la nefropatía clínica y el manejo farmacológico se ve restringido al uso de un escaso número de medicamentos considerados seguros. El uso de insulinas es la elección en un porcentaje mayor de pacientes con ERC. Finalmente, es frecuente que el paciente portador de trasplante renal evolucione con aparición de diabetes en etapa post-trasplante o muestre descompensación de una diabetes previa.

Los objetivos de tratamiento clásicos no son aplicables en forma expedita en los diferentes estadios del deterioro de la función renal, debiendo evaluarse riesgos y beneficios en forma personalizada.

Esta publicación analiza y describe las posibilidades de tratamiento de la diabetes mellitus en el paciente afectado por nefropatía crónica avanzada, mencionando las dificultades a que se enfrenta el médico clínico desde la interpretación de parámetros diagnósticos, métodos de control, elección de tratamiento y evaluación de resultados.

MAGNITUD DEL PROBLEMA

La prevalencia de Diabetes Mellitus en el mundo se estima en 5,4% (2). Según datos del Ministerio de Salud del Gobierno de Chile obtenidos de la Encuesta Nacional de Salud 2003, la prevalencia en Chile es de 4,2% y de 11% para la enfermedad renal crónica, porcentajes que se

incrementan en sujetos de edad avanzada, llegando a 14% para DM 2 (3). El riesgo relativo de insuficiencia renal en pacientes diabéticos es 25 veces superior que en los no diabéticos, constituyéndose en la principal etiología de ERC (30.4%), seguida de la hipertensión arterial (11.4%) y glomerulonefritis crónica (10.2%) (4).

La nefropatía... una complicación de la diabetes, la diabetes ... una complicación a considerar en la nefropatía...

Existen alteraciones observadas a nivel molecular que asocian la ERC con deterioros del metabolismo de los hidratos de carbono tanto en la secreción como en la acción de la insulina (5) (Tabla N° 1), y que favorecen la aparición de intolerancia a la glucosa o DM2 en un paciente genéticamente predisuesto.

¿Por qué debemos tratar la diabetes mellitus en el paciente nefrótico? ¿Cuáles son los objetivos de tratamiento?

Tanto la enfermedad renal crónica como la diabetes mellitus pueden ser revertidas o postergadas en sus etapas iniciales (6). Se hace imprescindible tomar conciencia tanto en atención de nivel primario como superiores de la estrecha relación entre ambas enfermedades y los beneficios de ser tratadas.

Macroangiopatía y microangiopatía pueden participar en la patogenia de ambas enfermedades. En la ERC las lesiones vasculares que causan isquemia y muerte del tejido renal son: a) arterioesclerosis de las gran-

TABLA 1. CAMBIOS EN EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO OBSERVADOS EN EL PACIENTE CON ERC Y TRASPLANTE RENAL (REF. 4 MODIFICADA).

Resistencia a la acción periférica de la insulina en ambiente urémico

- Disminución de sensibilidad a insulina en músculos esqueléticos.
- Alteración en la vía glicolítica, en el paso previo a la producción de gliceraldehído-3-fosfato.
- Normalidad en la gluconeogénesis hepática y su represión por insulina.
- Déficit de la proteína IRS1 (sustrato1 del receptor de insulina) en ERC (estadios 4 y 5) y tratados con hemodiálisis.
- La obesidad, glucocorticoides e inhibidores de calcineurina agravan la resistencia a la insulina

Deterioro de la secreción de insulina en ambiente urémico

- Respuesta de secreción de insulina por hiperglicemia, pueden ser normal, aumentada o disminuida.
- En ERC se altera la fase inicial y tardía de la secreción de insulina.
- Estímulo secretagógicos de insulina por potasio y L-leucina se observan deteriorados.
- Inhibición de secreción de insulina por exceso de hormona paratiroidea (PTH), independiente de ERC. Atribuido al aumento del nivel basal de calcio en los islotes pancreáticos que afectan la actividad de la adenosin trifosfatasa transportadora de calcio (Ca^{++} -ATPasa) y la bomba sodio-potasio adenosina trifosfatasa (Na^+ - K^+ -ATPasa). Mejora al normalizar los niveles de PTH en sangre mediante el tratamiento con vitamina D.
- Alteración en la metabolización y excreción normal de insulina por el riñón, como consecuencia aumenta la vida media de la insulina (con filtración glomerular <40 mL/min.), aparece riesgo de hipoglucemia espontánea, hay aumento de los niveles en ayuno y postprandiales de insulina, proinsulina, péptido-C y glucagón y aumento de hormona del crecimiento.

des arterias renales, con esclerosis progresiva de los vasos sanguíneos, b) hiperplasia fibromuscular de una o más de las grandes arterias ocasionando estenosis vascular y c) nefrosclerosis, que tal como lo dice su nombre es el proceso de esclerosis localizados en las pequeñas arterias, arteriolas y el glomérulo. Estos fenómenos vasculares también pueden relacionarse con el daño vascular observado en la enfermedad renal del paciente diabético, en quienes los primeros hallazgos se demuestran con aparición de microalbuminuria, la que revierte rápidamente con un buen control glicérico (7, 8, 9).

En el Estudio de Control y Complicaciones en diabetes tipo 1 (DCCT) (10) se observó que un tratamiento intensivo dirigido a obtener una hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) de 7,2% comparado con el tratamiento convencional cuya promedio de HbA1c era 9%, redujo el riesgo de desarrollo de microalbuminuria en 34%, diferencia que se mantiene hasta 4 años después de terminado el estudio, aun cuando en este periodo la diferencia glicémica entre los grupos había disminuido. De igual modo, el estudio prospectivo de diabetes UKPDS (11) en pacientes diabéticos tipo 2 informó una disminución de 34% en el riesgo de desarrollar la proteinuria en el grupo tratado de manera intensiva (HbA1c media del 7%), en comparación con el grupo con tratamiento convencional (HbA1c media de un 7,9%).

La relevancia del buen control glicémico sobre el pronóstico de la enfermedad renal crónica se describe para todas las etapas, e inclusive en etapas de diálisis (12). Otra evidencia relevante del beneficio del control glicémico en las primeras etapas de la enfermedad renal crónica es la reversión del incremento de tamaño renal, aun cuando se desconocen en forma precisa los factores que participan (13).

En relación al componente macrovascular de la enfermedad renal existe incertidumbre, ya que los clásicos trabajos diseñados para evaluar la terapia en diabéticos tipo 1 (DCCT) y diabéticos tipo 2 (UKPDS) no incorporaron pacientes con enfermedad renal crónica avanzada ni trasplantados renales, por lo que sus conclusiones no pueden ser extrapolada a esta población.

Se reconoce que la principal causa de morbimortalidad de la ERC es la enfermedad cardiovascular, al respecto, todos los trabajos que aceptan un rol pronóstico de importancia en el buen control de las glicemias aluden a la valoración de la diabetes mellitus como un "equivalente de la enfermedad coronaria" y la participación directa sobre el deterioro endotelial y glomerular, justificando así el no descuidar el tratamiento en ambos tipos de diabetes mellitas (14, 15). Además, la hipertensión arterial, dislipidemia, hiperuricemia y en general todos aquellos factores involucrados en el daño endotelial e inflamatorio crónico que se vinculan a la resistencia a insulina, también originario de la DM 2, marcan el pronóstico en la patología renal y serán afectados por un mal control de la diabetes.

¿Qué parámetros de control utilizar?

El estado metabólico de la glucosa sanguínea se evalúa midiendo la glicemia en condiciones de ayunas y la excursión de glicemia entre ayunas y post-prandial (2 hrs. post ingesta de alimentos). La variabilidad que

se produzca entre estos valores se correlaciona en forma directa con el deterioro orgánico atribuido a la diabetes.

La medición de glicemias en laboratorio con método enzimático es el método de elección (hexoquinasa o glucosa oxidasa) por su sensibilidad y especificidad. La enzima utilizada reacciona completamente sólo con moléculas de glucosa dando confiabilidad al resultado. No se describe alteración del método en el medio urémico. La medición de glicemia digital con cintas reactivas no deben ser usadas para fines diagnósticos, solo se les ha demostrado utilidad con el propósito de automonitoreo para ajuste y control de tratamiento. Debe destacarse una alerta de la Food and Drug Administration US (FDA) (16), publicada en agosto de 2009, que menciona la existencia de error en la lectura de cintas reactivas que utilizan el método de glucosa deshidrogenasa-pyrroloquinolinequinone (GDH-PQQ) para la medición de glicemia digital. Este error se encontró al hacer uso de estas cintas en pacientes que recibieron soluciones de diálisis peritoneal que contenían icodextrin, un polímero de glucosa que se descompone en maltosa. La metodología mencionada no puede distinguir entre la glucosa y otros azúcares (maltosa, xilosa y galactosa) dando lecturas de glucosa en sangre capilar falsamente elevadas, induciendo a tratamientos erráticos de hiperglicemias con insulino-terapia o mal monitoreo en caso de tratamientos de hipoglicemias.

Otro parámetro ampliamente utilizado es la cuantificación de la glicosilación no enzimática de proteínas que es uno de los principales mecanismos patogénicos de las complicaciones encontradas en la diabetes mellitus. La Hemoglobina A1c (HbA1c), se ha utilizado como proteína índice, aún cuando se sabe que en el ambiente urémico existen varios factores que falsean esta evaluación y la de cualquier proteína plasmática glicosilada por vía no enzimática. Respecto a la interpretación del porcentaje de HbA1c se debe considerar que está influida por el compromiso estructural, metabólico y vida media del eritrocito en el ambiente urémico (17). También se han propuesto la medición de otras proteínas glicosiladas como alternativas a la hemoglobina, entre ellas destacan la albúmina y fructosaminas (18, 19), atribuyéndoles una menor variabilidad en la enfermedad renal avanzada, pero la escasa disponibilidad del método, falta de experiencia y estandarización no han generalizado su uso.

A pesar de los factores descritos, las glicemias y HbA1c han seguido siendo utilizados como parámetros de control. Reconociéndose que el medio interno del paciente portador de ERC es muy variable, la interpretación correcta de estos valores debe realizarse asumiendo clínicamente el grado de estabilidad y evitando la valoración de cifras únicas absolutas, en su lugar se sugiere que estos resultados sean analizados como parte de un grupo de valores obtenidos en el tiempo para determinar una tendencia en la evolución del paciente.

¿Cuáles son los objetivos de tratamiento?

La definición de objetivos terapéutico en pacientes diabéticos sin insuficiencia renal sigue siendo una controversia (Tabla N° 2) (20), por lo tanto, resulta particularmente difícil una sugerencia única para en aquellos paciente portadores de nefropatía.

TABLA 2. OBJETIVOS DE CONTROL GLICÉMICO PARA PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 ADULTOS, SEGÚN ALGUNAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS INTERNACIONALES

	ADA	EASD/AACE	IDF
HbA1c	< 7%	≤ 6,5 %	≤ 6,5 %
Glicemia basal / preprandial	90-130 mg/dl.	≤110 mg/dl.	≤110 mg/dl.
Glicemia post prandial	<180 mg/dl.	<135 / ≤140 mg/dl.	<145 mg/dl.

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; ADA: American Diabetes Association; EASD: European Association for Study of Diabetes; IDF: International Diabetes Federation.

Esta discusión es mayor si se aspira a diferenciar los objetivos terapéuticos en pacientes con distintos niveles de deterioro de la función renal.

Se podría pensar que el alcanzar metas muy ambiciosas en el control glicémico mejoraría la prevención y/o evitaría las complicaciones, sin embargo los resultados de recientes estudios (ACCORD (21), ADVANCE (22)) en pacientes diabéticos utilizando tratamientos llamados "intensivos", han llamado la atención por el incremento de mortalidad en el intento de conseguir cifras de glicosilación proteica muy cercanas a lo normal; no se ha podido establecer una causa precisa para atribuir tales resultados pero es muy probable que entre otros factores se encuentre una mayor frecuencia de hipoglicemias. En base a estos antecedentes las sugerencias de objetivos en el tratamiento de diabetes de múltiples guías sugieren como intención inicial valores de HbA1c <7% en pacientes sin riesgos de hipoglicemia y sin nefropatías, insistiéndose en la personalización de éstos.

Por otra parte, si se considera que las cifras de glicemias para establecer diagnósticos de diabetes mellitus, universalmente aceptadas, se basan en evitar aparición de complicaciones microvasculares como retinopatía, los objetivos de control en todo paciente diabético no deben ser lejanos a las cifras utilizadas para el diagnóstico (23) (126 mg/dl en ayunas y 200 mg/dl luego de carga de glucosa), sobre todo en pacientes con ERC que además agregan elementos agravantes en la patogenia de estas complicaciones.

Otros objetivos a perseguir, vinculados a la DM2 y ERC, son el buen manejo de dislipidemias, hipertensión arterial, hiperuricemia y cese del hábito de fumar (24).

TABLA 3. ETAPAS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (REF. 3 MODIF.)

Etapa ERC	VFG (ml/min/1,73 m ²)
Riesgo	>60 (sin daño renal)
1	>90 (con daño renal)
2	60- 89 (con daño renal)
3	30-59
4	15-29
5	<15 ó diálisis

TRATAMIENTO DE LA DM2, EN EL PACIENTE CON ERC, ETAPA 3, 4, Y 5

El esquema terapéutico de la DM 2 es similar para el paciente portador de ERC, y considera tanto medidas farmacológicas como no farmacológicas las cuales se prescribirán de acuerdo a las características del paciente y el estadio de la enfermedad renal. Se hará énfasis en el paciente con insuficiencia renal en etapa 3, 4 y 5 (Tabla N° 2)

Tratamiento no farmacológico

Ejercicio

El ejercicio es un pilar fundamental en el tratamiento de la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus. La actividad física es recomendable, pero su indicación requiere una evaluación médica inicial que considere las múltiples limitaciones que se pueden encontrar asociadas al paciente diabético y portador de enfermedad renal crónica (Tabla N° 4) y adaptar la prescripción a la edad y condición del paciente. La exigencia debe ser moderada, progresiva y ser desarrollada bajo supervisión. El éxito de esta tarea influye favorablemente en aspectos orgánicos y psicológicos. De acuerdo a la recomendación (A) de la American Diabetes Association (25) un paciente diabético, sin contraindicaciones, debe efectuar 150 min/semana de actividad física aeróbica de intensidad moderada (50 - 70% de la frecuencia cardiaca máxima). El reconocido incremento de la presión arterial secundario al ejercicio, el desbalance de líquidos y los riesgos de isquemia por presencia de macro y microangiopatía que afectan la irrigación coronaria y sistémica, deben ser evaluados. Es importante recordar que la expresión sintomática de estas afecciones puede estar ausente o resultar tardía ya que la coexistencia de neuropatía sensitiva y tratamientos concomitantes (Ej. fármacos betabloqueadores) pueden ocultar tales signos y síntomas.

Aún así, la indicación de ejercicio programado, controlado, progresivo, de resistencia y de bajo impacto se considera una necesidad para sostener el trofismo muscular e incentivo para corregir la microangiopatía.

DIETA

La ERC no complicada requiere un aporte calórico que en forma exacta puede calcularse con las ecuaciones tradicionales (Harris y Benedict) (25), pero diversas organizaciones temáticas en reuniones de especialistas redactan guías de apoyo sugiriendo en forma práctica una esti-

TABLA 4. FACTORES A CONSIDERAR EN LA PRESCRIPCIÓN DE EJERCICIO FÍSICO EN EL PACIENTE PORTADOR DE ERC Y DM 2

Sistema Cardiovascular	Insuficiencia cardiaca secundaria a miocardiopatía urémica, enfermedad hipertensiva, enfermedad coronaria, valvulopatías, arritmias.
Poliserositis	Derrame pericárdico, derrame pleural, ascitis.
Sistema Respiratorio	Insuficiencia respiratoria secundaria a anemia crónica. Uremia
Sistema Locomotor	Atrofia muscular. Caquexia. Osteodistrofia.
Sistema Nervioso Central	Alteraciones de la marcha y el equilibrio. Distonías.
Sistema Nervioso Periférico y Autónomo	Mono y polineuropatías, disautonomía, ortostatismo, falta de percepción de dolor.
Hematología	Anemia, alteraciones de coagulación.
Metabólicos	Inestabilidad en glicemias (Hipo – Hiperglicemias)
Psicológica	Depresión, abulia.
Oftalmológicas	Retinopatías, cataratas y/o amaurosis.

mación de aprox. 30 Cal/Kg. de peso corporal/día (sin edemas) para preservar el estado nutricional del paciente, cifra que se aumenta a 35 Cal/Kg. en etapas de pre-diálisis con el fin de evitar el catabolismo proteico. Este cálculo también es utilizado para el paciente diabético con ERC a quienes se debe aportar entre un 50% y 60% de las calorías totales con hidratos de carbonos complejos, restringiendo los simples (monosacáridos y disacáridos) para evitar la excursión glicémica postprandial, el 30% será aportado por grasas, repartiéndose en menos del 10% de grasas saturadas y sobre 10% de monoinsaturadas. Las calorías proteicas se restringen a un 10% o menos, en el intento de frenar su catabolismo (20). El aporte proteico restringido, ha sido muy discutido a través del tiempo (26, 27), la experiencia publicada por Zeller (28) y cols. demostró que el efecto de una dieta de bajo contenido proteico (0,6 grs/kg/día) y bajo contenido en fósforo (750 mgs/día), retarda el deterioro de la función renal. Actualmente se acepta que sea restringida a 0,8 g/kg/día sólo desde el estadio 4 de la clasificación de falla renal, siempre privilegiando las proteínas de alto valor biológico.

En el paciente diabético, la proteinuria y posteriormente síndrome nefrótico establecido, condiciona una pérdida mayor de proteínas ocasionando generalmente a un balance nitrogenado negativo, con la consecuencia observada en estas etapas de la enfermedad renal de desnutrición proteica la que se debe evitar.

El aporte de grasas debe ser corregido considerando los hallazgos del perfil lipídico. El patrón característico de deterioro de las lipoproteínas es hipercolesterolemia con fracciones elevadas de colesterol LDL, bajos en HDL asociados a hipertrigliceridemia. Se recomienda se prescriba una dieta baja en grasas (aporte no mayor de 200 grs. de colesterol), restricción de hidratos de carbonos simples y alcohol. La inclusión de fármacos hipolipemiantes será necesaria si no se alcanza objetivos de tratamiento.

El aporte hidroelectrolítico debe ser corregido tomando en consideración la disfunción renal, capacidad de diuresis y análisis de laboratorio respecto a electrolitos plasmáticos. Aparecida la enfermedad glomerulo-

tubular se agrega glucosuria que ocasiona pérdida calórica y diuresis osmótica con consecuencias mayores.

Es muy útil el apoyo de la nutricionista en el rol de educación al paciente en temas como índice glicémico de los alimentos, refuerzo en horarios, posibilidades de intercambio de alimentos y aspectos culinarios en la preparación de ellos, pero es muy importante que exista concordancia de criterios y exigencias con el médico tratante.

La presencia de factores ocasionales o prolongados como inapetencia, anorexia, disgeusia y nauseas, se asocian al estado urémico, catabolismo o estado terminal de la enfermedad renal, llevando con frecuencia a desnutrición calórico proteica, por lo que es prudente se efectúen evaluaciones periódicas del estado nutricional, tanto antropométrico como bioquímico.

El principio fundamental de la nutrición en el paciente con ERC es mejorar y preservar la constitución corporal, aun cuando para lograrlo sea necesario aportar sobrecargas alimentarias que requieran de insulino-terapia y/o terapia de reemplazo de función renal para su metabolismo.

Fármacos Hipoglicemiantes

La mayoría de los fármacos utilizados en el tratamiento de la DM2, incluyendo la insulina, tienen excreción propia o de metabolitos activos por vía renal, por lo que sus propiedades farmacocinéticas se verán modificadas en presencia de insuficiencia renal (29). Otros cambios observados en el ambiente urémico son la existencia de edema, que modificará la absorción y volumen de distribución de drogas, hipoproteinemia y alteración de la estructura terciaria de las proteínas que modificará las fracciones libres de fármacos y sus derivados, alteración del peristaltismo que retarda el vaciamiento gástrico y modifica las composiciones ionizadas de moléculas dependientes del pH sanguíneo, cambiando sus propiedades de permeabilidad celular y excreción tubular. Finalmente la eliminación de cualquier fármaco o derivado, a través de una vía renal insuficiente, prolonga la vida media de éste con el consiguiente incremento de su actividad farmacológica.

Biguanidas

Grupo de fármacos constituido por fenformina, buformina y metformina, sólo este último se comercializa actualmente en Chile. En base a sus propiedades farmacológicas, la metformina, reduce la producción de glucosa hepática (gluconeogénesis) y mejora la sensibilidad de la insulina en receptores de tejidos periféricos. También mejora la absorción de la glucosa en los músculos, al tiempo que reduce los niveles de triglicéridos del plasma y los ácidos grasos no esterificados (30).

El estudio UKPDS demostró que el uso de metformina tiene ventajas considerables respecto otros hipoglucemiantes. Este estudio de pacientes diabéticos tipo 2 ensayó tratamientos intensivos con diversos hipoglucemiantes asignados al azar (metformina, sulfonilurea o insulina) obteniéndose controles glicémicos similares, pero el grupo de metformina mostró reducción significativa del deterioro microvascular, menor incremento de peso, hipoglucemias y eventos cardiovasculares. Además produjo una reducción significativa en el riesgo relativo de mortalidad por cualquier causa (36%, $P = 0.011$), reducción de muertes relacionadas con la diabetes (42%, $P = 0.017$), y reducción infartos de miocardio (39%, $P = 0,01$). Demostró ser el único medicamento oral capaz de reducir el riesgo cardiovascular.

Metformina es actualmente el medicamento de elección desde el momento del diagnóstico de DM2. Ampliamente utilizado en el mundo, el principal temor en su prescripción es la asociación causal con acidosis láctica (31, 32). La incidencia estimada de esta complicación es muy escasa, alcanza a tres casos por cada 100.000 pacientes tratados con metformina por año. Clásicamente se pensaba que ésta era secundaria a la acumulación de metformina, pero estudios recientes en pacientes con acidosis lácticas producidas en el entorno de sepsis u otro fenómeno de hipoperfusión e hipoxia tisular y no por intoxicación voluntaria, no encontraron evidencia de acumulación de metformina (33). Otros estudios recientes han concluido que no hay aumento de mortalidad en acidosis asociada con la presencia de metformina y que las tasas de acidosis láctica en los Estados Unidos antes de la aprobación del fármaco no difieren de las observadas posterior al inicio de su uso (34). Una revisión sistemática de Cochrane concluyó que el tratamiento con metformina no se asocia con mayor riesgo de acidosis láctica (35) y su farmacodinamia no altera la concentración de lactato en pacientes con diabetes tipo 2. Su vida media es corta y se excreta únicamente a través del riñón por lo que la acumulación de metformina ocurre rara vez en ausencia de insuficiencia renal. Su uso está contraindicado en forma estricta a pacientes con amenaza de hipoxia tisular y se aconseja usar solo con valores de creatinina plasmática menores de 1,5 mg/dl en hombres, y menores de 1,4 mg/dl en mujeres (36) con clearance de creatinina $>$ de 30ml/min (37).

Otro efecto no deseado, sobre pacientes tratados durante períodos prolongados con metformina, es una alteración en la absorción de la vitamina B12 (38) que salvo excepciones no tiene mayor repercusión clínica.

Existe la posibilidad de medición y monitorización de los niveles de metformina plasmática en laboratorios, pero no es un procedimiento de rutina y la experiencia es escasa con costos muy elevados.

Sulfonilureas

Antiguo grupo de fármacos secretagogos de insulina, que actúan inhibiendo los canales de potasio sensibles a adenosina trifosfato (ATP) en la célula β pancreática (39). Se consideran los más potentes activadores de la liberación de insulina. Integran este grupo una numerosa cantidad de drogas (Tabla N° 5) que se clasifican en tres generaciones y se diferencian entre ellos por su potencia relativa y su vida media. Existen aún en el mercado chileno medicamentos de la primera generación como clorpropamida, y tolbutamida, y de segunda generación, glibenclamida, glipizida, gliclazida. La clorpropamida, ampliamente utilizada en antaño, tiene una gran potencia pero debido a su larga vida media (aprox.32 hrs.) ha dejado de ser prescrita por la frecuencia y gravedad de su principal efecto no deseado, las hipoglucemias (40). De la tercera generación la única en uso clínico es glimepiride. Todos ellos son metabolizadas parcialmente en el hígado y eliminados en porcentajes variables por vía renal (41). Las características farmacocinéticas contraindican formalmente su uso en pacientes diabéticos tipo 2 con insuficiencia renal de fase 3, 4 y 5.

La tolbutamida, por su baja potencia y vida media relativamente corta, ha sido utilizada en bajas dosis durante mucho tiempo en pacientes portadores de insuficiencia renal sin posibilidades de acceder a insulino terapia, como una alternativa vía oral. Actualmente, la existencia de otros medicamentos de administración oral, sin riesgos de hipoglucemias (gliptinas, tiazolidinedionas), han desplazado a este grupo de fármacos, los que no deben ser prescrito a pacientes con insuficiencia renal.

Meglitinidas

Medicamentos secretagogos de insulina, caracterizados por tener vida media reducida. Solo dos fármacos de esta clase son comercializados en Chile, nateglinide (42) y repaglinide (43), siendo este último se considera uno de los más útiles en el paciente diabético tipo 2 portador de insuficiencia renal. Repaglinide, se metaboliza y elimina por vía biliar, característica que junto a su potencia y corta vida media lo proponen como fármaco de elección por vía oral para pacientes con función renal alterada. Su uso, ya sea en monoterapia o en combinación con insulina resultan seguro y podrían ser recomendados en dosis personalizadas entre 0,5mgs a 2mgs. previo a cada una de las principales comidas. Otra alternativa de utilización es la combinación con una dosis de insulina análoga basal en paciente diabético tipo 2.

Tiazolidinedionas

Grupo de fármacos representados por pioglitazona y rosiglitazona. Su principal actividad farmacológica es "sensibilizar" a la célula muscular, adiposa y hepática a la acción de la insulina. Actúan uniéndose a receptores nucleares específicos denominados PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), activando la transcripción de genes específicos para aumentar el número y la afinidad de los receptores para insulina, especialmente de los transportadores de glucosa GLUT-4 (44).

Ambos fármacos están actualmente en uso y no se les contraindica directamente en pacientes con deterioro renal (45). Son de metabolismo hepático y en caso de insuficiencia renal no requiere ajuste de dosis; sin embargo reconociendo los diferentes efectos no deseados de esta cla-

se, entre los que destacan el aumento en la incidencia de insuficiencia cardiaca, aumento de la permeabilidad de los compartimientos de volúmenes corporales y trastornos del metabolismo óseo, éstos fármacos no se deben usar paciente con nefropatía avanzada.

Inhibidores de Alfa Glucosidasa

Fármacos dirigidos a evitar el incremento de glicemia postprandial inhibiendo la digestión de los hidratos de carbono complejos a monosacáridos en el intestino delgado (46). En Chile sólo se comercializa la acarbosa, la cual se absorbe en el íleon distal y se elimina por vía renal. Su uso está contraindicado en insuficiencia renal con clearance de creatinina menor a 25 ml/min. A pesar que su biodisponibilidad es entre un 1 a 2% solamente, la acumulación de esta escasa absorción resultan tóxica al no ser eliminadas.

Similes de Incretinas

Lo componen dos fármacos: exenatide y liraglutide, medicamentos que simulan la actividad de la incretina péptido 1 similar a glucagón (GLP1). Su rol hipoglicemiante se puede catalogar como modulador positivo de la secreción de insulina gatillada por la glucosa plasmática en la célula beta pancreática (47). Se deduce que actividad incretínica es condicionada a la existencia de glucosa en el plasma, lo que explica la escasa

posibilidad de causar hipoglicemia como efecto no deseado. Pueden ser usadas como monoterapia o asociadas. En Chile solamente ha sido comercializado el exenatide (48), pero su única vía de administración subcutánea, su elevado costo y la escasa experiencia con el fármaco no permite sacar conclusiones en nuestro medio. La sugerencia de la casa farmacéutica es no utilizarlo en paciente con nefropatía avanzada.

Inhibidores DPP4

Familia de fármaco administrados por vía oral cuya acción farmacológica es la inhibición de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), enzima que actúa principalmente degradando el GLP1. No están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal, sólo se debe ajustar la dosis según clearance de creatinina. La escasa frecuencia de hipoglicemia por su actividad dependiente de glucosa circulante y una tolerancia intestinal adecuada las hacen atractivas para su uso en pacientes con falla renal y requerimientos bajos de hipoglicemiantes (49). Las drogas de esta clase disponibles en Chile son sitagliptina (50), vildagliptina y saxagliptina.

Insulinoterapia en paciente con Insuficiencia Renal Avanzada

La necesidad de optimizar el control de glicemia con insulina surge en aquellos pacientes que cursan una etapa avanzada de diabetes mellitus, en el

TABLA 5. SUGERENCIAS DE USO DE LOS HIPOGLICEMIANTE ORALES COMERCIALIZADOS EN CHILE. (ADAPTADO REF 51)

Clase	Fármaco	Erc etapas 4 - 5	Díálisis
Sulfonilurea Primera generación	Clorpropamida	Contraindicado	Contraindicado
	Tolbutamida	Evitar	Evitar
Sulfonilurea Segunda generación	Glipizida	No requiere ajustar dosis	No requiere ajustar dosis
	Glibenclamida	Evitar	Evitar
Sulfonilurea Tercera generación	Glimepirida	Bajar dosis: 1 mg/día	Evitar
a-Glucosidasa inhibitors	Acarbosa	Creatinina > 2 mg/dl: Evitar	Evitar
Biguanida	Metformina	Contraindicado si : Hombre: Creatina plasmática >1.5 mg/dl Mujer: Creatina plasmática >1.4 mg/dl	Evitar
Tiazolidinedionas	Pioglitazona	No requiere ajustar dosis	No requiere ajustar dosis
	Rosiglitazona	No requiere ajustar dosis	No requiere ajustar dosis
Meglitinides	Repaglinide	No requiere ajustar dosis	No requiere ajustar dosis
	Nateglinida	Inicio con baja dosis: 60 mg	Evitar
Incretin mimético	Exenatida	No requiere ajustar dosis	Evitar
Inhibidores de Dipeptidil-peptidasa IV	Sitagliptina	GFR: 30-50 ml/min/1.73 m ² : 50% de dosis GFR < 30 ml/min/1.73 m ² : 25% de dosis	50%
	Vildagliptina	Evitar (recomendación de laboratorio farmacéutico)	Evitar
	Saxagliptina	Evitar (recomendación de laboratorio farmacéutico)	Evitar

concepto de "agotamiento pancreático", en aquellos en los que los hipoglicemiantes orales están contraindicados y en pacientes que deterioran sus glicemias por influencia de fármacos agregados como inmuno-supresores o corticoterapia. La indicación transitoria de insulina se da en etapa aguda de una insuficiencia renal, ya sea aguda o crónica reagudizada. Cualquiera sea, se debe tener en consideración algunas variaciones de la farmacocinética de la insulina, ya que los riñones participan en la metabolización de la insulina a través de dos vías, la primera se asocia con la difusión de esta hormona desde los capilares peritubulares y la unión de la insulina a las membranas contralaterales de las células tubulares; y el segundo mecanismo consiste en la reabsorción luminal de la insulina glomerular filtrada por las células tubulares proximales, la que es posteriormente degradada a oligopéptidos y aminoácidos a través de procesos enzimáticos (52).

Los requerimientos de insulina disminuyen según sea el deterioro renal, producto de la falta de metabolización y clearance insulínico por parte de los riñones. En la medida que se deteriora la función renal, la vida media de la insulina se incrementa y puede ocurrir acumulo con nuevas dosis aumentando el riesgo de hipoglicemia. La elección del tipo de insulina, en relación a la necesidad y duración de su efecto será efectuada por el médico clínico dentro del arsenal existente (Tabla N° 6). destacando la posibilidad de usar tanto las insulinas convencionales como los análogos (insulinas modificadas).

La inestabilidad hemodinámica propia de pacientes en etapas de nefropatía avanzada, la alteración en la composición corporal y la presencia de edema, son variables que se debe considerar en la administración de insulina subcutánea. La alteración en la absorción podrían ser la explicación a una mayor variabilidad de respuesta insulínica y motivar dificultad en precisar las dosis.

Habiéndose logrado una relativa estabilidad, en periodos sin eventos intercurrentes, el paciente no debería requerir modificaciones en su esquema insulínico. La presencia de variaciones en sus requerimientos, hace sospechar en primer lugar trasgresión alimentaria (sean en cantidad, calidad u hora-

rios) o la posibilidad de algún foco infeccioso, oculto o evidente. Descartadas estas causas, se sugiere solucionar la descompensación adecuando la dosis de insulina y privilegiando siempre el aporte de alimentación.

Los diferentes esquemas de insulino terapia a trabajar se ajustarán a los requerimientos del paciente y la disponibilidad de los diferentes tipos de insulinas, de forma similar a los utilizados en el manejo convencional, pero con cuidado extremo de autocontrol para evitar hipoglicemias.

El descenso del catabolismo renal de la insulina motiva un tratamiento insulínico que debe ser estrechamente monitorizado para hacer en la dosificación individualmente. Se pueden sugerir algunas recomendaciones (44, 53) como lo son :

- Si el filtrado glomerular renal es superior a 50 mL/min no se precisa ajuste de dosis de insulina.
- Si el filtrado glomerular renal es entre 10 y 50 mL/min se debe reducir un 25% la dosis de insulina.
- Si el filtrado glomerular renal es inferior a 10 mL/min se debe reducir un 50% la dosis de insulina.
- Si el paciente inicia diálisis, mejorará parcialmente la resistencia a la insulina y se aumenta la degradación por ello lo que aumentarán los requerimientos insulínicos.

Al igual que en el paciente diabético sin insuficiencia renal, diversos regímenes de insulino terapia, como insulina premezclada 2-3 veces al día, o pautas basal-bolus que consiste en una dosis de insulina de acción lenta junto con insulina de acción rápida antes de las principales ingestas (54). Aunque no existe una pauta única recomendada para estos pacientes (50), son especialmente recomendables en estos pacientes los análogos de insulina frente a las insulinas humanas, puesto que los análogos han demostrado menor frecuencia de hipoglucemias. Por ello, se prefieren los análogos basales (glargina 1 vez al día o detemir 1-2 veces al día) frente a la insulina NPH, y los análogos de acción rápida (lispro, aspart y glulisina) frente a la insulina regular.

TABLA 6. PRINCIPALES INSULINAS COMERCIALIZADAS EN CHILE, PROPIEDADES Y MODIFICACIÓN DE DOSIS EN INSUFICIENCIA RENAL

Insulina	Marca Comercial	Comienzo de Acción	Peak de Acción	Duración de acción	Cambios de dosis en Insuf Renal
Lispro	Humalog ®	5 -15 min	1 - 1,5 hrs	3 - 5 hrs	Si clearance :10-50 (ml/min) reducir dosis un 25% Si es <10 ml/min reducir dosis 50%
Aspart	Novorapid ®	5 -15 min	1 - 2 hrs	3 - 5 hrs	
Glulisina	Apidra ®	5 -15 min	1 - 1,5 hrs	3 - 5 hrs	
Glargina	Lantus ®	2 - 4 hrs	No	20 - 24 hrs.	Si clearance :10-50 (ml/min) reducir dosis un 25% Si es <10 ml/min reducir dosis 50%
Detemir	Levemir ®	2 - 4 hrs	6 a 14 hrs	16 - 20 hrs.	
Regular		30 - 60 min	2 - 3 hrs.	5 - 8 hrs.	Si clearance :10-50 (ml/min) reducir dosis un 25% Si es <10 ml/min reducir dosis 50%
NPH		2 - 4 hrs	4 - 10 hrs.	10 - 16 hrs	

Adaptado de ref 55.

CONCLUSIÓN

Múltiples estudios son coincidente en la estrecha relación y pronósticos entre la diabetes mellitus y la ERC. El entendimiento de la fisiopatología a nivel molecular y los resultados de numerosos estudios clínicos han ayudado en las recomendaciones terapéuticas y sus evaluaciones. Sin diferenciarse mucho de la terapia tradicional, la DM2 en el paciente portador de ERC, sigue el esquema de medidas no farmacológicas con recomendación de ejercicio limitados solo por la condición basal del paciente, y dieta que pretende principalmente preservar el mejor estado

nutricional. La restricción proteica extrema (< de 0,8 grs./día) solo se sugiere en pacientes con función renal en etapa terminal. El uso de fármacos orales se ha visto favorecido con la aparición de medicamentos de metabolización y eliminación principalmente hepática, que los aleja del principal efecto no deseado: la hipoglicemia. La insulino terapia se mantiene en muchos casos como terapia de elección, destacando para ellos, la necesidad estricta de automonitoreo de glicemia digital. Tanto en el uso de fármacos orales como insulinas, las prescripciones y objetivos de tratamientos deben ser personalizados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes Care*, 2010;33:(Supplement_1):S11-S61
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of Diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-1431.
3. ENCUESTA NACIONAL DE SALUD, CHILE 2003. Disponible en página web Minsal: <http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/ENS/ENS.htm>
4. Levey et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*, 2003;139 (2):137-147.
5. Bailey y Franch. Nutritional Considerations in Kidney Disease: Core Curriculum 2010. *YAJKD* 2010; 55:1146-1161.
6. Gaede P, Tarnow L, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant*, 2004;19:2784-2788.
7. Mezzano S, Aros C. Enfermedad renal crónica: clasificación, mecanismos de progresión y estrategias de renoprotección. *Rev Méd Chile*, 2005;133:338-48.
8. Viberti G, Keen H, The patterns of proteinuria in diabetes mellitus. Relevance to pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. *Diabetes* 1984; 33:686-92.
9. Alaveras AE, Thomas SM, Sagriotis A et al, Promoters of progression of diabetic nephropathy: the relative roles of blood glucose and blood pressure control, *Nephrol Dial Transplant* (1997) 12 (Suppl 2):71-4.
10. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
12. Wu MS, Yu CC, Yang CW, et al. Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2105-2110.
13. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS: The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996;49(6):1774.
14. Schrier RW, Estacio RO, Esler A et al, Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086-1097.
15. Kanda T, Wakino S, Hayashi K, Plutzky J. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and type 2 diabetes mellitus: proceeding with caution at a dangerous intersection. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:4-7. [PubMed: 18178795].
16. FDA Public Health Notification: Potentially Fatal Errors with GDH-PQQ* Glucose Monitoring Technology www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm176992.htm - 39k - 2009-08-13.
17. Tzamaloukas et al. Glycosylated hemoglobin measured by affinity chromatography in diabetic and nondiabetic patients on long-term dialysis therapy. *West J Med* 1989;150(4):415-419.
18. Lamb E, Venton TR, Cattell WR, Dawnay A. Serum glycated albumin and fructosamine in renal dialysis patients. *Nephron* 1993; 64:82-88.
19. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, et al; Osaka CKD Expert Research Group. Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:896-903.
20. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
21. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
22. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
23. American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010;33: S4-S10.
24. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1-S266, 2002 (suppl 1).
25. De Luis y Bustamante. Aspectos nutricionales en la insuficiencia renal. *Nefrología* 2008;28: (3) pp. 333-42.
26. Brenner B. y col.: Dietary Protein Intake and the Progressive Nature de Kidney Disease. *N. Eng. J. Med.* 307: 652, 1982.
27. Hostetter T, y col.: Chronic Effects of Dietary Protein in the rat with intact

and reduced renal mass. *Kidney Int.* 1986; 30: 509.

28. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991;324:78-84.
29. N. R. Robles, R. Alcázar, O. González Albarrán, J. Honorato, J. Acha, F. de Álvaro, V. Fernández Gallego, P. Gómez García, M. López de la Torre, A. Martínez Castela y R. Romero (Comité de Expertos de la Sociedad Española de Nefrología). Manejo Práctico de antidiabéticos orales en pacientes con enfermedad renal. *Revista Nefrología* 2006; 25(5): 538-558.
30. Bailey Turner. Metformin. *N Engl J Med.* 1996;334(9):574-579.
31. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D: Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999;22:925-927.
32. Pilmore. Review: Metformin: Potential benefits and use in chronic kidney disease. *Nephrology*, 2010;15(4):412-418.
33. Dell'aglio et al. Acute Metformin Overdose: Examining Serum pH, Lactate Level, and Metformin Concentrations in Survivors Versus Nonsurvivors: A Systematic Review of the Literature. *YMEM*, 2010;54(6):818-823.
34. Scarpello. Review: Optimal dosing strategies for maximising the clinical response to metformin in type 2 diabetes. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 2001; 1(1):28-36.
35. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* CD002967, 2006.
36. National Kidney Foundation: KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2007;49:S1–S180.
37. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med* 2007; 24: 1160-63.
38. De Fronzo R, Goodman AM. The multicenter Metformin Study Group: efficacy of metformin in NIDDM patients poorly controlled on diet alone or diet plus sulfonylurea. *N Engl J Med* 1995;333:541-549.
39. Seino. Sulfonylurea action re-revisited. *Journal of Diabetes Investigation* (2010) vol. 1 (1/2) pp. 37-39.
40. Krepinsky J, Ingram AJ, Clase CM. Prolonged sulfonylurea-induced hypoglycemia in diabetic patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:500-505.
41. Skillman TG, Feldman JM. The pharmacology of sulfonylureas. *Am J Med* 1981; 70:361-372.
42. Nagai T, Imamura M, Iizuka K, Mori M: Hypoglycaemia due to nateglinide administration in diabetic patients with chronic renal failure. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;59:191-194.
43. Cheatham WW: Repaglinide: a new oral blood-glucose lowering agent. *Clin Diabetes* 1998;16:70-72.
44. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351: 1106-18.
45. Chapelsky MC, Thompson-Culkin K, Miller AK, Sack M, Blum R, Freed MI: Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with varying degrees of renal insufficiency. *J Clin Pharmacol* 2003;43: 252-259.
46. Balfour J, McTavish D. Acarbose: an update of its pharmacology and therapeutic use in Diabetes Mellitus. *Drugs* 1993;46:1025-54.
47. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004;17:365-370.
48. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, Ruggles JA, Nielsen LL, Fineman MS, Baron AD: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:173–181.
49. Bergman AJ, Cote J, Yi B, et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care* 2007; 30:1862–1864.
50. Dhillon. Sitagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010; 70:489-512.
51. Cavanaugh. Diabetes Management Issues for Patients With Chronic Kidney Disease. *Clinical Diabetes* 2007;25 (3):90-97.
52. Mak RH, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron* 1992; 61:377-382.
53. Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab* 2000;26:73-85.
54. Mak RH. Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycemic control. *Semin Dial* 2000; 13:4-8.
55. Shrishimal et al. Managing diabetes in hemodialysis patients: Observations and recommendations. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2009;76(11):649-655.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

+HELP

Una decisión Vital



ENFERMERA
Orientación Médica
Teléfono 24 horas



Moderna
Central Médica



Sistema de despacho
guiado por GPS



Asistencia Médica
de Emergencia en el
lugar de los hechos



Móviles pediátricos y de
adultos de alta complejidad

Infórmese llamando al 600 6310 310 o en www.help.cl

Trasplante

Recalcine Biomedical Sciences

CALIDAD

- Fabricación en planta GMP.
- Farmacodinamia y Bioequivalencia.

EFICACIA Y SEGURIDAD

- Experiencia Clínica de 5 años en Pacientes Chilenos Trasplantados.

ECONOMÍA

- Ahorros demostrados.
- Monitoreo Terapéutico sin costo.

LINFONEX®

MICOFENOLATO MOFETILO

T-Inmun®

TACROLIMUS



Recalcine
Biomedical Sciences

REVISIÓN GENERAL DE COMPROMISO RENAL EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

GENERAL CONCEPTS ON RENAL INVOLVEMENT IN RHEUMATIC AUTOIMMUNE DISEASES

DR. EDUARDO WAINSTEIN G. (1).

1. DEPARTAMENTO MEDICINA INTERNA. CLÍNICA LAS CONDES.
ewainstein@clc.cl

RESUMEN

Las enfermedades autoinmunes reumatológicas son un diverso grupo de patologías, que tienen en un común una patogenia mediada por diversos elementos del sistema inmune. Las manifestaciones clínicas son muy polimorfas, pudiendo comprometer casi cualquier órgano de la economía. Los riñones no son ajenos a esta afección y en las enfermedades autoinmunes encontramos una gran gama de enfermedades renales que involucran a los glomérulos, los túbulos, los vasos, el tejido intersticial, etc.

Se revisaran las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas más comunes de algunas de las enfermedades autoinmunes sistémicas. El tratamiento solo se esboza, ya que una discusión en detalles de este sobrepasa la intención de esta revisión.

Palabras clave: Enfermedades autoinmunes, Riñón, Lupus Eritematoso, vasculitis.

SUMMARY

The autoimmune diseases are a heterogenous group of disease with a common underlying pathogenic mediators, that is the immune system. The clinical manifestations are highly polymorphic as well as the kidney involvement. Almost any part of the kidney can be affected by this diseases: the glomerulous, tubules, interstitial tissue and vessels.

Some of the clinical and pathological manifestation of disease will be reviewed in this article. Treatment is mention only briefly because a full discussion of it is over and above the aim of this article.

Key words: Autoimmune diseases/kidney, Lupus Etythematosus, vasculitis.

INTRODUCCIÓN:

El riñón es un órgano que frecuentemente se ve comprometido en enfermedades autoinmunes. Las manifestaciones clínicas son muy polimorfas y van desde mínimas alteraciones en el examen de orina a insuficiencia renal rápidamente progresiva.

Todas las estructuras renales pueden verse involucradas, aunque lo más común es que sea el glomérulo. Sin embargo, el intersticio o las arterias renales así como los túbulos renales se pueden comprometer en estas enfermedades.

Esta revisión la haré analizando el compromiso renal desde las enfermedades, aunque debe recordarse que muchas veces los pacientes se presentan con compromiso renal y debe "descubrirse" la enfermedad de base con una detallada historia y examen clínico y recurrir a algunos exámenes complementarios, por lo que en realidad el proceso de diagnóstico es inverso. Sin embargo, para fines de claridad en la descripción lo haré desde la enfermedad.

El objetivo de este artículo es dar una visión general del compromiso renal en algunas enfermedades reumatológicas. No se profundiza en aspectos fisiopatológicos ni terapéutico, aunque delineamientos generales se mencionaran en algunos casos, ya que escapa al objetivo de esta revisión.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

El LES es tal vez uno de los prototipos de enfermedades multisistémicas autoinmunes. Su etiología no es conocida y en la patogenia contribuyen diversas alteraciones en los mecanismos de control de la respuesta inmune, así como en el aclaramiento de complejos inmunes. El aumento en la circulación de complejos inmunes y su posterior depósito en diversos tejidos, es uno de los mecanismos patogénicos principales en esta patología, y la que da cuenta de una buena parte de los síntomas y signos propios de la enfermedad (1).

El LES tiene una prevalencia de 20 a 150 por 100000 habitantes y afecta principalmente mujeres en edad fértil, con una relación de 9:1 con respecto a los hombres. La mayoría de los pacientes tiene alteraciones del examen de orina y cerca de la mitad hará una enfermedad renal clínicamente evidente (2). Es importante recalcar que la enfermedad renal tiende a ocurrir precozmente en la evolución de la enfermedad, generalmente antes de los 36 meses desde el diagnóstico.

Las distintas formas de presentación de la enfermedad renal en lupus se clasifican de acuerdo a criterios definidos por un grupo de consenso el año 2004, dejando atrás la antigua clasificación de la OMS de 1982. Esta clasificación al igual que la anterior, se define por el patrón histológico. Existe una importante sobreposición de las características clínicas y del examen de orina como para poder confiablemente clasificar los enfermos basados solo en eso.

Se reconocen 6 tipos de enfermedad (3, 4):

Nefritis lúpica mensajial mínima (I): en estos pacientes se reconocen depósitos mensajiales en la inmunofluorescencia o microscopia electrónica, pero tienen una biopsia de luz normal. No tienen alteraciones del examen de orina o de la función renal. No tienen indicación de biopsia.

Nefritis lúpica proliferativa mesangial (II): en esta clase de enfermedad renal se aprecia en la microscopia de luz hiperplasia mesangial o expansión de la matriz mesangial. Puede haber depósitos subendoteliales o subepiteliales de inmunocomplejos pero visibles solo con inmunofluorescencia y/o microscopia electrónica. No deben ser visible con ML. No hay cicatrices ni lesiones cónicas glomerulares.

Clínicamente se puede presentar como microhematuria o proteinuria en rango no nefrótico. No lleva a síndrome nefrótico ni compromete la función renal. No requiere tratamiento por sí sola y el tratamiento se decide por las manifestaciones extrarenales del lupus.

Nefritis lúpica focal (III): se define por la presencia de menos de 50% de glomérulos comprometidos con glomerulonefritis extracapilar o endocapilar. Habitualmente se encuentran depósitos de inmunocomplejos en la ME e inmunofluorescencia. Se describen tres subclases:

- Clase A lesiones activas y se conoce como nefropatía proliferativa focal.
- Clase A/C en que coexisten lesiones activa y esclerosantes y se conoce como nefropatía focal proliferativa y esclerosante.
- Clase C en la cual hay lesiones esclerosantes y se conoce como nefritis esclerosante focal.

Nefropatía focal clase III: ocurre en 10 a 20% de los pacientes y se manifiesta por hematuria, proteinuria y frecuentemente hipertensión y puede haber síndrome nefrótico y ocasionalmente llegar a comprometer la función renal. La progresión a insuficiencia renal es muy poco común, en especial los primeros años de evolución y cuando el porcentaje de glomérulos comprometidos es inferior a 25%. Cuando el número de glomérulos comprometido sobrepasa los 40-50% el pronóstico y comportamiento se

hace similar a la proliferativa difusa.

Nefropatía proliferativa difusa tipo IV se define por el compromiso de más del 50% de los glomérulos con glomerulonefritis endocapilar y puede haber extracapilar y proliferación mesangial. Habitualmente hay depósitos endocapilares en especial en la fase activa. Puede haber proliferación extracapilar y crecientes así como necrosis. Se describen varias subclases que varían en cuanto al grado de actividad y cronicidad de las lesiones, sin embargo la utilidad clínica de esta clasificación en decidir terapias o pronósticos es hasta el momento conflictiva.

La nefropatía tipo IV es la más común y la de peor pronóstico. Los pacientes generalmente tienen hematuria, proteinuria, hipertensión y compromiso de la función renal y menos comúnmente síndrome nefrótico. Generalmente existe hipocomplementemia y elevación de anti DNA.

Nefropatía membranosa o clase V se caracteriza por engrosamiento capilar glomerular y depósitos subendoteliales. Los pacientes habitualmente se presentan con síndrome nefrótico y puede haber hipertensión y hematuria. La función renal está generalmente preservada por muchos años o con deterioro leve.

Nefritis esclerosante avanzada o clase VI se refiere a aquellas nefropatías en las cuales más del 90% de los glomérulos está esclerosado y no hay signos de inflamación. Es la etapa final de alguna de las clases anteriores de nefropatía clase III, IV o V. Generalmente tiene una progresión hacia la insuficiencia renal, con sedimento poco activo.

En lupus puede haber otros tipos de nefropatía como túbulointersticial, inducido por drogas o vascular.

El manejo del compromiso renal es complejo y generalmente debe hacerse en concomitancia con un nefrólogo. La utilidad de la biopsia ha sido largamente discutida, sin embargo dada la sobreposición de los signos entre las distintas nefropatías, es mi opinión que cuando sea posible de realizar, la biopsia renal ofrece información útil al clínico en la toma de decisiones. Ciertamente la ausencia de compromiso de la función renal y un sedimento normal, alejan la necesidad de biopsiar, ya que aunque se pueden encontrar alteraciones menores en la inmunofluorescencia o ME, éstas no requerirán un tratamiento.

El manejo de la nefropatía clase III y IV generalmente requiere la asociación de corticoides con inmunosupresores. El esquema tradicional ha sido el uso de corticoides más ciclofosfamida como terapia de inducción para luego pasar a azatioprina o micofenolato como mantención. Recientemente se ha demostrado la utilidad del micofenolato en la fase de inducción de remisión en algunos pacientes con lupus (5).

VASCULITIS SISTÉMICAS

Las vasculitis son una serie de enfermedades de presentaciones clínicas muy polimórfas y de clasificación a veces engorrosa. Una forma sencii-

lla, aunque no perfecta, es aquella propuesta por Jeannette en la cual se clasifican de acuerdo al tamaño del vaso comprometido. El año 1994 se formó una comisión de expertos que definió las vasculitis en Chapel Hill, North Carolina, USA (6). Erróneamente se ha pretendido usar esta definición de enfermedad como clasificación, sin embargo no está hecha con esos fines y esa es la razón por la cual la clasificación de acuerdo al tamaño del vaso parece más práctica con este fin y es al que usaremos en esta parte del texto.

Las vasculitis de vaso grande comprenden a la enfermedad de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet (6).

En arteritis de Takayasu (7) el compromiso renal ocurre principalmente por compromiso de arterias renales y se comporta como hipertensión y alteración secundaria a la hipertensión.

En la arteritis de células gigantes, al igual que en Takayasu el compromiso renal cuando ocurre, lo que es muy infrecuente se debe a compromiso de arterias renales semejantes a las de Takayasu.

En enfermedad de Behcet (8) puede haber compromiso de veas y vénulas y ocasionalmente compromiso de vasos más pequeños, sin embargo el compromiso renal es infrecuente.

Las vasculitis de vasos medianos involucran a las poliarteritis nodosa clásica, la enfermedad de Kawasaki, la vasculitis reumatoide, la vasculitis primaria del sistema nervioso central y la enfermedad de Buerger.

En la poliarteritis nodosa (PAN) el compromiso renal generalmente es por compromiso de arterias intrarenales de mediano calibre y se asocia con hipertensión y sus consecuencias (9). El compromiso de los glomérulos es infrecuente y debe hacer plantear la presencia de otra vasculitis tal como la poliangeitis microscópica. Una excepción a lo anterior es la PAN asociada a hepatitis B en la cual puede haber depósitos de complejos inmunes y daño glomerular.

Finalmente las vasculitis de pequeño vaso comprometen a aquellas asociadas a ANCA y aquellas no asociadas. Dentro de las no asociadas a ANCA están las vasculitis por hipersensibilidad, el síndrome de Schonlein Henoch y las crioglobulinemias y en las asociadas a ANCA la granulomatosis de Wegener, la poliangeitis microscópica y síndrome de Churg Strauss (10).

En el síndrome de Schonlein Henoch el compromiso renal ocurre en 80% de los adultos y 30% de los niños. La manifestación clínica más frecuente es hematuria microscópica o macroscópica y tiende a tener un peor pronóstico en adultos que en niños. Histológicamente se caracteriza por tener depósitos mesangiales de IgA (11).

Las crioglobulinemias se dividen en tres grupos, aquellas tipo I que tienen un componente monoclonal, aquellas tipo II en la cual hay un componente monoclonal y otra policlonal (llamadas mixtas y generalmente IgM-kappa como componente monoclonal) y las tipo III que son aquellas policlonaes.

Las tipo I casi siempre se asocian a cuadros linfoproliferativos, tipo en su mayoría asociada a infección por hepatitis C y las policlonaes asociadas a cuadros infeccioso.

El cuadro renal se caracteriza por una glomerulonefritis proliferativa con trombos intracapilares, los cuales contienen los precipitados de crioglobulinas (12).

Las vasculitis asociadas a ANCA tienen un comportamiento distinto y la frecuencia de compromiso renal es elevada. En Granulomatosis de Wegener (GW) el 75% de los pacientes desarrollará compromiso renal durante el curso de la enfermedad, aunque solo 50% o menos lo tiene al momento del debut de la enfermedad. La forma más habitual de enfermedad renal en GW es una glomerulonefritis necrotizante segmentaria paucimune, frecuentemente manifestada por microhematuria, diversos grados de proteinuria pero muy rara vez en rango nefrótico y compromiso de la función renal. Puede manifestarse al inicio como una insuficiencia renal rápidamente progresiva con o sin enfermedad renal acompañante en la forma de un síndrome riñón-pulmón (13, 14).

El compromiso extraglomerular puede ocurrir sin embargo es inhabitual al igual que la presencia de granulomas renales, los cuales se describen en menos del 1% de las biopsias renales de estos pacientes (13).

El manejo generalmente requiere esteroides y la adición de un inmunosupresores. Se ha considerado tradicionalmente que la ciclofosfamida es el medicamento de elección en la inducción de remisión. Algunos reportes recientes demuestran la efectividad del micofenolato mofetil y del rituximab (10, 15). Sin embargo se requieren mayores estudios para demostrar el rol que le cabe a estos medicamentos en el manejo de la GW. Por otro lado existe evidencia que la adición de plasmaferesis en pacientes que se presentan con falla renal puede aumentar la tasa de recuperación de la función renal (16). Otra indicación común de la plasmaferesis en este contexto es en pacientes con síndrome riñón-pulmón con riesgo vital y con hemorragia alveolar, sin embargo no existe consenso respecto a esta indicación (17). El rol de la gammaglobulina intravenosa es aun controversial, sin embargo en pacientes de presentación grave con riesgo para el uso de inmunosupresión por la sospecha o la presencia de un cuadro infeccioso intercurrente, el uso de esta terapia podría ser de ayuda. Su efecto, sin embargo, no parece ser muy impresionante. El uso de metotrexato como terapia de inducción se reserva para pacientes con enfermedad localizada o de bajo riesgo vital. Su utilidad sin embargo parece evidente en la mantención de remisión, al igual que la azatioprina.

La poliangeitis microscópica (MPA) es una forma de vasculitis que compromete los vasos pequeños frecuentemente asociada a ANCA con patrón perinuclear en la inmunofluorescencia y MPO en ELISA. El compromiso renal es muy frecuente, ocurriendo en más del 80% de los pacientes. Clínicamente se puede presentar como microhematuria, proteinuria en rango no nefrótico o insuficiencia renal rápidamente progresiva. Puede haber sólo compromiso renal o compromiso multiorgánico, con frecuencia polineuropatía o mononeuropatía y compromiso pulmonar de tipo hemorragia alveolar. Se ha

descrito casos de enfermedad pulmonar difusa tipo NSIP o UIP asociado a ANCA y que pueden incluso preceder las manifestaciones renales (10).

El manejo de esta enfermedad es semejante a la GW y habitualmente se asocian corticosteroides en dosis de 1 mg/kg/día o "pulsos" de metilprednisolona si existe enfermedad con riesgo vital junto con inmunosupresores, siendo el más común la ciclofosfamida para inducir remisión, seguido de azatioprina o micofenolato. Las mismas consideraciones respecto a terapias distintas a la anterior realizadas en relación con GW son válidas para la MPA (10).

ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria autoinmune cuyo órgano blanco principal son las articulaciones, sin embargo no debe olvidarse que es una enfermedad multisistémica y puede involucrar diversos órganos, tales como los pulmones, el sistema nervioso periférico, piel, etc.

El compromiso renal debido a la enfermedad es raro y se ve generalmente cuando existe una vasculitis secundaria por la AR. Se describe también una glomerulonefritis focal y tal vez membranosa, pero ambos son muy inhabituales en esta enfermedad. No debe olvidarse, que al igual que muchas enfermedades inflamatorias crónicas, pueden tener amiloidosis tipo AA como complicación del proceso inflamatorio crónico (18).

En AR lo más común es que el compromiso renal sea secundario al uso de fármacos, y en dentro de ellos los principales responsables del daño renal son los antiinflamatorios no esteroides (AINEs). Estos medicamentos inhiben la síntesis de prostaglandinas y como consecuencia alteran la hemodinamia renal, la cual lleva a incapacidad de dilatación de la arteriola aferente y como consecuencia una disminución de la perfusión renal. Los pacientes usuarios de antihipertensivos, especialmente aquellos usuarios de inhibidores de la enzima convertidora y diuréticos están más expuestos a este problema. Pacientes de edades avanzadas y con deshidratación también se exponen a mayores complicaciones renales producto del uso de AINEs.

Otros tipos de nefropatía son la tubulopatías intersticiales, las cuales generalmente son una reacción idiopática al uso de un AINE. Otra complicación bastante rara es la necrosis papilar descrita por el consumo conjunto de acetaminofeno y aspirina (19).

ESCLERODERMIA

La esclerodermia es una enfermedad de etiología desconocida y prevalencia muy baja. En UK se estima una prevalencia de 120 casos por millón de habitantes y una incidencia anual de 4 casos por millón de habitantes. Se reconocen tres formas principales: esclerodermia difusa, en la cual hay compromiso cutáneo proximal al codo, Raynaud y se asocia con fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar y daño renal, esclerodermia limitada (antes llamada síndrome de CREST), caracterizado por compromiso cutáneo distal, telangectasias, compromiso de la motilidad esofágica, calcinosis y Raynaud. Puede asociarse a enfermedad pulmonar difusa, hipertensión

pulmonar y rara vez compromiso renal. Finalmente estas formas localizadas las cuales pueden tomar la forma de una morfea o lesiones lineales tipo "coupe de sabre". La forma difusa se asocia la presencia de un anticuerpo en sangre contra topoisomerasa-1 o anti Scl-70 y la esclerodermia limitada con un patrón de fluorescencia de los anticuerpos antinucleares de tipo anticentrómero.

La manifestación renal más característica de la esclerodermia es la denominada crisis renal esclerodérmica. Es más frecuente en paciente con enfermedad difusa y generalmente en los primeros años de evolución, antes de los 5 años desde el momento del diagnóstico (20). Se ha establecido que el uso de corticoides en dosis mayores a 15 mg diarios es un factor de riesgo de desarrollar una crisis renal esclerodérmica en pacientes con esclerodermia difusa y debieran evitarse (OR 4.37 95% IC 2.03-9.43) (21). Ocasionalmente se puede presentar al momento del debut de la enfermedad. Clínicamente se manifiesta por hipertensión moderada a severa (90% o más de los pacientes y normotenso en menos del 10% de los pacientes), habitualmente acompañada de evidencia clínica de hipertensión maligna, proteinuria de diversa magnitud y deterioro de la función renal. Los siguientes criterios de diagnóstico pueden ser de utilidad en el diagnóstico (20, 22):

- Presión arterial >150/85
- Deterioro progresivo de la función renal
- Anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia
- Retinopatía hipertensiva
- Proteinuria o microhematuria de reciente comienzo
- Edema agudo de pulmón
- Oligoanuria

Cambios típicos en la biopsia renal (proliferación y engrosamiento de la íntima con estrechez del lumen de arterias arcuatas pequeñas e interlobulares).

El manejo de la crisis renal esclerodermia se basa en el manejo de la presión arterial. Las drogas de elección son los inhibidores de enzima convertidora, especialmente captopril, aunque probablemente otros tengan el mismo efecto (20, 23). El resto del manejo es semejante al de una hipertensión maligna y valen las mismas apreciaciones que para ese cuadro. Sin tratamiento una crisis renal de esclerodermia lleva a falla renal en uno o dos meses y muerte en 1 año. Aun a pesar de la introducción de los inhibidores de angiotensina, este cuadro sigue siendo grave, y varios estudios han demostrado que un porcentaje importante de pacientes requiere diálisis después de haber pasado el evento inicial (entre 20 a 40%) y la mortalidad es de 10 a 20%. Estos números sin embargo son mejores que el 100% de falla renal permanente y casi el 100% a un año de este cuadro previo a la introducción de los inhibidores de angiotensina (24). La recomendación, entonces es el control cercano de estos pacientes, al menos dos veces por año los primeros 5 años en pacientes con esclerodermia difusa y mantener un alto índice de sospecha de posible compromiso renal. No hay evidencia que avale el uso preventivo de inhibidores de angiotensina para evitar esta complicación.

SINDROME DE SJÖGREN

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune que afecta principalmente glándulas exocrinas como las salivales y lacrimales. Sin embargo, puede haber compromiso de otras glándulas exocrinas tales como el páncreas. El compromiso renal es poco frecuente, cercano al 5 a 10% de los pacientes, sin embargo con estimaciones más finas se puede demostrar alteraciones menores de la acidificación de la orina en 35% de los pacientes (25).

El más común de todos es la nefritis intersticial, la cual puede llevar a diferentes cuadros de compromiso tubular, tales como acidosis tubular

tipo I, síndrome de Fanconi, diabetes nefrogénica insípida e hipokalemia. El compromiso glomerular es muy inhabitual en síndrome de Sjögren.

Las manifestaciones clínicas generalmente se son una disminución de la función renal, proteinuria de grados leves y las secundarias a la alteración tubular descrita anteriormente (acidosis metabólica, miopatía, hipokalemia y poliuria y polidipsia en caso de diabetes insípida nefrogénica).

Generalmente responde bien al uso de esteroides orales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wainstein E. Patogenia del lupus eritematoso sistémico. Arch Latin Nefr Ped 2006;6:154-58.
2. Lawrence RC; Helmick CG; Arnett FC; Deyo RA; Felson DT; Giannini EH; Heyse SP; Hirsch R; Hochberg MC; Hunder GG; Liang MH; Pillemer SR; Steen VD; Wolfe F. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis Rheum 1998 May;41(5):778-99.
3. Weening JJ; D'Agati VD; Schwartz MM; Seshan SV; Alpers CE; Appel GB; Balow JE; Bruijn JA; Cook T; Ferrario F; Fogo AB; Ginzler EM; Hebert L; Hill G; Hill P; Jennette JC; Kong NC; Lesavre P; Lockshin M; Looi LM; Makino H; Moura LA; Nagata M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney Int 2004 Feb;65(2):521-30.
4. Types of renal disease in systemic lupus erythematosus. Rose BD, Appel GB, Schur PH. Uptodate online 17.3, Revisión Junio 19, 2009.
5. Walsh M; James M; Jayne D; Tonelli M; Manns BJ; Hemmelgarn BR. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2007 Sep;2(5):968-75.
6. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis and Rheumatism 1994; 37: 187-92.
7. Elisabeth Nordborg Claes Nordborg Large vessel vasculitis/giant cell arteritis. Oxford textbook of rheumatology, 2004 3rd Edition. Capítulo 6.10.5
8. Behcet Syndrome Yazici H Yurdakul S, Fresko I. Oxford textbook of rheumatology, 2004 3rd Edition. Capítulo 6.10.8
9. Clinical manifestation and diagnosis of polyarteritis nodosa. Hunder G, Stone J. Uptodate online 17.3. Revisión 7 septiembre 2009.
10. Khasnis A, Langford C. Update on vasculitis. J Allergy Clin Immunol 2009;123:1226-36.
11. Uppal SS; Hussain MA; Al-Raqum HA; Nampoory MR; Al-Saeid K; Al-Assousi A; Abraham M; Malaviya AN Henoch-Schonlein's purpura in adults versus children/adolescents: A comparative study. Clin Exp Rheumatol. 2006 Mar-Apr;24(2 Suppl 41):S26-30.
12. Peng SL, Schur PH. Overview of cryoglobulins and cryoglobulinemia. Uptodate online 17.3. Revisión 14 octubre 2009.
13. Wainstein E. Wegener's Granulomatosis and Churg Strauss Syndrome en Expert Guide to Rheumatology , ACP series 2005. páginas 180-196.
14. Características Clínicas de la Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica en Santiago de Chile., 1990-2001. Marcela Cisternas, Lilian Soto, Sergio Jacobelli1, María Angélica Marinovic, Alex Vargas , Elizabeth Sobarzo , Jorge Saavedra , Karina Chauan , Gabriela Meléndez T, Carolina Foster , Daniel Pacheco, Eduardo Wainstein Rev Med Chile 2005 Mar;133(3):273-8.
15. Chung SA, Seo P. Advances in the use of biological agents for the treatment of systemic vasculitis. Curr Opin Rheum 2009;21:3-9.
16. Jayne DR; Gaskin G; Rasmussen N; Abramowicz D; Ferrario F; Guillevin L; Mirapeix E; Savage CO; Sinico RA; Stegeman CA; Westman KW; van der Woude FJ; de Lind van Wijngaarden RA; Pusey CD. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. J Am Soc Nephrol. 2007 Jul;18(7):2180-8.
17. Stone JH. Vasculitis: a collection of pearls and myths. Rheum Dis Clin North Am 2007;33:691-739.
18. Rose BD Renal disease in patients with rheumatoid arthritis. Uptodate online 17.3 Revisión 30 de septiembre 2009.
19. Bennett, WM, DeBroe, ME. Analgesic nephropathy — A preventable renal disease. N Engl J Med 1989; 320:1269.
20. Penn H; Howie AJ; Kingdon EJ; Bunn CC; Stratton RJ; Black CM; Burns A; Denton CP. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. QJM. 2007 Aug;100(8):485-94.
21. Steen VD; Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. Arthritis Rheum 1998 Sep;41(9):1613-9.
22. Teixeira L; Mouthon L; Mahr A; Berezne A; Agard C; Mehrenberger M; Noel LH; Trolliet P; Frances C; Cabane J; Guillevin L. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients Ann Rheum Dis. 2008 Jan;67(1):110-6.
23. Steen VD; Costantino JP; Shapiro AP; Medsger TA Jr Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. Ann Intern Med. 1990 Sep 1;113(5):352-7.
24. Steen VD; Medsger TA Jr Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. Ann Intern Med 2000 Oct 17;133(8):600-3.
25. Tzioufas AG, Youinou P, Moutsopoulos HM. Sjogren Syndrome en Oxford textbook of rheumatology, 3er edition. 2004, capítulo 6.9.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

SÍNDROME CARDIORENAL

CARDIORENAL SYNDROME

DR. MARCELO LLANCAQUEO V. (1).

1. DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. CLÍNICA LAS CONDES.

mllancaqueo@clinalascondes.cl

marcelollancaqueo@hotmail.com

RESUMEN

El Síndrome Cardio Renal (SCR) en una entidad compleja y sólo recientemente reconocida, que está en plena fase de definición, estudio de su patogénesis y fisiopatología. El SCR fue primero descrito como el empeoramiento de la función renal en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o crónica descompensada, y reúne a internistas, cardiólogos, nefrólogos e intensivistas, siendo además un importante marcador pronóstico de la misma. Si bien la presencia de compromiso de la función renal es frecuente en los pacientes cardíopatas, especialmente en aquellos con insuficiencia cardíaca, no es menos frecuente el compromiso cardiovascular y miocárdico expresado como insuficiencia cardíaca (IC), en los pacientes con enfermedad renal terminal. La concomitancia de compromiso de ambos sistemas dificulta su manejo y ensombrece el pronóstico. Sólo recientemente ha sido sugerida una clasificación que abarca todo el espectro de la concomitancia de la patología Cardiorenal, es decir el compromiso de la función renal en las enfermedades cardiovasculares, así como del compromiso cardiovascular en la enfermedad renal. Esta clasificación permite agrupar a pacientes con condiciones y características particulares, que pudiesen permitir el estudio sistemático de esta condición. Por último la anemia es un frecuente acompañante del SCR, que pudiese ser otro elemento constitutivo del síndrome, siendo en la actualidad imposible determinar si es un factor de riesgo o solo un marcador de riesgo del mismo. Hasta el momento no se han sugerido definiciones operacionales, y estrategias terapéuticas que aborden este tema como una entidad única. Las estrategias actuales en el manejo están orientadas en la detección precoz y en evitar el uso excesivo de diuréticos, con la consiguiente hipovolemia y mayor activación neuro humoral en la IC, que provoca mayor compromiso de la función renal. La detección precoz y el manejo adecuado de la injuria evitan la progresión de la enfermedad renal. La optimización de la

terapia de la IC farmacológica y no farmacológica, así como el evitar el uso de nefrotóxicos. Es importante en su manejo el control adecuado de los factores de riesgo asociados a mayor riesgo de daño y/o progresión de la falla renal, disminuir el uso de diuréticos cuando corresponda, optimizar la terapia farmacológica y no farmacológica de la IC tanto en la fase aguda de descompensación, así como en la fase crónica. En años recientes y en la actualidad se están estudiando diferentes estrategias farmacológicas y no farmacológicas para el manejo del síndrome cardiorenal.

Palabras clave: Insuficiencia Cardíaca, Síndrome Cardiorenal

SUMMARY

The Cardio-renal Syndrome (CRS) is a complex and a recently recognized entity, which is in full stage of definition, pathogenesis and pathophysiological study. The CRS was first described as a failure of the renal system in patients with Acute or Chronic Cardiac Deficiency not compensated, and it groups internists, cardiologists, nephrologists, and intensivists, being, moreover, an important marker prognosis. Although the presence of compromise of the kidney function is frequent in heart disease patients, especially in those with Cardiac Deficiency, it is not less common the cardiovascular and myocardial compromise, named as Cardiac Deficiency (CD), in patients with End-Stage Kidney Disease. The concomitance of compromise of both systems obstructs its management and darkens the prognosis. It is only just recently that it has been suggested a classification which embodies all the spectrum of the coexistence of the Cardio-renal pathology, that is to say, the compromise of the renal function in the cardiovascular diseases, as well as the cardiovascular compromise in the renal disease. This classification allows to group patients with particular conditions and characteristics

that could let the systematic study of this condition. Lastly, anemia is a frequent CRS company, which could be another constitutional element of the syndrome being, nowadays, impossible to determine if it is a risk factor or just a risk marker of the syndrome. By the moment, it has not been suggested operational definitions and therapeutic strategies which approach this topic as a unique entity. The current strategies respecting its management are oriented towards a early detection and to avoid the excessive use of diuretics, resulting a hypovolemia and a larger neurohormonal activation in the CD, which provokes a larger compromise in the renal function. The early detection and the appropriate management of the injury avoid the progression of the renal disease. The optimization of the pharmacological and non-pharmacological therapy, as well as avoiding the use of nephrotoxic drugs. Considering the management, it is important the adequate control of risk factors associated to a larger risk of damage and/or the progression of the renal failure, decreasing the use of diuretics whenever is possible, to optimize the pharmacological and non pharmacological therapy in the CD, not only in the acute stage but also in the chronic one. In the recent years and nowadays, it has been studying different pharmacological and non-pharmacological strategies to be able to manage the cardio-renal syndrome.

Key words: Heart Failure, Cardiorenal Syndrome.

SÍNDROME CARDIO RENAL

El Síndrome Cardio Renal se puede definir como aquella situación clínica en que hay compromiso simultáneo de la función Cardíaca y Renal. Inicialmente descrito como la presencia de insuficiencia renal en pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque simple en sus inicios, este concepto permitió conocer la existencia de una compleja red neuro hormonal que relaciona en forma estrecha la función renal y cardíaca, perpetuando la progresión del daño cardíaco y renal (1, 2). Por lo tanto es una condición de afectación de ambos órganos, que potencian sus efectos deletéreos, de forma que el daño renal y miocárdico, progresan en forma acelerada y retroalimentándose, lo cual indudablemente dificulta el manejo de estos pacientes (1, 2).

En el siguiente artículo revisaremos algunos aspectos epidemiológicos de la Insuficiencia Cardíaca y Renal, de la concomitancia del compromiso cardiovascular en la insuficiencia renal, así como del compromiso renal en la Enfermedad cardiovascular, especialmente en lo que se refiere a la Insuficiencia Cardíaca, del síndrome Cardiorenal propiamente tal y por último algunos aspectos terapéuticos del mismo.

EPIDEMIOLOGÍA

Insuficiencia Cardíaca

La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema de salud pública de magnitud creciente, con un importante gasto de recursos económicos (3,4). Su

alta prevalencia se debe a que la evolución a largo plazo de diferentes tipos de cardiopatías pueden llevar a la insuficiencia cardíaca. Ésta, a pesar de los últimos avances terapéuticos, tiene aún una mortalidad y morbilidad muy elevadas, sobre todo si es secundaria a disfunción sistólica (3,4).

La prevalencia de la insuficiencia cardíaca está aumentando en las últimas décadas en los países desarrollados (5-9). Esto se debe, probablemente, a varias razones. En primer lugar, al aumento del número de personas ancianas, debido al aumento de las expectativas de vida de la población general, en las que la enfermedad es más frecuente. En segundo lugar, por la mayor supervivencia de los enfermos con infarto agudo de miocardio y de los hipertensos (las dos principales causas de insuficiencia cardíaca), debido a la mejoría de los tratamientos y de los cuidados generales que reciben estos enfermos. La prevalencia de la IC es del 1% en la población de 40 años, pero debe tenerse en cuenta que se dobla con cada década de edad y se sitúa alrededor del 10% en los mayores de 70 años. En países como España se producen cerca de 80.000 ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca cada año. En países desarrollados, la insuficiencia cardíaca es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años y da cuenta, aproximadamente, del 5% de todas las hospitalizaciones (3-5, 7).

Si bien la mayoría de los ensayos clínicos que validan la terapia actual de la Insuficiencia Cardíaca han incluido a pacientes con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (disfunción sistólica), no es menos cierto que en la práctica clínica hay entre un 30% a 50% de los pacientes que sufren IC tienen una FEVI conservada, preservada o no disminuida, como se observa en estudios poblacionales y en registros hospitalarios (9-14). De hecho a nivel nacional, han sido publicados los resultados del grupo ICARO, estudio del registro de pacientes ingresados por IC a hospitales chilenos, que muestra que cerca del 45% de los pacientes tienen función sistólica preservada (15,16). La etiopatogenia de la IC con función sistólica conservada no es del todo comprendida y solo recientemente se ha evaluado el efecto de algunos de los fármacos disponibles para su tratamiento (10, 11, 13). Este tipo de IC con función sistólica preservada o no disminuida es más frecuente en pacientes ancianos y en mujeres, con una frecuente mayor co-morbilidad, como obesidad, insuficiencia renal, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cardiopatía coronaria, lo que puede contribuir a explicar un pronóstico similar a la IC por disfunción sistólica (17-19).

La disfunción renal es una patología común en pacientes con IC, con una prevalencia del 36-50% y hasta un 25% de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) tienen el diagnóstico de IC, cifra que se incrementa hasta un 64% entre los pacientes que inician diálisis (20-22). Además, es frecuente observar episodios de deterioro agudo de la función renal durante las etapas de descompensación de la IC (23).

Insuficiencia Renal Crónica

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) y/o Insuficiencia renal crónica (IRC) se define como la presencia de alteración sostenida de la función renal,

la cual es el resultado de múltiples injurias. La IRC puede evolucionar con progresiva pérdida de la función renal, y terminar en Insuficiencia renal terminal, después de un variable período de tiempo.

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se ha convertido en un problema de salud pública en amplias áreas del mundo. En Estados Unidos, la incidencia y prevalencia de la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) está en aumento, con un alto costo para los sistemas de salud (24). El número de personas con IRC en terapia de sustitución renal (TSR), trasplante o diálisis se duplicara en la última década (24). Se ha acumulado evidencia que la evolución de los pacientes con IRC mejora con un diagnóstico y manejo precoz de las eventuales complicaciones (25). Desafortunadamente, la IRC, es una condición sub-diagnosticada y poco tratada, lo que redundará en menores oportunidades de prevención (26-29).

La información entregada por el tercer reporte del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), de los datos recopilados entre los años 1988 al 1994, estiman que cerca de 6.2 millones de individuos mayores de 12 años tienen compromiso de la función renal (Insuficiencia renal) en Estados Unidos, definida como concentración de creatinina sérica mayor a ≥ 1.5 mg/dL (30-36). Esta cifra es 30 veces mayor a la prevalencia de Insuficiencia Renal Terminal reportada en el mismo periodo en Estados Unidos. Estos reportes estiman que alrededor de 2.5 millones de sujetos tienen una creatinina ≥ 1.7 mg/dL, y 800,000 con creatinina ≥ 2.0 mg/dL (30-32).

Como en todas las condiciones patológicas existen grupos de individuos con mayor riesgo de tener insuficiencia renal, así como de mayor riesgo de progresión de la enfermedad. La incidencia de enfermedad renal es francamente mayor en los pacientes hipertensos, los diabéticos, los pacientes con enfermedad cardiovascular y los familiares de los pacientes con insuficiencia renal crónica, así como aquellos con enfermedades autoinmunes. Estos pacientes merecen especial atención y cuidados en la detección y terapia precoz, con el objeto de evitar o retrasar la aparición y/o progresión de la enfermedad renal crónica (32, 33).

Otro aspecto a tener en cuenta en la IRC es que la prevalencia no es estable en el tiempo, recientemente se ha publicado la comparación de los datos de NHANES entre el periodo 1988-1994 con el del periodo 1999-2004 (34). En este estudio, Coresh et al., muestran que el compromiso de la función renal medido por la presencia de albuminuria y/o reducción de la velocidad de filtración glomerular aumentó en el periodo 1999- 2004, con un incremento de la prevalencia de la IRC del 10% al 13,1% en los estadios 1 a 4, en este último periodo (34). La explicación para este hallazgo es como siempre multifactorial, cabe destacar entre ellos el aumento de la expectativa de vida de la población, de la mayor prevalencia de obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus (34). Estas últimas condiciones que además son conocidos factores de riesgo cardiovascular para enfermedad coronaria, cerebrovascular, así como de insuficiencia cardiaca, por lo tanto factores comunes de injuria y mecanismos de progresión de daño a cardiovascular y renal.

Más recientemente, este año, se publicaron los resultados del estudio EPIRCE (Estudio de Prevalencia de Insuficiencia Renal Crónica en España) (35). En este estudio se seleccionó una muestra aleatoria de población general española, población mas cercana a la nuestra, con edad igual o superior a 20 años y estratificada por hábitat, edad y sexo conforme al censo español del 2001 (n = 2.746). Entre sus resultados destacan: una edad media de 49,5 años, con una prevalencia global de IRC en estadios 3-5 del 6,8%, para edades 40-64 años y 21,4% para edades > 64 años. Se apreció una prevalencia considerable de factores de riesgo cardiovascular clásicos: Dislipemia (29,3%), obesidad (26,1%), hipertensión (24,1%), diabetes (9,2%) y tabaquismo activo (25,5%). Los factores predictores independientes de IRC fueron la edad, la obesidad y la hipertensión previamente diagnosticada (35).

RELACIÓN CORAZÓN Y RIÑÓN. DATOS CLÍNICOS

Enfermedad Cardiovascular en Insuficiencia Renal

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) presentan un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares (CV). Una serie de datos clínicos demuestran la relevancia de esta asociación. La enfermedad CV es la primera causa de muerte en pacientes en diálisis (45%) y el riesgo de muerte por evento CV es 10-20 veces superior que en aquellos con función renal normal (36-38). Por otro lado en el seguimiento de los pacientes con ERC (etapa 2-3-4), estos tienen una mayor probabilidad de morir que de progresar hasta el Terapia de Sustitución Renal (TSR) (39). En este último artículo, Keith encuentra en un seguimiento a 5 años que los pacientes con ERC 2-3-4 presentan una mortalidad del 19,5%, 24,3% y 45,7% frente a una entrada a TRS del 1,1%, 1,3% y 19,9%, respectivamente (39). Sin embargo, estos resultados contrastan con los obtenidos en España con el estudio MERENA, donde la mortalidad fue similar a la tasa de entrada en TSR en torno al 5% al año (40). Aquellos que finalmente alcanzan la diálisis, presentan una alta tasa de compromiso cardiovascular (CV) con un 75% de HVI, un 40% de enfermedad coronaria (EC) y hasta un 50% de ellos sufrirán un IAM en los dos primeros años en HD (31). En lo publicado por Keith, la prevalencia de factores de riesgo Cardiovascular y/o co-morbilidades en los pacientes con ERC, en etapas 2,3 y 4, es frecuente: hipertensión arterial (37%), dislipidemia (13%), diabetes (16%) y anemia (8,6%), cardiopatía coronaria 13,1% e insuficiencia cardiaca 6% (39). Por lo tanto la patología CV, no sólo es frecuente en los pacientes con IRC, sino un marcador pronóstico.

Compromiso Renal en la Enfermedad Cardiovascular

Son múltiples las formas y maneras de relacionar el compromiso de la función Renal en los pacientes portadores de Enfermedad Cardiovascular, estas pueden ser tan evidentes como el conocido hecho que comparan los mismos factores de riesgo como la diabetes y la hipertensión arterial, así como la edad. Por otro lado y quizás no menos evidentes está el uso de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, en los cuales se usa medio de contraste, conocido nefrotóxico. Por otro lado está el uso frecuente, sobre todo en el manejo de los pacientes con IC, de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de

los receptores de angiotensina 2 (ARA-2), frecuentemente asociados a diuréticos para el control de los síntomas congestivos.

Entre un 30% y 50% de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC) padecen ERC 3-5 y ésta representa un factor de mal pronóstico, como queda demostrado en grandes estudios de terapia en IC como son el SOLVD, el CONSENSUS y otros (22, 23, 41, 42). El daño renal (considerado como $FG < 60$ ml/minuto y/o microalbuminuria) es también factor de riesgo para desarrollar episodios coronarios agudos, tras Angioplastia coronaria, By-pass coronario o trombólisis. De hecho la ERC (microalbuminuria o ERC 3) se considera ya como un factor de riesgo independiente en el último consenso del JNC y como un marcador de daño orgánico secundario a la HTA (43). A la inversa, los factores que predicen deterioro de función renal en el estudio SOLVD realizado en una cohorte de pacientes con IC fueron: Edad, fracción de eyección baja, ERC al inicio, hipertensión y diabetes mellitus (42).

En la revisión de McClellan de 28 estudios, en diferentes poblaciones de paciente con enfermedad cardiovascular arterioesclerótica e insuficiencia cardíaca, la prevalencia de Enfermedad Renal Crónica (ERC) definida por elevación de creatinina o disminución de la Velocidad de Filtración Glomerular (VFG) varío desde un 10% al 60% de los pacientes incluidos en los estudios, con un promedio en su prevalencia del 29.9% (33). Esta amplia variabilidad en la prevalencia de ERC tiene su origen en parte a las diferentes fuentes de pacientes, objetivo terapéutico o de la intervención, así como a los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes. En los últimos años se ha puesto en evidencia cada vez con mayor claridad que las personas con enfermedad cardiovascular tienen un mayor riesgo de ERC.

Por otro lado en estudio de alrededor de 12,000 hombres hipertensos, se encontró que el riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal era el doble en aquellos que sufrían un infarto agudo al miocardio y 5 veces mayor en los que desarrollaban insuficiencia cardíaca (44). En el contexto de eventos agudos cardiovasculares el 60% de los pacientes admitidos por IC descompensada y el 52% de los admitidos por infarto agudo al miocardio (IAM) tiene una VFG menor a 60 ml/min/m² (45). En ese mismo sentido y en el contexto de la insuficiencia cardíaca descompensada el registro ADHERE (Registro americano de Insuficiencia Cardíaca Descompensada) con más de 107.000 pacientes, donde destacan entre otras algunas características como: edad promedio de 75 años, mujeres 52%, FE disminuida ($FE \leq 40\%$) en un 59%, cardiopatía coronaria 57%, hipertensión arterial 72%, diabetes mellitus 44% y fibrilación auricular 31%, a lo cual se agrega la presencia de insuficiencia renal en el 30% de los pacientes (46). Este estudio muestra que el riesgo de mortalidad intra hospitalaria en pacientes hospitalizados puede ser estimado por 3 variables: 2 de las cuales son reflejo de la función renal, como son una Creatinina $\geq 2,75$ mg/dl y Nitrógeno Ureico (NU) ≥ 43 mg/dl, siendo la última variable de corte hemodinámica, presión arterial sistólica ≤ 115 mmHg (46). La sola elevación del NU, en ausencia de las otras 2 variables eleva la mortalidad de 2,68% a 8,98% y la presencia de las 3 variables la eleva a casi al 22%. Un hallazgo similar, señalando que

un NU elevado es capaz de predecir mayor mortalidad, se ha reportado en un seguimiento de pacientes ambulatorios con IC (47). El riesgo de muerte comienza a ser más evidente con niveles de Creatinina sérica mayor de 1,3 mg/dl y/o una VFG menor a 60 ml/min/mt².

En un meta-análisis de 16 estudios, Smith et al. (48), encontró que el 63% de los 80.098 pacientes con IC hospitalizados y no hospitalizados tenían algún grado de disfunción renal (creatinina ≥ 1 mg/dl, Cystatin C $\geq 1,03$ o VFG ≤ 90 ml/min), y 29% con disfunción moderada a severa (creatinina $\geq 1,5$ mg/dl, Cystatin C $\geq 1,56$ o VFG ≤ 53 ml/min) (48). Es este mismo estudio la mortalidad al 1 año fue de 38% para los pacientes con algún grado de disfunción renal y de 51% para los con compromiso moderado a severo. La mortalidad aumento en un 15% por cada 0,5 mg/dl de elevación de los niveles de creatinina sérica y 7% por cada 10 ml/min. de disminución de la VFG (48).

Datos Chilenos de las características de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca descompensados, del grupo ICARO (Insuficiencia Cardíaca: Registro y organización) de la sociedad chilena de cardiología nos muestra que la edad promedio de nuestros pacientes es 69 años, 56% hombres, disfunción sistólica definida como $FE \leq 50\%$ (55%), hipertensión arterial 69%, diabetes 35%, infarto al miocardio 22% y fibrilación auricular en el 35%, con una creatinina promedio de 1,6 mg/dl. (15, 16).

En suma la asociación clínica entre la ERC y la enfermedad cardiovascular queda patente tanto en estudios epidemiológicos y observacionales, así como en ensayos clínicos controlados. Además de compartir los mismos factores de riesgos, la presencia de una constituyen un factor pronóstico para la otra.

Mecanismos de Comunicación Cardiorenal. Fisiopatología

Parece fácil convencernos de la vinculación cardiorenal y de la sinergia en el aumento de riesgo de la ERC y la enfermedad CV. Como se ha comentado anteriormente la enfermedad cardiovascular y la enfermedad renal crónica comparten los mismos factores de riesgo, como son la edad, hipertensión arterial y diabetes, por lo que es evidente que estas condiciones pueden afectar en forma simultánea tanto al aparato cardiovascular y miocardio, como al riñón. Sin embargo poco sabemos de los mecanismos intrínsecos de la comunicación cardiorenal, cuyos mecanismos fisiopatológicos son algo más que bajo gasto e hipoperfusión renal. Puede tratarse de una asociación por la coexistencia de factores de riesgo CV con la ERC o por un efecto directo del daño cardíaco sobre el daño renal o viceversa (49). Sin embargo, la hipótesis más probable es que exista un nexo fisiopatológico común entre ambos: El daño endotelial (50).

Para explicar este nexo se han implicado tres tipos de factores (51):

- Mecanismos de regulación local como la fibrosis (VGFE), el exceso de Dimetilarginina asimétrica (ADMA) que regula a la baja el NO, el estrés oxidativo, la microinflamación, el daño endotelial directo o la disminución de células residentes para la regeneración endotelial.

- Mecanismos de regulación sistémica como la estimulación simpática, la activación de eje Renina – Angiotensina – Aldosterona (RAA), los efectos profibróticos y procalcificantes de PTH, los péptidos natriuréticos o la proteína C reactiva.
- Sobrecarga de presión por la rigidez arterial y la HTA; y la sobrecarga de volumen (anemia, retención hídrica) como causa de hipertrofia ventricular. La afectación cardíaca retroalimenta el circuito al deteriora la función renal por bajo gasto.

En el caso de la insuficiencia cardíaca, la reducción de la presión de perfusión secundario a la disminución del gasto cardíaco y la disminución de volemia efectiva (hipovolemia arterial) promueve la activación de los baro-receptores arteriales e intra renales. Esta resulta en la liberación no osmótica de vasopresina (ADH), la activación del sistema RAA y del simpático, con el objetivo de corregir la volemia efectiva y la presión de perfusión, mediante la retención hidrosalina. La activación de esta respuesta neuro-humoral aumenta la vasoconstricción periférica e intra renal, que constituye el paso inicial para la disfunción renal. A la disminución de la VFG se agrega hipoxia renal, activación de un estado pro inflamatorio, liberación de citoquinas que perpetúan y agravan la disfunción renal. La sobrecarga de volumen que se genera no es posible de ser manejada por el corazón disfuncionante, lo que perpetúa el círculo vicioso de la disfunción cardio - renal.

En contraste, una injuria aguda o crónica inicialmente solo renal puede iniciar el círculo vicioso y dañar al corazón. Las glomerulonefritis, la necrosis tubular aguda, la insuficiencia renal crónica, entre otras, pueden afectar al corazón y aparato CV de varias maneras: Hipervolemia manifestada como edema o congestión pulmonar, los trastornos de la kalemia a través de los trastornos del ritmo, bloqueos auriculo-ventriculares, arritmias ventriculares y asistolia. La isquemia renal macro o microvascular genera activación del sistema RAA, que puede manifestarse como hipertensión arterial y/o sobrecarga de volumen, que si es suficiente puede llevar a la insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular, disfunción sistólica y/o diastólica del ventrículo izquierdo.

ANEMIA COMO ELEMENTO COMÚN EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA.

Finalmente debemos mencionar a la anemia, que es frecuente tanto en la insuficiencia cardíaca como en la insuficiencia renal (52).

Anemia en la Insuficiencia Cardíaca

La frecuencia de la anemia en la IC es variable y depende del nivel de corte de la hemoglobina (Hb) para su diagnóstico. La prevalencia anemia se encuentra entre el 20% y el 50% de los pacientes con IC (53). De origen multifactorial, entre las causa podemos encontrar deficiencia relativa de eritropoyetina, resistencia a la eritropoyetina, deficiencia nutricionales, mala absorción secundaria al edema de la mucosa del aparato digestivo, limitada disponibilidad de hierro para la eritropoyesis, elevados niveles de citoquinas inflamatorias, hemodilución y drogas de

uso frecuente en estos pacientes como IECA, ARA-2, anticoagulantes orales y/o aspirina (52). En el registro OPTIMIZE-HF, con más de 48.000 pacientes hospitalizados por IC, el 51,2% los pacientes tenía una Hb \leq 12,1 gr/dl y el 25% anemia moderada a severa, con una Hb entre 5 y 10,7 gr/dl (54). Estos mismos estudios han relacionado la presencia de anemia con mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular en los pacientes con IC. Recientemente Tang et al. reportaron que la persistencia de la anemia en pacientes con IC ambulatoria constituía un factor de mal pronostico independiente (55). En este estudio por cada gr/dl disminución de los niveles Hb aumentaba en un 20% el riesgo de mortalidad, luego del análisis multivariado (55).

Anemia en la Insuficiencia Renal

La presencia de anemia en la IRC puede presentarse en forma precoz, en el curso de la enfermedad renal, y empeora con el deterioro de la función renal. En un estudio multicéntrico con algo más de 5.000 pacientes, el 47,7% presento una Hb \leq 12 gr/dl, la prevalencia se asocia a la severidad del compromiso de la función renal mayor (a menor VFG menos Hb). De hecho el porcentaje de Hb \leq 12 gr/dl con VFG \geq 60 ml/min/1.73 m² fue 26,7% y con VFG \leq 15 ml/min/1.73 m² aumenta al 75,5% (56). Si bien la etiología de la anemia en la IRC es principalmente una disminución en la producción de la eritropoyetina, otros factores deben ser considerado, entre los cuales cabe mencionar una disminución de la vida media de los eritrocitos, toxinas urémicas, citoquinas inflamatorias, deficiencias nutricionales, falla medular, aumento de las pérdidas de sangre como los circuitos de diálisis y digestivas, hiperparatiroidismo y drogas, entre otras (52). Además de ser frecuente la anemia en la IRC, algunos autores han demostrado su asociación como predictor de progresión de la enfermedad renal (57, 58). Sin embargo recientes estudios han encontrado, en forma consistente, que la corrección de la anemia en la IRC, que en la actualidad más bien aumenta el riesgo cardiovascular, aunque podrían mejorar la estructura y función cardíaca de estos pacientes (59-62).

SÍNDROME CARDIORENAL

El concepto de Síndrome Cardiorrenal es relevante en la actualidad, dado que es más frecuente de lo que se creía en práctica clínica habitual. Teniendo en cuenta que la concomitancia de la disfunción cardíaca y renal amplifica mutuamente la progresión de la falla de ambos sistemas, es decir la falla renal empeora la IC y la IC también puede empeorar la IRC (1, 2, 63). Por otro lado la anemia, como hemos visto es un hallazgo frecuente en ambas condiciones (IC e IRC), que empeora la evolución de ambas condiciones, pudiera ser otra pieza fundamental en este síndrome, siendo parte de este círculo vicioso de progresión de la disfunción, por lo cual algunos autores proponen denominarlo Cardio Renal Anemia Syndrome (64). Sin embargo desde el punto de vista teórico es mas difícil definir si la anemia tiene una relación causa y efecto, que de ser así la interrelación de los 3 componentes (IC-IRC-Anemia) podrían anticipar que la modificación de uno de ellos redundaría en la modificación de los otros, es decir: El empeoramiento o mejoría de uno de ellos cambia en similar sentido a los otros 2, lo cual es francamente más difícil de demostrar en la actualidad.

El síndrome cardiorenal (SCR) es una situación de afectación de ambos órganos en que se potencian sus efectos deletéreos de forma que el daño renal y el miocárdico progresan de forma acelerada y retroalimentándose (1, 2, 64). En el contexto de la IC la afectación de ambos órganos dificulta enormemente su manejo, de hecho la presencia de IRC limita la utilización de fármacos de reconocida eficacia en el manejo de la IC (IECA-ARA2) (1, 2, 51, 64). Recordemos que muchos de los fármacos para la IC actúan a través del riñón, por lo que son frecuentes los efectos secundarios renales. En la fase avanzada de SCR aparece sobrehidratación y resistencia a diuréticos. En este punto debe recordarse que la protección cardíaca debe predominar sobre la renoprotección, ya que disponemos de técnicas de sustitución para el riñón (TSR), mientras que sólo el trasplante cardíaco puede suplir el fallo completo de ese órgano. La falta de intervención decidida por miedo a los efectos secundarios puede llevar a la muerte del paciente con IC. El deterioro de función renal es frecuente en la descompensación de la IC y tiene un valor pronóstico. Un aumento de 0,3 mg/dl de Cr en ingresados por IC se da en un tercio de los pacientes y tiene un valor predictivo de mortalidad a corto y largo plazo. Predice mortalidad en el ingreso con una sensibilidad del 65% y una especificidad del 81%, prolonga la estancia en 2,3 días y aumenta el riesgo muerte a los 6 meses en un 67% (65).

Clasificación del Síndrome Cardio Renal

Solo recientemente se ha propuesto un intento de clasificación para la mejor comprensión del Síndrome Cardiorenal. Ronco fue quien propuso la primera clasificación de esta entidad, la categoriza en 5 tipos diferentes según si se trata de una injuria aguda o crónica o si el compromiso de la injuria es evidentemente simultaneo (1, 2). Tabla 1

Alternativas de Manejo y Terapia

En lo que se refiere a manejo y Terapia del síndrome cardiorenal, se hará referencia solo al SCR Tipo 2, es decir al que corresponde al compromiso de la función renal en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica descompensada, la cual es la primera en describirse (Ronco).

1.-Optimización de la terapia de la insuficiencia cardíaca

Los pacientes con Insuficiencia Cardíaca, sobre todo aquellos con disfunción sistólica, deben utilizar los fármacos de probada eficacia en la sobrevida de este tipo de pacientes. Las dosis deben ajustarse a las dosis recomendadas por las diferentes sociedades científicas. Revascularizar a los pacientes isquémicos, corregir los vicios valvulares con significado hemodinámico relevante, controlar la respuesta ventricular en los pacientes con fibrilación auricular o flutter auricular, restablecer y proteger el ritmo sinusal cuando se considere adecuado. Utilizar la combinación hidralazina-nitritos en aquellos con contraindicación de IECA o ARA-2, ya sea en los casos con disfunción renal o hiperkalemia significativas. Evitar los nefrotóxicos. Considerar la terapia de Resincronización Ventricular en aquellos paciente con IC avanzada con QRS ancho y terapia medica adecuada (10, 11, 13).

El manejo y la terapia del síndrome Cardiorenal es un desafío no exento de dificultades. En la Insuficiencia cardíaca congestiva, el objetivo de la terapia es alcanzar la euvolemia, evitar a toda costa la hipovolemia que genera una mayor activación de la respuesta neuro-humoral, que perpetúan los mecanismos de progresión de la IC. La euvolemia habitualmente se consigue con el uso de diuréticos de asa, a veces en forma innecesariamente agresiva, lo cual genera hipovolemia y deterioro de la función renal. Esta disfunción renal limita o retrasa el uso de IECA o ARA-2, acentúa los efectos adversos de estos en la función renal antes de lograr sus efectos deseados en la IC (66). En ocasiones el paciente esta hipovolemico por lo cual debe disminuir o retirar los diuréticos, retirar los anti inflamatorios no esteroideos , evitar, limitar o postergar el uso de conocidos nefrotóxicos como los aminoglicosidos y el medio de contraste. También se debe investigar y manejar la causa de descompensación lo antes posible para así lograr la compensación de la IC lo antes posible.

2.-Población en riesgo y detección precoz

Pareciera evidente que la identificación de la población en riesgo, el

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME CARDIORENAL

Síndrome Cardiorenal (SCR) Definición: Desorden fisiopatológico que afecta al Corazón y Riñón, en forma aguda o crónica, en que la disfunción de un órgano induce la disfunción en el otro, ya sea de forma crónica o aguda.

SCR Tipo I (Síndrome Cardiorenal Agudo) Rápido compromiso de la función cardíaca (shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca aguda o descompensada) que genera una injuria renal aguda.

SCR Tipo II (Síndrome Cardiorenal crónico) Anormalidad crónica de la función cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva crónica) que causa en forma progresiva y potencialmente permanente enfermedad o insuficiencia renal crónica.

SCR Tipo III (Síndrome Renocardiaco Agudo) Rápido compromiso de la función renal (isquemia renal aguda, necrosis tubular o glomerulonefritis aguda) que causa alteración cardíaca (insuficiencia cardíaca, arritmias, isquemia).

SCR Tipo IV (Síndrome Renocardiaco Crónico) Enfermedad Renal crónica (enfermedad glomerular o intersticial crónica) que contribuye al deterioro de la función cardíaca, a la hipertrofia ventricular y/o eleva el riesgo de un evento cardiovascular adverso.

SCR Tipo V (Síndrome Cardiorenal Secundario)

Condición Sistémica (diabetes mellitus, sepsis, amiloidosis) que causa disfunción Cardíaca y Renal.

diagnóstico precoz y/o progresión del síndrome cardiorenal, es fundamental para el manejo de estos pacientes. Desafortunadamente los marcadores de uso habitual en clínica de daño renal y cardíaco, como la creatinina y troponinas respectivamente muestran un daño que pudiese ser irreversible (2, 64, 66).

En la actualidad los esfuerzos se han focalizado en la identificación de marcadores más precoces y certeros para el diagnóstico del SCR. Entre estos, la Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) es un biomarcador de injuria renal, que daría cuenta de la acumulación de nefrotóxicas e isquemia renal. Precede a la elevación de la creatinina en 48–72 horas, por que puede constituir una señal de alarma de la injuria renal (67). La Cystatin C, es otro biomarcador de injuria renal aguda, se ha sugerido que es mejor y más precoz predictor de la VFG que la creatinina, y no sería afectada por edad, sexo y masas muscular (68). Ambos, NGAL y cystatin C, pueden identificar la injuria renal dentro de las primeras 12 horas, tanto del punto de vista estructural como funcional respectivamente (67, 68).

Desde el punto de vista de la estructura y función cardíaca los troponinas y los péptidos natriuréticos, especialmente el pro-BNP, son los más frecuentemente usados en la práctica clínica habitual (10, 11, 13). La mieloperoxidasa y las citoquinas, como el TNF, interleukina 1 y 6, han sido sugeridas como marcadores de utilidad en el diagnóstico precoz del SCR, pudiendo tener un papel patogénico del mismo. Sin embargo su utilidad en clínica esta por determinarse (69-71).

3.- Diuréticos

El concepto actual de la terapia con diuréticos en la IC es la de utilizar la mínima dosis necesaria para mantener la euvolemia, para en control adecuado de los síntomas congestivos. En el contexto del SCR debe manejarse el concepto de resistencia a diuréticos (93), la cual podría definirse como la persistencia de síntomas congestivos (pulmonares) a pesar de dosis crecientes de diuréticos, como la furosemida, o la necesidad de combinación de diuréticos (de asa, tiazidas, espironolactona), con o sin deterioro de la función renal. La resistencia a diuréticos es una complicación frecuente en la insuficiencia cardíaca. Desde el punto de vista práctico se define como la dosis repetida de 80 mg. o más de 240 mg. al día y persistencia de los síntomas congestivos pulmonares (72). Como ha sido mencionado previamente las dosis altas de diuréticos pueden producir disminución de la volemia, activación de la respuesta neuro hormonal (RAA- Simpática), promoviendo mayor injuria y deterioro de la función renal. Entre las medidas sugeridas están el paso de bolus de furosemida a infusión de la misma, teniendo la preocupación de titular la infusión según la respuesta y la función renal del paciente, para evitar la hipovolemia (2, 66). También se sugiere el uso de terapia combinada con tiazidas con el objeto de disminuir las dosis de furosemida, y así disminuir la resistencia a la misma logrando una mayor excreción de sodio y agua (66). En los casos en que se sospeche bajo débito la combinación con inótropos también disminuye la resistencia a diuréticos (2, 10, 11, 13, 64, 66). Debe por otro lado investigarse la posibilidad de patología obstructiva post renal, así como

la presencia de anemia severa, la cual deberá corregirse adecuadamente, si corresponde.

4.- Ultrafiltración - Peritoneodiálisis

Otra manera de manejar la sobrecarga de volumen en los pacientes con IC es la remoción de fluidos isotónicos puede ser por vía extracorpórea mediante la ultrafiltración (73, 74). Sin embargo, la remoción de líquido no debe sobrepasar la capacidad de movilización desde el intersticio. Una mayor velocidad de remoción puede causar hipovolemia y activar al sistema RAA causando injuria renal (75). El estudio UNLOAD (Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure) trial (74), en pacientes con IC aguda, asignó en forma aleatoria terapia con diuréticos intravenosos con ultrafiltración. La ultrafiltración logra mayor pérdida de peso y remoción de volumen, a las 48 horas, que la terapia diurética, así como la tasa de re-hospitalización a los 3 meses y los días de hospitalización fueron significativamente menores que con la terapia diurética. Sin embargo los efectos beneficiosos sobre la función renal no fueron claros. En la actualidad la UF es utilizada en los pacientes con sobrecarga de volumen y resistencia a diuréticos. Otra alternativa terapéutica en los pacientes con SCR, resistencia a diuréticos y deterioro progresivo de la función renal, en la fase aguda y largo plazo es la peritoneo - diálisis, ésta ocupa al peritoneo como membrana semi permeable para el intercambio de toxinas urémicas y manejo de la volemia. Esta técnica no ha sido formalmente evaluada en grandes ensayos clínicos, sólo se tienen los resultados de pequeñas series de pacientes (74-b). En una reciente revisión se observa que en pacientes con IC avanzada las ventajas teóricas serían: la mayor preservación de la función renal residual, mayor estabilidad hemodinámica, mejor aclaramiento de moléculas de tamaño intermedio, entre ellas citoquinas inflamatorias (TNF - IL-1) conocidas por sus efectos de depresión miocárdica e involucradas en la progresión de la IC, mantiene de mejor manera la normo-natremia (74-b). En los trabajos publicados y analizados en esta revisión, si bien cada uno de ellos es de pocos pacientes, en casi todos los pacientes con IC refractaria a terapia médica convencional se observó mejoría clínica, disminución de los signos y síntomas congestivos, mejoría de la capacidad funcional (CF) y una franca disminución de la frecuencia de hospitalizaciones (74-b). En el trabajo de Gotloib et al. en 20 pacientes con IC en CF IV refractarios a la óptima terapia farmacológica y frecuentes hospitalizaciones, con una velocidad de filtración glomerular de $14,8 \pm 3,8$ ml/min. y fracción de eyección menor al 35%, la peritoneo diálisis mejoró en forma significativa el índice de volumen expulsivo, así como el índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo, la CF fue 1 en todos los pacientes (75-b). La mortalidad fue de 10%, francamente menor a la esperada, ajustada a la presencia de co-morbilidad, la frecuencia de peritonitis asociada al procedimiento fue de 0,26 episodios/paciente/año (75-b). En la experiencia de este autor, datos no publicados, en 8 pacientes con IC IV refractaria con disfunción sistólica severa, con terapia máxima, creatinina $\geq 2,5$ mg/dl, hospitalizaciones frecuentes y a lo menos 2 episodios de descompensación previas con requerimientos de inótropos, sometidos a peritoneo - diálisis se ha observado disminución de la frecuencia y estadía hospitalaria, mejoría de

los síntomas congestivos, mejoría de la CF y en la mayoría mejoría de la función sistólica (FE).

5.-Terapia Vasodilatadora

La Nitroglicerina intravenosa o el Nesiritide (BNP humano recombinante) son comúnmente prescritos para liberar la congestión pulmonar en los pacientes con IC descompensada. Ambos logran reducir en forma efectiva la demanda de O² del miocardio, al disminuir las presiones de llenado auricular y ventricular, así como al disminuir la resistencia vascular periférica (RVP), con lo que se logra mejoría del gasto cardiaco.

La nitroglicerina es la más ampliamente usada en los pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada, de bajo costo, ampliamente disponible y de fácil titulación es particularmente efectiva en el manejo del edema pulmonar agudo. En el uso de los vasodilatadores una de las desventajas es la caída de la presión de perfusión renal, por lo que la dosis debe ser cuidadosamente titulada, dado que una caída significativa de la presión arterial puede llevar a deterioro de la función renal y activación del sistema RAA (66). Esto último es de particular importancia en el Nesiritide, un vasodilatador con efecto natriurético, de hecho existe aun debate sobre el efecto de esta sobre la función renal. Por un lado hay estudios y meta-análisis, con dosis más altas, que muestran un empeoramiento de la función renal y otros, con dosis mas bajas, que tendrían un efecto protector (77-82). Por ahora pareciera que las dosis sin efecto hipotensor significativo, entre 0.005 and 0.01mg/ kg/ml, no tendrían un riesgo adicional sobre la función renal, mientras que dosis más bajas aun, entre 0.0025 y 0.005mg/kg/ml sin "bolus" pudiesen ser protectores del síndrome cardiorenal (66, 81, 83).

6.-Antagonistas de la Vasopresina (hormona anti diurética)

La Hormona Anti diurética (ADH), secretada por hipófisis posterior en respuesta a la hiperosmolaridad (osmótica) o depleción de volumen (no osmótica) estimula los receptores vasculares (V1a) y renal (V2), que incrementan la RVS y la absorción renal de agua respectivamente. Considerando que es frecuente la hiponatremia con volumen extracelular aumentado en la IC descompensada, con elevados niveles de ADH, es posible plantear el uso de antagonistas de receptores de vasopresina. Tolvaptan y otros antagonistas V2 mejoran los niveles de la volemia efectiva, aumentando la pérdida de agua libre a nivel renal, esto resulta en un aumento de la natremia. Si bien los estudios con antagonistas V2 han sido beneficiosos a corto plazo, logrando reducción de peso, aumento del débito urinario e incrementando la natremia, comparados con placebo o terapia diurética habitual, no ha logrado probar eficacia a largo plazo (84-86). Así, el uso de los antagonistas V2, si bien pueden ser recomendadas en la fase aguda de la descompensación de la IC, posiblemente no influencia sobre la recuperación o sobre la progresión de la enfermedad (2, 64, 66).

7.-Antagonistas de la Adenosina

Cuando disminuye la perfusión renal, la adenosina es liberada para luego unirse a los receptores A1 ubicados en la arteriola aferente y túbulo proximal, causando vasoconstricción y aumento de la reabsorción de so-

dio. Los antagonistas de la Adenosina son agentes terapéuticos que han demostrado utilidad en la mejoría de la perfusión renal y natriuresis. De modo que el uso de Antagonistas A1, como el BG9719, disminuye los síntomas congestivos por aumento de la natriuresis, debido al aumento del flujo sanguíneo real, lo que ayudaría a prevenir la injuria renal (66). En un estudio de 63 pacientes con IC descompensada y sobrecarga de volumen, la adición de BG9719 a la furosemida aumento en forma significativa la natriuresis. En este estudio la combinación de furosemida con antagonistas de la adenosina disminuyó el deterioro de la función renal comparada con la furosemida sola (87).

AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS (AEE)

Como hemos comentado antes la Anemia juega un papel importante en el desarrollo del Síndrome Cardiorenal, pudiendo ser causa o resultado de la disfunción de uno o ambos órganos, por lo que su corrección debería ser considerada. No infrecuentemente existe un componente nutricional o de pérdida dada la frecuencia del uso de anti-tromboticos y terapia anticoagulante, así como la absorción disminuida por congestión visceral. Considerando que la Eritropoyetina (EPO) tiene propiedades anti inflamatorias y anti apoptoticas, la utilización de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) tendría ventajas teóricas. Sin embargo, la estimulación de los receptores EPO puede promover o exacerbar una hipertensión arterial, independiente del aumento de la viscosidad sanguínea (89). De esta manera no todos los beneficios teóricos son confirmados en estudios clínicos, de hecho el estudio CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiencia) con algo más de 1400 pacientes que fueron asignados a altas metas de Hb (13,5 gr/dl) o bajas metas (11,5 gr/dl), en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica y cuyos puntos finales eran cardiovasculares, fue suspendido precozmente por la mayor tasa de eventos en la rama de altas metas (90). Otros estudios como en CREATE (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta) no han demostrado que la normalización de la Hb disminuya los eventos cardiovasculares (91). En contraste algunos estudios clínicos, analizados en un reciente meta-análisis, han mostrado mejoría de la función cardiaca, reducción del tamaño ventricular, de la capacidad de ejercicio, así como de los niveles de BNP en pacientes con insuficiencia cardiaca y anemia, pero han fallado en demostrar mejoría de la supervivencia (92). Estos resultados generan bastante confusión de si el uso de AEE es beneficioso, y de cual es el nivel objetivo y seguro de Hb. En un artículo de revisión, Kazory and Ross (52), proponen una estrategia en la corrección de la anemia en pacientes con insuficiencia cardiaca o renal. En esta toman como objetivo terapéutico una Hb entre 10 y 12 gr/dl, con una Hb menor de 10 gr/dl se debe considerar siempre y estudiar la posibilidad de deficiencia de hierro y/o vitaminas, las que de estar presentes deben ser suplementadas, y una vez que esto este tratado se utilizara AEE para las metas antes mencionadas (Hb 10 a 12 gr/dl).

CONCLUSIÓN

El SCR en una entidad sólo recientemente reconocida, que está en plena fase de definición, estudio de su patogénesis y fisiopatología, que

reúne a internistas, cardiólogos, nefrólogos e intensivistas, y en el último tiempo a hematólogos. Si bien la presencia de compromiso de la función renal es frecuente en los pacientes cardiopatas, especialmente en aquellos con insuficiencia cardíaca, no es menos frecuente el compromiso cardiovascular y miocárdico expresado como IC en los pacientes con enfermedad renal terminal. La concomitancia de compromiso de ambos sistemas dificulta su manejo y ensombrece el pronóstico. De hecho primeramente descrito el SCR como el empeoramiento de la función renal en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o descompensada y luego crónica, es un importante marcador pronóstico. Ronco et al a su

gerido una clasificación que abarca todo el espectro de la concomitancia de patologías Cardioresnal. Por último la anemia pudiese ser otro componente en el SCR. Hasta el momento no se han sugerido definiciones operacionales, y estrategias terapéuticas que aborden este tema como una entidad única. Es importante en su manejo evitar los nefrotóxicos, el control adecuado de los factores de riesgo asociados, disminuir el uso de diuréticos cuando corresponda, optimizar la terapia de la IC tanto en la fase aguda de descompensación como en la crónica. En la actualidad hay múltiples nuevas estrategias farmacológicas en estudio, las cuales deberían ser usadas con cautela.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ronco C. Cardioresnal and renocardiac syndromes: clinical disorders in search of the systematic definition. *Int J Artif Organs* 2008;31:1-2.
2. Ronco C., Haapio M., House A. et al. Cardioresnal Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-1539.
3. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas JR, Del Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980-1993. *Eur Heart J* 1997; 18:1771-9.
4. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJV. More malignant than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur Heart J* 2001; 3:315-22.
5. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18:208-25.
6. Konstam MA. Systolic and diastolic dysfunction in heart failure? Time for a new paradigm. *J Card Fail* 2003; 9:1-3.
7. McMurray JJ y Stewart S. Heart failure. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83:596-602.
8. Cleland JGF, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001; 22:623-6.
9. Cleland JGF, Gemmel I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999; 1:229-41.
10. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. Task Force on practice guideline. *Circulation* 2005;112:154-235.
11. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure (update 2005) *Eur Heart J Suppl* 2005;7:J 15-20.
12. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JWT, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66,547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;102:1126-31.
13. Hunt SA., Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis G. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(15):1-90.
14. Senni M, Tribouilly CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community. A study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98: 282-9.
15. Vukasovic JL, Castro P, Sepúlveda L, et al. Características de la Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección preservada. Resultados del registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca, Grupo ICARO. *Rev Med Chile* 2006;134:539-548.
16. Castro P, Vukasovic JL, Garcés E., Sepúlveda L, et al. Insuficiencia cardíaca en hospitales chilenos: Resultados del registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca, Grupo ICARO. *Rev Med Chile* 2004;132:655-662.
17. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic function and diastolic heart failure: part I y II. Diagnosis, prognosis and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002;105:1387-93 y 1503-1508.
18. Ojeda S, Anguita M, Muñoz JF, Rodríguez MT, Mesa D, Franco M, et al. Características clínicas y pronóstico a medio plazo de la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada. ¿Es diferente de la insuficiencia cardíaca sistólica? *Rev Esp Cardiol* 2003;56:1050-6.
19. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction. Prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948-55.
20. Rubinger D. Management of refractory congestive heart failure—a nephrological challenge. *Nephrol Dial Transplant* 2005;(Suppl 7):S37- S40.
21. Arora N, Dellsperger K. Heart failure and dialysis: New thoughts and trends. *Advances in Peritoneal Dialysis* 2007;23:72-5.
22. Silverberg D, Wexler K, Blum M, et al. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:163-70.
23. Gotlieb SS, Abraham W, Butler J, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Cardiol Failure* 2002;8:136-41.
24. United States Renal Data System. Excerpts from the 2000 U.S. Renal Data System Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:S1-S279.
25. Remuzzi G, Ruggenti P, Perico N. Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition. *Ann Intern Med.* 2002;136:604-615.
26. McClellan WM, Knight DF, Karp H, Brown WW. Early detection and treatment of renal disease in hospitalized diabetic and Hypertensive patients: important differences between practice and published guidelines. *Am J Kidney*

Dis. 1997;29:368-75.

27. Obrador GT, Ruthazer R, Arora P, Kausz AT, Pereira BJ. Prevalence of and factors associated with suboptimal care before initiation of dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:1793-800.
28. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*. 2001;161:1207-1216.
29. Hsu CY, Chertow GM. Chronic renal confusion: insufficiency, failure, dysfunction, or disease. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:415-8.
30. United States Renal Data System. Excerpts from the 2000 U.S. Renal Data System Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:S1-S279. [15].
31. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39: s1-266.
32. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*. 2001;161:1207-16.
33. William M. McClellan. Epidemiology and Risk Factors for Chronic Kidney Disease. *Med Clin N Am* 2005;89: 419-445.
34. Coresh J., Selvin E., Stevens L., Manzi J. et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *JAMA* 2007;298(17):2038-2047.
35. Otero A., de Francisco A.- Gayoso P.- García F. et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología* 2010;30(1):1-9.
36. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu Y. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Eng J Med* 2004; 351: 1296-1305.
37. Amenábar JJ, García López F, Robles NR y cols. Informe de Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos, año 2000. *Nefrología* 2002; 22: 310-317.
38. USRDS; the united states renal data system. USRDS 2003 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (S5): 1-230.
39. Keit DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization *Arch Inter Med* 2004; 164: 659-663.
40. Górriz JL, Castelao AM, De Álvaro F, Portolés J, Luño J, Navarro J, Cases A. One year mortality and risk factors management in diabetic vs non-diabetic patients with CKD stages 3-4. Merena Study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (Supl.).
41. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study Trial). *Am J Cardiol* 1992; 70: 479-487.
42. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1992; 325: 293-302.
43. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR y cols. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2573.
44. Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR, et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25(4 Pt 1):587-94.
45. McClellan WM, Langston RD, Presley R, et al. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(17):1912-9.
46. Fonarow GC., Adams KF jr., Abraham WT et al. Risk stratification for in hospital mortality in acutely decompensated heart failure classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005; 293: 572-580.
47. Heywood JT., Elatre W., Pal RC. Et al. Simple clinical criteria to determine the prognosis of heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005;10:173-180.
48. Smith GL., Lichtman JH., Bracken MB., et al. Renal Impairment and Outcome in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987-1996.
49. Go AS, Loa JC. Epidemiology of non-dialysis-requiring chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Current Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 296-302.
50. Amann K, Wanner C, Ritz E. Cross-talk between the kidney and cardiovascular system. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2112-2119.
51. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevandans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: «Guyton revisited». *European Heart Journal* 2005; 26: 11-17.
52. Kasory A. y Ross E. Anemia: The Point of Convergence or Divergence for Kidney Disease and Heart Failure?. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:639-647.
53. Tang YD, Katz SD. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on the clinical outcome. *Heart Fail Rev* 2008;13:387-392.
54. Yuong JB, Abraham WT., Albert NM et al. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am J Cardiol* 2008;101:223-230.
55. Tang WH, Tong W., Jain A. et al. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:569-576.
56. McClellan W., Aronoff SL., Bolton WK et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004;1501-1510.
57. Bahlmann KH., Kielstein JT, Haller H., et al. Erythropoietin and progression of CKD. *Kidney Int Suppl* 2007;107:S 21-25.
58. Johnson ES., Thorp ML., Yang X. et al. Predicting renal replacement therapy and mortality in CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;50:559-565.
59. Pfeffer MA., Burdmann EA., Chen C. et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease *N Engl J Med* 2009;361:2019-2032.
60. Drüeke TB., Locatelli F., Clyne N., et al Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia *N Engl J Med* 2006;355:2071-2084.
61. Singh AK., Szczech L., Kezhen L. et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-2098.
62. Pappas KD., Gouva CD., Katopodis KP et al. Correction of anemia with erythropoietin in chronic kidney disease (stage 3 y 4): effects on cardiac performance. *Cardiovasc Drug Ther* 2008;22:37-44.
63. Herzog CA., Muster HA., Li S. et al. Impact of congestive heart failure, chronic kidney disease, and anemia on survival in the Medicare population. *J Card Fail* 2004;10:467-472.

64. Reinglas J, Haddad H, Ross AD and Mielniczuk L. Cardiorenal Syndrome and heart failure *Curr Opin Cardiol*;25:141-147.
65. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J. et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 136-14.
66. Liu PP. Cardiorenal syndrome in heart failure: a cardiologist's perspective. *Can J Cardiol* 2008; 24 (Suppl B):B25-B29.
67. Wagener G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105:485-491.
68. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:221-226.
69. Loria V, Dato I, Graziani F, Biasucci LM. Myeloperoxidase: a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes. *Mediators Inflamm* 2008; 2008:135625.
70. Chen D, Assad-Kottner C, Orrego C, Torre-Amione G. Cytokines and acute heart failure. *Crit Care Med* 2008; 36 (1 Suppl):S9-S16.
71. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3046-3052.
72. Gauthier N, Anselm AH, Haddad H. New therapies in acute decompensated heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23:134-140.
73. Ronco C, Ricci Z, Brendolan A, et al. Ultrafiltration in patients with hypervolemia and congestive heart failure. *Blood Purif* 2004; 22:150-163.
74. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:675-683.
75. Jessup M, Costanzo MR. The cardiorenal syndrome: do we need a change of strategy or a change of tactics? *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:597-599.
76. Agostoni P, Marenzi G, Lauri G, et al. Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency: failure of furosemide to provide the same result. *Am J Med* 1994; 96:191-199.
77. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005; 111:1487-1491.
78. Aaronson KD, Sackner-Bernstein J. Risk of death associated with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *JAMA* 2006; 296:1465-1466.
79. Colucci WS. Nesiritide for the treatment of decompensated heart failure. *J Card Fail* 2001; 7:92-100.
80. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:1531-1540.
81. Yancy CW, Singh A. Potential applications of outpatient nesiritide infusions in patients with advanced heart failure and concomitant renal insufficiency (from the Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide [FUSION I] trial). *Am J Cardiol* 2006; 98:226-229.
82. Armstrong PW, Rouleau JL. A Canadian context for the Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide and Decompensated Heart Failure (ASCEND-HF) trial. *Can J Cardiol* 2008; 24 (Suppl B):B30-B32.
83. Riter HG, Redfield MM, Burnett JC, Chen HH. Nonhypotensive low-dose nesiritide has differential renal effects compared with standard-dose nesiritide in patients with acute decompensated heart failure and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2334-2335.
84. Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC Jr, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007; 297:1332-1343.
85. Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1963-1971.
86. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297:1319-1331.
87. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, et al. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation* 2002; 105:1348-1353.
88. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* 2008; 36 (1 Suppl):S75-S88.
89. Ksiazek A, Zaluska WT, Ksiazek P. Effect of recombinant human erythropoietin on adrenergic activity in normotensive hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2001; 56:104-110.
90. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355:2085-2098.
91. Drüecke TB, Locatelli F, Clyne N. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355:2071-2084.
92. Jin b., Lou X., Lin H., Li J and Shi H. A meta-analysis of erythropoiesis-stimulating agents in anaemic patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(3):249-253.
93. Kramer BK, Schweda F, Kammerl M, Riegger GA. Diuretic therapy and diuretic resistance in cardiac failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (Suppl 4):39-42.
- 74b. Montejo JD., Bajo MA., del Perso G. y Segas R. Papel de la diálisis peritoneal en el Tratamiento de la insuficiencia cardiaca refractaria. *Nefrología* 2010; 30(1):21-27.
- 75b. Gotloib L., Fudin R., Yukubovich M., Vienken J. Peritoneal dialysis in refractory end-stage congestive heart failure: a challenge facing a no-win situation. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 29 (Suppl 7):vii 32- vii36.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

SÍNDROME HEPATORENAL: PATOGENÉNESIS Y TRATAMIENTO

HEPATORENAL SYNDROME: PATHOGENESIS AND TREATMENT

DR. JAVIER BRAHM B. (1)(2), RODRIGO QUERA P. (1)

1. DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA. CLÍNICA LAS CONDES.

2. SECCIÓN DE GASTROENTEROLOGÍA. HOSPITAL CLÍNICO DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE.

jbrahm@clc.cl

RESUMEN

El Síndrome Hepatorenal (SHR) es una insuficiencia renal aguda funcional y reversible, que se desarrolla en pacientes con cirrosis hepática descompensada o en insuficiencia hepática aguda severa. La característica principal del SHR es la intensa vasoconstricción renal causada por la interacción entre alteraciones hemodinámicas a nivel sistémico y portal. El aumento del volumen intravascular y un prolongado tratamiento con fármacos vasoconstrictores pueden revertir la falla renal en un porcentaje significativo de pacientes. El SHR Tipo 2, el más frecuente, generalmente presenta una evolución lenta y un mejor pronóstico que el SHR Tipo 1. La terapia vasoconstrictora con terlipresina asociado a albúmina es el tratamiento de elección en pacientes con SHR. A pesar del avance en las diferentes estrategias terapéuticas, el pronóstico a largo plazo es aún pobre y depende generalmente del grado de reversibilidad de la enfermedad hepática asociada o del acceso al trasplante hepático. En la presente revisión se discutirán los avances más recientes en el diagnóstico, patogénesis y tratamiento del SHR.

Palabras clave: Síndrome hepatorenal, vasoconstrictores, ascitis, hipertensión portal, cirrosis hepática.

SUMMARY

The Hepatorenal Syndrome (HRS) is a functional and reversible form of acute renal failure, which develops in decompensated

cirrhosis or acute liver failure. The distinctive hallmark feature of HRS is the intense renal vasoconstriction caused by interactions between systemic and portal hemodynamics. Increasing intravascular volume and prolonged treatment with vasoconstrictors drugs reverses renal failure in a significant proportion of patients. Type 2 HRS, the most frequent, generally follows a slower course and has a better prognosis than Type 1 HRS. Vasopressor therapy with terlipressin plus intravenous albumin is the medical treatment of choice for patients with HRS. Despite improvements in the therapeutic strategies, long term prognosis is still poor and generally depends on the degree of reversibility of the underlying liver disease or access to liver transplantation. In the present review, the most recent advances in diagnosis, pathophysiology, and treatment of HRS are discussed.

Key words: Hepatorenal syndrome, vasoconstrictors, ascites, portal hypertension, liver cirrhosis.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Hepatorenal (SHR) es una causa funcional reversible de daño renal agudo o subagudo que ocurre principalmente en pacientes con cirrosis hepática y ascitis, aunque también ha sido descrito en pacientes con insuficiencia hepática aguda o hepatitis alcohólica (1). La anormalidad más importante en la circulación sistémica es la hipotensión arterial debido a una marcada disminución de la resistencia vascular sistémica total. El SHR se caracteriza por un deterioro de la función

renal, hiperactividad de los sistemas nervioso simpático y renina-angiotensina-aldosterona, lo que lleva a una severa vasoconstricción renal con una disminución de la velocidad de filtración glomerular.

El SHR ocurre en cerca del 5-10% de los pacientes cirróticos con ascitis hospitalizados (2). Un estudio prospectivo que incluyó 229 pacientes cirróticos con ascitis, mostró que este se desarrolló en un 18 y 39% de los pacientes a 1 y 5 años respectivamente, siendo el riesgo mayor en pacientes con hiponatremia y valores elevados de renina plasmática (3). La incidencia de SHR en pacientes con hepatitis alcohólica aguda severa e insuficiencia hepática aguda fulminante es de un 30 y 55% respectivamente (4, 5). La presencia de un SHR representa un mal pronóstico, con una mortalidad que puede alcanzar hasta un 90% a las 10 semanas y con una resolución espontánea que ocurre sólo en un 3.5% de los pacientes (3). La presencia de ascitis a tensión resistente a diuréticos, hiponatremia severa y coagulopatía deben ser considerados factores de riesgo del SHR (6). El score de enfermedad hepática en estadio final (del inglés, MELD) es un sistema de puntaje de severidad de enfermedad hepática crónica que utiliza exámenes de laboratorio (bilirrubina sérica, creatinina y protrombina) para predecir la sobrevida de estos pacientes. Estudios han señalado que en pacientes cirróticos

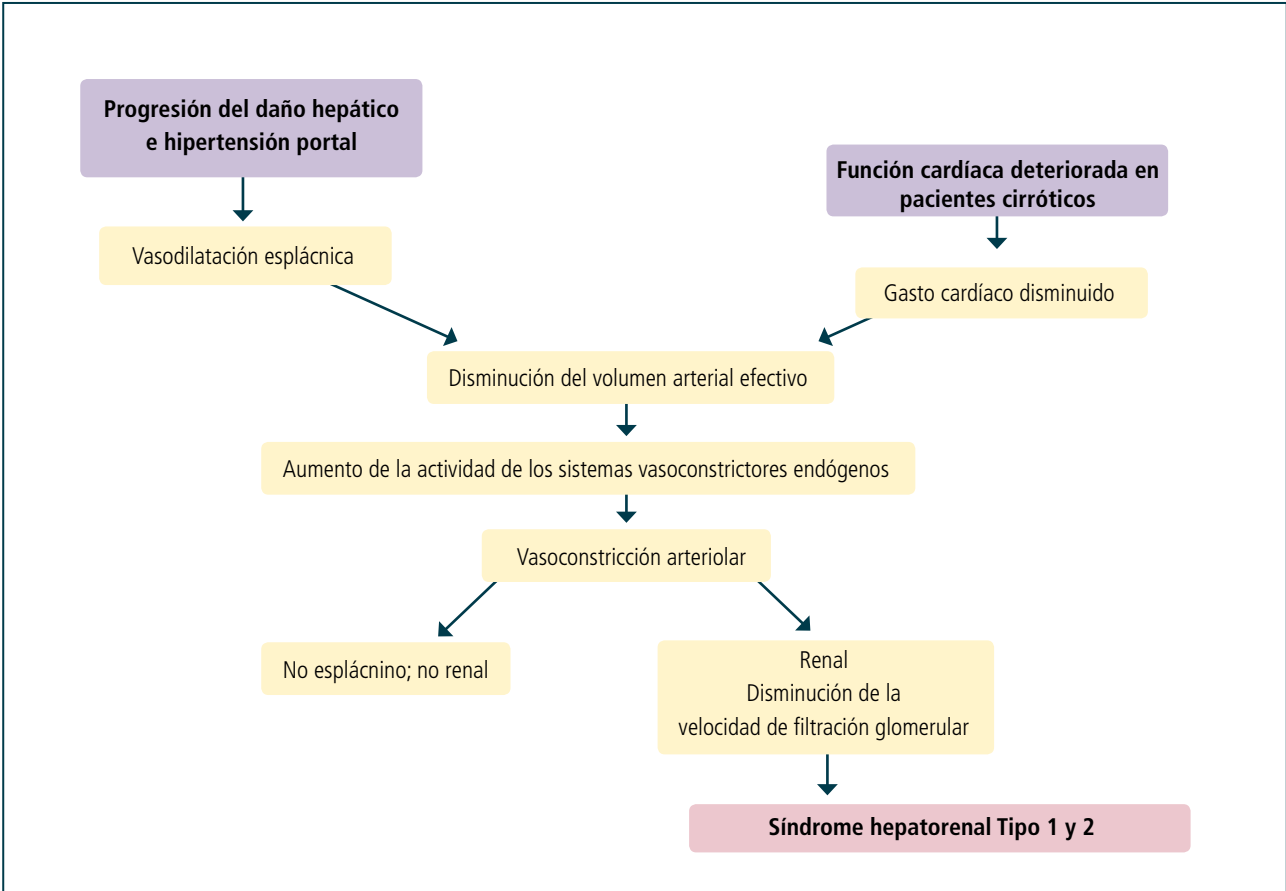
con ascitis, el score de MELD es concordante con el riesgo de presentar un SHR, de tal manera que valores de MELD (Model for End Stage Liver Disease) > 18 deben ser considerados en el desarrollo de esta complicación (6).

PATOGÉNESIS

La vasoconstricción renal es la alteración fisiopatológica más característica del SHR (1, 7). Sus mecanismos aún no son bien comprendidos, siendo probablemente multifactorial, donde destaca la presencia de alteraciones en la función cardiovascular y actividad de mecanismos vasoactivos sistémicos y renales. A nivel sistémico existe una severa hipotensión arterial, debido a la marcada vasodilatación a nivel de la circulación esplácnica, la cual está relacionada con la presencia de hipertensión portal sinusoidal. Por otra parte a nivel renal existe una marcada vasoconstricción.

La hipótesis de la vasodilatación arterial es la explicación más aceptada en la patogénesis del SHR (Tabla 1) (8). Esta teoría señala que el SHR es el resultado de sistemas vasoconstrictores (sistema nervioso simpático y sistema renina-angiotensina) que actúan sobre la circulación renal pro-

TABLA 1. PATOGÉNESIS DEL SÍNDROME HEPATORENAL



ducto de una respuesta homeostática a la disminución de la presión a nivel arterial. Estudios han demostrado que esta hipotensión arterial es debida a la marcada vasodilatación en la circulación esplácnica, la que está relacionada con un aumento en la producción y liberación local de sustancias vasodilatadores, particularmente óxido nítrico, péptido relacionado con el gen de la calcitonina y endocannabinoides, dado por el estrés endotelial y posiblemente por la translocación bacteriana (9). Como resultado del aumento de la actividad de los sistemas vasoconstrictores, la perfusión renal y la filtración glomerular están disminuidas, aunque la función tubular es preservada por lo menos en los estadios iniciales. Esta vasoconstricción renal es potenciada por la disminución de los vasodilatadores locales, como lo evidencian los bajos niveles urinarios de prostaglandinas E2 y kalikreínas y aumento de los vasoconstrictores locales, como leucotrienos e isoprostanos (10, 11). La severa vasoconstricción no sólo afecta a la circulación renal, sino también a la circulación cerebral, intestinal y de las extremidades (12, 13). La disminución de la función cardíaca, principalmente en pacientes con SHR tipo 1, también contribuye a una disminución de la presión arterial (14). Adicionalmente en fases tardías se estimula el sistema arginina-vasopresina, lo que lleva a retención de agua y por lo tanto a una hiponatremia dilucional.

Aunque en el SHR existe una disfunción renal sin daño histológico, estudios han mostrado algunos cambios en la estructura renal como expansión mesangial, adelgazamiento de la pared glomerular, depósito de material electrodenso en la pared capilar y reflujo tubuloglomerular. Sin embargo, estas alteraciones son inespecíficas en el SHR y se han descrito en cuadros de hipotensión arterial e isquemia, entre otros.

CUADRO CLÍNICO

Generalmente el SHR ocurre en estadios finales de la cirrosis hepática cuando estos pacientes han desarrollado alguna de las complicaciones como la presencia de ascitis. En este grupo de pacientes se ha señalado que la presencia de una marcada retención renal de sodio e hiponatremia, son factores de riesgo en el desarrollo de SHR (3). No existen características clínicas específicas del SHR, por lo que los pacientes que presenten esta complicación tendrán las características de una enfermedad hepática avanzada e hipertensión portal con eritema palmar, telangiectasias aracniformes, circulación venosa abdominal, ictericia, encefalopatía, ascitis, oliguria, hiperbilirrubinemia, disminución de la protrombina y trombocitopenia. La presencia de ascitis es una característica en todos los pacientes que desarrollan un SHR y su ausencia descarta a esta complicación como causa de una falla renal, siendo necesario evaluar otras etiologías (principalmente prerenal). Los pacientes con SHR presentarán además hipotensión arterial, taquicardia, aumento del débito cardíaco, oliguria (< 500 ml/24 horas), retención de sodio urinario (Sodio urinario < 10 mEq/L) e hiponatremia.

FACTORES PRECIPITANTES

El SHR se puede desarrollar espontáneamente o estar en relación a la presencia de factores que pueden afectar el sistema circulatorio

como es el caso de las infecciones bacterianas, principalmente la peritonitis bacteriana espontánea y las paracentesis evacuadoras con volúmenes > a 5 litros sin expansión de plasma (albúmina) (15, 16). El SHR se ha descrito hasta en el 15% de los pacientes que se han realizado paracentesis evacuadoras sin reposición de albúmina. Las infecciones bacterianas, incluyendo la peritonitis bacteriana espontánea, precipitan aproximadamente el 20-30% de los SHR (15, 16). El desarrollo de falla renal es frecuente en pacientes cirróticos que presentan una hemorragia digestiva, sin embargo en estos casos, la insuficiencia renal está dada por la presencia de un factor prerenal o la presencia de necrosis tubular aguda (17). Algunas veces el daño hepático agudo, sobreimpuesto a una cirrosis, puede conducir a una falla hepática y un SHR. Este daño hepático puede ocurrir por una hepatitis aguda viral, por fármacos, isquemia hepática, reactivación del virus hepatitis B, sobre o coinfección por virus hepatitis D. La identificación precoz de los factores precipitantes es importante, porque estos pueden ser prevenibles o tratables con terapias específicas.

TIPOS DE SÍNDROME HEPATORENAL.

El diagnóstico de SHR se basa en un aumento en la concentración plasmática de creatinina y/o nitrógeno ureico. Estos aumentos pueden ser en algunos pacientes muy rápidos y severos, mientras en otros más lentos y con valores moderados. Estos dos patrones de progresión de la falla renal sumados a la presencia de factores precipitantes definen dos tipos de SHR, tipo 1 y 2 (1). En el SHR tipo 1, la función renal se deteriora rápidamente con un aumento de la creatinina que alcanza valores > 2.5 mg/dl (221 μ mol/L) en menos de dos semanas, una velocidad de filtración glomerular < 20 ml/min, donde los pacientes generalmente presentan signos de falla orgánica múltiple. El promedio de sobrevida de los pacientes que desarrollan un SHR tipo 1 sin un tratamiento adecuado es de dos semanas (1, 18). Aquellos pacientes que presenten aumentos de la creatinina lentos y graduales con valores de creatinina < 2.5 mg/dl son considerados como SHR tipo 2. En estos pacientes la falla renal se desarrolla sin un factor precipitante y tienen una mayor sobrevida. Este grupo presentará igualmente los signos de enfermedad crónica, siendo una característica la presencia de ascitis refractaria (1). Los pacientes con SHR tipo 2 están predispuestos a desarrollar un SHR tipo 1 en relación a la presencia de factores precipitantes o sólo al empeoramiento de la falla hepática. Los mecanismos de esta progresión son desconocidos. A pesar de los criterios diagnósticos mencionados, estudios han encontrado que el SHR puede ser subdiagnosticado hasta en el 60-70% de los casos incluso en Centros Terciarios, principalmente en pacientes que desarrollan falla renal intrínseca, sepsis activa, enfermedad renal inducida por drogas y necrosis tubular aguda (19, 20).

Además de los SHR tipo 1 y 2, algunos autores han definido otros dos tipos de SHR (6). El SHR tipo 3 se refiere a la presencia de SHR en pacientes que presentan una enfermedad renal coexistente por lo que no cumplen los criterios clásicos de SHR. Este grupo de paciente no ha sido incluido en los estudios que han evaluado las

diferentes estrategias terapéuticas para el SHR. El SHR tipo 4 ocurre en pacientes con insuficiencia hepática aguda. El SHR se suma al ya pobre pronóstico del daño hepático agudo, especialmente cuando está relacionada al paracetamol. Se piensa que los mecanismos patogénicos en este grupo de pacientes son similares a la de los pacientes con SHR tipo 1.

Además de la insuficiencia renal, los pacientes con SHR presentarán una marcada retención de sodio y agua. El balance positivo de sodio resultará en un aumento del volumen extracelular, el que se manifestará clínicamente por una ganancia de peso, mayor edema y ascitis. El sodio plasmático es generalmente < 130 mEq/L, dado el deterioro que existe en la excreción de agua libre a nivel renal por la acción de la vasopresina. Si el sodio plasmático es mayor de 135 mEq/L, el diagnóstico de SHR es improbable y otras causas de insuficiencia renal deben ser planteadas. La hiperkalemia es generalmente moderada y es debida al uso de diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona). La presencia de acidosis metabólica es infrecuente, salvo en pacientes que presenten un cuadro de sepsis asociado. El sodio urinario generalmente es < 10 mEq/L.

Estudios han demostrado que hasta un 80% de los pacientes con SHR precipitados por sepsis pueden tener una disfunción adrenal (21). Esta disfunción adrenal puede ser importante en los mecanismos hemodinámicos del SHR tipo 1 ligado a sepsis y en la respuesta arterial hacia los vasoconstrictores endógenos.

FUNCIÓN CARDIOVASCULAR

La función cardiovascular se encuentra severamente afectada en pacientes con SHR (14, 22). La resistencia vascular sistémica se encuentra disminuida a pesar de la activación de sistemas vasoconstrictores como la renina-angiotensina y el sistema nervioso simpático. El gasto cardíaco puede estar aumentado, normal o reducido, dependiendo del estadio de la enfermedad. Sin embargo, pacientes con SHR tipo 1 presentarán principalmente un gasto cardíaco disminuido, probablemente por la miocardiopatía asociada a la cirrosis hepática. La presión arterial es generalmente baja, pero estable.

FUNCIÓN HEPÁTICA

En general los pacientes que desarrollan un SHR presentan características propias de una enfermedad hepática avanzada, siendo la mayoría pacientes Child-C. El Score MELD en pacientes con cirrosis y ascitis es paralelo al riesgo de desarrollar SHR. Los pacientes con ascitis y MELD cercanos a 10 tienen un 8 y 11% de riesgo de desarrollar un SHR al año y 5 años respectivamente (2). Si el MELD es de 18, cerca del 40% de los pacientes presentarán un SHR dentro del año (23). Pacientes con SHR tipo 1 presentarán valores MELD mayores que los pacientes tipo 2 (18). La falla renal asociada a la insuficiencia hepática aumenta la susceptibilidad a las infecciones en este grupo de pacientes.

DIAGNÓSTICO

Es importante considerar que la mayoría de los episodios de insuficiencia renal en pacientes con enfermedad hepática no está relacionada con el SHR. Aunque es conocido que la creatinina sérica puede subestimar la velocidad de filtración glomerular en pacientes cirróticos, ésta sigue utilizándose para estimar la función renal en estos pacientes (1). El valor de la creatinina sérica en cirróticos es generalmente entre 0.6 u 0,8 mg/dL y un aumento > 1.4 mg/dL refleja una disminución considerable de la velocidad de filtración glomerular (1, 7). Un aumento de la creatinina sérica en pacientes con cirrosis hepática es suficiente para investigar la posibilidad de un SHR. Existe consenso que una creatinina sérica > 1.5 mg/dL permite plantear el diagnóstico SHR (1, 7). El nitrógeno ureico sanguíneo no debe ser utilizado en el diagnóstico del SHR, dado que sus valores se pueden ver afectados por la malnutrición de los pacientes cirróticos, hemorragia gastrointestinal y consumo de proteínas. Debido a que no existe un test específico para el SHR, su diagnóstico requiere la exclusión de otras condiciones que puedan provocar una insuficiencia renal en pacientes cirróticos, como es el caso de factores prerrenales, shock, tratamiento con fármacos nefrotóxicos y enfermedades del parénquima renal (1,7). La falla renal aguda prerenal debido a pérdidas gastrointestinales (diarrea o vómitos) o renales (sobredosis de diuréticos), deben ser descartadas en la anamnesis. Si la falla renal es secundaria a un déficit de volumen, ésta mejorará después de eliminar la causa precipitante y con un adecuado aporte de volumen. La presencia de shock antes del inicio de una falla renal descarta el diagnóstico de SHR y debe plantear la presencia de una necrosis tubular aguda. El diagnóstico de shock séptico es difícil, dado la hipotensión arterial que los pacientes cirróticos presentan, razón por la cual la infección siempre debe tenerse presente y el diagnóstico de SHR sólo debe realizarse en estos pacientes una vez que la infección este totalmente resuelta. Los pacientes cirróticos presentan un elevado riesgo de desarrollar insuficiencia renal secundaria al uso de antiinflamatorios no esteroideos o aminoglicósidos, por lo tanto estos fármacos junto a los medios de contraste deben ser utilizados con criterio en estos pacientes y ser considerados como causa de daño renal previo al diagnóstico de SHR (24). Finalmente, los pacientes cirróticos también pueden desarrollar enfermedades del parénquima renal como el caso de las glomerulonefritis asociadas a la hepatitis B, C o el alcoholismo crónico (nefropatía por IgA) (25). La presencia de proteinuria y/o hematuria deben ser consideradas al momento de evaluar a estos pacientes.

Bardi y cols. han postulado que el índice renal evaluado por ecotomografía con índice renal podría ser importante en el diagnóstico y pronóstico del SHR. En su estudio, que incluyó 48 pacientes cirróticos, el grupo con SHR presentó valores de índice renal mayores que aquellos cirróticos sin SHR y que el grupo control ($0.78 + 0.11$; $0.65 + 0.05$; $0.58 + 0.05$ respectivamente con un $p < 0.001$), señalando que un índice renal > 0.78 podría sugerir el desarrollo y pronóstico del SHR en pacientes cirróticos, si otras condiciones que producen vasoconstricción renal son excluidas (26).

Los criterios determinados por el Club Internacional de Ascitis permiten el diagnóstico del SHR en pacientes con cirrosis hepática (Tabla 2) (1). Destaca que en aquellos pacientes con falla renal y un cuadro infeccioso asociado en ausencia de shock séptico, el diagnóstico de SHR puede ser considerado. Por otra parte, la expansión del volumen plasmático debe ser realizado con albúmina más que con soluciones salinas. Finalmente los criterios menores han sido eliminados, dado su escasa ayuda al momento de definir el diagnóstico de SHR.

PRONÓSTICO

El SHR es la complicación fatal más importante en pacientes cirróticos, ya que la mitad de ellos fallecerá dentro de las dos semanas del diagnóstico (18). Los pacientes con SHR tipo 1 presentan un peor pronóstico que aquellos con un SHR tipo 2, con una sobrevida promedio de aproximadamente sólo una a dos semanas, versus seis a siete meses en los tipo 2. La sobrevida en pacientes con SHR tipo 1 es independiente del MELD, sin embargo en pacientes con SHR tipo 2, la sobrevida si es dependiente del MELD, de tal manera que aquellos

con un MELD < 20 presentaran una sobrevida mayor que el grupo con un MELD > 20 (18).

TRATAMIENTO

Síndrome Hepatorenal Tipo 1

Recomendaciones generales

A diferencia de los pacientes con SHR tipo 2, los cuales pueden ser manejados en forma ambulatoria, los pacientes con SHR tipo 1 deben ser hospitalizados en una Unidad de Cuidados Intensivos, para evaluar de manera cercana los parámetros hemodinámicos, renales, infecciosos, etc. En caso de hiponatremia < 125 mEq/L, debe indicarse una restricción de agua libre, con volúmenes de aproximadamente 1000 cc. y se debe evitar las soluciones salinas para no empeorar la ascitis. Los diuréticos ahorradores de potasio deben ser suspendidos, dado el riesgo de provocar una hiperkalemia severa. En todos los pacientes se deben determinar las características citoquímicas del líquido ascítico, para descartar la presencia de peritonitis bacteriana espontánea, así como deben descartar otros posibles focos de infección que puedan empeorar el pronóstico de estos pacientes. Un adecuado y precoz uso de antibióticos de amplio espectro puede mejorar la sobrevida de estos pacientes. Todos los pacientes deben ser evaluados con el fin de definir la posibilidad de un trasplante hepático ortotópico. La función adrenal debe ser determinada en todos los pacientes con SHR tipo 1 y si se detecta insuficiencia suprarrenal, el uso de esteroides en dosis de stress puede mejorar la sobrevida de estos pacientes. La administración de albúmina intravenosa es fundamental para mantener el volumen intravascular con una efectividad que es superior a las soluciones salinas. Sin embargo, dos estudios randomizados para evaluar la efectividad de terlipresina más albúmina versus albúmina sola, han demostrado que albúmina sola es ineficaz en el tratamiento de pacientes con SHR (27,28).

Vasoconstrictores

El uso de vasoconstrictores es actualmente la mejor estrategia para el manejo médico del SHR. Aunque los resultados han sido en general promisorios, debe considerarse que el número de pacientes incluidos es pequeño y que algunos de estos estudios presentan diferencias en los criterios de inclusión. La racionalidad de su uso es mejorar la circulación al provocar una vasoconstricción a nivel esplácnico y de esta manera aumentar la presión a nivel arterial sistémico, disminuir la actividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos y aumentar el flujo renal efectivo. Los principales vasoconstrictores utilizados son los análogos de la vasopresina (principalmente terlipresina) y los agonistas α -adrenérgicos (adrenalina y midodrine). Estos actúan sobre los receptores V1 y los receptores α -1 adrenérgicos, respectivamente, los que se encuentran presentes en las células musculares del endotelio vascular. En la mayoría de los estudios, estos fármacos han sido asociados a albúmina para aumentar el volumen plasmático efectivo. Fabrizi y cols han señalado que el uso de terlipresina y albúmina es capaz de mejorar la función renal y revertir el SHR en aproximadamente un 50% de los casos (29). Por otra parte, Nazar y cols. han sugerido recientemente que los niveles

TABLA 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME HEPATORENAL.

Crterios Mayores:

1. Enfermedad hepática aguda o crónica e hipertensión portal.
2. Disminución de la filtración glomerular dado por una creatinina > 1.5 mg/dL (133 μ mol/L) o un clearance de creatinina < 40 ml/min que progresa en días o semanas.
3. Ausencia de shock, infecciones bacterianas o tratamiento reciente con nefrotóxicos.
4. Ausencia de cualquier causa aparente de falla renal como pérdidas de líquidos renales (pérdida de peso > 500 g/día por varios días para los que tiene ascitis sin edema periférico y > 1000 g/día en aquellos pacientes con ascitis y edema de extremidades) o gastrointestinales (diarrea o hemorragias).
5. Ausencia de signos de enfermedad del parénquima renal sugerido por proteinuria (> 500 mg/día) o hematuria (< 50 glóbulos rojos por campo y/o daño renal en la ecotomografía).
6. No mejoría en la creatinina sérica (objetivo disminución a niveles < 1.5 mg/dL después de dos días de haber suspendido los diuréticos y expandir el intravascular con albúmina 1 g/Kg de peso hasta un máximo de 100 g/día).

Crterios Menores:

1. Volumen urinario < 500 mL/24 horas.
2. Sodio urinario < 10 mEq/L-
3. Osmolaridad urinaria mayor que la osmolaridad plasmática.
4. Glóbulos rojos en orina < 50 por campo mayor.
5. Sodio plasmático < 130 mEq/L.

de bilirrubina (mayor o menor de 10 mg/dL) y un aumento precoz en la presión arterial media (mayor de 5 mmHg), pueden predecir la respuesta al tratamiento con terlipresina más albúmina en pacientes con SHR tipo 1 (30). Las dosis de terlipresina recomendadas son aumentadas de manera progresiva iniciándose con 1 mg iv/4-6 horas hasta alcanzar una dosis máxima de 2 mg/4-6 horas después de dos días si es que no se ha producido una respuesta a esta terapia, definida como una reducción de la creatinina > 25% de los valores pre-tratamiento (Tabla 3) (31). Este esquema terapéutico debe ser mantenido por un período mínimo de 3-5 días y hasta un máximo de dos semanas.

La respuesta a este tratamiento se caracteriza por una marcada disminución de la creatinina, aumento del volumen urinario, aumento en la excreción de sodio urinario, mejoría de la hiponatremia y disminución de los niveles de renina y aldosterona. Aquellos pacientes que responden en términos de mejoría de la función renal, presentan un aumento en la sobrevida, comparado con el grupo que no responde (promedio de sobrevida de 70 vs 13 días, respectivamente). Es importante mencionar que este aumento en la sobrevida es leve y aunque exista una respuesta en este grupo de pacientes, la indicación de trasplante como prioridad debe ser aún mantenida independiente de una mejoría del MELD. Hasta un 5-15% de los pacientes pueden presentar una recidiva del SHR una vez suspendido el tratamiento con terlipresina. En estos casos el reinicio de este fármaco es generalmente efectivo. Aunque aproximadamente un 30% de los pacientes puede presentar algún evento adverso a este fármaco, la mayoría de estos casos requerirán una disminución de la velocidad de infusión de terlipresina (29). Dentro de estos eventos adversos destaca la presencia de dolor abdominal, arritmias autolimitadas, necrosis cutánea, broncoespasmo,

eventos isquémicos y diarrea. Estos fármacos no deben ser indicados en pacientes con insuficiencia hepática terminal, carcinoma hepatocelular intratable o la presencia de alguna contraindicación para su uso (Tabla 4). Dentro de las limitaciones de la terlipresina destaca la falta de respuesta en un 40-45% de los pacientes con SHR, alta frecuencia de recurrencia y su elevado costo.

Los agonistas α -adrenérgicos (noradrenalina y midodrine) son una alternativa a la terlipresina, ya que tendrían una efectividad similar con un costo económico menor (31-34). Alessandria y cols. mostraron que en 22 pacientes cirróticos, noradrenalina y terlipresina asociada a albúmina logró revertir un porcentaje similar de casos de SHR tipo 1 (70% y 83% respectivamente) (31). Sin embargo, la recurrencia al suspender esta terapia llegó hasta un 50%. Dado que el 50% de estos pacientes presentaban una creatinina basal < 2 mg/dL, se requieren nuevos estudios para poder determinar la efectividad de noradrenalina en pacientes con SHR más severos. Eslerian y cols. demostraron que el uso de midodrine (dosis máxima de 15 mg tres veces al día) en conjunto con octreotide (dosis máxima de 200 ug tres veces al día), se asoció a una disminución de la mortalidad y una mayor incidencia de reducción de la creatinina a valores < 1.5 mg/dl versus el grupo placebo (33). Recientemente, Skagen y cols. han confirmado la efectividad de midodrine, octreotide y albúmina como terapia asociada en el manejo de los pacientes con SHR tipo 1, siendo una terapia puente para el trasplante hepático (34).

Ginès y cols. han demostrado que la infusión local de misoprostol (análogo sintético del PGE₂), no modifica la velocidad de filtración glomerular ni la excreción de sodio, por lo que no están indicados en el tratamiento del SHR (35). N-acetilcisteína podría disminuir la vasodilatación esplácnica al disminuir la producción local de óxido nítrico. En un estudio que incluyó 12 pacientes con SHR, N-acetilcisteína fue capaz de aumentar el clearance de creatinina, el volumen urinario y

TABLA 3. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL SÍNDROME HEPATORENAL CON TERLIPRESINA O NORADRENALINA

Terlipresina

Dosis inicial: 1 mg. iv cada 4 horas.
Si la creatinina plasmática no ha disminuido > 25% del basal, aumentar la dosis hasta 2 mg cada 4 horas.

o

Noradrenalina

Dosis inicial: Infusión de 0.1 ug/Kg/min. iv.
Si la presión arterial media no aumenta más de 10 mmHg aumentar la dosis 0.05 ug/Kg/min. cada 4 horas, hasta una dosis máxima de 0.7 ug/Kg/min.

Albúmina

Se debe asociar a noradrenalina o terlipresina. Administrar albúmina con el objetivo de mantener una presión venosa central de 10 – 15 cm. de H₂O, con una dosis máxima de 100 mg/día.

TABLA 4. CONTRAINDICACIONES PARA EL USO DE VASOCONSTRICTORES EN PACIENTES CON SÍNDROME HEPATORENAL

- Paciente > 70 años.
- Enfermedad coronaria.
- Miocardiopatías - Arritmias.
- Insuficiencia Cardíaca.
- Hipertensión arterial.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Enfermedad vascular periférica.
- Insuficiencia respiratoria.
- Asma.
- Enfermedad hepática terminal.
- Hepatocarcinoma avanzado.

la excreción urinaria de sodio, sin alterar la presión arterial sistémica. Sin embargo estudios con un mayor número de pacientes permitirá demostrar su efectividad (36).

SHUNT INTRAHEPÁTICO PORTOSISTÉMICO TRANSYUGULAR (TIPS)

El TIPS es teóricamente una terapia atractiva para el manejo del SHR, dado que puede disminuir de manera significativa la presión a nivel portal y el flujo de sangre a nivel esplácnico, factores que son claves en su patogenia. Sin embargo, debe considerarse que al aumentar el retorno venoso puede agravar aún más la disfunción cardíaca que presenta este grupo de pacientes. Estudios han sugerido que el uso de TIPS efectivamente podría mejorar la función renal y el filtrado glomerular, y disminuir la actividad del eje renina-angiotensina y del sistema nervioso simpático en pacientes cirróticos con SHR (37, 38). Sin embargo, estos han excluido pacientes con historia de encefalopatía, Child-Pugh > 12 o bilirrubina > 5 mmHg, características que se encuentran en la mayoría de los pacientes con SHR tipo 1. La mejoría en la función renal post instalación de un TIPS es lenta y efectiva en aproximadamente un 60% de los pacientes (37). Pacientes con SHR y un MELD > 18 no deben ser candidatos a TIPS, dado que el tiempo de sobrevida promedio en este grupo de pacientes es de sólo dos a tres meses. En suma, el TIPS sería una mejor alternativa en pacientes con cirrosis hepática Child A o B, quienes evolucionan con un SHR tipo 2 que no responde al tratamiento con vasoconstrictores y albúmina.

Otras Estrategias Terapéuticas

El uso de soporte hepático extracorpóreo o hígado artificial (MARS: molecular adsorbent recirculating system), sólo debe ser considerada como una estrategia de soporte transitoria para el paciente crítico en espera de realizar el trasplante hepático. La terapia de reemplazo renal (hemodiálisis) ha sido utilizada en pacientes con SHR tipo 1, especialmente en candidatos a trasplante hepático, como terapia de soporte en espera del trasplante (39). La experiencia clínica muestra que la mayoría de los pacientes con SHR tipo 1 no toleran la hemodiálisis y pueden incluso desarrollar episodios de hipotensión arterial, hemorragias e infecciones que empeoran el pronóstico de estos pacientes. La diálisis con uso de albúmina extracorpórea mejora la función renal y sobrevida en pacientes con SHR, sin embargo los resultados requieren la confirmación con estudios que incluyan un mayor número de pacientes. En un estudio reciente que incluyó seis pacientes cirróticos con ascitis refractaria y SHR tipo 1 que no respondieron a la terapia vasoconstrictora, MARS fue ineficaz en mejorar las alteraciones hemodinámicas y la función renal a pesar de una disminución en los niveles de óxido nítrico (40). Pese a estos resultados, en una experiencia nacional, Contreras y cols. mostraron que la diálisis con albúmina MARS fue efectiva como puente para el trasplante hepático en tres pacientes con insuficiencia hepática fulminante, uno de ellos con SHR previo al inicio de esta terapia (41).

Otras estrategias han sido evaluadas en pacientes con SHR con re-

sultados desalentadores. Tezosentan, un antagonista no selectivo del receptor de endotelina, podría deteriorar la función renal y disminuir el volumen urinario en pacientes con SHR tipo 2 (42). Dopamina no debe ser utilizada en pacientes con SHR dado que disminuye la presión arterial e incrementa la presión portal. A igual que la dopamina, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina debido a su efecto sobre la filtración glomerular no deben ser recomendados en el tratamiento del SHR.

TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático es el tratamiento de elección en pacientes cirróticos con SHR tipo 1. Numerosos estudios han demostrado resolución del SHR y una prolongada sobrevida en este grupo de pacientes post trasplante hepático. Sin embargo, el principal factor limitante del trasplante en este grupo de pacientes es la elevada mortalidad que existe en la lista de espera, debido a la combinación de una escasa expectativa de sobrevida y el tiempo de espera prolongado para realizar el trasplante. Dado que los pacientes con SHR poseen un score de MELD elevado (en parte dado por el aumento de la creatinina), el uso de este score permite reducir la mortalidad por tiempo de espera y mortalidad en este grupo de pacientes. La regresión del daño renal previo al trasplante permitirá mejorar la morbimortalidad posterior al trasplante. Estudios han demostrado en un grupo de pacientes con SHR tratados con vasoconstrictores antes del trasplante, que aquellos que respondieron a esta terapia tuvieron una morbimortalidad postrasplante que no difería de pacientes cirróticos trasplantados sin SHR (43). El uso de trasplante combinado hígado-riñón también ha sido realizado en pacientes con SHR, sin embargo los resultados no son mejores que los obtenidos en pacientes que habían recibido sólo el hígado (44). El trasplante hígado-riñón debería ser la elección sólo en pacientes con SHR tipo 3 (SHR más una falla renal intrínseca).

Post trasplante hepático, la velocidad filtración glomerular puede persistir alterada y hasta un 35% de los pacientes podrá necesitar de hemodiálisis. Dado que el tacrolimus y la ciclosporina, inmunosupresores de uso habitual en pacientes trasplantados de hígado, pueden contribuir a la alteración de la función renal, se ha sugerido diferir la administración de estos fármacos hasta que la función renal se haya recuperado, generalmente a las 48-72 horas post trasplante. A diferencia de los pacientes con SHR tipo 1, los resultados del trasplante hepático son más alentadores en pacientes con SHR tipo 2 debido a la ausencia de factores precipitantes, evolución más prolongada de este cuadro y la menor insuficiencia renal que presentan.

PREVENCIÓN

Dos tipos de estrategias han sido sugeridas para prevenir el desarrollo de SHR en pacientes con cirrosis hepática. La primera es el uso de albúmina para prevenir el deterioro de la función circulatoria que frecuentemente ocurre en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea. En este grupo de pacientes, la administración de albúmi-

na en dosis de 1.5 g/kg ev al momento del diagnóstico de la peritonitis bacteriana y 1 g/kg ev a las 48 horas junto a los antibióticos, mejora la función circulatoria y disminuye el riesgo de desarrollo de SHR, en comparación al grupo tratado sólo con antibióticos (10% en el grupo con albúmina vs 33% en el grupo sin tratamiento con albúmina) (45). La segunda estrategia para prevenir el desarrollo de SHR ha sido la inhibición de citocinas inflamatorias relacionadas con productos bacterianos, particularmente el factor de necrosis tumoral- α , o la descontaminación intestinal selectiva, para suprimir el efecto negativo de la translocación bacteriana (46). En pacientes con hepatitis alcohólica, el uso de pentoxifilina 400 mg tres veces al día (inhibidor del FNT- α), ha demostrado disminuir el desarrollo y mortalidad del SHR (8 y 24% respectivamente), con respecto al grupo control (35 y 46% respectivamente) (47). Recientemente, un estudio randomizado, controlado y doble ciego, confirmó que pentoxifilina fue más efectiva que prednisona en el tratamiento de pacientes con hepatitis alcohólica severa (48). Finalmente, Fernández y cols., mostraron que en 68 pacientes cirróticos con proteínas en líquido ascítico < 1.5 g/dL y con al menos dos de los siguientes criterios: Child-Pugh > 9, bilirrubina sérica > 3 mg/dL, creatinina sérica > 1.2 mg/dL, nitrógeno ureico > 20 mg/dL o sodio plasmático < 130 mg/dL, el uso de norfloxacino (400 mg/día) era asociado con un bajo riesgo de desarrollar SHR, comparado con el grupo control que recibió placebo (28 versus 41%) (23). Sin embargo, se requieren mayores estudios para determinar el papel exacto de estas estrategias en la prevención del SHR en pacientes cirróticos.

SÍNDROME HEPATORENAL TIPO 2

El tratamiento de los pacientes con SHR tipo 2 está basado en una restricción de la ingesta de sal (40-80 mmol/día de sodio) y paracentesis evacuadoras con reposición de albúmina para el manejo de la ascitis refractaria (10 gr/L de ascitis extraído). Si existe una

hiponatremia < 125 mEq/L, se debe restringir el consumo de líquidos a 1.000 cc/día. El TIPS puede ser considerado en el tratamiento de pacientes cirróticos sin gran encefalopatía que desarrollen una ascitis refractaria. Además, los pacientes deben recibir profilaxis para prevenir cuadros de peritonitis bacteriana espontánea y evitar otros eventos precipitantes que puedan desencadenar un SHR tipo 1. Alessandria y cols. demostraron recientemente que midodrine en dosis de 7.5 a 12,5 mg tres veces al día no fue efectivo en prevenir la recurrencia del SHR tipo 2 en 10 pacientes que habían respondido al uso de terlipresina (49). Por este motivo, todos los pacientes con SHR tipo 2 deberían ser evaluados frente a la posibilidad de un trasplante hepático. Debido a la disminución del gasto cardíaco, algunos autores han sugerido que los antagonistas de los receptores β deberían ser discontinuados durante el SHR (6). Vasodilatadores como los inhibidores de la enzima convertidora, nitratos, y prazosin deben ser discontinuados en este grupo de pacientes. Dado que las clasificaciones tradicionales han excluido a los SHR tipo 3 y 4, no existen estudios que hayan evaluado las estrategias referidas anteriormente en estos pacientes. Sin embargo, es probable que pacientes con SHR tipo 4 puedan ser tratados de manera similar al grupo con SHR tipo 1.

En conclusión, el SHR es una causa funcional de falla renal en pacientes cirróticos. En su patogénesis destaca la vasodilatación esplácnica asociada a una vasoconstricción arterial sistémica y renal. Sin tratamiento, principalmente en pacientes con SHR tipo 1, la mortalidad puede llegar hasta un 100%. En su diagnóstico se deben excluir otras causas de falla renal. Factores precipitantes como infecciones y paracentesis evacuadoras sin reposición de albúmina, deben ser considerados al momento del diagnóstico. El uso de vasoconstrictores, especialmente terlipresina, asociado a albúmina, pueden mejorar el pronóstico de estos pacientes, permitiendo que el trasplante hepático pueda ser considerado como una estrategia terapéutica definitiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of HRS in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310-8.
2. Planas R, Montoliu S, Ballesté B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1385-94.
3. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Salo J, Jimenez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of HRS in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 105: 229-36.
4. Moore K. Renal failure in acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 967-75.
5. Verma S, Ajudia K, Mendler M, Redeker A. Prevalence of septic events, type 1 hepatorenal syndrome, and mortality in severe alcoholic hepatitis and utility of discriminant function and MELD score in predicting these adverse events. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1637-43.
6. Muñoz SJ. The hepatorenal syndrome. *Med Clin N Am* 2008; 92: 813-37.
7. Arroyo V, Terra C, Ginès P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007; 46: 935-46.
8. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 88: 1151-7.
9. Iwakiri Y, Groszmann R. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: From the patient to the molecule. *Hepatology* 2006; 43: S121-31.

10. Arroyo V, Planas R, Gaya J, Deulofeu R, Rimola A, Pérez-Ayuso RM. Sympathetic nervous activity, renin-angiotensin system and renal excretion of prostaglandin-E2 in cirrhosis: relationship to functional renal failure, and sodium and water excretion. *Eur J Clin Invest* 1983; 13: 271-8.
11. Rimola A, Ginès P, Arroyo V, Camps J, Pérez-Ayuso RM, Quintero E, et al. Urinary excretion of 6-keto prostaglandin F1-alpha, thromboxane B-2 and prostaglandin E2 in cirrhosis with ascites: relationship to functional renal failure (hepatorenal syndrome). *J Hepatol* 1986; 3: 111-7.
12. Maroto A, Ginès P, Arroyo V, Ginès A, Saló J, Clària , et al. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology* 1993; 17: 788-93.
13. Guevara M, Bru C, Ginès P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Bataller R, et al. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998; 28: 39-44.
14. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, et al. Circulatory function and HRS in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42: 439-47.
15. Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005; 129: 1944-53.
16. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007; 45: 223-9.
17. Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, Bessa X, Salmerón JM, Mas A, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001; 34: 671-6.
18. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in HRS: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1282-9.
19. Servin-Abad L, Regev A, Contreras G. Retrospective analysis of 140 patients labeled as hepatorenal syndrome in a referral center. *Hepatology* 2005; 42 (Supl 4): 543A.
20. Watt K, Uhanova J, Minuk GY. Hepatorenal syndrome: diagnostic accuracy, clinical features and outcome in a tertiary center. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2046-50.
21. Tsai M, Peng Y, Cheng Y, Liu NJ, Ho YP, Fang JT, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology* 2006; 43: 673-81.
22. Lenz K. Hepatorenal syndrome: is it central hypovolemia, a cardiac disease, or part of gradually developing multiorgan dysfunction?. *Hepatology* 2005; 42: 263-5.
23. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays HRS and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 818-24.
24. Guevara M, Fernández-Esparrach G, Alessandria C, Torre A, Terra C, Montañà X, et al. Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis. A prospective study. *Hepatology* 2004; 40: 646-51.
25. Lhotta K. Beyond hepatorenal syndrome: Glomerulonephritis in patients with liver disease. *Semin Nephrol.* 2002; 22: 302-8.
26. Bardi A, Sapunar J, Oksenberg D, Poniachik J, Fernández M, Paolinelli P, et al. Intrarenal arterial doppler ultrasonography in cirrhotic patients with ascites, with and without hepatorenal syndrome. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 173-80.
27. Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008; 134: 1352-9.
28. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008; 134: 1360-8.
29. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 935-44.
30. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martín-Llahí M, Pepin MN, Marinelli M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2009 Sep 9. Epub ahead of print.
31. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, Todros L, Cerenzia MT, Martini S, et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* 2007; 47: 499-505.
32. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, et al. Effects of noradrenaline and albumin in patients with type 1 HRS: a pilot study. *Hepatology* 2002; 36: 374-80.
33. Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL, Hu KQ, Runyon BA. Octreotide/midodrine therapy significantly improves renal function and 30-days survival in patients with type 1 HRS. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 742-8.
34. Skagen C, Einstein M, Lucey MR, Said A. Combination treatment with octreotide, midodrine and albumin improves survival in patients with type 1 and 2 hepatorenal syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 680-5.
35. Ginès A, Salmerón JM, Ginès P, Arroyo V, Jiménez W, Rivera F, et al. Oral misoprostol or intravenous prostaglandin E2 do not improve renal function in patients with cirrhosis and ascites with hyponatremia or renal failure. *J Hepatol* 1993; 17: 220-6.
36. Holt S, Goodier D, Marley R, et al. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. *Lancet* 1999; 353: 294-5.
37. Bressing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhosis with HRS: a phase II study. *Gut* 2000; 47: 288-95.
38. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octeotride, albumin, and TIPS in select patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004; 40: 55-64.
39. Wong LP, Blackley MP, Andreoni KA, Chin H, Falk RJ, Klemmer PJ. Survival of liver transplant candidates with acute renal failure receiving renal replacement therapy. *Kidney Intern* 2005; 68: 362-70.
40. Wing F, Raina N, Richardson R. Molecular adsorbent recirculating system is ineffective in the management of type 1 hepatorenal syndrome in cirrhotic patients with ascites who have failed vasoconstrictor therapy. *Gut* 2009 Aug 25. Epub ahead of print.
41. Contreras J, Poniachik J, Oksenberg D, Cotés C, Valera JM, Cotera A, et al. Albumin dialysis MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) as a bridge for liver transplantation in acute liver failure. Report of three cases. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 601-7.
42. Wong F, Moore K, Dingemans J, Jalan R. Lack of renal improvement with nonselective endothelin antagonism with tezoseptan in type 2 hepatorenal

syndrome. *Hepatology* 2008; 47: 160-8.

43. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginès P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of HRS before trasplantation on posttrasplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol* 2004; 40: 140-6.

44. Ruiz R, Barri YM, Jennings LW, Chinnakotla S, Goldstein RM, Levy MF, et al. Hepatorenal syndrome: a proposal for kidney after liver transplantation. *Liver Traspl* 2007; 13: 838-43.

45. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-9.

46. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 422-33.

47. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline

improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637-48.

48. De BK, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 1613-9.

49. Alessandria C, Debernardi-Venon W, Carello M, Ceretto S, Rizzetto M, Marzano A. Midodrine in the prevention of hepatorenal syndrome type 2 recurrence: a case-control study. *Dig Liver Dis.* 2009; 41: 298-302.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

DROGAS NEFROTÓXICAS

DRUG-INDUCED NEPHROTOXICITY

DR. JORGE MORALES B. (1)

1. UNIDAD DE NEFROLOGÍA. DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA. CLÍNICA LAS CONDES
jmorales@clc.cl

RESUMEN

La estructura renal es sensible a la acción de fármacos, especialmente en el túbulo proximal y distal, que están constituidos por células especializadas con gran actividad metabólica dedicada al transporte de solutos. En esta comunicación se describen diversos fármacos que interfieren con el túbulo-intersticio renal en forma aguda o crónica, se explican los mecanismos de daño renal y las formas de evitarlos en el momento del uso clínico de nefrotóxicos. También se hace referencia a aquellos fármacos cuya eliminación es principalmente por filtración glomerular, por lo que su administración debe ajustarse al cálculo de esta variable funcional para evitar toxicidades en órganos y tejidos, incluido el riñón.

Palabras clave: Drogas, nefrotoxicidad, insuficiencia renal, profilaxis.

SUMMARY

Kidney structure and function, especially at the proximal

and distal tubule, are sensitive to the toxic action of different substances that are actively transported at those levels. This Communication describes the most common drugs that damage, in an acute or chronic form, the tubule-interstitial segment of the renal tissue and describe some ways to prevent nephrotoxicity. Also, the paper refers to a second mechanism of damage due to drug accumulation when administered to patients with some degree of renal dysfunction. To avoid renal toxicity the prescription must be adjusted to a calculated renal clearance obtained previous drug administration.

Key words: Drugs, nephrotoxicity, renal failure, prophylaxis.

INTRODUCCIÓN

La relación entre enfermedad renal y toxicidad por drogas es doble. Por un lado sustancias y drogas de uso común pueden producir diferentes formas de daño renal y por otro la enfermedad renal asociada a disfunción renal puede afectar la eliminación de sustancias cuya acumulación provoca toxicidad a nivel de diferentes parénquimas.

En el primer caso las manifestaciones de daño renal se pueden manifestar por alteraciones del equilibrio ácido-base y electrolitos, proteinuria, piuria, hematuria, y disminución de la filtración glomerular. En este caso, los estudios funcionales y la biopsia contribuyen a definir el tipo de enfermedad renal provocada por las sustancias o fármacos. Los fármacos que más frecuentemente provocan daño renal son:

1. **Antibióticos:** aminoglicósidos, penicilinas y cefalosporinas;
2. Medios de contraste.
3. Anti inflamatorios no esteroideos convencionales e inhibidores de ciclooxigenasa (COX-2).
4. Antifúngicos, amfotericina B y caspofungina.
5. Inmunosupresores: anticalcineúricos (ACN): ciclosporina y tacrolimus, y antagonistas de mTOR.
6. Inhibidores de enzima convertidora (ECA).
7. Antivirales: ganciclovir, aciclovir, antiretrovirales.

Estos medicamentos pueden provocar toxicidad tubular directa, como lo hacen los aminoglicósidos; pueden afectar la hemodinamia renal como ocurre con los AINES y los inhibidores ECA; pueden obstruir los túbulos renales como el indinavir (para el tratamiento del VIH) y las sulfonamidas; pueden provocar nefritis intersticial alérgica como las penicilinas y cefalosporinas; pueden originar edema angioneurótico y deprimir la filtración glomerular como es lo observado en los inhibidores ECA; pueden provocar alteraciones tubulares e intersticiales como es el caso de los ACN, o desarrollar inclusiones fosfolipídicas en el glomérulo como ocurre excepcionalmente con la amiodarona.

El segundo caso de interacción riñón y fármacos se produce cuando la filtración glomerular y la secreción tubular están alteradas lo que lleva a la acumulación de algunas drogas que se eliminan principalmente por el riñón por lo que finalmente se afectan otros parénquimas conduciendo en ocasiones a lesiones graves y mortales. En estos casos, el conocer la filtración glomerular real del paciente al que se le prescribe una droga, demuestra ser crítico para prevenir los efectos tóxicos de aquella. Un estudio reciente mostró que el 16% de los ingresados a hospitales comunitarios pequeños en E.E.U.U. tenía algún grado de insuficiencia renal y presentó riesgo de activar Eventos Adversos Asociados a Drogas (EAAD) de los cuales 91% fueron catalogados como prevenibles, 51% fueron serios y 4,5% ocasionaron riesgo vital. Estos EAAD podrían haberse evitado si la dosis de fármacos se hubiera planificado después de calcular la filtración glomerular (1).

La lista de medicamentos que se acumulan en la Insuficiencia Renal (IR) y provocan EAAD es larga; los de uso corriente que podemos mencionar ahora, son:

1. **Antibióticos:** ampicilina, ampicilina-sulbactam, cefaclor, cefazolina, cefotaxime, ceftazidima, cefuroxime, ciprofloxacino, eritromicina, gentamicina, imipenem, levofloxacino, metronidazol, penicilina G, piperacilina, vancomicina, tazobactam, amphotericina.
2. **Analgésicos:** acetaminofeno, acetoaminofeno+codeína, hidrocodone,

ketorolaco, meperidina, sulfato de morfina, oxicodeone+acetaminofeno, propoxifeno, ácido acetil salicílico, anti-inflamatorios no esteroideos.

3. **Cardiovascular:** atenolol, bumetanida, captopril, digoxina, enalapril, hidralacina, hidroclorotiacida, lisinopril, sotalol, espironolactona, quinapril, amiodarona (2).
4. **Hipoglicemiantes orales:** glipizide, glyburide, metformina.
5. **Antifúngicos:** fluconazol.
6. **Neurotrópicos:** litio, midazolam.
7. **Varios:** alopurinol, colchicina, famotidina, sucralfato (1).

AMINOGLICÓSIDOS (AG)

El único modo de eliminación de los AG es la vía renal dado que los AG son libremente filtrados en el glomérulo y excretados sin experimentar modificaciones. Sin embargo alguna fracción de los AG se acumula en el segmento apical de las células tubulares proximales alcanzando concentraciones mayores que en el plasma y en pequeña proporción son reabsorbidos en este sitio. Es esta acumulación la que provoca al túbulo toxicidad, esta se acrecienta con sustancias como la Vancomicina que aumenta la adherencia de los AG a la pared tubular. Los AG se unen a fosfolípidos ácidos de la membrana tubular situación que es favorecida por el receptor megalina (lipoproteína de baja densidad que participa en la reabsorción tubular de varias proteínas), gp330, sustancia crítica en la reabsorción por endocitosis de los AG. El maleato antagoniza a la megalina y previene la nefrotoxicidad por AG. La administración de AG cada 24 horas contribuye a no saturar el transporte del AG disminuyendo la posibilidad de toxicidad, pero los AG pueden ser tóxicos incluso adheridos a prótesis implantadas (3).

La nefrotoxicidad por AG se expresa clínicamente por disfunción renal generalmente sin oliguria. Los factores de riesgo más conocidos son: disfunción renal previa, terapias con AG prolongadas, asociación de fármacos tóxicos, edad avanzada, sexo femenino, hipoalbuminemia, enfermedad hepática, hipovolemia, hipotensión, shock.

Sujetos con función renal normal sometidos a Gentamicina o Amikacina pueden desarrollar nefrotoxicidad revelada por un aumento de la creatinina de $\geq 0,5$ mg/dl; la incidencia de disfunción es de 36% para la GM y de 16% para la AMK, siendo más frecuente con dosis múltiple sólo en el caso de la GM (4). La toxicidad renal puede ser reversible en cambio la ototoxicidad puede dejar secuelas permanentes. El compromiso auditivo se observa en pacientes en diálisis que acumulan el AG, activando un efecto de stress oxidativo en el oído interno que es el que provoca el daño acústico, el cual puede ser neutralizado con la administración simultánea de N-acetilcisteína (NAC) (5).

ANTICALCINEURÍNICOS (ACN)

La toxicidad renal y extrarenal de los ACN ha sido confirmada no sólo

en el contexto del trasplante de órganos sino también en sujetos con otras patologías como la uveítis que han sido tratados con ACN (6). En estos pacientes con función renal normal previa al tratamiento se ha visto un descenso de la filtración glomerular (FG) incluso con dosis y concentraciones bajas de Ciclosporina (CsA) y con un prolijo seguimiento de laboratorio. Esta disminución de la FG se debe a una vasoconstricción de la arteriola aferente glomerular con moderada compensación de la arteriola eferente, proceso que puede ser agudo y reversible, o crónico e irreversible en sus consecuencias. Aunque hay un acuerdo en que los parámetros farmacocinéticos no son suficientes para la conducción de una terapia libre de nefrotoxicidad (o sea la determinación de niveles sanguíneos del fármaco en la concentración en las horas 0,2,4,6 o con el AUC (área bajo la curva) ha sido difícil encontrar elementos en el monitoreo farmacodinámico (por ejemplo medición de la actividad de genes que son regulados por NFAT como IL-2, IFN γ , TNF α) que sean mejores indicadores de la tolerancia individual a los ACN (7). Otros métodos empleados para reconocer el efecto de ACN han sido: determinación de la actividad fosfatasa de la calcineurina en sangre total o células mononucleares de sangre periférica, producción de citoquinas por células T activadas (ELISA/ citometría de flujo), expresión de citoquinas por RT-PCR. Una alta variabilidad inter individual no permite todavía sacar conclusiones definidas en relación con la nefrotoxicidad. Una tercera línea de estudio es analizar los cambios en la proteómica de células tubulares (8): se han identificado proteínas relacionadas con el metabolismo celular, con la respuesta al daño, con la organización celular y del citoesqueleto que se modifican en las células tubulares de sujetos y ratones tratados con CsA, lo que abre posibilidades de diagnóstico precoz en el futuro. Dada la frecuente presentación de la nefrotoxicidad por ACN en el trasplante renal se preconiza en la actualidad el seguimiento de los trasplantados renales con biopsia de protocolo que permiten anticiparse al daño irreversible por ACN. Cabe agregar que la nefrotoxicidad de CsA y Tacrolimus son muy similares en su incidencia, daño tisular, pronóstico a largo plazo.

Los factores que pueden predisponer a la nefrotoxicidad por ACN en el contexto de un trasplante renal o extra-renal son: niveles sanguíneos elevados del ACN, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemias, riñón trasplantado con poca masa renal (dosis de nefronas), coexistencia de otros nefrotóxicos, no uso de antagonistas del calcio, rechazo crónico (9).

La presentación clínica y patológica de la toxicidad renal por ACN se caracteriza por: tendencia a la retención de sodio y agua y formación de edema, hiperkalemia, hipomagnesemia, acidosis metabólica, hiperuricemia, hipertensión arterial, proteinuria discreta (raramente nefrótica), disfunción renal progresiva, microangiopatía trombótica, vacuolización isométrica tubular, arteriopatía hialina, fibrosis intersticial en banda, glomérulo esclerosis segmentaria focal y luego difusa, nefropatía crónica terminal. Estas complicaciones se han atribuido a alteraciones de la L-arginina, óxido nítrico y producción endotelial de

la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) inducidas por CsA y Tacrolimus. Otros factores involucrados son el aumento en la producción de TGF β , aumento de endotelina 1, aumento en la síntesis de matriz mesangial, aumento en la actividad simpática intrarenal. En asociación con inhibidores de mTOR se ha establecido que CsA es más nefrotóxica que Tacrolimus.

NEFROTOXICIDAD POR AGENTES DE RADIOCONTRASTE (NRC)

La nefropatía originada en el uso de medios de contraste es frecuente en la población de pacientes hospitalizados. Ello ocurre por la amplia difusión de las angiografías, la coronariografía asociada a intervención coronaria y el uso de la tomografía computarizada (10). Se define por el aumento de la creatinina sérica en un 25% o > 0,5 mg/dl respecto al nivel basal, todo ello con pico de elevación a las 72-96 horas post procedimiento. Implica un aumento en la mortalidad intrahospitalaria y también a los 6 meses y 1 y 5 años (10). Factores predisponentes a desarrollar NRC son: deterioro funcional previo, diabetes mellitus, mieloma múltiple, edad avanzada, repetición en la exposición a radiofármacos en cortos periodos, deshidratación, la asociación de otros nefrotóxicos o depletors de volumen (aminoglicósidos, diuréticos, AINEs). Los atributos de los medios de contraste que los hacen tóxicos son: activan stress oxidativo, provocan vasoconstricción renal, hiperosmolaridad que afecta la célula tubular renal. En consecuencia las medidas sugeridas para proteger al riñón de los efectos deletéreos de los medios de contraste son: utilización de las menores dosis dentro de lo posible, usar sustancias con bajo peso molecular, hidratar al paciente antes y después del examen (soluciones salinas isotónicas, o bicarbonato de sodio), utilizar un agente captador de los radicales superóxidos como la N-acetilcisteína (11).

El gadolinium es el agente utilizado para la resonancia nuclear magnética (RNM). Se considera que no es nefrotóxico en la población saludable, pero se ha descrito mayor riesgo en pacientes adultos mayores, sujetos con baja filtración glomerular, portadores de nefropatía diabética (30%), bajos niveles de hemoglobina y albúmina (12), insuficiencia cardíaca congestiva, depleción de volumen, uso de contraste en altas dosis. Una dosis de Gadolinium de 0.2 mmol/kg agrava la insuficiencia renal en el 12% de pacientes con estadios 3 y 4 de insuficiencia renal.

Fibrosis sistémica nefrogénica asociada a Gadolinio. Es un cuadro descrito en pacientes con insuficiencia renal que han sido sometidos a RNM con gadolinio. El cuadro se caracteriza por una dermatopatía inflamatoria fibrosante de curso progresivo severo. Se ha descrito asociación con la administración de fierro endovenoso y eritropoyetina y se ha propuesto la realización de tratamientos con diálisis para remover el gadolinium (13). Se enfatiza la necesidad de conocer la filtración glomerular previo a la ejecución de la RNM en todo enfermo con el objetivo de hacer prevención de esta toxicidad.

TOXICIDAD POR VANCOMICINA (VCM)

La VCM se elimina por el riñón (filtración glomerular 80%) y en presencia de insuficiencia renal sus niveles suben marcadamente. Con función renal normal la vida media en el plasma es de 4 a 6 horas y esto sube a 7,5 días en pacientes anéfricos. No está claro si es tóxica per se, o sólo cuando se asocia a otras condiciones de toxicidad renal (14). El rango terapéutico establecido va de 10 a 15 mg/l y los efectos tóxicos ocurren con niveles >39 mg/l.

Se ha reportado nefrotoxicidad por VCM entre el 7 a 16% de los pacientes en tratamiento, la que puede subir a 35% si hay asociación con otros nefrotóxicos (aminoglicósidos, amfotericina, ACN) o sepsis o deshidratación y cuando la concentración es > 40ug/ml. En estos casos los requerimientos de diálisis son altos (37%) y la mortalidad del orden del 50% (15).

AMFOTERICINA (AMF) Y CASPOFUNGINA (CAS)

La AMF induce alteraciones de la membrana celular de las células tubulares que llevan a la formación de poros transmembrana (16). La célula tubular así dañada genera pérdida de electrolitos y posteriormente necrosis celular. La AMF tiene un alto porcentaje de unión a proteínas, y en consecuencia una vida media larga, más de 48 horas. Alcanza altas concentraciones tisulares específicamente en las células tubulares que inciden en el daño tisular, lo que se refleja en un aumento de la LDH (16).

La CAS cuando es usada en forma experimental en animales, en concentraciones terapéuticas, muestra moderado efecto citotóxicos en túbulo proximal y distal que son dependientes de la concentración sérica. Las aplicaciones repetidas de CAS se traducen en acumulación tóxica en los tejidos; por ejemplo el riñón alcanza concentraciones tisulares 7 veces las del plasma (17).

NEFROTOXICIDAD POR LITIO

La exposición a Litio por un largo periodo de tiempo (más de 15 años) aumenta la incidencia de disfunción renal cuando se le compara con población normal, especialmente en sujetos de sexo masculino y de edad mayor (18). Esta disfunción es debida a daño tubular y fibrosis intersticial y escaso compromiso glomerular circunstancia reconocida en los años 70. En reciente estudio efectuado en Suecia se encontró una prevalencia de 2 a 7% de enfermedad renal terminal ocasionada por nefropatía por Litio (19). La enfermedad renal progresa aún después de la suspensión del medicamento. El ajuste de niveles de Litio a cifras alrededor de los 0,60 mmol/l ha disminuido la incidencia de esta enfermedad.

Tratamientos antivirales en VIH y nefrotoxicidad

En la enfermedad por VIH los éxitos terapéuticos se han logrado con la cuádruple terapia (HAART) que combina lamivudine (inhibidor proteasa), abacavir (NNRTI), inhibidores transcriptasa reversa no nucleósidos), efavirenz (NNRTI) y lopinavir/ritonavir (NNRTI).

Los inhibidores de proteasa, al igual que los ACN y los inhibidores de mTOR (Rapamicina y Everolimus) son sustratos e inhibidores del citocromo P450 y en consecuencia compiten por la enzima generando aumentos en la concentración de las drogas que se administren concomitantemente. Por el contrario los NNRTI producen disminución de los niveles de CYP3A4 y pueden disminuir los niveles de ACN (20) o no modificarlos en absoluto como ocurre con el abacavir que no inhibe el citocromo P450 en sus isoformas 2C9, 2D6 y 3A4. La determinación periódica y frecuente de los niveles sanguíneos de drogas inmunosupresoras es fundamental para el adecuado manejo de pacientes con VIH y trasplante para evitar los efectos tóxicos de la inmunosupresión.

CISPLATINO

El cis-Diaminodicloroplatino (Cisplatino) es un efectivo agente quimioterápico utilizado en el tratamiento de tumores sólidos (testicular, ovario, cabeza y cuello, carcinomas cérvico uterinos). Su limitación principal es la nefrotoxicidad que ocurre en el 25 a 35% de los pacientes incluso detectable después de la primera dosis. Esta toxicidad es directa sobre los túbulos renales (vacuolización, dilatación tubular, picnosis), provocando además una reacción inflamatoria mediada por NF- κ B y activación de stress oxidativo por la liberación de radicales libres, aniones superóxido, peróxido de hidrógeno, y radicales hidroxilos (21). Suele producirse hipocalcemia, hipokalemia e hipomagnesemia que deben ser tratados con aporte parenteral de electrolitos. Se ha descrito un proceso de autofagia en las células tubulares renales y tejidos adyacentes por la acción del cisplatino (22). Los factores predisponentes y agravantes mencionados para otros nefrotóxicos se pueden considerar de igual modo en el caso del uso de Cisplatino y las profilaxis son parecidas. Se recomienda preparar al paciente con hidratación parenteral, evitar infusiones con concentración del fármaco > 1.0 mg/kg/h, mantener la hidratación post dosis. En algunas situaciones se utiliza el carboplatino con menores efectos secundarios (mielotoxicidad, ototoxicidad, toxicidad intestinal).

GANCICLOVIR Y ACICLOVIR

Los antivirales Ganciclovir y aciclovir, (formas endovenosas) o sus formulaciones orales (Valganciclovir y Valaciclovir), son utilizados para tratar diferentes formas de infecciones virales principalmente virus Herpes Zóster, CMV, Epstein Barr virus. En pacientes inmunosuprimidos se han utilizado sea en forma profiláctica o curativa con diferentes proporciones de éxito o fracaso dependiendo del virus y de las condiciones del huésped. Ganciclovir y aciclovir se excretan en forma importante por vía renal de tal forma que deben ajustarse las dosis según el clearance de creatinina medido o calculado según las fórmulas actualmente más aceptadas; Cockcroft Gault y MDRD. No hacerlo implica severos daños tóxicos de los cuales los más frecuentes e importantes se observan a nivel medular: leucopenia, plaquetopenia. Las dosis de Ganciclovir para pacientes con infección/enfermedad por CMV con función renal > 60 ml/min es de 5 mg/kg cada 12 horas por un periodo de 5 días,

seguido de Valganciclovir en dosis de 900 mg dos veces al día 16 días. La erradicación de la carga viral ocurre en el 67% de los pacientes (23). En casos de enfermedad severa lo recomendado es continuar la terapia por un periodo aproximado a los 50 días (24), siempre ajustando la dosis de acuerdo al nivel de función renal.

Con el uso de Aciclovir endovenoso se han descrito encefalopatías severas en pacientes en hemodiálisis en los que no se ha ajustado la dosis a la condición de ausencia de función renal de acuerdo a algoritmos difundidos ampliamente (25) lo que se observado también en pacientes obesos cuando se han efectuado prescripciones no ajustadas a la función renal (26). La insuficiencia renal asociada a la administración de Aciclovir se debe al depósito de cristales en el riñón. Las complicaciones neurológicas y renales suelen ser controladas con la suspensión del medicamento (27).

ANTI INFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINES)

Actúan bloqueando la síntesis de prostaglandinas vía inhibición de la ciclooxigenasa, que convierte el ácido araquidónico en endoperoxidos cíclicos, precursores de las prostaglandinas. También inhiben lipooxigenasa o fosfolipasa C y pueden modular la función de células T. Los AINES se clasifican de acuerdo a su estructura química en 5 grupos:

1. Derivados del ácido propiónico: Ibuprofeno, Naproxeno, Fenoprofeno, Ketoprofeno, Flurbiprofeno, Oxaprozin.
2. Derivados de ácido acético: Indometacina, Sulindaco, Etodolaco, Diclofenaco.
3. Derivados del ácido enólico: Piroxicam, Meloxicam.
4. Derivados del ácido fenámico: Acido mefenámico, Acido meclofenámico
5. Inhibidores selectivos de COX-2: Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Parecoxib, Lumiracoxib, Etoricoxib

Los AINES producen alteraciones renales significativas conocidas desde hace tiempo: insuficiencia renal aguda secundaria a inhibición de prostaglandina E2 en el tejido renal, nefritis intersticial aguda alérgica, síndrome nefrótico por una nefropatía membranosa (28). Estas complicaciones se observan también con los inhibidores selectivos de COX-2 y se presentan con elevada frecuencia dada la amplia distribución, auto

prescripción y consumo de estos medicamentos en la población general (29). Los efectos adversos pueden producirse con la primera dosis o bien observarse después de años de consumo. En ocasiones la aplicación local de un AINEs eleva los niveles sistémicos de la droga y activa una alergia (30). La insuficiencia renal aguda en un riñón previamente sano provoca diferentes grados de retención hidrosalina e hipertensión que se recuperan *ad integrum* luego de suspender el AINEs.

La exposición crónica a AINEs produce una lesión renal severa y de mal pronóstico caracterizada por infiltración intersticial, formación de granulomas, atrofia tubular, fibrosis intersticial. En el periodo agudo de la enfermedad el uso de corticoides puede neutralizar y hacer remitir la progresión de la enfermedad. Siempre hay que suspender perentoriamente el consumo del AINEs y de cualquier otro medicamento nefrotóxico.

CONCLUSIONES

Un número importante de drogas pueden ser nefrotóxicas, o al ser administradas a pacientes con insuficiencia renal, pueden producir toxicidades en otros órganos o tejidos. En la prevención de estos eventos deben considerarse los siguientes recomendaciones:

1. Establecer la función renal anticipadamente calculando el clearance de creatinina con fórmulas establecidas.
2. Conocer los algoritmos de cada droga en relación con la función renal.
3. Considerar la concomitancia de otras drogas nefrotóxicas.
4. Hidratar al paciente por vía endovenosa en aquellos casos de tóxicos que se potencian con la deshidratación: utilizar solución salina fisiológica o bicarbonato de sodio antes y después de la administración del fármaco.
5. En algunos casos administrar N-acetilcisteína, antes y después del procedimiento o tratamiento.
6. Vigilar la función renal hasta 72 horas post administración del medicamento de riesgo.
7. Evaluar otros sistemas que se afectan junto con la función renal: nervioso central, hígado, tubo digestivo, pulmón.
8. En los pacientes de riesgo usar las dosis mínimas recomendadas para cada droga neurotóxica, en especial en los casos de medio de contraste.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. B. L. Hug, D. J. Witkowski, C. M. Sox. Occurrence of adverse, often preventable, events in community hospitals involving nephrotoxic drugs or those excreted by the kidney. *Kidney Int* 2009; 76:1192-1198.
2. P. Pintavorn, W. J. Cook. Progressive renal insufficiency associated with amiodarone-induced phospholipidosis. *Kidney International* 2008; 74: 1354-1357.
3. I.M. Wu, E.O. Marin, M- Kashgarian, U.C. Brewster. A case of an acute kidney injury secondary to an implanted aminoglycoside. *Kidney Int* 2009; 75: 1109-1112.
4. W.M. Sweileh. A prospective comparative study of gentamicin- and amikacin-induced nephrotoxicity in patients with normal baseline renal function. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009; 23(4):515-20.

5. L.Feldman, S. Efrati, E. Eviatar et al. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int* 2007; 72:359-363.
6. SB Ahmed, SS Waikar, HG Renne, and AK Singh. Cardiac transplantation and cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 2007; 72: 1029-1033.
7. I. Tostivint, S. Tezenas du Montcel, M. C. Jaudon, A. Mallet, P. et al. Renal outcome after ciclosporin-induced nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 880-885.
8. C. Sommerer, T. Giese, S. Meuer, M. Zeier. Pharmacodynamic monitoring of calcineurin inhibitor therapy: Is there a clinical benefit? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 21-27.
9. M. Puigmul , J. Lopez-Hellin, G. Sune, O. Tornavaca, et al. Differential proteomic analysis of cyclosporine A-induced toxicity in renal proximal tubule cells. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2672-2686.
10. W.F. Finn. The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2-10.
11. R. C. Harmon, S. P. Duffy, M. V. Terneus, J. G. Ball, M. A. Valentovic. Characterization of a novel model for investigation of radioccontrast Nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 763-768.
12. I. Ergun, K. Keven, I. Uruc, Y. Ekmekc, et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 697-700.
13. Silberzweig JI, Chung M. J Magn Reson Imaging. 2009;30(6):1347-9.
14. V. S. Colares, R. B. Oliveira, R. C. R. M. Abdulkader. Nephrotoxicity of vancomycin in patients with normal serum creatinine *Nephrol Dial Transplant* 2006;21: 3608.
15. K. Barraclough, M. Harris, V. Montessori, A. Levin. An unusual case of acute kidney injury due to vancomycin-lessons learnt from reliance on estimated GFR. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2391-2394.
16. T.H. Gouge , V.T. Andriole. An experimental model of amphotericin B nephrotoxicity with renal tubular acidosis. *J Lab Clin Med* 1971; 78: 713-724.
17. B. Wegner, P. Baer, S. Gauer, G. Oremek, et al. Caspofungin is less nephrotoxic than amphotericin B in vitro and predominantly damages distal renal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2071-2079.
18. N. Bassilios, P. Martel, V. Godard, M. Froissart, et al. on behalf of the Reseau Nephropar. Monitoring of glomerular filtration rate in lithium-treated outpatients-an ambulatory laboratory database surveillance. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 562-565.
19. H. Bendz , S. Schoumn, P. O. Attman, M. Aurell. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Kidney Int* 2010; 77: 219-224.
20. R.V. Dinavahi, A. Mehrotra, B. T. Murphy, S. Huprikar. Human immunodeficiency virus and renal. Transplantation. *Kidney International* advance online publication, 2009: 1-4.
21. M. J. Sung, D. H. Kim, Y. J. Jung. Genistein protects the kidney from cisplatin-induced Injury. *Kidney International* 2008; 74:1538-1547.
22. S. Periyasamy-Thandavan, M. Jiang, Q. Wei, R. Smith, et al. Autophagy is cytoprotective during cisplatin injury of renal proximal tubular cells. *Kidney Int* 2008; 74; 631-640.
23. A. Caldés, S. Gil-Vernet, Y. Armendariz, H. Colom, et al. Sequential treatment of cytomegalovirus infection or disease with a short course of intravenous ganciclovir followed by oral valganciclovir: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Transpl Infect Dis*. 2009, Dic.
24. A. J. Eid, S.K. Arthurs, P.J. Deziel, M. P. Wilhelm R. R. Razonable. Clinical Predictors of Relapse after Treatment of Primary Gastrointestinal Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transpl* 2009; 10:157-161
25. M.A. Onuigbo, Nye D, P.C. Iloanya. Drug-induced encephalopathy secondary to non renal dosing of common medications in Two dialysis patients. *Adv Perit Dial*. 2009;25:89-91.
26. J.O. Hernandez, J. Norstrom, G. Wysock. Acyclovir-induced renal failure in an obese patient. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(14) :1288-91.
27. A. Delluc, Y. Mocquard, P. Latour, J.Y. Goas . Encephalopathy and acute renal failure during acyclovir treatment. *Rev Neurol (Paris)*. 2004;160(6-7):704-6.
28. M.G. Radford, K.E. Holley, J.P. Grande, T.S. Larson et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA* 1996; 276(6):466-9.
29. Demke D, Zhao S, Arellano FM. Interstitial nephritis associated with celecoxib. *Lancet* 2001; 358: 1726-1727.
30. Andrews PA, Sampson SA. Topical non-steroidal drugs are systemically absorbed and may cause renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:187-189.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

URINARY TRACT INFECTIONS

DR. ANDRÉS WURGAFT K. (1)

1. UNIDAD DE NEFROLOGÍA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA. CLÍNICA LAS CONDES.
awurgaft@clc.cl

RESUMEN

La infección del tracto urinario (ITU), con sus múltiples presentaciones clínicas, está entre las enfermedades infecciosas más frecuentes, tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados. El uso del examen de orina completa y de urocultivo debe ser racional. La bacteriuria asintomática no debe ser buscada ni tratada, en parte porque esto favorece el desarrollo de bacterias resistentes a antibióticos. Distintos cuadros clínicos requieren de distintas duraciones de terapia antibiótica, y tanto el exceso de días de tratamiento como su falta deben evitarse. Se requiere investigación en la búsqueda de estrategias más efectivas para prevenir las ITU recurrentes y en el desarrollo de nuevos antibióticos orales para las ITU resistentes.

Palabras clave: Infección bacteriana/orina, cistitis/terapia/pielonefritis/terapia, embarazo, recurrencia/prevenición y control de riesgos, infecciones del tracto urinario/etiología.

SUMMARY

Urinary tract infection, with its multiple clinical presentations, is one of the most common infectious diseases in both ambulatory and hospitalized patients. The urinalysis and urine culture should be used when appropriate. Asymptomatic

bacteriuria should not be screened or treated, in part because of a concern for the selection of antibiotic resistant bacteria. The appropriate duration of treatment of urinary tract infection should be completed. Research is needed in new strategies for prevention of recurrent urinary tract infections and development of new oral antibiotics for drug resistant bacteria.

Key words: Bacterial infections/urine, Cystitis/drug therapy, Humans, Pyelonephritis/drug therapy, Pregnancy, Recurrence/prevention & control, Risk factors, Urinary Tract Infections/etiology.

INTRODUCCIÓN

El tracto urinario es normalmente estéril, con excepción del segmento más distal de la uretra. ITU es un nombre genérico que incluye múltiples cuadros clínicos, según la localización de la infección y del tipo de paciente afectado. Cada uno de los cuadros clínicos, listados en la Tabla 1, requiere un estudio y tratamiento propio, descritos más adelante en este artículo.

EPIDEMIOLOGÍA

La ITU es una de las infecciones más frecuentes. La incidencia anual en mujeres adultas es de hasta un 15% y la mitad de las mujeres ha tenido

TABLA 1. CUADROS CLÍNICOS DE ITU (1)

Cistitis en mujeres jóvenes
ITU recurrente
Pielonefritis aguda
ITU complicada
ITU en hombres
ITU en el adulto mayor
ITU asociado a sonda vesical
Bacteriuria asintomática
ITU en la embarazada

por lo menos un episodio antes de los 32 años (2). Las recurrencias son frecuentes, y en un período de 6 meses después del primer episodio, 27% de las mujeres presentan al menos una recurrencia (3). En hombres la ITU es mucho menos frecuente, pero aumenta con la edad.

PATOGENIA

El mecanismo de invasión del sistema urinario es el ascenso de microorganismos uropatógenos por la uretra. Los uropatógenos, típicamente *Escherichia coli*, provienen de la flora rectal, pero pueden colonizar el periné y el introito. Favorecen esta colonización factores de virulencia de la bacteria, incluyendo la presencia de fimbrias, que se adhieren a las mucosas (4). Esta adhesión se favorece también por determinantes genéticos expresados en los epitelios de la mujer. La deficiencia de estrógeno altera el trofismo genital, altera su flora y también favorece la colonización por bacterias uropatógenas. Los siguientes factores podrían explicar la mayor incidencia de ITU en la mujer en relación al hombre: Menor longitud de la uretra, menor distancia entre el ano y el meato urinario, el ambiente periuretral más seco en el hombre y la actividad antibacteriana del fluido prostático. En la mujer, el masaje uretral que se produce durante la cópula favorece el ingreso de bacterias.

Un sistema urinario sano es un mecanismo de defensa contra la infección. La orina tiene propiedades antibacterianas, y el flujo de orina diluye y elimina bacterias que hayan ingresado. Alteraciones en la función o estructura del sistema urinario, incluyendo obstrucción, presencia de cálculos o cuerpos extraños, así como reflujo vesicoureteral favorecen la infección.

ETIOLOGÍA

La *Escherichia coli* es la bacteria que más frecuentemente produce ITU. En algunos países, pero no en el nuestro, se describe una alta incidencia de ITU por *Staphylococcus saprophyticus* en mujeres jóvenes sexualmente activas (5). En infecciones recurrentes, nosocomiales o complicadas, aumenta la frecuencia relativa de *Proteus*, *Pseudomona*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *enterococo*. En estos casos aparecen también *E. coli* resistentes a antibióticos, infecciones por más de un organismo e ITU por *Candida*.

bacter y enterococo. En estos casos aparecen también *E. coli* resistentes a antibióticos, infecciones por más de un organismo e ITU por *Candida*.

DIAGNÓSTICO

Frente a un cuadro clínico compatible, el diagnóstico se realiza con un examen de orina y un urocultivo. Piuria es la presencia de más de 5 leucocitos por campo en el sedimento o más de 10 leucocitos por mm³ de orina. El examen con la cinta reactiva (dipstick) positivo para la presencia de esterasa leucocitaria o de nitritos es consistente con ITU. Sin embargo, el análisis de orina es sólo presuntivo de ITU. La llamada piuria estéril, o piuria con urocultivo negativo, puede deberse a inflamación no infecciosa (nefritis intersticial aguda), a uretritis aguda por enfermedades de transmisión sexual, o a tuberculosis del sistema urinario.

Se realiza un urocultivo cuantitativo para diferenciar estadísticamente una ITU de la contaminación que se puede producir por bacterias de la uretra. En la ITU hay habitualmente más de 10⁵ bacterias por mL de orina (6). Existen casos en que esta concentración es menor, y también se considera un urocultivo positivo con más de 10³ bacterias uropatógenas por mL, en presencia de síntomas de ITU. La muestra de orina debe ser de "segundo chorro", sondeo o punción suprapúbica. Todas estas técnicas minimizan la contaminación de la muestra.

El urocultivo no está indicado en todas las presentaciones clínicas de ITU. En la cistitis en mujeres jóvenes el tratamiento antibiótico se inicia sin necesidad de cultivo.

CUADROS CLÍNICOS

Cistitis aguda no complicada en mujeres jóvenes

Los síntomas de una cistitis o ITU baja son consecuencia de la inflamación de la mucosa vesical y uretral: Disuria, polaquiuria, pujo y tenesmo vesical, orinas turbias y de mal olor. Puede haber también dolor suprapúbico y hematuria. Puede haber una relación temporal con actividad sexual, incluyendo el inicio de ésta ("cistitis de la luna de miel"). En una mujer sexualmente activa, la disuria puede ser causada por uretritis por *Neisseria gonorrhoeae* o por *Chlamydia trachomatis*. El herpes genital y la vaginitis por *Candida* o *Trichomonas* pueden causar una disuria que se describe como "externa" (7).

Frente a un cuadro clínico típico de cistitis aguda no complicada en una mujer, el urocultivo no es necesario porque los organismos causantes y sus sensibilidades a antibióticos son predecibles (8). El tratamiento consiste en 3 días de cotrimoxazol o de una fluoroquinolona, típicamente ciprofloxacino (9). Cefalosporinas son menos usadas porque han sido menos estudiadas y nitrofurantoína requiere hasta una semana de terapia (10).

El urocultivo se realiza sólo si no ha habido respuesta clínica o los síntomas recurren después de terminada la terapia. En estos casos, se realiza una terapia más prolongada, asumiendo una infección urinaria alta clínicamente silenciosa, pero que requiere de más días de antibiótico para erradicar la bacteria.

Cistitis aguda recurrente en la mujer

En la ITU recurrente se distinguen los siguientes términos:

- 1) Reinfeción es la recurrencia después de la erradicación de la bacteria causante de la primera infección.
- 2) Recaída es la recurrencia cuando la bacteria causante de la primera infección persistió en el tracto urinario pese al tratamiento.

La gran mayoría de los casos de recurrencia en mujeres sanas se debe a reinfecciones, a veces por el mismo organismo que persiste en la flora rectal o perineal. Se recomiendan habitualmente medidas conductuales de prevención, como el aseo perineal "de adelante hacia atrás", la ingesta abundante de agua, o la micción después del coito (11). Sin embargo, la utilidad de estas medidas tiene poco sustento en estudios.

La profilaxis antibiótica es efectiva. Está indicada en mujeres con al menos 3 ITU en un período de 1 año. Las alternativas son el uso diario o postcoital de antibióticos. Este último cuando la paciente nota una relación temporal con la actividad sexual. En algunos casos se instruye a la paciente para iniciar un curso de 3 días de antibiótico apenas se inician los síntomas (12).

En mujeres postmenopáusicas se ha usado estrógeno tópico intravaginal para favorecer el trofismo tisular y la normalización de la flora vaginal. El desarrollo del lactobacilo antagoniza la colonización perineal por uropatógenos.

Pielonefritis aguda en la mujer

En la pielonefritis aguda, el típico cuadro clínico incluye fiebre y dolor lumbar. Los síntomas de infección baja pueden o no estar presentes, y estos pueden anteceder a la fiebre. Puede haber náusea y vómitos. En el examen físico hay dolor a la palpación o a la puño-percusión lumbar. En el laboratorio, aparte de las alteraciones de la orina, hay leucocitosis y elevación de la proteína C reactiva. Algunas veces el dolor es abdominal (no lumbar) y el cuadro puede simular otros cuadros sépticos abdominales.

El urocultivo debe realizarse siempre en estos casos. El tratamiento puede hacerse ambulatorio, típicamente con ciprofloxacino oral, analgesia e hidratación oral, a menos que exista una de las indicaciones para hospitalización (Tabla 2).

TABLA 2. INDICACIONES DE HOSPITALIZACIÓN EN PIELONEFRITIS AGUDA

1	Imposibilidad de asegurar ingesta oral, de agua y medicamentos (náusea y vómitos).
2	Condiciones psicosociales que dificulten adherencia al tratamiento.
3	Enfermedad grave con fiebre muy alta, dolor intenso o postración.
4	Diagnóstico dudoso.
5	Sospecha de pielonefritis complicada.

La ceftriaxona es un tratamiento con el espectro de actividad antimicrobiana adecuado para pacientes con indicación de hospitalización. La pielonefritis por enterococo requiere de ampicilina. Los aminoglicósidos se utilizan menos por su potencial toxicidad. Generalmente las pacientes pueden pasarse a terapia oral después de uno o dos días y terminar el tratamiento en forma ambulatoria. La duración total del antibiótico es de 10 a 14 días. Pacientes tratados con ciprofloxacino y cuyos síntomas cedieron luego, se tratan por 10 días. No es necesario tomar urocultivos post tratamiento, a menos que síntomas recurran.

En caso de recurrencia de pielonefritis, éstas deben ser manejadas en forma similar y se debe considerar la presencia de factores complicantes (ver más abajo).

Infecciones Urinarias Complicadas

ITU complicada se refiere a la existencia de una alteración anatómica, funcional o sistémica (Tabla 3) que favorece uno o más de los siguientes:

1. Aumenta el riesgo de infección o recurrencia.
2. Reduce la efectividad de los antibióticos.
3. Aumenta el riesgo de ITU por microorganismos resistentes.
4. Aumenta la morbimortalidad de la ITU.

ITU complicada requiere de urocultivo, duración más prolongada de antibióticos y consideración de antibióticos de más amplio espectro previo al resultado del cultivo (14). Algunas de estas requieren hospitalización y/o evaluación por urología u otras especialidades.

ITU en hombres

Las ITU en los hombres se hace más frecuente con la aparición de las alteraciones prostáticas. Es rara en los hombres jóvenes con sistemas urinarios normales, pero puede ocurrir. Estas cistitis "no complicadas" del hombre se asocian a sexo anal y a parejas sexuales con colonización vaginal con uropatógenos. Requieren urocultivo y pueden tratarse con 7 a 10 días de ciprofloxacino. Las ITU complicadas son típicamente asociadas

TABLA 3. ALGUNOS FACTORES QUE DEFINEN UNA ITU COMO COMPLICADA (13)

Factores Anatómicos / Funcionales	Obstrucción Urinaria
Reflujo Vesicoureteral	Hiperplasia prostática
Vejiga neurogénica	Litiasis
Instrumentación urológica	Tumores
Reconstrucción urológica	Enfermedades de base
Trasplante Renal	Diabetes Mellitus
Monorreno	Insuficiencia renal crónica
Riñones poliquisticos	Inmunodepresión

a obstrucción prostática. La próstata puede infectarse y constituirse en un reservorio para las bacterias. Esto requiere cursos prolongados de antibióticos con buena penetración en el tejido prostático (ciprofloxacino o cotrimoxazol), para la erradicación de este foco.

ITU en el adulto mayor

Las infecciones urinarias en el adulto mayor son consideradas en general como complicadas, por alteraciones prostáticas, disfunción vesical u otras. Sin embargo, muchas mujeres postmenopáusicas pueden tener ITU no complicadas (15).

ITU asociadas a sondas vesicales

Pacientes con sondas vesicales (también nefrostomías) tienen riesgo de esta ITU complicada. La permanencia prolongada de estas sondas se asocia casi normalmente a colonización por bacterias. La presencia de bacteriuria, funguria o piuria no tiene un significado clínico en pacientes asintomáticos con sonda, y por lo tanto no deben ser tratados. Manifestaciones de infección incluyen dolor suprapúbico, fiebre o leucocitosis. En pacientes con sonda y signos sistémicos de infección no puede asumirse que la causa es una ITU sólo por la presencia de bacteriuria o piuria, porque este puede ser sólo un hallazgo concomitante. El manejo de esta infección está basado principalmente en la prevención (16). Sondas vesicales deben usarse cuando estén estrictamente indicadas. Las sondas "a permanencia" deben ser reemplazadas periódicamente porque la aparición de biofilm favorece el desarrollo bacteriano.

Bacteriuria asintomática

Bacteriuria asintomática es la presencia de un urocultivo positivo en ausencia de manifestaciones clínicas de infección urinaria. La prevalencia de bacteriuria es baja en individuos sanos. Sin embargo, la prevalencia de bacteriuria es alta en algunos grupos: Mujeres ancianas (20%), ancianos institucionalizados (hasta 50%) y usuarios de sondas vesicales a permanencia (100%) (17). La bacteriuria asintomática no debe ser tratada. El tratamiento no disminuye ni la mortalidad ni la subsecuente aparición de síntomas urinarios. El tratamiento además puede ser deletéreo en cuanto

a efectos indeseados de los antibióticos y selección de bacterias resistentes. El tratamiento sí está indicado en las siguientes circunstancias (18):

1. Mujeres embarazadas.
2. Previo a procedimientos urológicos.

Todo lo anterior se aplica también a la funguria asintomática y a la bacteriuria asintomática asociada a piuria.

ITU en la embarazada

La incidencia de bacteriuria es similar en mujeres embarazadas y en mujeres de la misma edad no embarazadas (19). Sin embargo en las embarazadas el riesgo a progresión a pielonefritis aguda es mayor (20). Explican esto los cambios anatómicos y funcionales del sistema urinario durante el embarazo. La pielonefritis aguda es deletérea para el embarazo. Es por esto que se debe pesquisar la bacteriuria asintomática y tratarla prontamente. Se recomienda tomar un urocultivo a las 16 semanas de embarazo. Las penicilinas y cefalosporinas son los antibióticos más usados por ser seguros para el feto. Las quinolonas están contraindicadas.

Otras infecciones urinarias

Los abscesos renales se originan por infección ascendente pero también por diseminación hematogena. Algunos pueden perforar la cápsula originando abscesos perirrenales. Los estudios urinarios pueden ser negativos si no hay comunicación entre el absceso y las vías urinarias. El diagnóstico se hace por ecotomografía o tomografía axial computarizada. Además de antibióticos, puede requerirse drenaje o nefrectomía. La pielonefritis enfisematosa es una infección necrotizante y causada por organismos formadores de gas. La mortalidad sin cirugía es elevada.

CONCLUSIÓN

La ITU es un problema clínico frecuente. Se han presentado aspectos relevantes de la evaluación y el manejo de la ITU en sus distintas presentaciones clínicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hooton T, Urinary Tract Infections in Adults. Feehaly J, Comprehensive Clinical Nephrology, Tercera Edición, Londres, Elsevier, 2007: 695-706.
2. Foxman B : Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. Infect Dis Clin North Am 2003; 17(2): 227-41.
3. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. Am J Public Health 1990; 80: 331-3.
4. Plos K, Connell H, Jodal U, et al: Intestinal carriage of P fimbriated Escherichia coli and the susceptibility to urinary tract infection in young children. J Infect Dis 1995; 171:625-631.
5. Raz R, Colodner R, Kunin C. Who Are You-Staphylococcus saprophyticus? Clinical Infectious Diseases 2005; 40:896-8.
6. Graham JC, Galloway A. The laboratory diagnosis of urinary tract infection. J Clin Pathol 2001;54:911-919.
7. Bremnor JD, Sadovsky R. Evaluation of dysuria in adults. Am Fam Physician. 2002; 65(8):1589-96.
8. Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. Urol Clin North Am. 2008;35:1-12.
9. Katchman EA, Milo G, Paul M, Christiaens T, et al. Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2005;118(11):1196-207.
10. Kripke C. Duration of therapy for women with uncomplicated UTI. Am Fam Physician. 2005;72(11):2219.

- 11.** Beisel B, Hale W, Graves RS, Moreland J Clinical inquiries. Does postcoital voiding prevent urinary tract infections in young women?. *J Fam Pract.* 2002 Nov;51(11):977.
- 12.** Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, et al: Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med* 2001; 135:9-16.
- 13.** Drekonja DM: Urinary tract infections. *Prim Care* 2008; 35(2): 345-67.
- 14.** Durwood E. Complicated Urinary tract infections. *Urol Clin N Am* 2008;35: 13-22.
- 15.** Hu K, Boyko E, Scholes D, Normand E, et al. Risk factors for urinary tract infections in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004;164:989-993.
- 16.** Hooton TM, Bradley S, Cardenas D, Colgan R, et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of catheter –associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the Infectious Disease Society of America. *CID* 2010;50:625-663.
- 17.** Colgan R, Nicolle LE, McGlone A, Hooton TM. Asymptomatic bacteriuria in adults. *Am Fam Physician.* 2006;74(6):985-90.
- 18.** Lin K, Fajardo K. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement; U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008;149:W20-4 .
- 19.** American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecology. Guidelines for Perinatal Care. American Academy of Pediatrics. 6th ed. 2007.
- 20.** Smail F. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. Jun 2007;21(3):439-50.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS EN INFARTO RENAL AGUDO EN UNA SERIE CLÍNICA

CLINICAL FEATURES AND DIAGNOSIS IN ACUTE RENAL INFARCTION IN A CLINICAL SERIES

DR. JUAN ALBERTO FIERRO C. (1)

1. UNIDAD DE NEFROLOGÍA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA. CLÍNICA LAS CONDES.
afierro@clc.cl

RESUMEN

El infarto renal agudo constituye un diagnóstico infrecuente. Ello puede deberse a que sus síntomas son similares a los de los cálculos renales o la pielonefritis aguda. Por esa razón, el síntoma cardinal de dolor de flanco debe ser investigado en forma muy acabada. Esta serie clínica revisa seis casos de infarto renal agudo vistos en esta institución durante el año 2007.

Palabras clave: Enfermedades renales; obstrucción arteria renal / diagnóstico/ radiología.

SUMMARY

Acute renal infarction represents an uncommon diagnosis. Its symptoms may overlap with other disorders such as renal stones or pyelonephritis. Therefore a thoroughly study of the patient with flank pain is mandatory. This clinical series assess the main diagnostic and etiologic features of patients diagnosed as acute kidney infarction.

Key words: Kidney diseases; Renal Artery Obstruction/ diagnosis/radiography.

INTRODUCCIÓN

La circulación arterial del riñón nace de una arteria renal generalmente única a cada lado, de las cuales en el hilio renal se desprenden 3 ó 4 arterias segmentarias, arterias interlobares, arterias arqueadas o arciformes (arquate), interlobulares y arteriolas glomerulares aferentes y eferentes. La vasculatura renal tiene la característica de ser terminal, es decir cada arteriola irriga sectores distintos del riñón, por lo que la obstrucción completa en algún segmento del árbol arterial no puede ser reemplazada por colaterales y se traduce en isquemia de una parte del riñón y en el cuadro clínico de un infarto renal.

El infarto renal agudo constituye una entidad posiblemente subdiagnosticada, en la cual el síntoma que motiva la consulta del paciente es dolor renal. El dolor de flanco y el cólico renal son síntomas que a menudo reflejan episodios de pielonefritis aguda o litiasis de la vía urinaria. Ello es confirmado por la presencia de fiebre y leucocituria en el caso de pielonefritis aguda y por la comprobación de cálculos en ecotomografía o scanner abdominal sin contraste (pielografía TAC). Sin embargo, ocasionalmente no se observa infección ni cálculos y otros diagnósticos como el infarto renal agudo deben tomarse en consideración (1).

En esta serie clínica, se revisaron retrospectivamente las características clínicas y de laboratorio de seis pacientes en los cuales se demostró la presencia de infartos renales.

MÉTODO

Analizamos las características clínicas y de laboratorio de 6 pacientes atendidos en Clínica Las Condes el año 2007, en quienes al estudiar la etiología de un dolor abdominal se diagnosticó infarto renal en la tomografía axial computada con contraste. Todos los pacientes tuvieron estudios de ecotomografía doppler, ecocardiografía doppler, TAC con contraste, exámenes de coagulación y trombofilia, exámenes de función renal, exámenes de orina.

RESULTADOS

Las características clínicas de los pacientes se presentan en la Tabla 1. Todos los enfermos se presentaron con intenso dolor abdominal en uno de los flancos o en epigastrio. El dolor solo puede calmarse con opiáceos, es permanente y no guarda relación con posiciones o movimiento. En todos los pacientes el diagnóstico pudo establecerse con scanner contrastado. Los exámenes sin contraste como la ecotomografía y el pielografía TAC permitieron descartar otras patologías, pero no permitieron establecer el diagnóstico. El hemograma y la función renal medida por la creatinina se encontró en todos los casos en rango normal. El examen de orina fue normal en 4 casos y mostró hematuria en los pacientes 3 y 4.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS PACIENTES

Nr.	Edad y género	Presentación clínica	Laboratorio	Factores de riesgo	Hallazgos radiológicos
1	38 M	Dolor flanco izq	Estudio inmunológico y de coagulación negativo. Creatinina 1.04 mg/dl, hematuria negativo	HTA, tabaco, dislipidemia	Estenosis rama segmentaria del riñón izquierdo. Irregularidades de la pared arterial compatibles con placas de ateroma.
2	44 M	Dolor epigástrico que se inicia 5 días después de una operación de várices.	Elevación de Beta 2 glicoproteína I (valor observado 94.7 U, normal < 10 U). Mutaciones de los genes codificantes de plasminogen activator inhibitor-1 (4G/4G polymorphism) y methyl-tetra-hydro-folate-reductase. Creatinina 1.13 mg/dl, hematuria negativo.	Fumador, hipertensión arterial leve, Dislipidemia, antecedente de infarto renal izquierdo en relación a apendectomía, dos años antes del evento actual.	Infartos múltiples en ambos riñones, de aspecto fresco y antiguo, sin alteraciones de la pared arterial.
3	53 F	Una semana después de cirugía plástica inicia intenso dolor en flanco derecho y región lumbar.	Mutaciones de los genes codificantes de plasminogen activator inhibitor-1 (4G/4G polymorphism) y methyl-tetra-hydro-folate-reductase. Creatinina 0.75, hematuria positivo.	Tabaquismo, ingesta de diethylpropion (anorexígeno). Hipertensión leve en tratamiento con losartan. Un año antes había tenido un episodio similar y sus síntomas habían sido interpretados como una pielonefritis focal.	Arterias renales presentan paredes de contorno arosariado consistente con displasia fibromuscular de la media.
4	42 F	Tres días después de un accidente deportivo e ingesta de AINE Inicia dolor epigástrico que luego se extiende hacia ambos flancos.	Mutación homocigota del factor codificante de de plasminogen activator inhibitor-1 (4G/4G). Elevación de factor VIII (208%). Creatinina 0.75 mg/dl, hematuria positivo.	No tiene factores de riesgo tradicionales	Áreas de hipoperfusión cuneiforme en ambos riñones. No se observan anomalías de la pared de las arterias renales.
5	54 F	Dolor en hemiabdomen y región lumbar izquierda, seguido a los 6 días por dolor en epigastrio y flanco derecho. Hematoma intrahepático.	Estudios de trombofilia, vasculitis y estudio genético para Ehler-Dahnlos tipo IV fueron negativos. Creatinina 0.85 mg/dl, Hematuria negativo.	Hipertensión, tabaquismo, dislipidemia.	Infarto extenso RI y menor en RD. Disección con flaps en arterias renales y hepática. Hemangioma intrahepático.
6	44 M	Celicoxib 600 mg por lumbago, a las 24 hrs inicia dolor flanco derecho.	Estudio de vasculitis y trombofilia negativo. Creatinina 0.96 mg/dl, Hematuria negativo.	HTA, sobrepeso, tabaco, AINE	Infarto renal derecho. No se observan alteraciones de la pared vascular renal.

En relación a la etiología los pacientes 2 y 4 tuvieron alteraciones de la coagulación compatibles con trombofilia. Los pacientes 3 y 5 tenían alteraciones radiológicas características de la displasia fibromuscular. El paciente 1 tuvo un probable accidente de placa. En el paciente 6 no se pudo establecer un diagnóstico etiológico claro, aunque existían factores de riesgo significativos (AINE, tabaquismo, hipertensión arterial, sobrepeso).

DISCUSIÓN

Un primer aspecto se refiere a la presentación clínica. Todos los pacientes fueron vistos en el servicio de urgencia y tuvieron los diagnósticos provisorios de cólico renal o dolor de flanco o lumbar en estudio. Sólo después de descartar cálculos renales en presencia de dolor persistente se realizaron los exámenes que permitieron establecer el diagnóstico correcto.

En un dolor de flanco, la ausencia de cálculos renales puede ser interpretada en el sentido que el presunto cálculo habría migrado hacia la vejiga, con lo que el estudio se da por terminado. Esta conducta errónea impide establecer un diagnóstico que evidentemente tiene consecuencias terapéuticas. De lo mencionado se desprende la importancia de realizar un examen contrastado (scanner abdominal o angio TAC) para establecer el diagnóstico correcto.

El infarto renal agudo posiblemente sea una entidad subdiagnosticada. El diagnóstico de infarto renal es infrecuente, lo que podría relacionarse con falta de signos y síntomas específicos de esta enfermedad. En especial, en los pacientes descritos se observó hematuria sólo en los pacientes 3 y 4, de manera que su presencia no es bastante sensible. Determinaciones seriadas de factores de coagulación como el dímero-D posiblemente entreguen resultados más concluyentes. Por ahora, las imágenes contrastadas de riñón con scanner o resonancia magnética constituyen la prueba diagnóstica más consistente. En este grupo de pacientes se utilizó el scanner con inyección de contraste endovenoso, lo

que en todos los casos fue suficiente para establecer el diagnóstico.

En los pacientes 1,3,4 y 5, se realizaron también imágenes con inyección selectiva de arterias renales en forma de angiografía convencional. Ello resultó útil en el paciente 3 - portador de displasia fibromuscular de la media - pues permitió dilatar con balón algún segmento muy estenosado de la arteria renal. En el paciente 5 la angiografía directa permitió diagnosticar en forma precisa las complejas malformaciones arteriales existentes.

Todos estos casos fueron diagnosticados al persistir el dolor de flanco en presencia de ecotomografía y pielografía normales. Por lo tanto, una primera reflexión que surge de esta experiencia es que en pacientes que consultan por dolor intenso y persistente en un flanco y cuando no se encuentra una litiasis es erróneo pretender explicar dicho dolor por esta patología. Esta opinión es compartida por investigadores que proponen incluir un scanner contrastado de abdomen (2) en el estudio de esta sintomatología.

Un segundo aspecto se refiere al estudio etiológico. Los casos presentados de infarto renal corresponden a una variedad de etiologías. Se cuentan dos casos de trombosis compatible con trombofilia (pacientes 2 y 4), dos casos de displasia fibromuscular (pacientes 3 y 5), una idiopática (paciente 6) y un posible accidente de placa (paciente 1). La identificación de las etiologías mencionadas no siempre fue categórica y cabe discutir la relevancia de diversos factores en la génesis del infarto. En especial destaca que existen factores de riesgo muy relevantes en cinco de los seis pacientes. **Tabaquismo** (pacientes 1, 2, 3, 5, 6), **hipertensión arterial** (pacientes 1, 2, 3, 5, 6), **dislipemia** (pacientes 1 y 5). Otros factores que podrían tener un rol patogénico son la ingesta de AINE (paciente 6), la ingesta de anorexígenos (paciente 3) y el antecedente de traumatismo u operaciones algunos días antes del evento isquémico renal (pacientes 2 y 3). El caso del paciente 3 presenta la particularidad de tener una angiodisplasia "en rosario" de las arterias renales y tener al mismo tiempo alteraciones en los genes que codifican el inhibidor del activador del plasminógeno-1(PAI-1) y la metil-tetra-hidrofolato-reductasa (MTHFR).



Figura 1. Características del infarto renal con tres técnicas distintas. Paciente 3.

Izquierda: Pielografía TAC (scanner abdominal sin contraste) muestra riñones de aspecto normal.

Centro: Scanner abdominal contrastado muestra imágenes de hipoperfusión en cuña, características de infarto renal.

Derecha: La reconstrucción digitalizada de las mismas imágenes permite observar arterias renales de pared irregular, de aspecto arosariado, característica de la displasia fibromuscular de la capa arterial media. Las imágenes radiológicas no contrastadas y la ecotomografía doppler no permitieron establecer el diagnóstico.

La literatura menciona numerosos casos de infarto renal. Los diagnósticos etiológicos reportados son embolias de origen cardíaco (3, 4, 5, 6) alteraciones de la coagulación como factor von Willebrand y factor VIII (7), síndrome antifosfolípidos (8), abuso de cocaína (9), displasia fibromuscular (10). Se ha observado también en poliarteritis nodosa (11, 12, 13) lupus eritematoso (14), enfermedad de Behçet (15), síndrome de Schönlein-Henoch (16) y post traumáticos (17). Estas numerosas etiologías no cubren todos los casos y una cantidad importante son idiopáticos (18).

Esta experiencia contribuye al agregar el rol etiopatogénico de elevación de Beta 2 glicoproteína I y mutaciones de los genes codificantes de PAI-1 y MTHFR.

El paciente 5 se presentó inicialmente con infartos renales y en la evolución posterior tuvo la ruptura de un aneurisma de la arteria hepática con hemorragia grave. Esta combinación de eventos ya ha sido descrita en la literatura (19) sin que constituya hasta ahora un síndrome establecido.

El caso del paciente 6 pone de relevancia la importancia de la ingesta de antiinflamatorios no esteroidales (AINE) como factor de riesgo. Los AINE -especialmente aquellos con mayor selectividad COX-2 - aumentan el riesgo de infarto miocárdico, accidente vascular y fallecimiento por enfermedad vascular (20), de manera que no debe extrañar que este sea

también el caso para los infartos renales.

En cinco de los seis pacientes existía tabaquismo al momento del infarto. Ello coincide con la literatura en que existen reportes sobre la importancia del tabaquismo como factor de riesgo en infartos renales (21, 22).

Por lo tanto, una segunda reflexión que surge del análisis de estos pacientes es que diversos factores de riesgo tradicionales -especialmente el tabaquismo- y no tradicionales -operaciones o trauma- podrían estar actuando en forma sinérgica para producir el evento clínico final del infarto renal.

CONCLUSIÓN

La serie clínica presentada ejemplifica las dificultades diagnósticas del infarto renal agudo, enfatizando la necesidad de exámenes radiológicos contrastados para llegar al diagnóstico.

Por otro lado, los casos presentados sugieren que diversos factores de riesgo tradicionales -especialmente el tabaquismo- y no tradicionales -operaciones o trauma- podrían estar actuando en forma sinérgica para producir el evento clínico final del infarto renal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nasser NJ, Abadi S, Azzam ZS. Acute renal infarction from a cardiac thrombus. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007 Nov;3(11):631-5.
- Huang CC, Lo HC, Huang HH, Kao WF, Yen DH, Wang LM, Huang CI, Lee CH. ED presentations of acute renal infarction. *Am J Emerg Med*. 2007 Feb;25(2):164-9.
- Hazanov N et al. (2004) Acute renal embolism: forty-four cases of renal infarction in patients with atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)* 83: 292299
- Fujisaki K et al. (2007) Acute renal infarction in a patient with left atrial myxoma. *Clin Nephrol* 67: 53-57
- Davutoglu V et al. (2005) Renal infarction mimicking renal colic in patient with a prosthetic aortic valve. *Emerg Med J* 22: 595596
- Nasser NJ, Abadi S, Azzam ZS. Acute renal infarction from a cardiac thrombus. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007 Nov;3(11):631-5.
- Martinelli I (2005) von Willebrand factor and factor VIII as risk factors for arterial and venous thrombosis. *Semin Hematol* 42: 4955
- Huang MN, Wu CH. Polyarteritis nodosa and antiphospholipid syndrome causing bilateral renal infarction. *J Rheumatol*. 2009 Jan;36(1):197.
- Bemianian S et al. (2005) Cocaine-induced renal infarction: report of a case and review of the literature. *BMC Nephrol* 6: 10.
- Sperati CJ, Aggarwal N, Arepally A, Atta MG. Fibromuscular dysplasia. *Kidney Int*. 2009;75(3):333-6.
- Unverdi S, Altay M, Duranay M, Krbas I, Demirci S, Yuksel E. Polyarteritis nodosa presenting with splenic infarction, bilateral renal infarction, and hematoma. *South Med J*. 2009 Sep;102(9):972-3.
- Fourie IJ, Movson IJ. Spontaneous renal infarction due to polyarteritis nodosa. A case report. *S Afr Med J*. 1985 Jan 5;67(1):24-5.
- Hoover LA, Hall-Craggs M, Dagher FJ. Polyarteritis nodosa involving only the main renal arteries. *Am J Kidney Dis*. 1988 Jan;11(1):66-9.
- Kuzmanovska DB, Sahnazova EM, Grujovska SJ, Trajkovski Z. Renal infarction in a child with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol*. 2004 Jun;19(6):685-7.
- Fukuda T, Hayashi K, Sakamoto I, Mori M. Acute renal infarction caused by Behçet's disease. *Abdom Imaging*. 1995 May-Jun;20(3):264-6.
- Talwalkar YB, Tamanaha K, Ashimine K. Renal infarction--a rare complication of Schönlein-Henoch syndrome. *Int J Pediatr Nephrol*. 1984 Sep;5(3):179-82.
- Tsai SH, Chu SJ, Chen SJ, Fan YM, Chang WC, Wu CP, Hsu CW. Acute renal infarction: a 10-year experience. *Int J Clin Pract*. 2007 Jan;61(1):62-7.
- Bolderman R, Oyen R, Verrijcken A, Knockaert D, Vanderschueren S. Idiopathic renal infarction. *Am J Med*. 2006 Apr;119(4):356.e9-12.
- Jones HJ, Staud R, Williams RC Jr. Rupture of a hepatic artery aneurysm and renal infarction: 2 complications of fibromuscular dysplasia that mimic vasculitis. *J Rheumatol*. 1998 Oct;25(10):2015-8.
- Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332(7553):1302-8.
- Bolderman R, Oyen R, Verrijcken A, Knockaert D, Vanderschueren S. Idiopathic renal infarction. *Am J Med*. 2006 Apr;119(4):356.e9-12.
- Ergun I et al. (2007) Acute renal infarction in a heavy smoker. *Int Urol Nephrol* 39: 951-954.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

HEMODIÁLISIS EN TIEMPO DE TERREMOTO

INFORME DESDE LA REGIÓN DEL BIOBÍO-CHILE

HEMODIALYSIS AT EARTHQUAKE TIME: A REPORT FROM BIOBÍO REGION-CHILE

DR. CARLOS ZÚÑIGA S.M. (1)

1. PRESIDENTE, FILIAL REGIÓN DEL BIOBÍO, SOCIEDAD CHILENA DE NEFROLOGÍA.
czunigasm2002@yahoo.com

RESUMEN

El terremoto/tsunami grado 8,8 en la escala de Richter que afectó a nuestro país el 27 de febrero/2010, junto con provocar la pérdida de vidas humanas y cuantiosos daños materiales, dejó en evidencia la escasa preparación de la red de salud para enfrentar esta emergencia y especialmente lo relacionado con la terapia de diálisis. De los 1644 pacientes en hemodiálisis crónica en la Región del Biobío, se registraron seis fallecidos (0,36%) en el período post catástrofe inmediato. Hubo pocos casos de rhabdomyolisis por aplastamiento con insuficiencia renal aguda, y ninguno requirió apoyo de diálisis. En el programa de peritoneodiálisis crónica ambulatoria no se reportaron casos de pacientes fallecidos. El presente informe reporta la situación de la terapia de diálisis y sus dificultades durante la catástrofe en la región, las acciones que contribuyeron a su rápida normalización y nuestras propuestas para elaborar en Chile un plan de diálisis en emergencias.

Palabras clave: Desastre, cuidados extrahospitalarios, diálisis, manejo no dialítico, insuficiencia renal terminal.

SUMMARY

The 8.8° Richter's scale earthquake/tsunami which took place in Chile in February 27th, 2010, together with the loss of human

lives and a large list of damaged materials, left evidence on the scarce preparation in the health public system to face this emergency and, especially, all which is related to hemodialysis therapy. Considering the 1644 patients in chronic dialysis in Bio-Bio Region, it was registered six deceases (0.36%) in the immediate post-catastrophe period. There were few cases of rhabdomyolysis, due to the flattening with acute renal deficiency and none of them required dialysis support. In the ambulatory chronic peritoneum dialysis program, deceases were not reported. The present report informs the situation of the dialysis therapy and its difficulties during the catastrophe in the region, the actions that contributed to its fast normalization and the proposals to make an emergency dialysis program in Chile.

Key words: Disaster, extrahospital care, dialysis, nondialytic management, End-stage renal disease.

¿QUÉ VIVIMOS?

La noche del sábado 27 de febrero del 2010, a las 3:35 A.M., un vasto territorio de nuestro país se vio enfrentado a uno de los terremotos más extensos y devastadores de nuestra historia. A partir de ese momento, los habitantes de la Región del Biobío quedamos sin comunicación, agua y electricidad. Las calles, las plazas y los parques de la ciudad comenzaron a esas horas de la noche a llenarse de vecinos de todas las

edades y condiciones sociales, atemorizados por la gran intensidad del movimiento telúrico y las frecuentes réplicas que le siguieron. Muchos de ellos huyeron hacia los cerros en busca de un lugar seguro para protegerse ante un inminente tsunami.

Las horas se hicieron eternas esperando la luz del día y comenzamos a intuir que el daño era mayor al señalado por las autoridades, quienes transmitían tranquilidad a la población a esas horas, en el único medio local de comunicación al aire, la radio Bío Bío de Concepción. Por unos instantes se restablecieron las comunicaciones telefónicas y pudimos saber sólo de algunos de nuestros familiares y amigos, pero éstas rápidamente se saturaron y nuevamente quedamos incomunicados, aumentando más la angustia por no saber qué había ocurrido con todos ellos. Las autoridades llamaron a la calma, señalando que no había ni habría tsunami, y que la población debía mantenerse en sus hogares. Lamentablemente esa información estaba errada y no fue oportunamente corregida, lo cual causó, como todos sabemos, la pérdida de un número aun indeterminado de vidas humanas, especialmente en las zonas costeras.

Con las primeras luces del día, se pudo comenzar a constatar los daños que habían ocurrido en nuestros propios hogares y la de nuestros vecinos. Tuvimos las primeras noticias de la magnitud del terremoto, 8,8 en la escala de Richter. A esta información, se sumaron los relatos de quienes fueron testigos de lo que había provocado el terremoto y el tsunami en la región. Empezamos a tomar conciencia de la magnitud de la catástrofe, en cuanto a muerte de compatriotas y destrucción de infraestructuras y bienes de la población. La ciudad se encontraba sin servicios básicos, a lo que se sumó a plena luz del día saqueos a centros comerciales y estaciones de servicio de combustibles. Las fuerzas policiales y militares se vieron sobrepasadas. El caos creó un ambiente de inseguridad que luego se trasladó a los barrios de todos los sectores por temor a las amenazas de asaltos a las viviendas. Aunque tardío, dado el desorden descrito, se declaró estado de sitio y se estableció el toque de queda en la provincia desde las 19 horas hasta las 12 horas del día siguiente, lo cual trajo más calma a la población.

A nivel personal, familiar y comunitario se inició la etapa de evaluación de los daños y consecuencias que había dejado la catástrofe, para comenzar a normalizar la vida cotidiana y reconstruir la ciudad.

DESAFÍO 1: CONOCER LA SITUACIÓN DE LA TERAPIA DE DIÁLISIS POST TERREMOTO

En el contexto señalado y una vez confirmado que nuestros seres queridos estaban bien y sin urgencias vitales, comenzamos a evaluar los daños de nuestra red de diálisis pública y privada. Sabíamos que por ser día sábado un grupo importante de pacientes de la región, les correspondía su sesión de diálisis según su programa trisemanal.

Las autoridades regionales de salud estaban enfrentadas a una situación dramática y catastrófica, con prioridades sanitarias que afectaban

a un grupo importante de la población ya que había hospitales derrumbados o con serios daños estructurales. Otros estaban aislados por daño en las redes viales, con falta de agua, electricidad y sin comunicación telefónica. En este escenario sanitario, con necesidades urgentes de salud en la zona afectada, la situación de los pacientes en hemodiálisis crónica no era obviamente una prioridad en las planes de emergencia inmediata de los Servicios de Salud.

Por ello y para proponer un plan de emergencia de diálisis, nuestra Filial de la Sociedad Chilena de Nefrología se hizo presente en el Centro Regional de Emergencia, el cual por la caída de los edificios públicos funcionaba en esos momentos en una comisaría de Carabineros en Concepción. Nos pusimos a disposición de la Seremi de Salud Regional para cooperar en lo que fuera necesario y asumimos la coordinación de un Comité de Emergencia para la terapia de diálisis crónica en la zona de catástrofe. Sin suministros vitales y con poca bencina en nuestros vehículos, logramos reunir a algunos de los nefrólogos de hospitales, clínicas y centros de diálisis, acordando en conjunto trabajar unidos y concentrar todos los esfuerzos en activar y fortalecer una red de salud solidaria pública/privada, para lograr a la brevedad cobertura de diálisis crónica a los 1644 pacientes en la zona afectada.

Se estableció una vocería permanente (1 o 2 veces al día) en la radio Bío Bío de Concepción y se enviaron mensajes de tranquilidad a pacientes y familiares. Allí se informaba de las acciones que se estaban realizando para lograr el funcionamiento de las unidades de diálisis y se solicitaba su cooperación para seguir en forma estricta las recomendaciones sobre dieta, en especial la restricción de alimentos ricos en potasio y el exceso de agua.

EVALUACIÓN PRELIMINAR

En general en las Unidades no hubo daño estructural significativo ni tampoco de las máquinas de diálisis. Los principales daños ocurrieron en las salas de tratamiento de agua por ruptura de cañerías, caídas de estanques, filtros, etc. El catastro inicial era que 3 centros privados ubicados en Hualpén, Lirquén y Laja, pudieron comenzar a dializar el domingo 28 de febrero, el día siguiente al terremoto. El resto de los centros de la provincia de Concepción, del sistema público (Hospitales Regional de Concepción e Higuera de Talcahuano), así como el resto de los privados, carecían de agua potable o petróleo para los equipos electrógenos de emergencia y la mayoría tenía daños en sus salas de tratamiento de aguas. La incomunicación con el personal técnico y la falta de materiales de construcción por los saqueos en la ciudad, retardó la puesta en marcha de las unidades, lo cual en condiciones normales se hubiera solucionado rápidamente. A ello se sumaba que muchos integrantes del equipo médico y administrativos estaban damnificados, aislados y/o incomunicados, o sin transporte por ausencia de medios de locomoción.

Muchos trabajadores de la salud llegaron a sus labores de los modos más diversos como bicicleta o caminando largas distancias. Incluso hubo

personal de salud que estuvo dos o tres días durmiendo en sus Unidades de Diálisis para agilizar la puesta en marcha y atender prontamente a los pacientes. En algunos centros de diálisis de la región, las plantas de agua fueron reparadas por los propios funcionarios (médicos, enfermeros y administrativos, con especiales habilidades de "maestros") ya que no se contó con servicio técnico en todos los lugares, principalmente por problemas de comunicación y desplazamiento.

Afortunadamente la mayoría de las unidades de diálisis en las provincias de Ñuble y Bío-bío se mantuvieron operativas y permitieron la derivación desde Concepción y Talcahuano a algunos pacientes que estaban en condiciones de viajar, aliviando así la presión asistencial durante la situación de emergencia.

Es importante destacar la excelente disponibilidad de las diferentes unidades públicas y privadas para recibir a pacientes de otras localidades que se presentaron solicitando diálisis sin informes médicos, de enfermería o cartas de garantía. La empatía de estos equipos médicos evitó riesgos vitales y fue prueba de una eficiente y espontánea red de salud solidaria en momentos donde no había comunicaciones y las vías estaban cortadas.

Un ejemplo de ello es lo sucedido en un centro de diálisis privado de Los Ángeles, el cual por la caída de una pared vecina a la sala de diálisis no pudo funcionar de inmediato en el post terremoto. Esta situación obligó al traslado de sus 60 pacientes a otros centros privados de Nacimiento y Laja, distantes a una hora de viaje, el cual incluyó también a todo el personal médico, paramédico e insumos. Entre estos centros no existía una relación profesional, administrativa o comercial previa, y primó la vocación de servicio y la solidaridad para facilitar durante la emergencia, el acceso de estos pacientes a la terapia dialítica.

DESAFÍO 2: IMPLEMENTAR DIÁLISIS DE URGENCIA EN LA ZONA DE CATÁSTROFE

El Comité de Emergencia de nuestra filial acordó como primera tarea, hacer un catastro del estado de funcionamiento de los centros de diálisis públicos y privados, y luego concentrar los esfuerzos humanos, equipos e insumos en aquellos con menos daño para dejarlos operativos a la brevedad. Fue así como a las 48 horas después del terremoto, logramos que los centros de diálisis de los dos hospitales públicos, Regional de Concepción y Las Higueras de Talcahuano, tuvieran agua potable entregada por Bomberos o el Ejército, y comenzaran a dializar las urgencias con tiempos abreviados de 1,5 a 2,5 horas, en turnos de día y noche. Ellos operaron como unidades de referencia para la atención de cualquier paciente con insuficiencia renal, del área pública o privada, que requiriera diálisis de emergencia en la zona, mientras se normalizaba el funcionamiento del resto de las unidades.

A través de mensajes radiales, se citó a los pacientes para que acudieran a evaluación por su equipo médico en sus respectivas Unidades. Muchos accedieron utilizando los medios de transporte más diversos, incluso en

pleno toque de queda, presentando como salvoconducto su carnet de Asodi o bien su fistula arteriovenosa o el catéter. Se aplicó el modelo triage de categorización de prioridades según gravedad, lo que permitió seleccionar los pacientes más urgentes y referir a las unidades base de los hospitales de la red pública ya señalados. La prioridad médica para dializar fue el edema agudo pulmonar e hiperkalemia sintomática (ya que no contábamos con laboratorio funcionando en la ciudad para medir electrólitos).

Se confirmó una vez más en esos momentos, la importancia de la buena relación médico paciente como recurso terapéutico, ya que la evaluación realizada por el médico nefrólogo de la unidad de diálisis, no sólo sirvió para examinar la condición clínica de los pacientes sino fue también un importante medio para dar confianza y tranquilidad en momentos de mucha angustia y temor colectivo, conjuntamente con reforzar la educación y recomendaciones de autocuidado. Un grupo importante de pacientes mantuvo una estricta adhesión a las indicaciones y pudo mantenerse sin diálisis por 2 a 5 días, con control nefrológico diario sin presentar complicaciones.

El Ministerio de Salud y la Sociedad Chilena de Nefrología establecieron en Santiago una unidad de Coordinación Nacional de Diálisis Crónica en las zonas de catástrofe, para facilitar la ayuda a los centros de diálisis en las regiones afectadas por el terremoto. A través de ella se contactaron con las filiales de las Regiones del Maule y Bío-bío, y se logró el envío por vía aérea de insumos de diálisis en cantidad suficiente para enfrentar la contingencia, considerando que la red vial nacional se encontraba con serios daños estructurales, lo cual hacía esperar un agotamiento del stock correspondiente local a corto plazo. Estos insumos se almacenaron en el Hospital Regional de Concepción como central de abastecimiento, y proveyó a los centros periféricos a medida que éstos superaron sus problemas de servicios básicos y comenzaron a funcionar.

La Asociación de Dializados de Chile (ASODI), hizo un llamado desde Santiago a personal de enfermería y paramédicos especializados en diálisis, para concurrir en ayuda a las zonas más afectadas. Gracias a esta gestión, recibimos profesionales voluntarios desde Calama y Santiago, quienes dieron una ayuda solidaria y muy efectiva a los centros públicos y privados. Ello permitió hacer relevo del personal ya agotado por el excesivo trabajo continuo y el stress asociado al terremoto. La Clínica Sanatorio Alemán y la Cruz Roja de Concepción, apoyaron esta iniciativa solidaria con el alojamiento y alimentación del grupo de profesionales voluntarios.

A una semana del terremoto el 95% de las unidades de diálisis de la región estaban operativas, con atención a todos los pacientes en diálisis crónica, inicialmente con tiempos más acortados por limitaciones de personal, insumos, toque de queda, transporte, etc. A los diez días ya se estaban realizando la diálisis en los tiempos habituales por paciente, la mayoría con agua potable y energía eléctrica de red. La excepción ocurrió en Lota, Coronel, Talcahuano y Penco, donde se prolongó el apoyo diario de Bomberos o el Ejército con el suministro de agua y petróleo para el funcionamiento de los equipos electrógenos.

MORBILIDAD Y MORTALIDAD

Según el registro 2009 de diálisis crónica de la Sociedad Chilena de Nefrología, en la Región del Bío-bío existen unidades de diálisis crónica en cada uno de los cuatro Hospitales Base del sector público (Concepción, Talcahuano, Chillán y Los Ángeles) y en el área privada funcionan 24 unidades. La red pública y privada da cobertura a un número de 1644 pacientes, en su mayoría del plan GES de Fonasa e Isapres, con un índice de 802 pacientes por millón de población (1).

Aun cuando la magnitud del terremoto fue alta, hubo pocos casos de rhabdomiolisis por aplastamiento con insuficiencia renal aguda y ninguno requirió apoyo de diálisis, a diferencia de lo descrito en la literatura en este tipo de catástrofes (2).

De los pacientes en hemodiálisis crónica en la Región del Bío-bío, se registraron seis fallecidos en el período post catástrofe inmediato, lo que representa un 0,36% del total. En tres de ellos la causa de muerte no se asoció claramente a una falta de diálisis, sino a otras causas médicas o de aislamiento por falta de acceso vial. En sólo tres pacientes la causa de muerte pudo ser causada por no contar con la terapia de diálisis de urgencia en el período post terremoto inmediato.

De los pacientes en programa de peritoneodiálisis crónica ambulatoria no se reportaron casos de fallecidos. En este grupo de pacientes, por razones de falta de energía eléctrica en sus domicilios, algunos se trasladaron a ciudades cercanas que contaban con electricidad y la mayoría debió recurrir a la terapia manual en vez de la automatizada.

Los equipos de salud de los centros de diálisis de la región, no reportaron personas heridas ni fallecidas en relación al terremoto. Hubo pérdidas materiales de distinta magnitud, que afectaron tanto a pacientes como personal, para lo cual se realizaron los catastros de necesidades que han sido gestionados y apoyados en su resolución por su respectiva unidad de diálisis.

¿QUÉ APRENDIMOS? FORTALEZAS Y DEBILIDADES

De la experiencia vivida en relación a terapia de diálisis crónica ambulatoria en situaciones de catástrofe, debemos reconocer que a nivel nacional y regional no estábamos preparados como red de salud para enfrentar esta emergencia, al igual que en muchas otras áreas de nuestra sociedad. No obstante lo logrado, diversas deficiencias se hicieron evidentes de la red de salud y en particular en lo relacionado con la terapia de diálisis.

En Chile, el número de pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento de diálisis ha ido aumentando progresivamente en los últimos 30 años, tanto en el sistema público como privado, llegando a tener un total de 14.563 pacientes en el año 2009, con un incremento de 12,7 pacientes por millón de población (ppm) en 1980 a 857 ppm en 2009 (1). En este período, han sucedido avances importantes y significativos en el tratamiento de diálisis, como por ejemplo, mejor calidad de los fil-

tros, máquinas con más opciones y seguridad, tratamiento de la anemia y de la osteodistrofia renal, todos registrados en protocolos y guías terapéuticas. Sin embargo, como quedó demostrado en esta catástrofe, no existen protocolos debidamente validados y difundidos en nuestro país, para el manejo de la población en diálisis en situaciones de emergencias como terremotos, inundaciones, sequías, guerras, etc. A pesar del creciente e importante número de pacientes y el costo involucrado en esta terapia, no existe un plan de contingencia del Ministerio de Salud para estas situaciones. La Sociedad Internacional de Nefrología tiene un programa de fuerza de trabajo para el manejo de los enfermos renales y la diálisis en catástrofe, generado a partir de experiencias en emergencias colectivas sucedidas en diversos lugares del mundo (3-5). Este programa y las recomendaciones recopiladas en la literatura médica, debieran ser la base para implementar un plan nacional que se ocupe de estos temas desde el nivel central de salud (3-10).

Sin comunicaciones ni servicios básicos, los equipos locales debimos improvisar estrategias y acciones para superar las condiciones adversas. La ausencia de un plan de emergencia coordinado y gestionado desde el nivel central, obstaculizó los primeros días la rápida normalización de diálisis a nivel regional. Ello se evidenció en una falta de consideración, por parte de las autoridades y empresas de servicios básicos, a los centros de diálisis como unidades prioritarias de salud en emergencia. En un primer momento cada centro por sí mismo debió gestionar con Bomberos y el Ejército el suministro de insumos vitales como agua, petróleo y transporte para comenzar a funcionar.

Tampoco existió a nivel regional stock suficiente de fármacos de emergencias e insumos de diálisis, y dependíamos de Santiago para su suministro. En la primera semana, la falta de resinas de intercambio iónico para el tratamiento de la hiperkalemia severa, impidió cubrir las necesidades de la población no dializada, afortunadamente sin consecuencias fatales. Las resinas sólo llegaron una semana después cuando ya habíamos superado la emergencia. De acuerdo al número de pacientes a nivel regional, debiera existir centrales de insumos por región con sus respectivos canales de distribución expedita en situaciones especiales.

Dado que la sede de la autoridad sanitaria regional se encontraba con serios daños estructurales, no se contó con información actualizada y oportuna del número de pacientes en la región, direcciones, número de máquinas y cupos en cada centro. Estos registros hubieran permitido planificar de forma más adecuada la normalización de la terapia en cuanto a recursos humanos e insumos vitales por áreas geográficas. A futuro debiéramos contar con un registro nacional y/o regional de pacientes y centros de diálisis de acceso compartido en la red de salud, para una mejor distribución de los recursos en situaciones de catástrofe.

Una limitante para un traslado adecuado de pacientes a otros centros o ciudades, fue la imposibilidad de acceder a los registros computacionales por falta de electricidad. Si bien ello no fue un impedimento para ser recibido en el centro de derivación, debiera establecerse la norma que

cada paciente tenga en su poder un resumen clínico, con la información más relevante médica, de enfermería, exámenes y tratamiento dialítico, para ser llevado consigo en situaciones de emergencia.

Otra debilidad observada fue la ausencia de planes de evacuación en emergencias, debidamente probados e internalizados por pacientes y equipo de salud, en cada unidad de diálisis. Un ejemplo de ello fue lo sucedido en una de las réplicas post terremoto, cuando se informó a través de la radio, Bomberos y Carabineros, que había riesgo de tsunami y se pidió a toda la población desplazarse urgente hacia los cerros. En varias unidades, esta situación suscitó pánico en pacientes y personal, provocando el retiro apresurado de quienes estaban en ese momento conectados a su máquina de diálisis. El apresuramiento provocó riesgo de caídas y algunos pacientes tuvieron importante sangramiento en sus accesos vasculares por compresión insuficiente. Tardíamente se informó era una falsa alarma, pero ya se había expuesto a los pacientes a graves riesgos y perdido una importante cantidad de insumos de diálisis.

Es por tanto necesario en el período post terremoto, considerar las reacciones de pánico y stress post traumático que pudieran afectar a pacientes y personal de salud en situaciones como por ejemplo, réplicas del terremoto en plena sesión de diálisis. Ello requerirá un abordaje interdisciplinario que establezca planes de emergencia y evacuación, así como también apoyo especializado a quienes lo requieran.

A pesar de las dificultades señaladas, cada equipo de salud con gran esfuerzo y tenacidad, logró dejar funcionando en corto tiempo las unidades de diálisis públicas y privadas de la red asistencial regional, y con ello evitar un número mayor de afectados o fallecidos por falta de terapia dialítica.

Un valioso aprendizaje que creemos pueda ser de utilidad en similares situaciones futuras, fue concentrar los esfuerzos para en corto tiempo, dejar operativos centros de referencia las 24 horas del día en cada ciudad, y atender así pacientes con riesgo vital que requerían diálisis de urgencia, mientras se normalizaba el resto de las unidades dañadas por el sismo. Ello fue posible gracias a una efectiva y coordinada red solidaria pública – privada, que nos permitió reunir los recursos humanos, equipos e insumos en torno a este objetivo común.

Muchos otros factores también se complementaron y potenciaron positivamente, y contribuyeron a la rápida normalización de la terapia de diálisis, de los cuales se destacan:

- a) El Recurso Humano de médicos, enfermeras, paramédicos y administrativos, altamente capacitados y con un gran compromiso por su trabajo en salud y vocación de servicio, aun en condiciones adversas personales y familiares.
- b) La cooperación de pacientes y familiares en adherir disciplinadamente a las restricciones dietéticas de ciertos alimentos y cantidades de líquidos, lo que permitió mantener transitoriamente sin diálisis a un grupo importante de pacientes.

c) El rol terapéutico, educativo y de acompañamiento en crisis que permite una buena relación equipo de salud y paciente.

d) La importancia de la radio como medio eficaz de comunicación a la comunidad en situaciones de emergencia. Ello nos permitió entregar valiosa información a los pacientes, familiares y funcionarios de los centros de diálisis.

e) La unión estratégica del Ministerio de Salud y la Sociedad Chilena de Nefrología, que a través de una Coordinación Nacional de Diálisis Crónica en Catástrofe, logró facilitar el suministro de los insumos básicos para el funcionamiento de los centros de diálisis.

f) Las autoridades de la Seremi como de los Servicios de Salud a nivel regional, quienes facilitaron la solución de algunos problemas administrativos y de gestión del Comité de Emergencia local para la terapia de diálisis crónica en la Zona de Catástrofe.

¿QUÉ PROPONEMOS?

La extensión y magnitud del terremoto/tsunami afectó en forma significativa todas las áreas de nuestro país. Se requerirá un esfuerzo extra de cada uno de los chilenos para avanzar rápido en la etapa de reconstrucción.

En salud y en especial en la terapia de diálisis, debemos hacer una profunda revisión de lo acontecido, aprendiendo de la experiencia vivida en sus aciertos y errores. En un trabajo conjunto de autoridades e instituciones de salud, pacientes, familiares y grupos de profesionales, se debiera a la brevedad contar con un plan de diálisis en situaciones de emergencia adecuado a nuestra realidad, para garantizar en forma oportuna y efectiva la continuidad de este tratamiento.

Proponemos que en la discusión de este plan se consideren los siguientes aspectos:

- Crear una Comisión Nacional de Diálisis en situaciones de Emergencia, integrada por Minsal, Sociedad Chilena de Nefrología, ONEMI y organizaciones de pacientes y de centros de diálisis.
- Establecer Comisiones Regionales de diálisis en emergencias, coordinadas con el nivel central.
- Elaborar un Manual de manejo de diálisis en emergencia, con material educativo para pacientes, familiares, equipos de salud y centros de diálisis.
- Capacitar e internalizar a través de talleres periódicos a pacientes, familiares y equipos de salud en conductas y acciones para enfrentar situaciones de emergencias.
- Fortalecer la red de salud solidaria, pública y privada, a través de planes conjuntos en situaciones de catástrofe.
- Exigir que las unidades de diálisis sean consideradas centros de salud prioritarios para la entrega de suministros vitales en situaciones de emergencia.
- Mantener un Registro Nacional y/o Regional de pacientes y centros de diálisis, para una mejor distribución de los recursos en situaciones de catástrofe.

- Capacitar a través de talleres a los equipos de salud en las unidades de diálisis, para el manejo de reacciones depresivas y stress post traumático en catástrofe.
- Mantener un resumen médico y de enfermería en poder de cada paciente, con información básica de su condición clínica, exámenes de laboratorio y terapia de diálisis.

AGRADECIMIENTOS

A nombre de nuestra Filial de la Sociedad Chilena de Nefrología, queremos entregar un profundo y agradecido reconocimiento a todos los hombres y mujeres de los diferentes equipos de salud e instituciones colaboradoras, que con su valiosa, desinteresada y anónima ayuda contribuyeron a recuperar y normalizar en un breve tiempo la terapia de diálisis, en beneficio directo de los pacientes de la región.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Poblete H. XXIV Cuenta de Hemodiálisis Crónica en Chile 2009. Sociedad Chilena de Nefrología. Registro de Diálisis. Accessed April 30, 2010: http://www.asodi.cl/archivos/XXIX_congreso2009dr%20poblete.pdf.
2. Sever MS, Vanholder R, Lameire N. Management of Crush-Related Injuries after Disasters. *NEJM*.2006;354:1052-1063.
3. The ISN's Renal Disaster Relief Task Force (RDRTF). Accessed April 30, 2010, at: http://www.isn-online.org/isn/society/about/isn_20011.html
4. Sever MS, Lameire N, Vanholder R. Renal disaster relief: from theory to practice. *Nephrol Dial Transplant*.2009; 24(6): 1730-1735.
5. Zoraster R, Vanholder R, Sever M.S. Disaster management of chronic dialysis patients. *American Journal of Disaster Medicine*. 2007; 2: 96-106.
6. Hwang S-J, Shu K-H, Lain J-D, Yang W-CH. Renal replacement therapy at the time of the Taiwan Chi-Chi earthquake. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16 (Suppl 5): 78-82.
7. Kopp JB, Ball LK, Cohen A, et al. Kidney Patient Care in Disasters: Lessons from the Hurricanes and Earthquake of 2005. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 814-824.
8. Fukagawa M. Nephrology in Earthquakes: Sharing Experiences and Information. *Clin J Am Soc Nephrol*.2007; 2: 803–808.
9. Sever MS, Ereğ E, Vanholder R, et al. Features of Chronic Hemodialysis Practice after the Marmara Earthquake. 2004. *J Am Soc Nephrol*; 15:1071–1076.
10. Vanholder R, Stuard S, Bonomini M, Sever MS. Renal disaster relief in Europe: the experience at L'Aquila, Italy, in April 2009. *Nephrol Dial Transplant*.2009; 24(10): 3251-3255.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

INFORMED CONSENT

DR. ARMANDO ORTIZ P. (1), DR. PATRICIO BURDILES P. (2)

1. DEPARTAMENTO DE NEUROCIRUGÍA. MAGISTER EN BIOÉTICA.

2. DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA. DIPLOMADO EN BIOÉTICA.

aortiz@clc.cl

RESUMEN

La sociedad moderna demanda de los sistemas de salud y de los profesionales de la salud, principios y metas que respeten la dignidad y los derechos del individuo. Los pacientes merecen ser adecuadamente informados sobre su enfermedad, la naturaleza de sus causas, el pronóstico, el manejo, las alternativas de tratamiento o cuidados paliativos, según corresponda.

El consentimiento informado, más que un documento formal, es un modelo de una virtuosa relación entre los profesionales de salud y los pacientes (y familiares), donde el respeto por la autonomía y autodeterminación del sujeto afectado por la enfermedad, es el principio más importante en el proceso de decisión del paciente acompañado por el médico.

Es en este contexto, en que médicos y profesionales de la salud deben mejorar sus habilidades de comunicación, de tal forma que se privilegie el derecho del paciente de elegir lo mejor para él o ella, basado en sus principios, filosofía, religión, creencias y características personales.

Palabras clave: Consentimiento Informado, derechos del paciente, autonomía.

SUMMARY

Modern society demands from healthcare systems and healthcare providers, principles and goals that respect dignity and rights of the individuals. Patients deserve to be properly informed about this disease, its nature and causes, as well as the prognosis and alternatives of management, either therapeutics or palliative in its objective.

Informed concept is, rather than a formal document, a model of virtuous relationship between healthcare professionals and patients (and their relatives), where respect for autonomy and self-determination of the subject affected by the disease, has become the most important principle in the decision, making process for physicians.

On this setting, doctors and healthcare professionals need to increase and improve their communication skills in order to privilege patients rights to choose the best for him or herself, based on his or her principles, philosophy, religion, beliefs and personal characteristics.

Key words: Informed consent, patients rights, personal autonomy.

INTRODUCCIÓN Y MARCO HISTÓRICO

Hace casi ya 10 años, que la Revista Médica de Clínica Las Condes; publicó un artículo que llevaba un título cargado de pristina claridad "El Consentimiento Informado: una forma de entender la relación médico-paciente" (1). Y es que hoy por hoy, la teoría y práctica del Consentimiento Informado (CI), sólo puede entenderse como un modelo de Relación Médico – Paciente; la pregunta crucial a responder será: cuanto de este modelo ha sido de verdad incorporado y cuanto queda por incorporarse; puesto que ya es indiscutible que este llegó para quedarse.

El ejercicio de la medicina ha cambiado de forma muy importante en las últimas décadas por tres razones fundamentales: el desarrollo tecnológico, con el consiguiente incremento de los costos; la cobertura universal en algunos países; en el caso de Chile el GES y la Reforma de Salud, son expresión de dicho cambio y un proceso peculiar de emancipación de los pacientes que ha traído como consecuencia, la necesidad de un irrestricto respeto a las preferencias de los mismos. Entre otros, el CI es la expresión tangible de este reconocimiento a la autonomía de los pacientes. Estos cambios han tenido una enorme repercusión en la tarea de los profesionales de la salud. La tradicional beneficencia, el ayudar a los demás, principio rector de todo profesional de la salud, no se concibe en la actualidad sin el respeto a las preferencias de los pacientes y sin tener en cuenta los recursos que se utilizan para atenderlos.

Estos factores nuevos han añadido complejidad a las decisiones que se toman en medicina. Para realizar una intervención a un paciente, típica decisión en medicina, el profesional debe conocer la efectividad y los recursos que implica la intervención y cada una de sus alternativas antes de intervenir. La medicina basada en pruebas es de gran utilidad en este proceso; es necesaria pero no suficiente, porque no se puede realizar una intervención, por efectiva y eficiente que sea, sin tener en cuenta las preferencias del paciente. Para ello es preciso informarle de todo lo que quiera saber en lo que se refiere a su enfermedad, a la intervención propuesta y a sus alternativas. El paciente una vez que conoce esta información decide si acepta o no la intervención propuesta. Esta información, que se ha facilitado verbalmente al paciente por el médico, puede ponerse, además, por escrito en un documento que recoge también el consentimiento del paciente en realizarse la intervención. El objetivo de este documento es garantizar que el paciente conoce la información y que está de acuerdo en realizarse la intervención. El CI, es el proceso de información al paciente que se sigue de su consentimiento, si el paciente está de acuerdo.

Existe una confusión entre el proceso verbal de entrega de información por parte del profesional al paciente y el documento de CI. Se trata evidentemente de dos cuestiones distintas. La información verbal del profesional al paciente es un proceso gradual que se puede llevar a cabo en una o más entrevistas y no puede ser sustituido por ningún documento o papel. El documento tan sólo prueba que el pro-

fesional ha facilitado la información y que el paciente la ha recibido y está de acuerdo con lo que se le ha propuesto. **El documento no es la información sino la garantía de que se ha producido.** No obstante, el debate se ha centrado más en el documento que no en el proceso de información al paciente: qué información hay que dar y cómo hay que darla. Una prueba de ello es que hay una infinidad de guías para elaborar los documentos y, en cambio no las hay de cómo hay que dar la información ni tampoco se forma a los estudiantes ni a los residentes ni al resto de profesionales de cómo informar, de cómo dar malas noticias, de cómo escuchar, de cómo gestionar la incertidumbre, por mencionar algunas de las cuestiones a las que los médicos clínicos se enfrentan en el día a día.

El fundamento del CI es que los pacientes, como personas que deciden por sí mismas, deben autorizar las intervenciones que se les van a realizar. Para poder ejercer este derecho precisan disponer de una información cuyo contenido depende de cada individuo. Algunos desean conocer muchos detalles y otros no quieren saber gran cosa de su enfermedad por miedo a enfrentarse a un pronóstico que les produce temores. Unos tienden a minimizar los riesgos de la intervención y otros a sobrevalorarlos. Unos entienden bien la intervención y las alternativas y otros no las entienden. La variedad es, en la realidad, muy grande porque los pacientes son distintos entre sí.

El CI, en primer lugar, protege al paciente de sufrir una intervención que no desea porque todos tenemos derecho a rechazar un tratamiento. Además el CI quiere proteger el derecho de todo paciente a una información cuyo contenido y forma de transmisión depende de él, en el respeto a su derecho a ser diferente de los demás.

Existen múltiples modelos de CI. Independientemente de su contenido es fundamental que permitan flexibilidad en su aplicación, de forma que el paciente pueda indicar al profesional cuanta información desea. El deber del profesional de informar al paciente no implica imponer la información que el profesional, una sociedad científica o la administración o gerencia ha decidido para todos los casos. En esta sucinta revisión sobre este importante y complejo tópico, se pretende entregar algunas orientaciones básicas, para su mayor y mejor implementación en nuestro medio hospitalario.

CONCEPTO

En las últimas décadas el CI ha sido reconocido como un derecho nuevo, que reconoce la autonomía de los sujetos y concede prioridad a las decisiones del paciente. El CI es la aceptación autónoma de una intervención médica, o la elección entre cursos alternativos posibles, por un paciente que decide en forma libre, voluntaria y consciente, después de que el médico le ha informado y el paciente ha comprendido la naturaleza de la enfermedad, de la intervención, con sus riesgos y beneficios, así como de las alternativas posibles, también con sus riesgos y beneficios respectivos. No implica que los pacientes puedan imponer al médico cualquier cosa que deseen,

ya que los médicos no tienen obligación de realizar intervenciones dañinas o medicamente inútiles, al contrario, no deben realizarlas, porqué de hacerlo, producirían daño. Así mismo la sociedad, a través de sus cuerpos legislativos y gubernamentales, sociedades científicas, colegios profesionales, agrupaciones espirituales y otros, puede establecer límites a los posibles cursos de acción o a las intervenciones médicas posibles, por razones de índole moral, religiosa, científica, fundamentos económicos o de justicia distributiva. En definitiva, la comunidad médica y científica ha consensuado normas de buena práctica médica que deben ser respetadas, una vez que el paciente acepta una intervención: este conjunto de normas de acción médica, denominadas la "lex artis", establecen los mejores estándares como deben ser realizadas. (2).

El desarrollo de la teoría y la práctica del CI, ha llegado a constituirse en una forma de relación clínica, en la que el mejor interés del paciente sea establecido como el propósito de una toma compartida de decisiones, entre profesionales de la salud, paciente y familiares. (3)

HISTORIA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

La "idea" de CI no surgió primeramente en el campo de la medicina sino en el de la filosofía política. Aparece en escena en los albores de la Modernidad (en medio de las luchas entre protestantes y católicos, en pleno siglo XVI) y sólo desde ahí, llegó al campo de la medicina casi cuatro siglos más tarde. Lo que subyace dentro de dicha idea, es que las relaciones humanas, sean del tipo que sean, públicas o privadas, no pueden basarse en una concepción vertical donde una parte detenta todo el poder y la otra sólo puede obedecer pasivamente. El médico era quien salvaba a los enfermos de la muerte y siempre sabía qué era lo que debía hacer con sus pacientes. El enfermo siempre esperaba que el médico le dijera qué era bueno y adecuado para su patología. La relación que se establecía entre médico y enfermo era siempre asimétrica, porque el facultativo era quien sabía y a quien había que someterse para que fuera restablecida la salud. La relación del médico con el enfermo y su familia era de confianza, de comprensión, de respeto e incluso, de amistad.

Esta relación privilegiada y completa, pero pasiva, fue el modo de relación clásico y considerado correcto, pero que recientemente ha entrado en una evolución muy profunda. (3)

El aterrizaje de estas ideas en el ámbito de la relación médico-paciente fue tardío. La vulnerabilidad del enfermo y su dependencia respecto al saber médico en algo tan sensible como la vida y la salud, hicieron este proceso especialmente largo. El fenómeno comenzó a mediados del siglo XX en Estados Unidos de Norteamérica y poco a poco se ha ido extendiendo por todas las democracias de corte occidental. Los pacientes comenzaron a "decir": "somos ciudadanos con derechos y las relaciones sociales que establecemos se basan en el libre consentimiento mutuo; por tanto, no vemos la razón por la que al entrar en un hospital dejamos de tener la consideración

de ciudadanos y se nos obliga a establecer unas relaciones basadas en la desinformación y el sometimiento". Así, en esos tiempos, los pacientes reclamaron que los médicos reconocieran la necesidad de replantear totalmente el paternalismo de las relaciones clínicas porque no respondía al desarrollo moral de la sociedad, sino a esquemas totalmente superados en la vida sociopolítica. La realidad es que este proceso de cambio ha sido, en buena medida, impuesto al mundo médico mediante sentencias judiciales y cambios legislativos. Esto ha sido en cierta medida, complejo para los profesionales y generado conductas como la medicina defensiva (práctica de bajísima calidad científica y ética) o percepciones "victimistas" en las que todos los demás son agresores potenciales: pacientes, familias, jueces, equipos directivos, políticos, etc. Lo ideal es que la profesión médica detecte urgentemente el cambio histórico, sociológico, político y moral que se ha estado gestando en la sociedad e impulse desde dentro ese imparable cambio de paradigma de las relaciones sanitarias. Las sociedades científicas, las escuelas de medicina y los colegios profesionales lo han ido haciendo progresivamente. El modelo de conducta que mayoritariamente se está enseñando en tales instancias es el de respeto a la autonomía y autodeterminación del sujeto enfermo, para decidir en relación a su vida y salud a diferencia de lo que ocurría hace pocas décadas, en relación al modelo del clásico paternalismo benefactor. (3)

En los años 80 se han ido desarrollando las distintas legislaciones nacionales sobre esta materia, sobre todo en los países más desarrollados. (4). Y es que fue precisamente la tradición democrática liberal del pueblo norteamericano, defensora a ultranza de los derechos individuales de los ciudadanos, la primera en reclamar esta transformación. Pero, dado que los médicos no parecían dispuestos a ceder en sus argumentos paternalistas, los ciudadanos se vieron obligados a utilizar la vía que las sociedades liberales habían puesto en marcha para defender los derechos legítimamente reconocidos. Ello dio origen a una historia judicial.

En el ámbito chileno, La Carta de los Derechos del Paciente del Fondo Nacional de Salud (1999), afirma que cada paciente tiene derecho a "informarse sobre riesgos y beneficios de procedimientos, diagnósticos y tratamientos que se le indiquen, para decidir respecto de la alternativa propuesta".

Un Proyecto de Ley del Ministerio de Salud sobre los "Derechos y Deberes de las personas en salud" ingresó al Congreso Nacional (12 de Junio del 2001) y aún está en etapa de estudio y revisión, previo a su aprobación; dicha iniciativa legal deja consignado el derecho de los pacientes a dar su consentimiento ante cualquier intervención o ante la posibilidad de participar en protocolos de investigación. Asimismo se deja establecida la obligación del médico de informar adecuadamente al paciente y se establecen claramente las excepciones a la obligación de pedir y acatar el CI. La iniciativa legal específica claramente los derechos y deberes de las personas en salud, regulando en forma expresa derechos fundamentales como el de la

información, consentimiento informado, libre acceso a las acciones de salud, privacidad y trato digno. Asimismo ha integrado, a través de los compromisos de gestión y estándares de acreditación, la exigencia de aplicación del CI en los servicios de salud tanto públicos como privados.

El CI es un derecho del paciente y en ningún caso representa una salvaguarda para que el médico se libere de responsabilidad o de posibles sanciones en caso de faltas. Tampoco es un mero acto administrativo durante el proceso de asistencia médica, sino que es un proceso activo, continuo y repetido a lo largo de todo el tiempo en que la relación médico-paciente se mantiene activa, toda vez que se deba intervenir en procedimientos de diagnóstico o de terapia sobre el enfermo.

Aquí radica la enorme dificultad para conseguir aunar criterios a la hora de realizar políticas de consentimiento y diseño de formularios en los centros de salud. Es de primordial importancia señalar que el paciente nunca debe ser considerado un supuesto "adversario". (5)

CONTENIDO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Habíamos mencionado, que el CI tiene dos componentes: la Información y el Consentimiento; repasemos las principales características y situaciones clínicas alrededor de estos dos componentes:

I. LA INFORMACION

En este acápite interesa sobremanera, responder las preguntas que más inquietan a los profesionales:

1. **¿Cómo** debe ser la información?
2. **¿Quién** debe entregarla?
3. **¿A quién** se debe entregar?
4. **¿Qué** hacer si rechazan la información?

1. CÓMO DEBE SER LA INFORMACIÓN

La información que se facilite será comprensible, veraz y adecuada, de manera que ayude al paciente a tomar su decisión. Por tanto el lenguaje empleado para transmitir la información tiene que tener en cuenta el destinatario, lo que significa que deberá adaptarse a su nivel intelectual y cultural, evitando en lo posible la terminología técnica. La información será verdadera, incluso en los supuestos de pronóstico fatal. Además debe ser adecuada a las circunstancias personales del paciente (edad, estado de ánimo, gravedad), a la finalidad de la misma (dar a conocer el estado de salud, obtener el consentimiento, conseguir la colaboración activa). La información no será nunca dirigida a buscar una decisión determinada del paciente, debiendo evitar cualquier tipo de manipulación o coacción.

La información será verbal, como regla general, lo que favorece la posibilidad de adecuar el contenido de la información a las necesidades del paciente. La excepción es que se exija por escrito. (6)

2. QUIÉN DEBE DAR LA INFORMACIÓN

El profesional que atienda al **paciente** o el que aplique la técnica o procedimiento concreto deberá ser la persona encargada de informarle. Todo profesional que interviene en la actividad asistencial está obligado no sólo a la correcta prestación de la asistencia, sino a cumplir los deberes de información y documentación clínica.

Esto obliga en cierta forma a recuperar la figura perdida del "médico tratante" quién idealmente debiera ser el responsable e interlocutor principal con todo el equipo asistencial. Actualmente también se habla de enfermera responsable del seguimiento del plan de cuidados. Como garantía en caso de ausencia de los profesionales asignados, otro profesional del equipo asumirá la responsabilidad de aquéllos.

3. A QUIÉN SE DEBE DAR LA INFORMACIÓN

El destinatario de la información es el paciente, salvo que haya manifestado su voluntad de no ser informado. Las personas vinculadas a él por razones familiares, serán informadas en la medida que el paciente lo permita de manera expresa o tácita, pudiendo éste prohibir expresamente la información a cualquier persona.

No obstante, si la patología por la que está siendo atendido el paciente puede afectar a la salud de terceros, deberá ser informado de las precauciones que tiene que adoptar y, dependiendo de los casos, del deber que tiene el paciente y/o el propio profesional de comunicárselo a las personas allegadas, para proteger su salud.

El paciente será informado, incluso si tiene la capacidad limitada, en función de sus facultades y grado de comprensión, sin perjuicio de que se facilite también a quien asume su representación y a las personas vinculadas a él por razones familiares. Cuando los padres están separados y comparten la tutela, ambos tienen derecho a recibir información.

Los menores tienen derecho a recibir información sobre su salud y sobre el tratamiento médico al que son sometidos, en lenguaje adecuado a su edad, madurez y estado psicológico.

El derecho a la información asistencial de los pacientes podrá limitarse cuando, por razones objetivas, el conocimiento de su situación pueda perjudicar su salud de manera grave (privilegio terapéutico o estado de necesidad terapéutica). (6)

4. QUÉ SUCEDE SI EL PACIENTE RENUNCIA A RECIBIR INFORMACIÓN

Aunque no es frecuente, si el paciente renuncia a recibir información sobre su proceso y sobre los procedimientos que vayan a practicarle, se *respetará su voluntad* haciendo constar su renuncia en la ficha clínica. Hay que tener en cuenta que esta renuncia está limitada por el interés de la salud del paciente, de terceros, de la colectividad y por las exigencias terapéuticas del caso.

Que el paciente renuncie a recibir información no significa que no dé su autorización para realizar un procedimiento, debiendo recabarse su consentimiento para la intervención.

II. EL CONSENTIMIENTO

Siguiendo el mismo esquema anterior, interesa dar respuesta a la pregunta:

1. **¿Cómo** debe ser el CI?
2. **¿Quién** debe otorgarlo?
3. **¿Cuándo** se hace por representación?
4. **¿Quién** lo otorga en caso de menores?
5. **¿Quién** debe obtener el CI?
6. **¿Qué** hacer si el paciente o su representante se niegan a consentir?, y finalmente
7. **¿Cuándo** solicitar el CI?

1. CÓMO DEBE SER EL CONSENTIMIENTO

El Proyecto de legislación actual pretende definir el consentimiento **informado** como la conformidad libre, voluntaria y consciente de un paciente, manifestada en pleno uso de sus facultades después de recibir la información adecuada, para que tenga lugar una actuación que afecte a su salud.

- Consentimiento **informado**. De lo anterior se deduce que, para que el consentimiento sea válido, el paciente debe estar debidamente informado para adquirir una clara representación del alcance del acto o actos sobre los que va a consentir.
- Consentimiento **libre y voluntario**. Otro elemento esencial del consentimiento es la ausencia de todo tipo de coacción física o psicológica y de manipulación.
- Consentimiento dado con **capacidad**. Es necesario que quien otorga el consentimiento no esté incapacitado legalmente por sentencia judicial o, en su caso, tenga capacidad de hecho o competencia para decidir, entendida como la aptitud cognoscitiva para comprender la información y para elegir acerca de una situación concreta y en un determinado momento. El encargado de evaluar la capacidad de hecho del paciente es el profesional médico que lo atiende (6).

2. QUIÉN DEBE OTORGAR EL CONSENTIMIENTO

El propio **paciente** es quien debe otorgar el consentimiento para que tenga lugar una actuación que afecte a su salud. Hay que partir de la **presunción de capacidad**, es decir, se considera al paciente capaz para decidir, mientras no se demuestre lo contrario.

Cuando el paciente carezca de la competencia necesaria para tomar la decisión, será otra persona o institución la encargada de hacerlo en su lugar, ejerciendo la representación o la sustitución. En ese supuesto, por lo tanto, corresponde pedir el consentimiento al **representante** o, en su defecto, a las personas vinculadas al enfermo por razones familiares o de hecho.

3. CUÁNDO SE DEBE OTORGAR EL CONSENTIMIENTO POR REPRESENTACIÓN

Los supuestos en los que se prevé la prestación del consentimiento por representación o sustitución son:

- Pacientes incapacitados legalmente.
- Pacientes que, según criterio del profesional, por su estado físico o psíquico, no sean competentes para tomar una decisión en un determinado momento.
- Pacientes menores de dieciocho años que, según criterio del profesional, no tengan madurez suficiente para comprender el alcance de la intervención.

El consentimiento que se preste por sustitución obedecerá siempre al principio general de actuación a favor del paciente y del respeto a su dignidad.

En todos los supuestos se harán constar en la historia las circunstancias que concurran y en caso de que exista sentencia declarativa de incapacidad, se incorporará una copia de la misma. (6)

4. QUIÉN DEBE OTORGAR EL CONSENTIMIENTO SI EL PACIENTE ES MENOR DE EDAD

La ley en Chile, establece la mayoría de edad, con carácter general, a los dieciocho años.

No obstante, habrá de considerarse capacitado el menor de esta edad que, a criterio del profesional que le atiende, tenga condiciones de madurez suficiente. Así pues, la prestación del consentimiento corresponde al menor siempre que sea capaz intelectual y emocionalmente de comprender el alcance de la actuación en salud. Si no es así, el consentimiento lo dará el representante legal del menor (padres, tutores, o responsables del cuidado). De estas circunstancias se dejará constancia en la historia clínica.

En el caso de los menores de edad, ellos siempre que puedan expresarse, deberán otorgar su asentimiento a la propuesta médica.

Hasta que alcance la mayoría de edad civil (18 años), en caso de actuación de grave riesgo, los padres serán informados y su opinión considerada para la toma de decisión correspondiente. Será necesario alcanzar la mayoría de edad (18 años) para decidir sobre la interrupción voluntaria del embarazo, la participación en ensayos clínicos, la práctica de técnicas de reproducción humana asistida, trasplantes, esterilización y tener en cuenta las disposiciones especiales que resulten de aplicación.

5. QUIÉN DEBE OBTENER EL CONSENTIMIENTO

El **profesional de la salud** que vaya a llevar a cabo el procedimiento concreto, una vez que ha proporcionado la información al paciente o a quien deba sustituir su decisión, obtendrá su consentimiento, que será verbal por regla general, dejando constancia en la historia clínica, debiendo formalizarse por escrito en los supuestos que la reglamentación en cada institución lo determine.

Cuando el profesional que indica el procedimiento y el profesional que lo va a realizar no son la misma persona, el primero únicamente tiene obligación de informar al paciente sobre las circunstancias de la indicación y sobre los aspectos básicos del procedimiento, siendo el profesional que lo va a realizar el responsable de asegurar que el paciente recibe la información necesaria y que presta su consentimiento. Además, nunca puede delegarse esa tarea en otros profesionales (otro médico, estudiantes, residentes, enfermera, auxiliar, etc.).(6)

6. QUÉ SUCEDE SI EL PACIENTE SE NIEGA A DAR EL CONSENTIMIENTO

El paciente podrá negarse, tras recibir la oportuna información, a dar el consentimiento, en cuyo caso **se respetará su voluntad** y no deberá llevarse a cabo la actuación de salud. En este sentido, la ley establece que todo paciente tiene derecho a negarse a la realización de un procedimiento diagnóstico o terapéutico, excepto en los casos de riesgo para la salud pública o de daño para terceras personas. Su negativa constará por escrito.

En el caso de no autorizar una intervención, el paciente deberá ser informado de otros procedimientos alternativos existentes y, en su caso, ofertar éstos cuando estén disponibles, aunque tengan carácter paliativo, debiendo tal situación quedar debidamente documentada.

7. QUÉ SUCEDE SI EL REPRESENTANTE SE NIEGA A DAR EL CONSENTIMIENTO

Cuando son los padres o representantes legales quienes se niegan a dar el consentimiento, deberá tenerse en cuenta que éstos deben ejercer su representación a favor del paciente y, por tanto, para salvaguardar la salud de éste. Deberán hacerse constar en la historia clínica las circunstancias por las que no se da el consentimiento por si fuera preciso solicitar la pertinente autorización judicial.

Siempre que exista **urgencia y riesgo vital**, cuando los padres o representantes no actúen en beneficio del menor o incapaz, los profesionales deben asumir su defensa y llevar a cabo las actuaciones necesarias.

Si no es un problema que requiera actuación inmediata, pero el problema de salud pone en peligro su vida, es recomendable notificar la situación al Ministerio Público para que asuma su representación y para obtener la correspondiente autorización judicial para el tratamiento.

8. CUÁNDO SE DEBE SOLICITAR EL CONSENTIMIENTO

El consentimiento del paciente tiene que prestarse antes de la actuación que se pretende llevar a cabo, una vez que se ha facilitado la información adecuada. Siempre que sea posible, se debe facilitar la información **con la antelación suficiente** para que el paciente pueda reflexionar y solicitar cuantas aclaraciones considere necesarias para adoptar una decisión. En ningún caso (salvo que se trate de una ur-

gencia) se debe entregar el documento para su firma en los momentos previos a realizar el procedimiento.

Es preciso señalar que el consentimiento, y la información que le sirve de base, han de persistir **a lo largo del tiempo**, durante todo el proceso diagnóstico o terapéutico. La información para el consentimiento no se agota en un determinado momento, de tal forma que en muchos supuestos el deber de información puede no terminar con la actuación concreta.

El consentimiento del paciente es **revocable y temporal**. Es importante que el paciente conozca tal posibilidad de revocación, sin necesidad de expresar la causa, debiendo constar dicha revocación por escrito.

LOS DOCUMENTOS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO SITUACIONES EN QUE SE DEBE OBTENER EL CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

La regla general es que el consentimiento sea verbal, la exigencia de que se obtenga por escrito es la excepción. La forma escrita sólo se exige en los siguientes casos:

- **Intervenciones quirúrgicas.**
- **Procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos.**
- **Cuando se aplican procedimientos que supongan riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa** sobre la salud del paciente o del feto, si fuera el caso de una mujer embarazada.
- **Procedimientos de carácter experimental**, que se encuentran en proceso de validación científica o que pudieran ser utilizados en un proyecto docente o de investigación.

A la hora de interpretar este precepto, dependiendo de lo rigurosos que seamos, podría concluirse que para la administración de cualquier fármaco con efectos secundarios frecuentes, se debería recabar consentimiento escrito. Este no es el espíritu de las reglamentaciones y, además, es deseable, por el bien de todos, efectuar una interpretación que se adecue a la práctica diaria de la medicina y que no convierta la relación clínica en un proceso burocrático y atemorizador. Por tanto, no parece que sea necesario presentar a la firma un documento ante cualquier procedimiento que pueda conllevar el más mínimo riesgo. Conviene no olvidar que el principio básico es que la información y el consentimiento son procesos verbales, y los formularios escritos deben de emplearse de forma excepcional.

Por otra parte, realizar una lista que pretenda incluir tales procedimientos sería inútil, por incompleta y efímera, dada la extensión que precisaría y el incesante cambio de los métodos diagnósticos y terapéuticos.

Para acotar qué procedimientos son de riesgo notorio o previsible, así como definir lo que es invasivo habrá que acudir a la propia experiencia y al estado de la ciencia.

Cada Institución deberá elaborar información escrita de aquellos procedimientos diagnósticos o terapéuticos que considere que cumplan estos criterios, en especial, cuando el balance beneficio / riesgo es más dudoso y de acuerdo con las recomendaciones de las sociedades científicas correspondientes. No obstante, sería suficiente justificación para elaborar un formulario escrito que el profesional percibiese la conveniencia de disponer de él para una información más adecuada. (6)

Debería replantearse la práctica extendida de hacer firmar formularios para procedimientos rutinarios de riesgo despreciable, o para administrar medicamentos de bajo riesgo. Una vez más, se debe insistir en que las anotaciones del médico en la historia clínica, donde quede reflejado que se ha informado al paciente, es suficiente.

En los casos en los que sea previsible una relación problemática con el paciente, bien por experiencias previas insatisfactorias con los servicios de salud, o por actitud desconfiada u hostil, es aconsejable exhaustividad en las anotaciones en la historia clínica sobre la información dada al paciente y su familia, pudiendo anotarse los testigos de dicha información.

QUÉ SUCEDE SI NO ES POSIBLE OBTENER EL CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Cuando por alguna circunstancia que concurra en el paciente no sea posible obtener su consentimiento por escrito, en alguno de los supuestos previstos reglamentariamente, se puede acreditar que el paciente lo ha otorgado recogiéndolo de forma oral ante al menos dos testigos independientes, los cuales declararán por escrito y bajo su responsabilidad.

CÓMO DEBEN SER LOS DOCUMENTOS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los documentos deben redactarse pensando en el paciente, que es el destinatario de los mismos, y no con fines puramente defensivos, para facilitar que comprenda la información incorporada. Deben ser elaborados por los profesionales de la salud y no por juristas, sin perjuicio de que pueda solicitarse la colaboración de éstos en algunos casos puntuales.

La información a incluir no debe ser exhaustiva sino la suficiente y adecuada para que el paciente se haga una representación del alcance del acto sobre el que va a consentir. Debe ser referida a los aspectos relevantes y genéricos, explicados de forma breve y en lenguaje comprensible de manera que puedan entenderse por la generalidad de los usuarios. Las personas que deseen más información podrán solicitarla y se les facilitará verbalmente o por escrito en hojas informativas adjuntas.

EXCEPCIONES A LA EXIGENCIA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Existe un límite general en el sentido de que el respeto a las deci-

siones adoptadas sobre la propia salud en ningún caso podrá suponer la adopción de medidas contrarias al ordenamiento jurídico. Además, el profesional puede llevar a cabo las intervenciones clínicas indispensables a favor de la salud del paciente, sin necesidad de contar con previo consentimiento informado, en los siguientes casos:

1. RIESGO INMEDIATO Y GRAVE PARA LA INTEGRIDAD DEL PACIENTE

Cuando se da una situación de urgencia vital que requiere una actuación inmediata y no es posible por su estado clínico recabar su autorización, consultando cuando las circunstancias lo permitan, a sus familiares o a las personas vinculadas de hecho a él. En este supuesto se harán constar en la historia clínica las circunstancias relativas a la situación clínica del paciente y a la presencia o no de familiares. En todo caso, se deberá informar al paciente en cuanto sea posible.

2. RIESGO PARA LA SALUD PÚBLICA

Cuando existe riesgo para la salud pública a causa de razones de salud establecidas por la ley. Una vez adoptadas las medidas pertinentes, de conformidad con lo establecido en la legislación relativa a las medidas especiales en materia de Salud Pública, se comunicarán a la autoridad judicial en el plazo de 24 horas siempre que se disponga el internamiento obligatorio de personas.

3. INCOMPETENCIA O INCAPACIDAD DEL ENFERMO

Esta excepción que fue muy repetida en el pasado, parece que cada vez es menos frecuente y difícil de justificar, dado que en esta condición lo que procede es el CI por representación; sin duda que si se enfrenta la situación en que hay ausencia de sustitutos legales, y se ha esperado un tiempo prudente, en los casos que no están en las dos condiciones previas (urgencia vital o riesgo para la salud pública) excepcionalmente se podrá proceder a decidir por el paciente incompetente, pero bajo el criterio de su mejor interés.

4. EXISTENCIA ACREDITADA DE UN ESTADO DE NECESIDAD TERAPÉUTICA

La necesidad terapéutica consiste en la facultad del profesional para actuar ocultando deliberadamente información al paciente, cuando está firmemente convencido de que su revelación le producirá *un daño psicológico grave*, pudiendo además sufrir repercusiones biológicas posteriores severas. La necesidad terapéutica, conocida también como *privilegio terapéutico o excepción terapéutica*, proviene del conflicto que se presenta entre cumplir con la obligación de informar y cumplir con la obligación de proteger del daño.

La necesidad terapéutica tiene carácter excepcional y ha de ser una decisión rigurosamente justificada en cada situación concreta, lo que se hará constar en la *historia clínica* y se comunicará a las *personas vinculadas al paciente*. (6)

DÓNDE REALIZAR LA ENTREGA DE INFORMACIÓN

Es deseable que el CI se realice en un ambiente adecuado tanto para el médico que entrega la información como para el paciente o los familiares que la reciben y deben acceder o rechazar las propuestas. Idealmente se debe disponer de una sala o consulta privada donde sea posible conversar con tranquilidad, sin interrupciones y en un ambiente que asegure la confidencialidad. Asimismo debe ser un lugar donde el paciente se sienta lo más cómodo posible y sienta libertad para tomar una decisión en conciencia.

Para conseguir la firma del consentimiento (formulario) sólo se precisa que esto se haga donde el paciente o la familia lo estime conveniente. Lo que sí es fundamental es que el material escrito sea entregado con el tiempo suficiente para que pueda ser leído, discutido y aclarado, antes de solicitar su firma. Luego el documento deberá ser entregado al médico que llevó a efecto el proceso de consentimiento y éste deberá archivarlo en la ficha clínica. Se sugiere que los formularios de consentimiento sean revisados periódicamente, con el fin de asegurar la inclusión de nuevos antecedentes respecto de la enfermedad, de los tratamientos propuestos o alternativos o de los riesgos que suponga la intervención. La ciencia avanza muy rápido y por ello, es que los nuevos antecedentes, si los hay y son relevantes, deben estar a disposición lo antes que sea posible.

ROL DE LA HISTORIA CLÍNICA

La ficha clínica tiene como finalidad primordial recoger datos del estado de salud del paciente. Puede considerarse que la ficha clínica es el instrumento básico de un buen ejercicio, porque sin ella es imposible que el médico pueda tener con el paso del tiempo una visión completa y global del paciente para prestar asistencia, de manera que incorporarle elementos de la aplicación del CI puede ser beneficioso, a la vez, para saber cuál ha sido el proceso que el paciente ha seguido en las decisiones que ha ido realizando en su relación con el profesional de salud.

La ficha clínica se constituye en un documento de gran importancia, de ahí la necesidad de enfatizar algunos aspectos que suelen tener poca atención o estar definitivamente fuera de esta clase de documentos. Al respecto se sugieren; la incorporación de antecedentes familiares (nº de hijos o hermanos, situación socioeconómica), firma de paciente que no autorice procedimiento, posibilidad de incorporar el cambio de parecer respecto de los tratamientos o procedimientos propuestos, sustitutos del paciente en caso de incapacidad, motivo de sustitución, situaciones particulares que pudieran devenir en problemas éticos (anticipación).

Otro aspecto que tiene gran relevancia es la legibilidad, sabemos que a menudo la ficha clínica, que está escrita por varias personas, es ilegible, es decir, no se entiende qué dice y se hace muy difícil interpretar los datos. Si la propuesta es incorporar elementos del CI, en el entendido que se trata de una acción que va en beneficio del paciente, sería

muy adecuado hacer un sincero esfuerzo por corregir la letra a fin de hacer comprensible el documento escrito de mayor importancia en la relación médico paciente (7).

RECHAZO DE UN TRATAMIENTO O PROCEDIMIENTO

Si el proceso de obtención del Consentimiento pretende ser significativo, el rechazo debe ser parte de las opciones del enfermo. Si después de la discusión de los riesgos y beneficios de los tratamientos propuestos, el paciente desea rechazar el tratamiento o procedimiento, debe quedar claramente especificado en la hoja de consentimiento. Hay que recordar que el paciente puede arrepentirse y cambiar de idea, en tal caso es deseable proveerle de un nuevo formulario donde pueda manifestar su deseo de recibir el tratamiento propuesto.

Cuando un paciente rechaza una opción de tratamiento no significa que no desee continuar su atención, habrá que entregarle todo tratamiento en función de su cuidado general. Si la tardanza en iniciar un tratamiento eficaz le afectará su pronóstico debe ser señalado oportunamente a fin de que el paciente conozca exactamente su situación y los riesgos que corre de rechazar un tratamiento y luego arrepentirse. Esto debe ser realizado con la máxima precaución a fin de evitar presionar al paciente a optar por la alternativa propuesta.

El CI tiene límites (3). Los pacientes no pueden exigir al médico tomar decisiones que vayan contra su conciencia. Los médicos no tienen obligación de hacer cosas que dañen al paciente o que sean médicamente inútiles.

La persuasión es una buena herramienta a la hora de asegurar la decisión informada y cabalmente comprendida de la situación en que se encuentra el paciente. La persuasión consiste en el "uso de argumentos razonables con la intención de inducir en otra persona la aceptación de una determinada opción. No pretende anular la autonomía del individuo; la argumentación debe ser real y no estar sesgada por intereses ajenos al paciente" (5).

ASPECTOS PRÁCTICOS

Hay muchas formas de informar y educar al paciente. Se sugiere el uso de técnicas de apoyo didáctico, dibujos, folletos, fotografías, películas, etc. En la entrega de información deben considerarse también aspectos como la personalidad del paciente y su situación actual en la enfermedad. ***Cuando el énfasis está puesto en la comprensión del paciente y no en la defensa del médico es más fácil acertar a entregar mejor información.*** El consentimiento informado bien realizado es la mejor herramienta para la educación de los pacientes tanto en sus derechos como enfermo como en sus deberes. (8)

Se sugiere entregar la información en forma dosificada, esto permitiría la elaboración emocional y cognitiva de la situación, de parte del

enfermo. Al mismo tiempo, entregar la información al paciente con algún familiar presente, ya que no pocas veces es posible que unos escuchen unos aspectos y otras dimensiones distintas.

En toda la discusión del consentimiento informado el paciente debe tener la oportunidad de preguntar, y es deber del médico responder esas interrogantes tan claras y completas como le sea posible, -incluyendo dolor previsto y molestias asociadas-, y en todo momento confirmar que el paciente lo haya entendido. Siempre pregunte al paciente o a sus familiares "¿me he explicado bien, acerca del tratamiento propuesto, de sus alternativas y los riesgos que corre?" (5).

CONCLUSIONES

El CI en Chile debiera llegar a tener reconocimiento legal, igual como ha acontecido en muchos países del mundo occidental; pero la ley

por sí sola no resulta suficiente. Es imprescindible que haya un buen entendimiento y una auténtica colaboración entre el médico y el paciente en este único proceso de hacerse adultos y responsables, cada uno según su condición. El CI no es una herramienta defensiva frente a posibles demandas judiciales sino un medio para hacer adulta una relación que tradicionalmente tuvo el peligro de infantilizar al enfermo y endiosar al médico.

Los pacientes podrán reclamar legalmente su derecho al CI y los médicos que lo hayan puesto en práctica podrán estar más tranquilos, pero el CI debe verse como un ideal de la relación entre médico y paciente hacia el cual tender, buscando satisfacer unos de los derechos más profundos como el derecho a saber y a decidir sobre la propia vida. El objetivo del consentimiento libre e informado no es forzar al paciente a ser autónomo, sino brindarle la oportunidad de serlo. Como bien decía ese prístino y claro título, se trata de una forma de entender la relación médico-paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Volumen 12 N° 4 Isabel Pacheco, RM clinica las Condes Octubre 2001
2. Sánchez G. Miguel: Historia, teoría y método de la medicina: introducción al pensamiento médico (Masson, Barcelona , 1998) Pag. 427-447
3. Simón L Pablo. An. Sist.Sanit.Navr. 2006 Vol, 29, Suplemento 2. Pag 29 – 40
4. Sánchez G. Miguel; Ética, Bioética y Globalidad (Editorial CEP, Madrid, 2006) Pag. 159-174.
5. http://etica.uahurtado.cl/documentos/documentos/consentimiento_informado.pdf (acceso el 22-06-2010).
6. Guía de consentimiento informado. <http://www.saludcastillayleon.es/sanidad/cm/institución> (acceso 12-05-2010)
7. Susana Vidal: "Implementación de Consentimiento Informado en los Hospitales dependientes del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba" Manual de Procedimiento.
8. Department of Health, Good Practice in Consent implementation guide (www.doh.gov.uk) (acceso: 12-04-2010).

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS
2010 NÚMERO 1 ISSN 1745-9990



PÉPTIDO NATRIURÉTICO AURICULAR PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

SAGAR U NIGWEKAR, SANKAR D NAVANEETHAN, CHIRAG R PARIKH, JOHN K HIX

Esta revisión debería citarse como: Sagar U Nigwekar, Sankar D Navaneethan, Chirag R Parikh, John K Hix. Péptido natriurético auricular para la prevención y el tratamiento de la insuficiencia renal aguda (Revision Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 4 Art no. CD006028. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

RESUMEN

Antecedentes

La insuficiencia renal aguda (IRA) es frecuente en pacientes hospitalizados y está asociada con una morbilidad y mortalidad significativas. A pesar de los adelantos recientes, los resultados no han cambiado de manera significativa en las últimas cuatro décadas. El péptido natriurético auricular (PNA) ha demostrado ser prometedor en estudios en animales, sin embargo, los ensayos controlados aleatorios (ECAs) han mostrado beneficios clínicos inconsistentes.

Objetivos

Evaluar los beneficios y daños del PNA en la prevención y tratamiento de la IRA.

Estrategia de búsqueda

Se hicieron búsquedas en CENTRAL, MEDLINE y EMBASE y en listas de referencias de artículos recuperados.

Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios que investigaron todas las formas de PNA versus otro tratamiento en pacientes hospitalizados adultos con o "en riesgo" de IRA.

Obtención y análisis de los datos

Los resultados se presentaron como cociente de riesgos (CR) con intervalos de confianza del 95% (IC) o diferencia de medias (DM). Los resultados sobre el PNA en dosis bajas y altas para la prevención o el tratamiento de la IRA se analizaron por separado.

Resultados principales

Se incluyeron 19 estudios (11 de prevención, ocho de tratamiento; 1 861 participantes). No hubo diferencias en la mortalidad entre el PNA y el control en los estudios de prevención con dosis bajas o altas. El PNA en dosis bajas (pero no altas) se asoció a una necesidad reducida de TRS en los estudios de prevención (RR 0,32; IC del 95%: 0,14 a 0,71). La duración de la estancia hospitalaria y en la UCI fue significativamente más corta en el grupo con PNA en dosis bajas. Para una IRA establecida, no hubo diferencias en la mortalidad con el PNA en dosis bajas o altas. El PNA en dosis bajas (pero no altas) se asoció a una reducción de la necesidad de TSR (RR 0,54; IC del 95%: 0,30 a 0,98). El PNA en dosis altas se asoció a más eventos adversos (hipotensión, arritmias). Después de una cirugía mayor hubo una reducción significativa en el requerimiento de TSR con el PNA en los estudios de prevención (RR 0,56; IC del 95%: 0,32 a 0,99), pero no en los estudios de tratamiento. No hubo diferencias en la mortalidad entre el PNA y el control en los estudios de prevención

o tratamiento. Hubo una menor necesidad de TSR con el PNA en dosis bajas en los pacientes que se sometían a una cirugía cardiovascular (RR 0,35; IC del 95%: 0,18 a 0,70). El PNA no se asoció a una mejoría en el resultado en la nefropatía por radiocontraste o la IRA oligúrica.

Conclusiones de los autores

El PNA se puede asociar a mejores resultados cuando se usa en dosis bajas para la prevención de la IRA y en el tratamiento de la IRA después de una cirugía y se debe analizar adicionalmente en estos dos contextos. No hubo eventos adversos significativos en los estudios de prevención, sin embargo, en los estudios de tratamiento con PNA en dosis altas hubo aumentos significativos de hipotensión y arritmias.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Péptido natriurético auricular para la prevención y el tratamiento de la insuficiencia renal aguda

La lesión renal aguda (IRA) es un término genérico para una disminución abrupta y sostenida en la función renal, lo que resulta en la retención de productos nitrogenados (urea y creatinina) y una reducción en la producción de orina. La sepsis (infección), el shock, el traumatismo, los cálculos renales, la infección renal, la toxicidad del fármaco o el consumo de drogas son causas comunes de la IRA. La IRA es frecuente en pacientes hospitalizados, cuya incidencia general estimada se encuentra entre los 24 a 30 casos/1000 altas hospita-

rias y el 6% de los mismos se encuentran gravemente enfermos. La sepsis, la hipovolemia, la toxicidad del fármaco, la cirugía mayor y las investigaciones diagnósticas que utilizan colorantes por radiocontraste son algunas de las causas asociadas más frecuentes de la IRA adquirida en el hospital. El objetivo de cualquier tratamiento es la restauración de la función renal y puede involucrar intervenciones farmacológicas o diálisis renales. Se ha demostrado que el péptido natriurético auricular (PNA) aumenta la producción de orina y reduce la inflamación renal. El objetivo de esta revisión fue investigar el uso de PNA en la prevención y tratamiento de una IRA establecida. Se identificaron 19 estudios (11 de prevención y ocho de tratamiento) que usaron PNA en dosis bajas o altas, y que reclutaron 1 861 pacientes. No hubo diferencias en el número de muertes entre el PNA y el control para los estudios de prevención o tratamiento de la IRA. La necesidad de diálisis fue significativamente inferior en los estudios de tratamiento o prevención con PNA en dosis bajas así como para los pacientes que se sometían a una cirugía mayor. El período de tiempo en el hospital y en la UCI fue más corto para los pacientes que recibían PNA en dosis bajas. El PNA con dosis altas se asoció a más hipotensión y arritmias cardíacas en los pacientes con una IRA establecida. El PNA se puede asociar a mejores resultados cuando se usa en dosis bajas para la prevención de la IRA y al tratar la IRA después de una cirugía. No hubo eventos adversos significativos en los estudios de prevención, sin embargo, en los estudios de tratamiento con PNA en dosis altas hubo aumentos significativos en la hipotensión y las arritmias.

CASO CLÍNICO- ANATOMOPATOLÓGICO: LAS DIVERSAS PRESENTACIONES DE LA NEFROPATÍA POR IgA

*CLINICOPATHOLOGICAL CASE: THE VARIOUS PRESENTATIONS OF IGA
NEPHROPATHY*

DR. RODRIGO OROZCO B. (1), DR. ALBERTO FIERRO C. (1), DR. LUIS CONTRERAS M. (2), DR. ALEX WASH F. (3)

1. UNIDAD DE NEFROLOGÍA. DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA, CLÍNICA LAS CONDES.

2. DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, CLÍNICA LAS CONDES.

3. DEPARTAMENTO DE DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES. CLÍNICA LAS CONDES.

rorozco@clc.cl

afierro@clc.cl

lcontreras@clc.cl

awash@clc.cl

RESUMEN

Se trata de una paciente de 58 años, sexo femenino, que se presenta con hematuria, proteinuria severa y función renal normal. Pocas semanas después, ella desarrolla una trombosis de vena renal, embolia pulmonar secundaria y un episodio de insuficiencia renal aguda. Este caso clínico ilustra las distintas presentaciones clínicas de una nefropatía por IgA grave, incluyendo hematuria, síndrome nefrótico y trombosis de vena renal. Además muestra otras complicaciones serias, como embolia pulmonar y falla renal aguda. La paciente fue sometida a 2 biopsias renales, que permitieron una correlación adecuada entre las manifestaciones clínicas y la patología renal.

Palabras clave: Nefropatía IgA, Enfermedad Berger, síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda.

SUMMARY:

This is a female, 58 years old patient, who presented with hematuria, heavy proteinuria and normal kidney function. Few weeks later she developed a renal venous thrombosis, pulmonary embolism and acute kidney injury. This clinical case illustrates the variable presenting features of a severe IgA nephropathy including hematuria, nephrotic syndrome and renal venous thrombosis. Further it shows its possible severe complications such as lung embolism and acute renal failure. The patient was kidney biopsied in two opportunities, which allows assessing the correlation between the variable clinical characteristics and the renal pathology.

Key words: IgA nephropathy, Berger disease, nephrotic syndrome, acute kidney injury.

HISTORIA CLÍNICA

Paciente de 58 años, sexo femenino, con antecedentes de migraña de tipo vascular, rinitis alérgica y terapia de sustitución hormonal postmenopáusica. Los fármacos de uso habitual eran tibolona, calcio más vitamina D y desloratadina. Consulta en el servicio de urgencia de esta clínica el 01/12/2009 por un cuadro de edema de extremidades inferiores de 48 horas de evolución. Al examen físico de ingreso presentaba signos vitales normales y al examen segmentario edema moderado de ambas piernas, sin signos de trombosis venosa profunda. En el laboratorio de ingreso se constata un dímero-D elevado en 3.75 ug/ml (normal < 0.5 ug/ml), por lo que se realiza un ecodoppler venoso de extremidades inferiores que resulta normal. Además se pesquiza hipoalbuminemia (2.5 gr/dl) e hipercolesterolemia (colesterol total 271 mg/dl), no presentes en exámenes de 3 meses atrás (septiembre 2009). La creatinina plasmática era de 1.0 mg/dl (velocidad de filtración glomerular estimada en 60 ml/min). En forma dirigida la paciente refiere orinas espumosas desde hace varios días. La orina completa mostraba hematuria (70-80 glóbulos rojos/campo), proteinuria (500 mg/dl), cilindros hialinos y granulosos y gotas de grasa. La relación albumina/creatinina en orina de muestra aislada fue de 12468 (normal < 30). La radiografía de tórax y la ecografía renal son normales. El estudio inmunológico mostró anticuerpos antinucleares 1/40, pero anti-DNA negativos, anti ENA negativos, factor reumatoideo (-), C3-C4 y CH50 normales, ANCA (-), crioglobulinas (-), anticardiolipinas (-), anticoagulante lúpico (-) y serología viral negativa (AgS.VHB, VHC e HIV). Además se realizó una inmunofijación en sangre y orina de 24 horas, que fueron normales.

Se realiza la primera biopsia renal el 16/12/2009, con el diagnóstico clínico de síndrome nefrótico y posible glomerulopatía membranosa. Se había iniciado terapia con lisinopril 10 mg, hidroclorotiazida 25 mg y atorvastatina 20 mg. La biopsia demostró a la microscopia óptica, la presencia de hiperplasticidad glomerular moderada tanto mesangial como endocapilar, presencia de crecientes celulares en 2 de 12 glomérulos, con fibrosis intersticial de aproximadamente un 20% y presencia de cilindros hemáticos aislados. La inmunofluorescencia fue positiva con patrón mesangial +++/+++ para IgA, cadenas livianas kappa, lambda y C3c. La microscopía electrónica demostró membranas basales de espesor normal y abundantes depósitos paramesangiales amorfos de material electrón denso, además de fusión pedicular extensa. Se diagnosticó como una glomerulonefritis por IgA sub-clase IV de Hass, con daño podocitario difuso (Figura 1).

Se hospitaliza nuevamente el 19/12/2009 por un cuadro de vómitos alimentarios, sin diarrea, compromiso del estado general, cefalea holo craneal y postración. Se realiza estudio neurológico con TAC y RNM de cerebro que resultan normales. La cefalea cede, pero se adiciona dolor abdominal inespecífico por lo que se realiza angio-TAC de abdomen que muestra una trombosis de vena renal izquierda (Figura 2) y tromboembolismo pulmonar sub-segmentario en lóbulo inferior

derecho. Se inicia anticoagulación con heparina de bajo peso molecular y luego traslape a warfarina al alta.

En control ambulatorio el 05/01/2010 se decide iniciar terapia esteroideal con Prednisona 60 mg/día. Su creatinina plasmática es de 1.2 mg/dl, con proteinuria severa (índice proteinuria/creatininuria de 13), hipoalbuminemia de 2.5 gr/dl e INR terapéutico.

En control ambulatorio del 19/01/10 la paciente refiere gran compromiso del estado general, temblor, mialgias, dolor lumbar bilateral inespecífico, menor volumen urinario y hematuria macroscópica constante. El laboratorio muestra una creatinina plasmática de 4.5 mg/dl (velocidad de filtración glomerular de 7 ml/min), BUN de 70 mg/dl y kalemia de 5.8 mEq/L. Se hospitaliza de urgencia con el diagnóstico de insuficiencia renal aguda.

Se descartan las causas habituales de falla renal aguda y ante la sospecha de una forma crecética de su enfermedad de Berger, se administran 3 bolos de metilprednisolona de 500 mg y se repite una segunda biopsia renal el 25/01/10. La biopsia se complica de un hematoma perirrenal derecho, a pesar de haberse suspendido la anticoagulación previamente, requiriendo de hemoderivados. Posteriormente presenta una sepsis de probable foco digestivo por *Alcaligenes faecalis*. Se trata con Imipenem y luego Ciprofloxacino por 3 semanas. A pesar de todas estas complicaciones, su falla renal aguda permanece no oligúrica y no requiere soporte con diálisis. La biopsia renal es también informada como una glomerulonefritis por IgA sub-clase IV de Hass. Pero en esta segunda biopsia destaca la presencia de abundantes cilindros hemáticos con obstrucción tubular por estos cilindros y elementos de necrosis tubular aguda. No se observaba mayor cantidad de crecientes (2/13), respecto de la primera biopsia (Figura 3). La prednisona se había reducido a 40 mg al día y ante el resultado de la biopsia se difiere otra terapia inmunosupresora. Se suspende toda anticoagulación, pero en la evolución posterior presenta una trombosis venosa profunda distal, por lo que se decide reiniciar. Su función renal mejora paulatinamente con los días, pero se estabiliza en alrededor de una creatinina plasmática en 2.0 mg/dl. Siempre mantiene un síndrome nefrótico con un sedimento de orina muy activo y proteinuria mayor de 3 gr/día. Se da de alta a fines de febrero, luego de un mes de hospitalización.

En control ambulatorio su función renal sigue deteriorándose, sin causa aparente, hasta llegar a una creatinina plasmática de 3.0 mg/dl, y persiste nefrótica. En reunión clínica se decide tratar con ciclofosfamida por vía intravenosa, por 3-6 pulsos y luego micofenolato mofetil. Recibe el primer pulso de ciclofosfamida 500 mg el 10/03/2010, y luego se continúa con 750 mg cada 3 semanas. Luego de 4 pulsos, bien tolerados, su creatinina plasmática ha descendido a 1.6 mg/dl (velocidad de filtración glomerular estimada en 35 ml/min) y la proteinuria a 2.5 gr/día (Figura 4). La cistatina C es de 1.48 mg/L (rango normal: 0.47-1.09 mg/L), lo que permite calcular una tasa de filtración glomerular de 55 ml/min.

Figura 1.

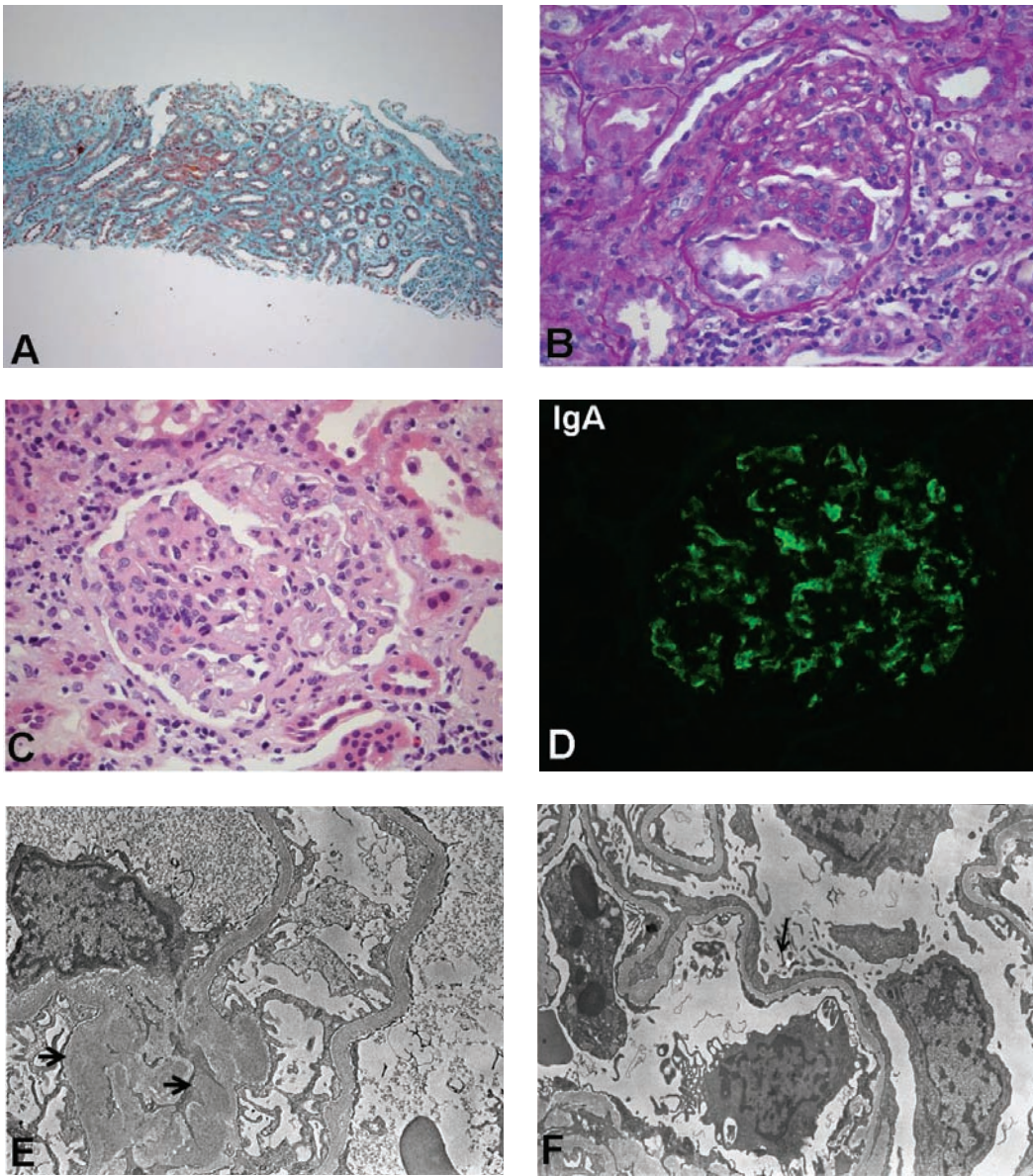


Figura 1. A: Tejido renal con fibrosis intersticial leve (Masson 100x); B y C: Glomérulos con marcada hiper celularidad y creciente celular en C (PAS y HE 400x); D: Tinción con IgA positiva mesangial (FITC 400x). E: Depósitos paramesangiales de material electrón denso (flechas); F: Fusión pedicelar extensa con degeneración microvellosa.

Figura 2.

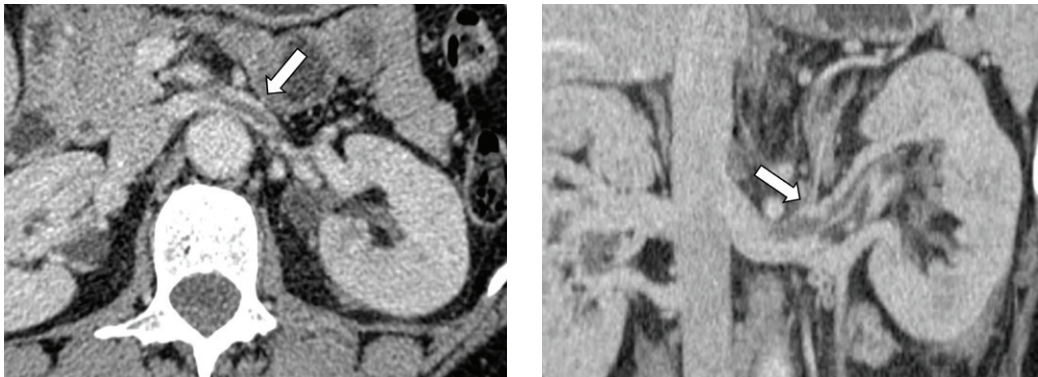


Figura 2. Tomografía computada con medio de contraste: corte axial y reconstrucción a nivel de las venas renales. Se observa un defecto de llene parcial en la vena renal izquierda, con las características de un trombo (flechas).

Figura 3.

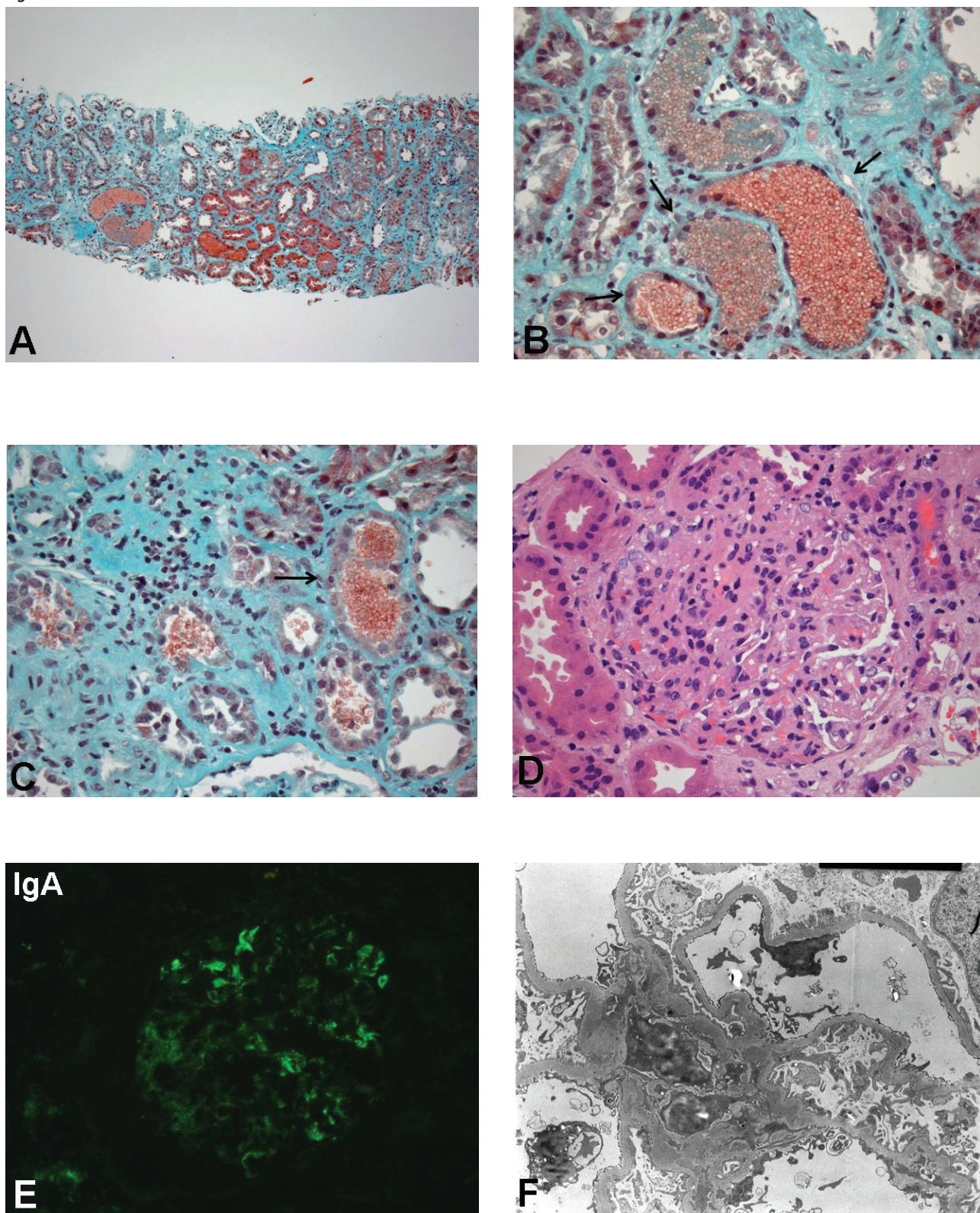
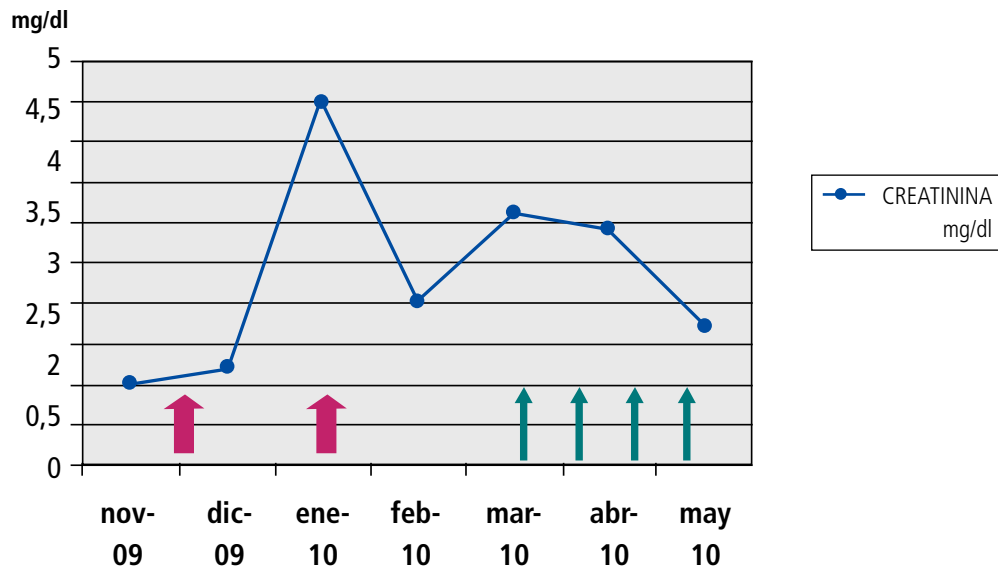


Figura 3. A: Tejido renal con fibrosis intersticial leve (Masson 100x); B y C: cilindros hemáticos abundantes con focos de necrosis tubular aguda, flechas (Masson 200x); D: Glomérulo con marcada hiper celularidad (HE 400x); E: Tinción con IgA positiva mesangial (FITC 400x); F: E: Depósitos paramesangiales de material electrón denso (flechas) y fusión pedicelar de menor cuantía que biopsia anterior.

FIGURA 4. EVOLUCIÓN DE LA CREATININA PLASMÁTICA EN EL TIEMPO

En las flechas de color rojo se señalan la primera y segunda biopsia renal a las que fue sometida la paciente. las flechas verdes señalan los pulsos de ciclofosfamida intravenosa.

DISCUSIÓN

La nefropatía por IgA se caracteriza por el depósito mesangial difuso de IgA en los glomérulos. Es la enfermedad glomerular más frecuente en los países occidentales y en Chile (1). La nefropatía por IgA puede ocurrir en el contexto de una enfermedad glomerular primaria, cuando es así se conoce también con el nombre de enfermedad de Berger, o en forma sistémica como el Púrpura de Henoch-Schönlein. Existen otras formas secundarias de depósito de IgA como el lupus o el daño hepático crónico. La nefropatía por IgA primaria (o enfermedad de Berger) se caracteriza por hematuria macroscópica recurrente en relación a infecciones respiratorias o de otras mucosas, hematuria microscópica persistente, proteinuria y evolución hacia la insuficiencia renal crónica en un porcentaje de casos. La presentación clínica como síndrome nefrótico es infrecuente (3 a 7% de los casos). En general el síndrome nefrótico aparece en estadios avanzados de la enfermedad, observándose grados importantes de obsolescencia glomerular en la biopsia renal. Cuando el síndrome nefrótico ocurre al inicio de la enfermedad, éste se asocia en la biopsia a lesiones glomerulares del tipo cambios mínimos o a proliferación mesangial activa. Estas dos últimas condiciones estaban presentes en la primera biopsia de nuestra paciente. Cuando predomina la fusión pedicular sobre la proliferación mesangial, el comportamiento clínico simula una enfermedad por cambios mínimos. En este tipo de pacientes, en general niños o jóvenes, se observa una buena respuesta del síndrome nefrótico a los corticoides. Los mecanismos de esta asociación son desconocidos, planteándose una relación por azar (2 y 3). Si bien en el caso de nuestra paciente existía en la primera biopsia desaparición pedicular extensa, también se describía intensa proliferación mesangial

difusa, además de proliferación extracapilar con 2 crecientes celulares. Es probable que por esta razón, en este caso, no se observara ninguna respuesta inicial con el uso de corticoides.

El fenómeno tromboembólico que ella presentó, podría haberse sospechado por el dímero D elevado al inicio del cuadro clínico. Como sucede con frecuencia en el síndrome nefrótico, el origen de la embolia pulmonar era la trombosis de la vena renal (izquierda en este caso). Es por esto que el eco-doppler venoso de extremidades inferiores puede ser insuficiente para descartar complicaciones tromboembólicas en estos pacientes. La trombosis de venas renales se describe como hecho clínico en un 8% de los pacientes con síndrome nefrótico (4). En estudios donde se ha buscado la trombosis en forma dirigida, mediante ecografía o scanner, se reportan frecuencias de 10 a 50%. La trombosis de venas renales ocurre en forma preponderante en pacientes con glomerulopatía membranosa, especialmente si la proteinuria es mayor a 10 gramos/día (5). Este evento trombótico en una paciente con una enfermedad de Berger es un suceso muy infrecuente.

La presentación clínica del Berger como una insuficiencia renal aguda es rara, en general inferior al 5% de los casos. Aunque puede ser más frecuente en algunos grupos como los pacientes mayores de 65 años (6). Su patogenia puede ser originada por 2 causas principales. La primera es una injuria inmunológica grave, con una glomerulonefritis crecética en la biopsia. Algunos de estos pacientes tienen ANCA positivos de tipo IgA; este subgrupo de pacientes con esta forma de glomerulonefritis IgA crecética asociada a títulos elevados de anticuerpos anti-mieloperoxi-

dasa (MPO), constituiría una sobreposición entre una enfermedad de Berger y una vasculitis de tipo poliangeitis microscópica (7). La segunda opción es el desarrollo de una falla renal aguda provocada por hematuria severa, con oclusión de los túbulos renales y daño tubular agudo asociado. Este fenómeno se asocia a episodios de hematuria macroscópica. La insuficiencia renal aguda es en general reversible, aunque se reportan casos con una recuperación incompleta de la función renal (8). En este trabajo un 25% de los pacientes no recuperaba la función renal basal luego del cese de la hematuria macroscópica. En el caso de esta paciente, los factores asociados a una recuperación incompleta incluyeron: edad mayor de 50 años, duración de la falla renal mayor a 10 días, velocidad de filtración glomerular reducida de base y el grado de daño tubular agudo. El diagnóstico diferencial entre estas 2 causas, de distinto tratamiento y pronóstico, requiere de una biopsia renal. Es por esto que nuestra paciente fue sometida, en nuestra opinión, en forma acertada a una segunda biopsia renal, que descartó la evolución a una forma crónica como causa de su insuficiencia renal aguda. La paciente en cuestión reunía varios de los factores descritos para una recuperación incompleta de la función renal. Aparte del daño renal inicial se suman el episodio de hipovolemia por hemorragia retroperitoneal y la sepsis a enterobacteria.

El tratamiento inmunosupresor en la nefropatía por IgA depende de la forma clínica a la cual nos enfrentamos y el pronóstico renal esperado. Los factores de mal pronóstico clínico son la creatinina plasmática elevada, siendo muy frecuente la progresión cuando es > 2.5 mg/dl, la proteinuria $> 500-1000$ mg/día y la hipertensión arterial (9). En pacientes que desarrollan proteinuria o elevación de creatinina plasmática se reportan tasas de progresión a la falla renal terminal del 15-25% a 10 años y del 20-30% a 20 años (10). La velocidad de progresión es aún más rápida si la función renal se deteriora, en un estudio japonés se observó que si la creatinina sérica es > 1.7 mg/dl, la tasa de insuficiencia renal crónica terminal es $>$ del 70% a los 7 años (11). Además existen factores de mal pronóstico de tipo histológicos, como la esclerosis glomerular, fibrosis intersticial, formación de crecientes y daño vascular (12). En esta paciente teníamos como factores de mal pronóstico: creatinina en constante elevación, proteinuria severa y en la biopsia proliferación difusa severa, con crecientes aisladas (sin llegar a ser una forma crónica) y fibrosis túbu-

lointersticial. En pacientes como ésta, con una nefropatía por IgA severa, activa y progresiva, se recomienda el uso de terapia inmunosupresora, especialmente en pacientes con lesiones predominantemente agudas y escasa cronicidad en la biopsia. Este factor influyó en la elección de agregar ciclofosfamida a los corticoides, tal como se ha descrito en un estudio prospectivo y randomizado (13). En este estudio se utilizó ciclofosfamida oral (1.5 mg/kg/día) por 3 meses y luego traslape a azatioprina por un mínimo de 2 años. Este trabajo incluyó pacientes con creatinina elevada, entre 1.5-2.8 mg/dl, con proteinuria entre 4-5 gramos al día, condiciones semejante a la de nuestra paciente. Este trabajo aunque pequeño, tuvo resultados alentadores, con una supervivencia renal a los 5 años de 72 vs. 6% en el grupo placebo (terapia de soporte). Es importante señalar que la terapia no debe retardarse, pues el pronóstico renal es desfavorable cuando la creatinina plasmática supera los 3 mg/dl, en ausencia de una forma crónica (14). Por otra parte la inmunosupresión no está indicada en casos de insuficiencia renal aguda asociadas a hematuria macroscópica. En el caso de nuestra paciente luego del episodio de falla renal aguda, se observó un deterioro progresivo y rápido de su función renal a pesar de los esteroides. Se decidió utilizar ciclofosfamida en pulsos intravenosos, porque nos permitía realizar una protección vesical óptima. En esta enferma, la toxicidad vesical de la ciclofosfamida oral podía pasar desapercibida porque mantenía una hematuria macroscópica ocasional, pero frecuente.

Este caso clínico pone en evidencia las distintas presentaciones clínicas que puede tener la nefropatía por IgA. Nuestra paciente debutó con un síndrome nefrótico y luego se complicó de una falla renal aguda y siguió con una forma de rápida progresión. Estas presentaciones clínicas, si bien son poco frecuentes, si no se diagnostican y manejan adecuadamente pueden ser causa de morbilidad y riesgo de daño renal crónico. En la nefropatía por IgA, la biopsia renal tiene un rol demostrado en el diagnóstico inicial y diferencial y en determinar pronóstico. El tratamiento inmunosupresor se reserva para los casos de nefropatía por IgA de mal pronóstico, porque son estos los que progresan a una enfermedad renal crónica avanzada (etapa 5). No debe olvidarse la terapia general de las glomerulopatías cónicas, eficaz en retardar la progresión de esta enfermedad, como son el uso de inhibidores de la enzima de conversión y/o antagonistas del receptor de angiotensina II y las estatinas (15).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosenberg H. Primary nephropathy due to mesangial deposits of IgA (Berger's disease). *Rev Med Chil* 1990; 118(2):125-33.
2. Cheng IK; Chan KW; Chan MK. Mesangial IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome: disappearance of mesangial IgA deposits following steroid-induced remission. *Am J Kidney Dis* 1989 Nov; 14(5):361-4.
3. Clive DM, Galvanek EG, Silva FG. Mesangial immunoglobulin-A deposits in minimal change nephrotic syndrome. A report of an older patient and review of the literature. *Am J Nephrol* 1990; 10:31-36.
4. Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1985; 28:429.
5. Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int* 1994; 46:287.

6. Rivera F, Lopez-Gomez JM, Pérez-Brea MF et al. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004; 66:898-904.
7. Allmaras E. et al. Rapidly progressive IgA nephropathy with antimyeloperoxidase antibodies benefits from immunosuppression. *Clin Nephrol* 1997; 48:269-273.
8. Gutiérrez E, González E, Hernández E, Morales E, Martínez MA, Usera G, et al. Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2(1):51-7.
9. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001 Oct;38(4):728-35.
10. Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, Berliet JM, Berthoux F. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: an extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis* 1991; 18(1):12-9.
11. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, Kojima M, Tomino Y, Tamakoshi A, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21(10):2800-8.
12. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(6):829-42.
13. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:142-8.
14. Alexopoulos E. Treatment of primary IgA nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65:341.
15. Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2006; 69(11):1934-8.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

CASO CLÍNICO-RADIOLÓGICO: LESIÓN QUÍSTICA COMPLEJA RENAL

RENAL COMPLEX CYST LESION

DR. ANDRÉS O'BRIEN S. (1)

1. DEPARTAMENTO DE DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES. CLÍNICA LAS CONDES.
aobrien@clc.cl

RESUMEN

Con el aumento en el número de los exámenes imaginológicos que se realizan en la actualidad, se detecta con mayor frecuencia la presencia de quistes renales. Éstos pueden ser simples o complejos, teniendo estos últimos un mayor riesgo de corresponder a una neoplasia.

Se presenta el caso de un paciente de 66 años con Diabetes Mellitus tipo II y quistes renales bilaterales, que en un control ultrasonográfico se detecta una lesión nodular hiperecogénica en el polo superior del riñón derecho. A la Resonancia Magnética la lesión corresponde a un quiste complejo con un componente nodular que refuerza postcontraste, compatible con una lesión Bosniak IV.

Se presenta la clasificación Bosniak que divide las lesiones quísticas en quirúrgicas y no quirúrgicas.

Esta clasificación es válida para Tomografía Computada y Resonancia Magnética, y no para Ultrasonido.

Palabras clave: Quiste, riñón, Bosniak, Tomografía Computada, Resonancia Magnética.

SUMMARY:

With the increase in cross-sectional examinations, there is an increase in detection of renal cysts. They can be simple or complex, the latter having an elevated risk of malignancy.

The case of a 66 year old male with type II Diabetes Mellitus and multiple renal cysts, who had a follow-up Ultrasound, where a hyperechoic nodular lesion was detected in the upper pole of

the right kidney. At Magnetic Resonance the lesion is a complex cyst with an enhancing nodular component, compatible with a Bosniak IV lesion.

The Bosniak classification is presented, that divides renal cysts in surgical or non surgical.

This classification is valid for Computed Tomography and Magnetic Resonance, and not for Ultrasound.

Key words: Cyst, kidney, Bosniak, Computed Tomography, Magnetic Resonance.

CASO

Paciente de sexo masculino de 66 años con antecedente de Diabetes Mellitus tipo II, esteatosis hepática y quistes renales bilaterales diagnosticados en ecotomografías de chequeo previas. Actualmente acude a un nuevo chequeo médico en el que se le solicita una nueva Ecotomografía abdominal. En ésta se visualizan múltiples quistes renales bilaterales, llamando la atención una lesión nodular hiperecogénica de aproximadamente 12 mm, localizada en el polo superior del riñón derecho (Figura 1). Para poder caracterizarla mejor, se realizó una Resonancia Magnética de abdomen, con secuencias pre y postcontraste, lo que permite realizar sustracción digital, aumentando la sensibilidad en la detección de lesiones con discreto refuerzo postcontraste. La Resonancia Magnética evidenció una lesión quística compleja con contenido hemorrágico, hiperintensa en secuencias ponderadas en T1 con un centro hipointenso (Figura 2), hipointensa en secuencias ponderadas en T2 con centro hiperintenso (Figura 3), sin variación en secuencias con saturación grasa (Figura 4) respecto de la secuencia T1. Tras la administración de Gadolinio endovenoso (contraste), se observa un

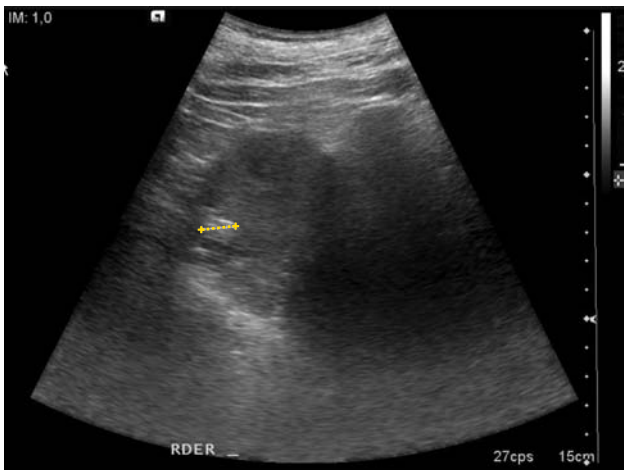


Figura 1. Imagen de Ultrasonido en polo superior de riñón derecho, en que se identifica una lesión hiperecogénica nodular.

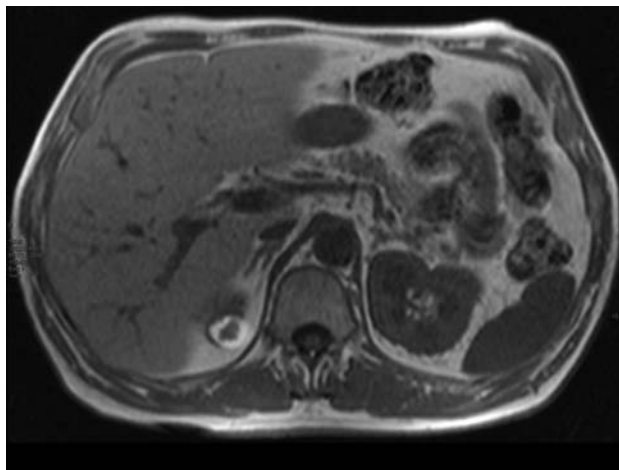


Figura 2. Corte axial en secuencia T1, en que se identifica una lesión nodular hiperintensa con centro hipointenso en el polo superior del riñón derecho.

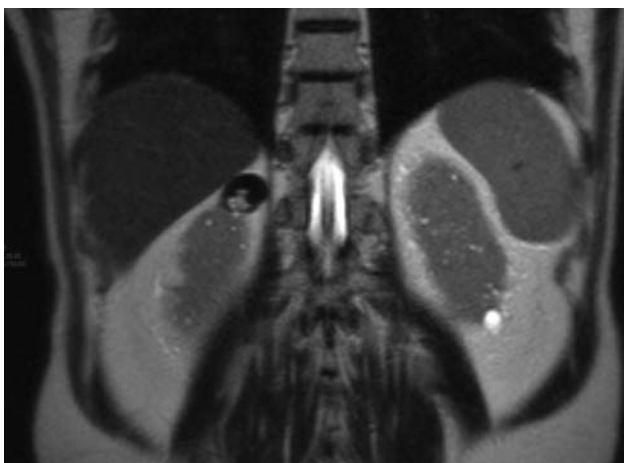


Figura 3. Corte coronal secuencia T2. Se identifica una lesión nodular hipointensa con centro hiperintenso en el polo superior del riñón derecho.

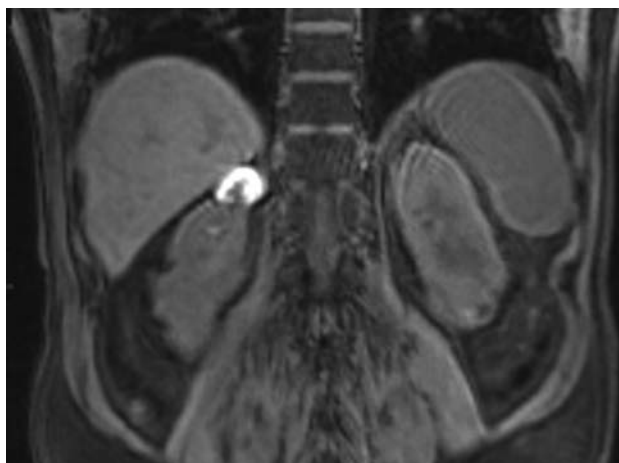


Figura 4. Corte coronal secuencia T1 con saturación grasa. Se identifica un nódulo hiperintenso con centro hipointenso en el polo superior del riñón derecho.

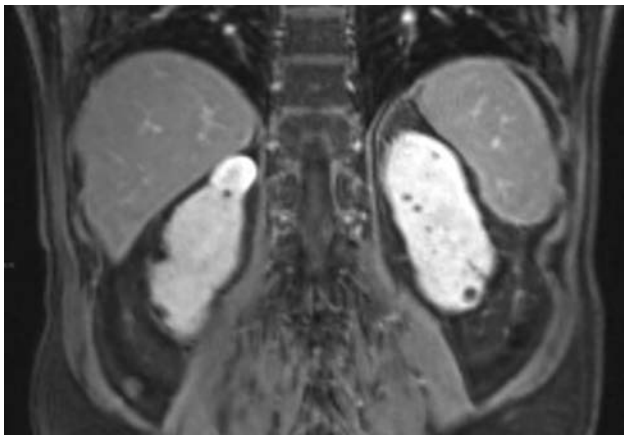


Figura 5. Secuencia coronal T1 con saturación grasa postcontraste, en que se observa refuerzo del componente hipointenso central.

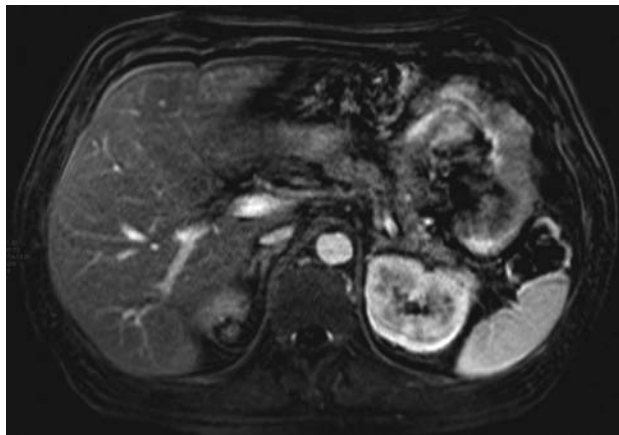


Figura 6. Corte axial T1 con saturación grasa postcontraste, sustracción digital. Se observa refuerzo del componente nodular central de la lesión localizada en el polo superior del riñón derecho.

refuerzo progresivo del componente central (Figura 5), que es más evidente en secuencias con sustracción digital (Figura 6). Estos hallazgos fueron

compatibles con una lesión quística compleja Bosniak IV, que corresponde a una lesión quirúrgica con alta probabilidad de malignidad.

DISCUSIÓN

Con el aumento significativo en el número de exámenes radiológicos, tanto de Ultrasonido (US), Tomografía Computada (TC) y Resonancia Magnética (RM), que se realizan por chequeos médicos o por otras causas, se han hecho evidentes un sinnúmero de hallazgos incidentales, entre los cuales se encuentran los quistes renales. Se estima que su frecuencia en la población mayor a 50 años es de aproximadamente un 27% a la TC (1). Los quistes simples, es decir sin septos, calcificaciones parietales ni nódulos murales son prácticamente en un 100% benignos; sin embargo, a medida que éstos presentan septos o áreas de refuerzo con contraste en su interior, la probabilidad de malignidad aumenta significativamente, en especial con la presencia de nódulos murales que refuerzan con contraste. En un intento de predecir el riesgo de malignidad de un quiste mediante estudios de imágenes (específicamente para TC), Bosniak (2, 3) categorizó los quistes renales en cuatro categorías:

Categoría I: Quistes simples homogéneos, con contenido de agua, interfase abrupta con el parénquima adyacente, sin engrosamiento parietal, calcificaciones ni áreas de refuerzo.

Categoría II: Lesión quística con uno o dos septos finos (menor o igual a 1 mm de espesor) y/o pequeñas calcificaciones en las paredes o septos. También entran en esta categoría los quistes hiperdensos (hemorrágicos). En general presentan un diámetro igual o menor a 3 cm, y no refuerzan postcontraste.

Categoría II F: Quistes mínimamente complicados que requieren segui-

miento. No caen exactamente en la categoría II, teniendo pequeños aspectos sospechosos.

Categoría III: Lesiones quísticas indeterminadas. Pueden presentar engrosamiento parietal uniforme, calcificaciones irregulares o gruesas de las paredes, márgenes mal definidos y septos hiperdensos. El 50% de estas lesiones son potencialmente neoplásicas.

Categoría IV: Presenta un componente nodular sólido que refuerza postcontraste. Este refuerzo debe ser mayor o igual a 10 UH (Unidades Hounsfield).

Cabe destacar que esta clasificación es sólo válida para TC o RM, no para US, dado que en este examen normalmente no se administra contraste endovenoso.

En el caso de lesiones quísticas complejas cuya exacta categorización es difícil a la TC, o en pacientes con insuficiencia renal o alergias al medio de contraste yodado, en que la administración de éste puede producir nefrotoxicidad o reacciones sistémicas graves, respectivamente, la RM puede ser muy útil. Para analizar los quistes, existen secuencias T1, T2, con saturación grasa, pre y postcontraste e incluso es posible realizar sustracción digital, que consiste en sustraer la imagen precontraste a la postcontraste, por lo que sólo se hace evidente lo que efectivamente reforzó con contraste (como septos o nódulos), el resto presenta ausencia de señal. Ambros et al demostró que la TC y RM eran comparables en su capacidad de diferenciación de lesiones quirúrgicas de no quirúrgicas (4).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harisinghani MG, Maher MM, Gervais DA, McGovern F, Hahn P, Jhaveri K, et al. Incidence of Malignancy in Complex Cystic Renal Masses (Bosniak Category III): Should Imaging-Guided Biopsy precede Surgery? *AJR* 2003;180:755-758.
2. Curry NS, Cochran ST, Bissada NK. Cystic Renal Masses. Accurate Bosniak Classification requires adequate renal CT. *AJR* 2000;175:339-342.
3. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology*

1986;158:1-10.

4. Ambros J, Beer, Martin Dobritz, Niko Zantl, Gregor Weirich, Jens Stollfuss and Ernst J. Rummeny. Comparison of 16-MDCT and MRI for Characterization of Kidney Lesions. *AJR* 2006;186:1639-1650.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

INSTRUCCIÓN A LOS AUTORES

Revista Médica de Clínica Las Condes, está definida como un medio de difusión del conocimiento médico, a través de la publicación de trabajos de investigación, revisiones, actualizaciones, experiencia clínica derivadas de la práctica médica, y casos clínicos, en todas las especialidades de la salud. El mayor objetivo es poner al día a la comunidad médica de nuestro país y el extranjero, en los más diversos temas de la ciencia médica y biomédica. Actualizarlos en los últimos avances en los métodos diagnósticos que se están desarrollando en el país. Transmitir experiencia clínica en el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de las diversas enfermedades.

Está dirigida a médicos generales y especialistas, quienes pueden utilizarla a modo de consulta, para mejorar conocimientos o como guía en el manejo de sus pacientes

Los artículos deberán ser entregados a la oficina de Revista Médica en la Dirección Académica de Clínica las Condes y serán revisados por el Comité Editorial. Los trabajos que cumplan con los requisitos formales, serán sometidos a arbitraje por expertos. La nómina de árbitros consultados se publica una vez al año, en su último número.

Los trabajos deben ser inéditos y estar enmarcados en los requisitos "Uniformes para los manuscritos sometidos a revistas biomédicas establecidas por el International Committee of Medical Journal Editors (Annals of Internal Medicine 1997; 126: 36-47/ www.icmje.org). El orden de publicación de los mismos, queda al criterio del Comité, el que se reserva el derecho de aceptar o rechazar artículos por razones institucionales, técnicas o científicas, así como de sugerir o efectuar reducciones o modificaciones del texto o del material gráfico.

Los autores deberán enviar un original del trabajo y una copia en disco de computador. Su extensión máxima será de 10 páginas para revisiones, 10 para trabajos originales, 5 para casos clínicos, 3 para comunicaciones breves y 2 para notas o cartas al editor.

La página inicial, separable del resto y no remunerada deberá contener:

- a)** El título de artículo en castellano e inglés debe ser breve y dar una idea exacta del contenido el trabajo.
- b)** El nombre de los autores, el primer apellido y la inicial del segundo, el título profesional o grado académico y filiación. Dirección de contacto (dirección postal o electrónica), y país.
- c)** El resumen de no más de 150 palabras en castellano e inglés.
- d)** El o los establecimientos o departamento donde se realizó el trabajo, y los agradecimientos y fuente de financiamiento, si la hubo.
- e)** Keywords de acuerdo al Mesh data base en Pubmed, en castellano e inglés.

Las tablas : Los cuadros o tablas, en una hoja separada, debidamente numeradas en el orden de aparición del texto, en el cual se señalará su ubicación. Formato Word o Excel, texto editable, no como foto.

Las figuras: formato jpg, tiff a tamaño preferentemente de 12 x 17 cms. de tamaño (sin exceder de 20 x 24 cms.), y a 300 dpi, textos legibles, formato Word o Excel editable. Deben presentarse en hojas separadas del texto, indicando en éste, la posición aproximada que les corresponde.

Los dibujos y gráficos deberán ser de una buena calidad profesional. Las leyendas correspondientes se presentarán en una hoja separada y deberán permitir comprender las figuras sin necesidad de recurrir al texto.

Las fotos: formato jpg o tiff , a 300 dpi, peso mínimo 1 MB aproximadamente.

Las referencias bibliográficas deberán enumerarse en el orden en que aparecen citadas en el texto. Se presentarán al final del texto y cada referencia debe especificar:

- a)** Apellido de los autores seguido de la primera inicial del nombre, separando los autores con una coma, hasta un máximo de 6 autores; si son más de seis, colocar los tres primeros y la expresión et al.
- b)** Título del trabajo
- c)** Nombre de la revista abreviado de acuerdo al Index-Medicus (año) (punto y coma).
- d)** Volumen (dos puntos), página inicial y final de texto. Para citas de libros deben señalarse: autor (es), nombre del capítulo citado, nombre del autor (es) del libro, nombre del libro, edición, ciudad en que fue publicado, editorial, año: página inicial-final.

En caso de trabajo original: artículo de Investigación debe adjuntarse título en castellano e inglés y resumen en ambos idiomas de máximo de 150 palabras. Se incluirán las siguientes secciones:

Introducción: que exprese claramente el propósito del estudio.

Material Métodos: describiendo la selección y número de los sujetos estudiados y sus respectivos controles. Se identificarán, describirán y/o citarán en referencias bibliográficas con precisión los métodos, instrumentos y/o procedimientos empleados. Se indicarán los métodos estadísticos empleados y el nivel de significancia elegido previamente para juzgar los resultados.

Resultados que seguirán una secuencia lógica y concordante con el texto y con tabla y figuras.

Discusión de los resultados obtenidos en el trabajo en sus aspectos novedosos y de aportes importantes y la conclusiones propuestas. Explicar las concordancias o discordancias de los hallazgos y relacionarlas con estudios relevantes citados en referencias bibliográficas. Las conclusiones estarán ligadas al propósito del estudio descrito en la Introducción.

Apartados de los trabajos publicados se pueden obtener si se los solicita junto con la presentación del manuscrito y se los cancela al conocerse la aceptación del éste.

Todos los trabajos enviados a Revista Médica CLC (de investigación, revisiones, casos clínicos), serán sometidos a revisión por pares, asignados por el Comité Editorial. Cada trabajo es revisado por dos revisores expertos en el tema, los cuales deben guiarse por una Pauta de Revisión. La que posteriormente se envía al autor.

Es política de Revista Médica CLC cautelar la identidad del autor y de los revisores, de tal manera de priorizar la objetividad y rigor académico que las revisiones ameritan.

Toda la correspondencia editorial debe ser dirigida a Dr. Jaime Arriagada, Editor Revista Médica Clínica Las Condes, Lo Fontecilla 441, tel: 6103258 - 6103250 Las Condes, Santiago-Chile. Mail: jarriagada@clinicalascondes.cl

MIRCERA® Metoxipoli(etil)englicol-epoetina beta. **Grupo fármaco-terapéutico:** MIRCERA es la primera molécula de un nuevo grupo de activadores continuos del receptor de la eritropoyetina; su nombre es metoxipoli(etil)englicol-epoetina beta. **Forma farmacéutica:** Solución para inyección estéril lista para el uso, presentada en jeringas precargadas monodosis y viales monodosis. La solución es límpida e incolora o ligeramente amarillenta. **Vía de administración:** Subcutánea o intravenosa. **Composición cualitativa y cuantitativa:** **Principio activo:** Jeringas precargadas monodosis: con 50 µg, 75 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg o 250 µg de metoxipoli(etil)englicol-epoetina beta en 0,3 ml o 800 µg de metoxipoli(etil)englicol-epoetina beta en 0,6 ml. **Viales monodosis:** con 50 µg, 100 µg, 200 µg, 300 µg o 1.000 µg de metoxipoli(etil)englicol-epoetina beta. El principio activo, metoxipoli(etil)englicol-epoetina beta, es un conjugado covalente de una proteína obtenida por técnicas de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino y de un metoxi-poli(etil)englicol (PEG) lineal. La concentración de la dosis expresada en µg indica la cantidad de fracción proteica de la molécula de metoxipoli(etil)englicol-epoetina beta. **Excipientes:** fosfato de sodio monobásico monohidrato, sulfato de sodio, manitol, metionina, poloxámero 188 y agua para inyectables. **Indicaciones terapéuticas:** MIRCERA está indicado para el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en adultos, incluidos los pacientes dializados y los no dializados. **Posología y forma de administración:** **Dosis habitual:** Gracias a su semivida de eliminación más larga, MIRCERA se administra con menor frecuencia que otros estimuladores de la eritropoyesis (EE). **Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica:** La solución puede administrarse por vía subcutánea (s.c.) o intravenosa (i.v.), según la preferencia clínica. MIRCERA puede inyectarse subcutáneamente en el abdomen, un brazo o un muslo. Los tres sitios son igual de adecuados para la inyección subcutánea de MIRCERA. Se recomienda determinar la hemoglobina cada dos semanas hasta su estabilización y periódicamente después. **Pacientes no tratados actualmente con un estimulador de la eritropoyesis:** La dosis inicial recomendada de MIRCERA es de 0,6 µg/kg de peso una vez cada dos semanas, en inyección i.v. o s.c. única, para elevar la concentración de hemoglobina por encima de 11 g/dl (6,83 mmol/l). La dosis de MIRCERA puede incrementarse aproximadamente en un 25% de la dosis anterior si el aumento de la hemoglobina es inferior a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en el plazo de un mes. También pueden realizarse incrementos ulteriores del mismo orden (25%) a intervalos mensuales hasta alcanzar la concentración deseada de hemoglobina. Si el aumento de la concentración de hemoglobina en un mes es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l), debe reducirse la dosis aproximadamente en un 25%. Si la cifra de hemoglobina supera los 13 g/dl (8,07 mmol/l), debe interrumpirse el tratamiento hasta que descienda a menos de 12 g/dl, para proseguirlo después con una dosis aproximadamente la mitad de la anterior. La dosis no debe ajustarse más de una vez al mes. **Pacientes tratados actualmente con un estimulador de la eritropoyesis:** Los pacientes tratados actualmente con un EE pueden cambiar a MIRCERA en una dosis mensual en inyección única, administrado en inyección i.v. o s.c. única. La dosis inicial de MIRCERA se establece a partir de la dosis semanal anterior de epoetina en el momento de la sustitución, según se muestra en la tabla 1. La primera inyección de MIRCERA debe administrarse en el momento de la siguiente dosis prevista de epoetina.

Tabla 1. Conversión de epoetina alfa

Dosis semanal anterior de epoetina alfa (unidades/semana)	Dosis de MIRCERA
	Una vez al mes (µg/mes)
<8.000	120
8.000 - 16.000	200
>16.000	360

Si se requiere un ajuste posológico para mantener la concentración deseada de hemoglobina por encima de 11 g/dl (6,83 mmol/l), la dosis mensual puede ajustarse en aproximadamente un 25%. Si el aumento de la concentración de hemoglobina en un mes es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l) y ha alcanzado 12 g/dl (7,45 mmol/l), debe reducirse la dosis a aproximadamente en un 25%. Si la cifra de hemoglobina supera los 13 g/dl (8,07 mmol/l), debe interrumpirse el tratamiento hasta que descienda a menos de 13 g/dl, para proseguirlo después con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis administrada previamente. La dosis no debe ajustarse más de una vez al mes. **Interrupción del tratamiento:** Por lo general, el tratamiento con MIRCERA es de larga duración. Ahora bien, se puede interrumpir en cualquier momento si es necesario. **Dosis no administradas:** (olvido de la dosis). Si no se ha administrado una dosis de MIRCERA, deberá hacerse después lo antes posible. A continuación, se proseguirá la administración de MIRCERA con la frecuencia prescrita. **Pautas posológicas especiales: Niños:** MIRCERA no está recomendado para pacientes menores de 18 años. **Ancianos:** No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes de 65 o más años. **Insuficiencia hepática:** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del tratamiento con Mircera en pacientes con hepatopatía grave. Por lo tanto, se debe tener precaución en estos casos. **Contraindicaciones:** MIRCERA está contraindicado en casos de hipertensión no controlada ó hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones:** Se recomiendan **suplementos de hierro** para todos los pacientes con valores de ferritina sérica por debajo de 100 µg/l o cuya saturación de la transferrina sea inferior al 20%. Para tener la seguridad de una eritropoyesis eficaz, se deben evaluar las reservas de hierro en todos los pacientes antes del tratamiento y durante el mismo. **Falta de efecto:** En las causas que pueden menoscabar la eficacia terapéutica de los EE están: déficit de hierro, enfermedades inflamatorias, infecciones intercurrentes, intoxicación grave por aluminio, pérdida ósea crónica, fibrosis medular, sobrecarga aluminica grave debida al tratamiento de una insuficiencia renal, déficit de ácido fólico o vitamina B12 y hemólisis. Si pueden excluirse todos los trastornos antedichos y el paciente sufre una caída repentina de la hemoglobina asociada a reticulocitopenia y anticuerpos contra la eritropoyetina, debe considerarse la conveniencia de un examen de la médula ósea para determinar si existe aplasia eritrocitaria pura (AEP). Si se diagnostica una AEP, ha de retirarse MIRCERA y no se debe cambiar a los pacientes a otro EE. **Vigilancia de la tensión arterial:** La tensión arterial debe controlarse adecuadamente antes del tratamiento con MIRCERA, al comenzar y durante su desarrollo. Si resulta difícil controlar la tensión arterial farmacológicamente o con medidas dietéticas, se reducirá la dosis de MIRCERA o se suspenderá su administración. **Efecto sobre el crecimiento tumoral:** Mircera no está aprobada para el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer. **Interacciones:** Los resultados clínicos no muestran ninguna interacción de MIRCERA con otros medicamentos. **Embarazo y Lactancia:** Se procederá con precaución cuando se administre MIRCERA a mujeres embarazadas. La decisión entre continuar o suspender la lactancia materna y continuar o suspender el tratamiento con MIRCERA debe tomarse considerando la importancia de la lactancia materna para el niño y el beneficio terapéutico de MIRCERA para la madre. **Reacciones adversas:** De acuerdo a los estudios clínicos, la reacción adversa más frecuente es la hipertensión. Otras reacciones adversas menos frecuentes son trombosis de acceso vascular y cefalea. En contadas ocasiones se ha observado casos de hipersensibilidad y encefalopatía hipertensiva y rara vez se produce erupción maculopapular de carácter grave. **Alteraciones analíticas:** En los estudios clínicos se observó un leve descenso del recuento plaquetario, pero que permaneció dentro de los valores normales. **Sobredosis:** Si las cifras de hemoglobina son excesivas, MIRCERA debe retirarse temporalmente (v. Posología y forma de administración). **Conservación:** Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha de caducidad, indicada con EXP en el envase. MIRCERA debe conservarse en un refrigerador, a 2-8°C. Manténgase el vial y/o la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. **MIRCERA no debe congelarse. Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación:** MIRCERA no debe mezclarse con otros productos. MIRCERA no debe administrarse en más de una dosis por jeringa precargada o vial. Deséchese todo resto de producto no utilizado que quede en la jeringa precargada o el vial. Sólo se inyectará la solución si está límpida, es incolora y no contiene ninguna partícula visible. **MIRCERA no debe agitarse.** El producto debe haber alcanzado la temperatura ambiente antes de inyectarse. **Presentación:** Jeringas precargadas en monodosis con: 50 µg en 0,3 ml, 75 µg en 0,3 ml, 100 µg en 0,3 ml, 150 µg en 0,3 ml y 200 µg en 0,3 ml.



VNUS™ RFG Plus

Una solución al dolor de piernas y venas varicosas



El procedimiento VNUS™ RFG PLUS trata el reflujo venoso en el sistema venoso superficial, que es frecuentemente la causa subyacente de las dolorosas venas varicosas.

Oficina Central
Rosario Norte 530 - Piso 12
Las Condes, Santiago, Chile
Tel.: (56-2) 640 3200
Fax: (56-2) 201 2040

Servicio al Cliente
Lo Boza 8395, Pudahuel
Santiago, Chile
Tel.: (56-2) 783 3100
Fax: (56-2) 739 0293
Servicio Técnico
Tel./Fax (56-2) 739 3000

Sucursal Concepción
Anibal Pinto 215, Of. 702
Concepción, Chile
Tel.: (56-41) 244 3700
Fax: (56-41) 224 1987

Sucursal Antofagasta
A.v. Manuel Antonio Matta 1839 - Piso 13
Antofagasta, Chile



www.kendallchile.cl

NESTLE Y LA SOCIEDAD CHILENA DE NUTRICION, BROMATOLOGIA Y TOXICOLOGIA INVITAN POR SEXTO AÑO A LA COMUNIDAD CIENTIFICA A PARTICIPAR EN EL PREMIO HENRI NESTLE



Esta iniciativa se instauró el año 2005 con el objetivo de **fomentar la investigación científica** en áreas vinculadas a la alimentación, nutrición, salud y bienestar. Se invita a participar a todos aquellos profesionales del área de la salud y/o nutrición, tales como médicos, ingenieros y técnicos en alimentos, nutricionistas, bioquímicos, matronas, etc.

El Jurado fue designado en común acuerdo entre la Sociedad Chilena de Nutrición (SOCHINUT) y Nestlé.

Requisitos para participar:

1. Presentar un trabajo de investigación científica en materias de nutrición, salud, bienestar y/o tecnología de los alimentos publicados en revistas científicas nacionales o internacionales que cuenten con un comité editorial.
2. La fecha de publicación de los trabajos debe ser entre el 1 de julio de 2009 y el 30 de junio de 2010.
3. Igualmente se aceptarán trabajos ya aprobados por las respectivas revistas y que estén en proceso de publicación, lo que deberá acreditarse con certificado del director responsable.
4. Sólo se aceptarán trabajos originales de investigación científica.
5. Se podrá presentar un solo trabajo como autor principal y/o dos colectivos (como co-autor).

PREMIOS:

- **Premio a la investigación científica :** \$ 2.500.000 (dos millones, quinientos mil pesos).
- **Premio a la tecnología en alimentos :** \$ 2.500.000 (dos millones, quinientos mil pesos).

Postulación:

Período de postulación: Entre el 2 de agosto y el 10 de septiembre de 2010.

Lugar entrega de trabajos: Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y Toxicología.

Dirección: La Concepción 81-Depto 1307, Providencia

Horario: Lunes a viernes, de 10:00 a 12:00 horas.

Antecedentes Generales Premio Henri Nestlé:

Nestlé instauró este premio con el fin de destacar el espíritu visionario, innovador y social de su fundador, Henri Nestlé, quien desarrolló en 1866 la primera fórmula de cereal lacteado para ayudar a paliar la desnutrición infantil.

Por lo anterior se entrega en 3 versiones:

1. **Versión Científica** : Aporte a la investigación en materia de nutrición, salud, bienestar y/o tecnología de los alimentos.
2. **Versión Social** : Aporte al bienestar de la comunidad.
3. **Versión Corporativa** : Aporte al espíritu Nestlé.



Good Food, Good Life

Mayor Información:

Teléfono: 800 213006 (Servicio al Consumidor Nestlé)
Bases ante Notario.

www.nestle.cl www.sochinut.cl