

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

RECOGNITION AND PREVENTION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD)

DR. RODRIGO OROZCO B. (1)

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

Email:
rorozco@clc.cl

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un grave problema de salud pública. Se espera que el número de personas con insuficiencia renal que reciben tratamiento con diálisis y trasplante aumente dramáticamente en los próximos años. Los malos resultados de la ERC no se limitan a la insuficiencia renal terminal, sino que también incluyen a las complicaciones derivadas de una menor función renal, como hipertensión arterial, anemia, desnutrición, trastornos óseos y minerales, neuropatía, así como un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. El diagnóstico precoz basado en la presencia de proteinuria o una velocidad de filtración glomerular estimada reducida, puede permitir la intervención temprana para reducir: el riesgo de insuficiencia renal progresiva, los eventos cardiovasculares y la mortalidad que se asocian con la ERC. Las estrategias eficaces para frenar la progresión de la ERC y reducir el riesgo cardiovascular están disponibles en la actualidad. Los modelos clínicos de atención que faciliten la entrega de los aspectos diversos y complejos del tratamiento en forma simultánea, podrían mejorar la gestión y probablemente los resultados clínicos.

Palabras clave: Insuficiencia renal crónica, enfermedad renal crónica, nefropatía crónica, falla renal crónica.

SUMMARY

Chronic kidney disease (CKD) is a serious public health problem. The number of persons with kidney failure who

are treated with dialysis and transplantation is expected to rise dramatically in the coming years. The poor outcomes of CKD are not restricted to kidney failure but also include the complications of decreased kidney function, such as hypertension, anemia, malnutrition, bone and mineral disorders and neuropathy, as well as increased risk of cardiovascular disease. Early diagnosis on the basis of presence of proteinuria or reduced estimated glomerular filtration rate could permit early intervention to reduce the risk of: kidney failure, cardiovascular events and death that are associated with CKD. Effective strategies are available to slow the progression of CKD and reduce cardiovascular risk. Clinical models of care that facilitate delivery of the many complex aspects of treatment simultaneously could enhance management and probably the clinical outcomes.

Key words: Chronic kidney disease, chronic renal insufficiency, chronic nephropathy, chronic kidney failure.

INTRODUCCIÓN

La ERC es una condición clínica cada vez más frecuente, que está asociada a riesgo de falla renal, enfermedad cardiovascular y otras complicaciones serias. Actualmente representa un problema de salud pública global por su carácter epidémico, alto costo y elevada morbi-mortalidad. Se requieren estrategias de detección precoz para poder prevenir su desarrollo y complicaciones futuras. La nueva definición de ERC y su clasificación en estadios según velocidad de filtración glomerular (VFG) facilita su pesquisa y manejo. Las estrategias de

pesquisa se basan en la medición de la presión arterial, detección de albuminuria y estimación de la VFG mediante fórmulas basadas en la creatinina plasmática. Los grupos de mayor riesgo son los pacientes con diabetes mellitus, hipertensión arterial o historia familiar de nefropatía. El manejo terapéutico apunta al control de la presión arterial, especialmente mediante el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En diabéticos es vital lograr un control glicémico óptimo. No debe olvidarse el control de los factores de riesgo cardiovascular, principal causa de morbi-mortalidad de esta población. A continuación revisaremos aspectos generales de ERC, estrategias de detección precoz y conductas terapéuticas preventivas.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Definición:

En la nomenclatura nefrológica actual el término insuficiencia renal crónica ha sido reemplazado por el de enfermedad renal crónica (ERC). Esta se define por una reducción mantenida, más de 3 meses, de la VFG por debajo de 60 ml/min/1.73 m² o por evidencias de daño renal estructural o funcional (1). Este daño renal puede evidenciarse en exámenes de orina (ej. albuminuria), radiológicos (ej. enfermedad poliquística) o histológicos (ej. fibrosis intersticial en la biopsia renal). Es así que podemos hacer el diagnóstico de ERC con una VFG considerada normal (> 60 ml/min), si el individuo tiene daño renal estructural (imágenes) y/o funcional (albuminuria). Este componente dual de la definición nos permite detectar a los pacientes antes de que se deteriore su VFG. Basándose en esta definición, la “National Kidney Foundation” (NKF), en EE.UU., estableció una clasificación de ERC en 5 estadios o etapas (Tabla 1 y ref. 1), que ha sido aceptada a nivel internacional (guías KDIGO en ref. 2). Los estadios se definen según la VFG, variable derivada de fórmulas basadas en la medición de la creatinina sérica, y la presencia o no de daño renal estructural o funcional.

Medición de la VFG:

La creatinina plasmática aislada es un mal marcador de función renal, porque no es sensible para detectar la presencia de ERC en etapas

iniciales. Su nivel en la sangre varía según la producción diaria por el músculo, la hipertrofia compensadora renal, la excreción extra renal, la secreción tubular variable y los métodos utilizados. La medición del clearance de creatinina se ha abandonado por sus limitaciones, que son principalmente la inseguridad en la recolección de orina de 24 horas y la secreción tubular de creatinina cuando cae la VFG. La valoración de la función renal mediante el cálculo de la VFG estimada (llamada VFGe) ha sido un avance, que ha facilitado el manejo de los pacientes y el desarrollo de los estudios clínicos. La VFG se estima mediante fórmulas que consideran la creatinina plasmática y variables demográficas como edad, sexo y raza. Las fórmulas utilizadas derivan de estudios poblacionales y las más conocidas son la de Cockcroft-Gault y la del estudio MDRD (“Modification of Diet in Renal Disease”). La fórmula MDRD es más precisa que la de Cockcroft-Gault cuando la VFG es menor de 60 ml/min. Sin embargo la fórmula MDRD puede subestimar la VFG cuando esta es mayor de 60 ml/min y por esto tiene la desventaja de sobrestimar la prevalencia de ERC en poblaciones de bajo riesgo. Nuevas ecuaciones más precisas se han desarrollado considerando la creatinina (CKD-EPI en ref. 3) o la cistatina C. La fórmula CKD-EPI tiene la ventaja de ser precisa cuando la VFG es cercana a lo normal (~ 60 ml/min), sin embargo no ha sido validada en poblaciones heterogéneas. La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular, que es filtrada por el glomérulo y no reabsorbida, pero si metabolizada por el túbulo. En comparación con la creatinina, es menos afectada por la edad, sexo y masa muscular, pero si por otros factores como diabetes, hipotiroidismo e inflamación. Se propone su uso en pacientes con baja producción de creatinina, como ancianos, niños, cirróticos y trasplantados renales. Sin embargo, su utilidad clínica no está aún determinada con claridad. Las distintas fórmulas disponibles se detallan en la Tabla 2.

Proteinuria:

Entre los marcadores de daño renal destaca la mayor excreción de proteínas en la orina y específicamente albúmina. Las personas normales excretan habitualmente en su orina entre 50-100 mg de proteínas por día, aunque existe una gran desviación estándar, por lo que se estable-

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y PREVALENCIA ESTIMADA EN CHILE SEGÚN LA ENS DEL 2003

Etapas ERC	VFG (ml/min/1.73 m²)	Descripción	Prevalencia (ENS 2003)
1	≥ 90 ml/min	Daño renal con VFG normal o aumentada	
2	60-89 ml/min	Daño renal con leve reducción de VFG	
3	30-59 ml/min	Reducción moderada de VFG	5.7%
4	15-29 ml/min	Reducción severa de la VFG	0.2%
5	< 15 ml/min o diálisis	Falla renal terminal (ESRD en inglés)	0.1%

* Modificado de referencia 2.

TABLA 2. ECUACIONES PARA ESTIMAR LA VFG (VfGe)

- **Fórmula de Cockcroft-Gault:**

$$\text{VfGe (ml/min)} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso} \times 0.85 \left(\frac{\text{♀}}{\text{♂}} \right) / 72 \times \text{creatinina (mg/dl)}$$

- **Fórmula MDRD:**

$$\text{VfGe (ml/min)} = 186 \times \text{creatinina (mg/dl)}^{-1.153} \times \text{edad}^{-0.203} \times 0.742 \left(\frac{\text{♀}}{\text{♂}} \right) \times 1.212 \text{ (afroamericano)}$$

- **Fórmula CKD-EPI:**

$$\text{VfGe} = 141 \times \min(\text{Scr/k}, 1)^A \times \max(\text{Scr/k}, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{edad}} \times 1.018 \left(\frac{\text{♀}}{\text{♂}} \right) \times 1.159 \text{ [afroamericano]}$$

* Scr es creatinina sérica, k es 0.7 para ♀ y 0.9 para ♂, A es -0.329 para ♀ y -0.411 para ♂, min indica el mínimo de Scr/k o 1, y max indica el máximo de Scr/k o 1.

- **Cálculo online (sitios recomendados):**

www.hdcn.com/calcf/gfr.htm

www.nephromatic.com/egfr.php

ció un límite superior de proteinuria de 300 mg/día. Los pacientes con ERC, excretan preferentemente en su orina albumina, que se relaciona al daño glomerular. La albuminuria además de ser un signo específico de daño renal es un marcador precoz cuando este daño ha sido causado por diabetes, hipertensión o glomerulopatías.

Los valores normales de proteinuria y albuminuria se detallan en la Tabla 3 (1). Como allí se señala, para estimar la excreción en 24 horas de proteinuria total o albuminuria, se puede realizarse la relación en muestra aislada de su concentración dividida por la concentración de la creatinina (mg/gr). Este ajuste permite corregir las variaciones en la concentración de la proteinuria dependientes del estado de hidratación del paciente y nos evitan la recolección de 24 horas. Cuando la albuminuria se encuentra en el rango de 30-300 mg/día (17-250 mg/gr en ♂ o

25-355 mg/gr en ♀), no es detectada por los exámenes de proteinuria y se le llama rango de microalbuminuria. Valores de albuminuria sobre los 300 mg/día (> 250 mg/gr ♂ o > 355 mg/gr ♀) son ya detectados en la proteinuria total y se habla de macroalbuminuria o proteinuria franca. De igual forma, al medir la proteinuria total se define como anormal valores > 300 mg/día o una relación > 200 mg/gr. Cuando los valores de proteinuria sobrepasan los 500-1000 mg/gr, es sugerente de una enfermedad glomerular y cuando es > 3000 mg/gr es indicativo de un síndrome nefrótico. A estos niveles de proteinuria total no es ya indispensable medir albuminuria y se puede monitorizar la proteinuria de 24 horas o la relación proteína/creatinina en orina aislada. No debe olvidarse que la proteinuria y albuminuria pueden aparecer transitoriamente en personas sin ERC, por ejemplo en relación a infecciones, ejercicio vigoroso o fiebre.

TABLA 3. DEFINICIONES DE PROTEINURIA Y ALBUMINURIA (1)

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

En pacientes con riesgo de ERC se debe medir la albuminuria de 24 horas o la relación en orina aislada. En pacientes de riesgo de ERC, además de la medición de proteinuria o albuminuria, es importante contar con un sedimento de orina y un estudio de imágenes (ej. ecografía).

EPIDEMIOLOGIA

Prevalencia e incidencia:

La prevalencia de ERC es conocida en los países desarrollados, pero desconocida en las naciones en desarrollo. El uso de las nuevas definiciones y fórmulas ha permitido comparar las cifras a nivel internacional. Si se considera solo una VFG < 60 ml/min para definir ERC, encontramos prevalencias entre 2.5-11% en adultos. Esta población es alrededor de 200 veces superior a la cantidad de pacientes en terapia de sustitución renal (4). Si definimos ERC por la presencia de albuminuria, la prevalencia aumenta a 10.5-13% (5). En mayores de 65 años se han estimado prevalencias de ERC entre 25 a 35%, aunque es discutido si esto representa parte del envejecimiento normal (6). Lo que es claro es que la prevalencia de ERC está aumentando en la población general en relación al envejecimiento y aumento de la prevalencia de la diabetes, hipertensión arterial y obesidad. En Chile se conocen los datos de la encuesta nacional de salud (ENS del 2003), que se muestran en la Tabla 1.

La incidencia de ERC ha sido estimada en pocos trabajos prospectivos: en el estudio de descendencia de Framingham, de 2500 personas sanas seguidas por 18.5 años, un 9.4% presentó al fin del seguimiento una ERC definida por una VFG < 60 ml/min (7).

Impacto de la ERC en la morbi-mortalidad:

Aún las etapas iniciales de ERC están asociadas a mayor morbilidad y mayor uso de recursos económicos. Esto se explica porque la población con ERC inicial muestra prevalencias de co-morbilidades comparables a los pacientes en diálisis: enfermedad cardiovascular (40 vs 60% en dializados), enfermedad cerebro-vascular (12 vs 8%) y enfermedad vascular periférica (14% para ambos) (8). Las tasas de hospitalización son 3 veces mayores en enfermos con ERC inicial que en la población general. Esta tasa representa aproximadamente un 50% de la cifra de los pacientes en diálisis. Los factores de riesgo de hospitalización son similares (edad, albúmina sérica, hematocrito, etc.) entre los pacientes en etapas iniciales de ERC y la población en diálisis. Estos hechos apuntan a que las co-morbilidades y complicaciones observadas en la insuficiencia renal crónica terminal comienzan a manifestarse ya en etapas precoces de la falla renal.

La mortalidad de esta población se encuentra aumentada, especialmente por causas cardiovasculares. El riesgo de mortalidad cardiovascular de los individuos con ERC es mucho mayor que el riesgo de requerir diálisis o trasplante. Por ejemplo en un estudio de 1 millón de pacientes del Medicare en EE.UU., se reportaron los pronósticos a 2 años de los pacientes con ERC diabética y no diabética. En cuanto a

la necesidad de diálisis al cabo de ese seguimiento se estimó una tasa de 1.6 para la ERC no diabética y 3.4 por 100 pacientes/año para la ERC diabética. En comparación la tasa estimada de muerte fue de 17.7 para la ERC no diabética y 19.9 por 100 pacientes/año para la ERC diabética (9). Los autores además destacan la alta prevalencia en estos pacientes de enfermedad vascular aterosclerótica e insuficiencia cardíaca congestiva.

El aumento del riesgo cardiovascular no depende solo de las co-morbilidades asociadas, sino que la ERC es en sí misma una condición de riesgo cardiovascular elevado. Además tanto la VFG reducida (< 60 ml/min) como la proteinuria son factores independientes de riesgo de enfermedad coronaria y su efecto es aditivo. La evidencia de que la ERC aún en etapas iniciales está asociada a un peor pronóstico cardiovascular, ha llevado a que se le considere como un equivalente de riesgo de enfermedad coronaria (10).

ESTRATEGIAS DE DETECCIÓN PRECOZ:

Historia natural y prevención de ERC:

En la Figura 1 se puede apreciar el curso natural y estadios de la ERC y las oportunidades de prevención. Este modelo recalca que la ERC, independiente del origen, tiende a ser progresiva en el tiempo a través de etapas definidas. Puede variar la velocidad de progresión y la duración de cada etapa. Las flechas que separan cada lapso indican la acción de los factores de riesgo de ERC. Estos pueden dividirse en factores de susceptibilidad, iniciación, progresión y de etapa terminal. En la Tabla 4 se definen estos factores y se dan ejemplos clínicos. Los factores de susceptibilidad ponen al individuo en riesgo de daño renal. Los factores de iniciación son capaces de causar daño renal en forma directa. Los individuos que presentan factores de susceptibilidad o de iniciación son los que están en riesgo de desarrollar ERC. Representan la población a estudiar y vigilar en forma regular, si se quiere realizar prevención primaria de ERC. Cuando ya existe daño renal, los factores de progresión son los que determinan el riesgo y la velocidad del deterioro de la función renal. Debe recalcar que la enfermedad renal puede progresar porque la patología causal no está controlada (ej. diabetes mal tratada) o por vías independientes del insulto inicial (ej. hipertensión arterial no controlada). El manejo y control de estos factores es lo que se considera prevención secundaria de ERC. Los factores llamados de etapa terminal influyen los malos pronósticos clínicos observados en pacientes en estadio 5.

Procedimientos de pesquisa:

Todo paciente sometido a un chequeo médico de rutina debe ser evaluado para determinar si tiene factores de susceptibilidad o de iniciación de ERC. Cabe destacar que el examen físico de un paciente debe incluir siempre la medición de su presión arterial. Aquellos con algún tipo de riesgo deben tener al menos una medición de creatinina plasmática para estimar la VFG y una medición de proteinuria. Actualmente se recomienda evaluar la presencia de proteinuria mediante la medición de la relación albúmina/creatinina en orina de muestra aislada. Según el criterio clínico se pueden realizar otros exámenes complementarios, desde radiológicos

a una biopsia renal, para determinar si existe daño renal estructural. No debe olvidarse que los pacientes de mayor riesgo de ERC incluyen a: diabéticos tipo 1 y 2, hipertensos, mayores de 60 años, portadores de enfermedad cardiovascular y con historia familiar de ERC. En cada uno de estos grupos existen recomendaciones de pesquisa específicas en cuanto a cuando empezar y con qué frecuencia seguir (11).

Beneficios del screening:

La pesquisa precoz de ERC tiene como beneficios la implementación de intervenciones potenciales que reducen la progresión del daño renal y disminuyen la tasa de eventos cardiovasculares. La búsqueda activa de estas enfermedades se basa en: su carácter asintomático por muchos años, su alta prevalencia, el acceso actual a exámenes de laboratorio

diagnósticos y pronósticos, y la disponibilidad de tratamientos eficaces para evitar sus complicaciones. El análisis de costo-efectividad de las medidas de pesquisa, como son la estimación de la VFG y la medición de proteinuria, ha determinado que son más útiles cuando se aplican en poblaciones de alto riesgo (adultos mayores, diabéticos, hipertensos) y no en población general (12). Datos poblacionales de Estados Unidos muestran que la albuminuria es el marcador típico de ERC en población joven y que por otro lado la VFG reducida se observa en sujetos de mayor edad (13). El uso combinado de las 2 variables permite la identificación de los sujetos con mayor riesgo de desarrollar una falla renal avanzada. Una consideración de gran importancia es que el sistema de salud debe ser capaz de entregar un cuidado adecuado cuando se diagnostica una ERC mediante estas pesquisas.

FIGURA 1. MODELO DE APROXIMACIÓN PREVENTIVA A LA ERC

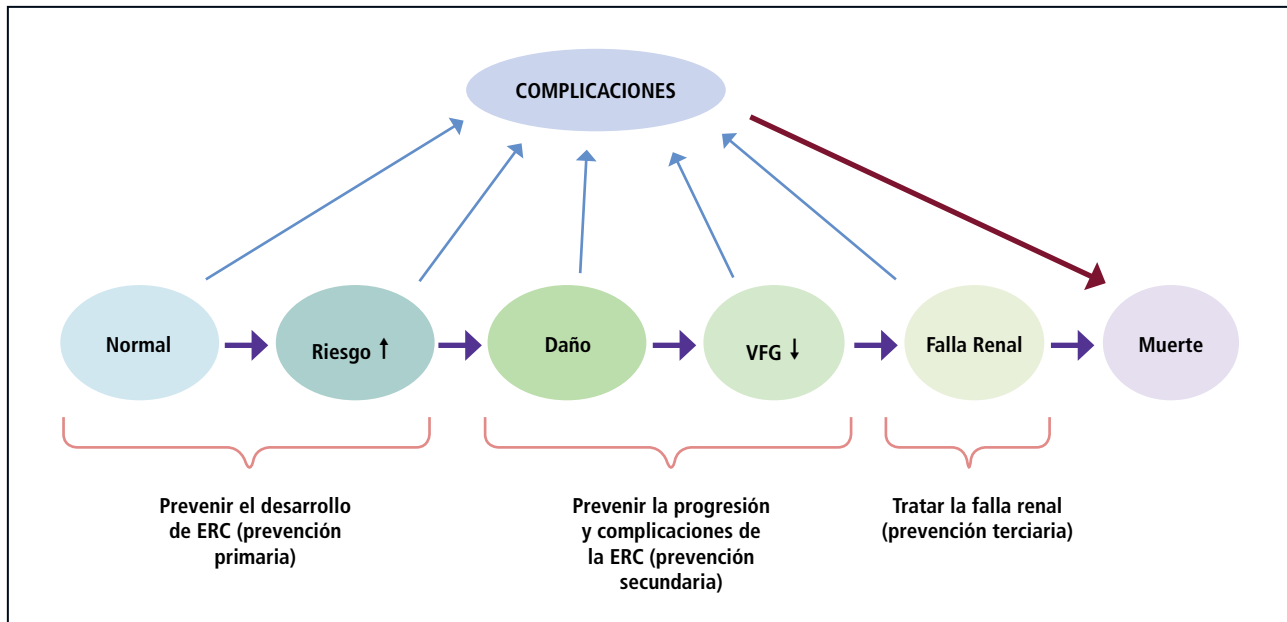


TABLA 4. CLASIFICACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO EN ERC

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

Un avance en este tema ha sido el reporte automático, por parte de los laboratorios, de la VFG estimada al informar la creatinina plasmática. Un ejemplo es que el reporte de la VFGe y la educación del personal médico han permitido mejorar la pesquisa de casos de ERC por médicos de atención primaria de un 27 a un 85% (14). Si bien esta medida incrementa la cantidad de pacientes referidos al nefrólogo, especialmente en los subgrupos de mujeres, ancianos y pacientes en etapa 3, aún está en estudio su rol en modificar el pronóstico clínico a largo plazo de esta condición (15).

Evaluación clínica:

La meta de la evaluación clínica es iniciar precozmente las medidas preventivas para evitar de esta forma el mal pronóstico actual de la ERC. Los objetivos de la evaluación se detallan en la Tabla 5. El diagnóstico del tipo de ERC se basa tradicionalmente en factores etiológicos y patológicos. Una clasificación simple se grafica en la Figura 2 y separa a

TABLA 5. OBJETIVOS DE LA EVALUACIÓN CLÍNICA EN LA ERC

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

las causas en diabéticas y no diabéticas. La nefropatía diabética es la primera causa de daño renal crónico en EE.UU. y Chile (16). Las causas no diabéticas pueden separarse en glomerulares, intersticiales, vasculares y quísticas.

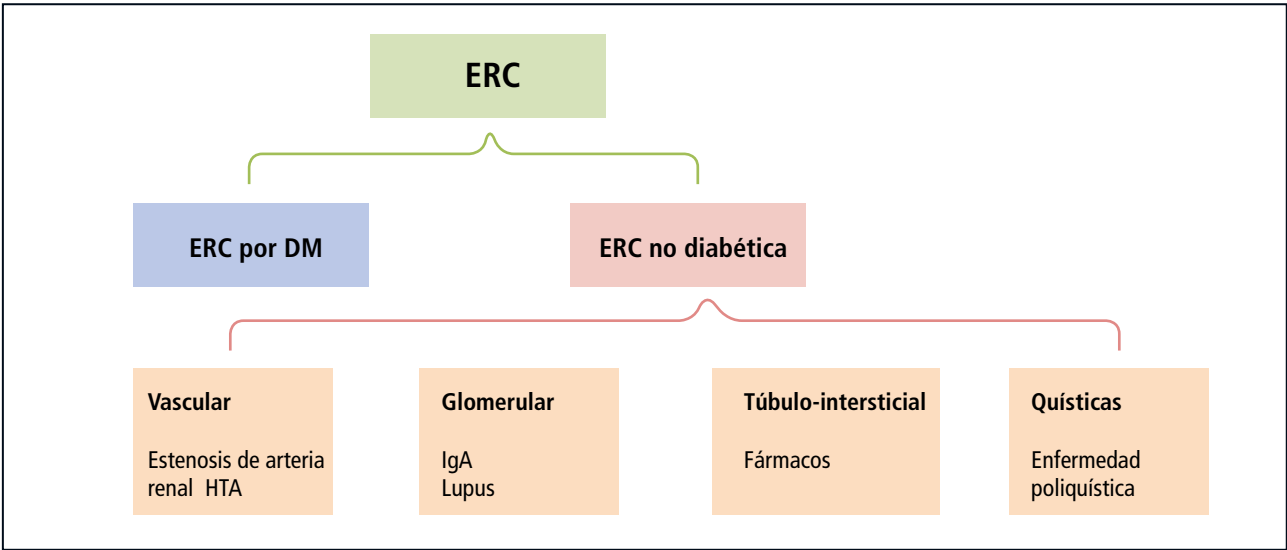
La evaluación se inicia con una historia clínica y examen físico, dónde es importante detectar las posibles causas del daño renal y los elementos reversibles o tratables de progresión de ERC y riesgo CV. Ejemplos clínicos habituales son la hipertensión arterial no controlada, uso de nefrotóxicos (ej.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

Todos los pacientes deben tener un estudio de imágenes, siendo la ecografía renal el examen más utilizado. Este estudio es de bajo costo y nulo riesgo y es útil en detectar anomalías anatómicas como el menor tamaño renal o la presencia de obstrucción. La realización de otros estudios de imágenes, como scanner o resonancia, dependerán del contexto clínico del paciente.

ERC en el anciano:

La presencia de una VFGe reducida (< 60 ml/min/1.73 m²) es muy común en los adultos mayores y se asocia a los cambios estructurales y funcionales que ocurren con el envejecimiento renal. Con este nivel de función renal podemos catalogar a los sujetos como portadores de

FIGURA 2. CLASIFICACION DE LAS CAUSAS COMUNES DE ERC (Y EJEMPLOS SELECCIONADOS)



una ERC. La prevalencia de ERC en ancianos varía según los estudios y los métodos utilizados para estimar la VFG. En población anciana, se citan valores de prevalencia de ERC entre 23 a 35% versus 7% de la población más joven (17). Alrededor de 2/3 de los pacientes ancianos diagnosticados con ERC por VFG reducida, están en etapa 3. Los estudios han determinado que en estos pacientes la progresión del deterioro renal es lenta, a menos que exista proteinuria agregada. En efecto es mucho mayor su probabilidad de morir antes de llegar a requerir diálisis. Los adultos mayores con mayor riesgo de progresión son aquellos con proteinuria, diabéticos o con una VFG menor de 30 ml/min. Son estos pacientes en especial los que se benefician de un manejo nefrológico preventivo. En todos los ancianos con ERC se deberá llevar a cabo una terapia intensiva para reducir el riesgo cardiovascular. La aplicación de las guías clínicas debe ser cautelosa en esta población, dado la mayor probabilidad de efectos adversos de los fármacos utilizados (ej. inhibidores de la enzima de conversión).

INTERVENCIONES PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS:

El manejo de la ERC consiste en 7 puntos principales: tratar las causas específicas de la enfermedad renal, identificar y resolver las causas reversibles de daño renal, tratar los factores de progresión, manejar y controlar los factores de riesgo cardiovascular, evitar los nefrotóxicos, tratar las complicaciones urémicas y preparar al paciente para alguna técnica de sustitución renal (diálisis o trasplante) si corresponde.

Independiente de la causa de base y los otros factores fisiopatológicos involucrados, el manejo preventivo de la ERC ya instalada está enfocado en retardar o detener su tasa de progresión y prevenir los eventos cardiovasculares.

Tratamiento en la ERC no diabética:

El tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) es lo muy importante para lograr reducir la progresión de la ERC y reducir los eventos CV (18). Estudios observacionales han mostrado un mayor riesgo de progresión si la presión arterial (PA) es mayor de 130/80 mm Hg (19). Los objetivos de presión arterial en ERC son menores a la población general, del orden de 125-135/75-85 mm Hg. Algunos estudios han sugerido que niveles menores serían aún más beneficiosos en retardar la progresión del daño renal: una PA media de 92 mm Hg (~ PA < 125/75 mm Hg). Este objetivo ha sido demostrado especialmente en algunos subgrupos, como los pacientes con proteinuria >1 gramo/día o con seguimiento prolongado (20). Otros estudios en cambio no han demostrado beneficio con objetivos de PA más estrictos (PA < 130/80 mm Hg) (21).

Los fármacos mejor estudiados en retardar la progresión de la ERC son los inhibidores de la enzima de conversión (IECA). Su efectividad ha sido probada en el subgrupo de pacientes con ERC y proteinuria y son la primera línea de tratamiento en estos casos. En pacientes con proteinuria mayor de 500 mg/día, el riesgo de falla renal avanzada o de doblar la creatinina plasmática se ve reducido en un 40% al utilizar

IECA comparado a otros antihipertensivos (22). Los riesgos clínicos de esta terapia son la falla renal aguda sobre agregada y la hiperkalemia (23). En pacientes con ERC en etapas iniciales e HTA y sin proteinuria, no hay evidencia que favorezca a los IECA sobre otros antihipertensivos en reducir la progresión del daño renal (24). Sin embargo hay estudios que apuntan a una reducción de los eventos CV con el uso de IECA en pacientes con falla renal leve, aunque no está claro si este efecto es independiente del control de la presión arterial (25).

Los efectos de los bloqueadores del receptor de angiotensina 2 (ARB) sobre la progresión de ERC han sido menos estudiados que los de los IECA. Un meta análisis sugiere que los ARB son fármacos igual de eficaces que los IECA en controlar la presión arterial y proteinuria en pacientes con ERC (26). Son una alternativa en aquellos pacientes que no toleran los IECA por tos o angioedema. No existen estudios que sugieran un rol de los IECA o ARB en la prevención primaria de ERC en pacientes no diabéticos. En un estudio reciente, el uso del ARB Telmisartán no previno la aparición de ERC en pacientes cardiovasculares, no diabéticos, con función renal normal y sin proteinuria (27).

La combinación de IECA y ARB ofrece efectos sinérgicos en reducir la proteinuria, lo que teóricamente sugiere una mejor renoprotección (26). Sin embargo en el estudio ONTARGET la terapia combinada (IECA + ARB) se asoció a: mayor riesgo de requerir diálisis (por falla renal aguda y crónica) y doblar la creatinina sérica o muerte en pacientes con función renal conservada y baja tasa de proteinuria (28). En pacientes de bajo riesgo de progresión, la terapia combinada ofrecería riesgos potenciales mayores que los beneficios esperados (29). Estas conclusiones no se aplican necesariamente a pacientes con una enfermedad progresiva.

Estudios recientes apuntan al efecto antiproteinurico sinérgico de la espinolactona al combinarla con IECA o ARB. Se ha observado una mayor reducción en la proteinuria al adicionar espinolactona (25 mg al día) a un IECA que al adicionar un ARB. Es importante señalar el riesgo de hiperkalemia que acompaña a la combinación de estos fármacos.

Los pacientes con ERC requieren en general varios tipos de antihipertensivos distintos para lograr un buen control de su HTA, especialmente con los objetivos ya señalados de PA. Los diuréticos de asa o tiazídicos logran mejorar el componente de expansión de volumen de la HTA y además evitan el desarrollo de hiperkalemia al caer la VFG. A su vez los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos, adicionan un efecto potente sobre la HTA sistólica y pueden reducir la proteinuria aún más (30).

Tratamiento en la ERC diabética:

El tratamiento de la HTA en diabetes se asocia a una reducción en el riesgo de: muerte, accidente vascular encefálico y complicaciones microvasculares como la retinopatía (31). Los objetivos de PA serían similares a los pacientes con ERC no diabética.

Desde hace años se sabe que los IECA tienen un efecto favorable en pacientes con diabetes tipo 1 y nefropatía establecida, al reducir el riesgo de muerte, diálisis o trasplante (32). De igual forma los ARB han demostrado los mismos efectos favorables en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía establecida. Los estudios sugieren que los IECA y los ARB logran retardar el paso a macroalbuminuria en pacientes con microalbuminuria. En pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión arterial, con función renal y albuminuria normales, los IECA logran retardar la aparición de la microalbuminuria (33). No hay datos suficientes para recomendar esta terapia preventiva a sujetos normotensos (34), si requieren de una monitorización estrecha. La terapia combinada (IECA + ARB) logra reducir la proteinuria significativamente en pacientes con nefropatía diabética. Sin embargo aún se desconocen las consecuencias clínicas a largo plazo sobre el pronóstico renal. Un nuevo factor a considerar puede ser el efecto potenciador sobre la reducción de la proteinuria del aliskiren, un inhibidor directo de la renina, sobre el cual hay estudios en curso (35).

El mal control glicémico se ha asociado a mayor riesgo de nefropatía diabética y progresión rápida de la ERC. Los estudios donde se han buscado metas de hemoglobina glicosilada menor de 6%, han demostrado menor incidencia de nuevos casos de micro o macroalbuminuria en diabéticos tipo 1 y 2 (36). Los beneficios de un control estricto de la glicemia deben balancearse contra los riesgos de hipoglicemia, evento que es más frecuente en pacientes con una VFG reducida.

Intervenciones que reducen el riesgo cardiovascular:

Los estudios clínicos en pacientes con ERC son escasos, por esto debemos extrapolar los datos de trabajos en población general o de subgrupos con ERC. Las estatinas no han demostrado beneficios claros en los pacientes sometidos a hemodiálisis. El subgrupo de dializados que pudiera beneficiarse es aquel con el mayor nivel basal de LDL. Sí se observa una reducción de la mortalidad global y tasa de eventos cardiovasculares con estatinas, en pacientes con una VFG entre 30-60 ml/min (37). La aspirina (ASA) es prescrita con frecuencia en pacientes con riesgo de ERC (HTA o DM), por su rol en la prevención cardiovascular secundaria. No existen estudios que sugieran que ASA pueda retardar la progresión de la enfermedad renal. Los antecedentes no apuntan a un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con ERC tratados con dosis bajas de ASA (38). El uso de ASA u otro antiagregante plaquetario, debe individualizarse según el riesgo cardiovascular versus el riesgo de hemorragia del paciente.

Otros aspectos del cuidado médico preventivo:

No debe olvidarse impedir la exposición del paciente a nefrotóxicos, ajustar la dosis de los distintos fármacos según la VFG o según niveles plasmáticos si están disponibles.

Las medidas dietéticas recomendadas incluyen una reducción de la ingesta de sal a menos de 100 mmol/día, lo que facilita el control de la HTA. La restricción severa de proteínas no es recomendable por el riesgo de desnutrición (39). La suplementación oral con bicarbonato de sodio reduce la tasa de progresión de la falla renal crónica y mejora

el estado nutricional de pacientes con VFG reducida (< 30 ml/min) y acidosis crónica (40).

Es importante destacar el cese del tabaco, debido al riesgo demostrado de progresión de ERC y mayor mortalidad en esta población (41).

La obesidad se asocia al desarrollo de ERC, progresión del daño renal y mortalidad relacionada a ERC (42). Es recomendable realizar ejercicio físico dinámico, de tipo moderado, por 30 a 60 minutos, 5 veces por semana.

En la Tabla 6 se resumen las distintas medidas preventivas aplicables a esta población.

Realidad del tratamiento preventivo:

En la práctica clínica, aún en países desarrollados, la implementación de estas medidas preventivas en población de riesgo es muy baja. Por ejemplo en el Reino Unido, sólo un quinto de los pacientes con DM y ERC tiene una PA < 130/80 mm Hg y sólo la mitad de ellos recibe un IECA o ARB (43). Además sólo el 50% de esta población, que incluía pacientes con ERC estadios 3-5, recibe ASA o algún hipolipemiente.

El manejo de estos pacientes por médicos no especialistas puede realizarse con pautas claras y con derivación oportuna al nefrólogo. Las indicaciones recomendadas de referencia al nefrólogo se señalan en la Tabla 7. La referencia tardía al nefrólogo no es inocua, acarrea un claro peor pronóstico para estos pacientes (44).

Se ha planteado que el manejo preventivo de estos pacientes debería ser enfocado en forma multidisciplinaria y multimodal. Por ejemplo en Italia se utilizan unidades clínicas donde se manejan con metas estrictas todos los factores clínicos asociados a la ERC (45). Los resultados reportados han sido espectaculares, con remisión o regresión de la ERC en 50% de los casos; cabe señalar que antiguamente todos esos pacientes progresaban rápidamente a la falla renal terminal (45).

DESAFIOS FUTUROS

Se necesitan de mejores métodos clínicos para detectar en forma costo-efectiva aquellos pacientes con riesgo de mal pronóstico renal y cardiovascular. Una alternativa posible son los modelos predictivos basados en la VFG estimada y la proteinuria. Otra alternativa es el desarrollo de nuevos marcadores, como la cistatina C y otros, que nos permitan refinar la detección de individuos en riesgo de desarrollar ERC. A pesar de que disponemos de intervenciones terapéuticas efectivas en ERC, un porcentaje elevado de pacientes continúa progresando a la falla renal avanzada. La implementación de las medidas preventivas debe poder llegar a todos los individuos en riesgo, esto depende de una mejor educación del personal sanitario y la población. A futuro nuevos agentes terapéuticos, enfocados en otros procesos fisiopatológicos, pueden marcar la diferencia en la estrategia preven-

TABLA 6. RECOMENDACIONES PREVENTIVAS EN PACIENTES CON ERC INICIAL

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

TABLA 7. INDICACIONES DE REFERENCIA AL NEFRÓLOGO

VFG estimada < 60 ml/minuto
Microalbuminuria > 30 mg/día
Declinación de la VFG > 30% en 4 meses
Hipertensión arterial resistente
Hiperkalemia a pesar de terapia
Elevado riesgo de progresión de la ERC
Efectos adversos significativos con la terapia
Complicaciones de la ERC (anemia, hiperparatiroidismo, acidosis,...)

tiva. En lo inmediato se necesitan de estudios clínicos que evalúen las terapias clásicas de prevención cardiovascular, así como otras específicas a la falla renal, en pacientes con ERC. En beneficio de los sistemas de salud pública, se requieren de programas de prevención y clínicas de intervención múltiple, para optimizar el manejo y el uso de recursos por parte de estos pacientes.

En Chile necesitamos de estudios que nos muestren la real prevalencia e incidencia de la ERC en nuestra población. Luego debemos enseñar a nuestros médicos de atención primaria y secundaria la pesquisa y manejo de los pacientes en riesgo. El sistema de salud debe contar con la capacidad física y humana para hacer frente a los pacientes detectados y poder implementar las estrategias preventivas. La población debe ser educada acerca de las enfermedades renales y las conductas preventivas adecuadas. Sólo de esta forma podremos reducir la carga humana, familiar y económica que estas enfermedades traen consigo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39:S1.
2. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005; 67:2089.
3. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150:604.
4. Jafar TH, The growing burden of chronic kidney disease in Pakistan. N Engl J Med 2006; 354:995-97.
5. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease

in the United States. *JAMA* 2007; 17:2038-42.

6. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in populations-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8:117.
7. Fox CS, Larson MG, Leip EP, et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291:844.
8. U.S. Renal Data System, USRDS 1999 Annual Data Report, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 1999.
9. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, Collins AJ. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005 Feb;16(2):489-95.
10. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108:2154.
11. Levey AS, Schoolwerth AC, Burrows NR, Williams DE, Stith KR, McClellan W. Comprehensive Public Health Strategies for Preventing the Development, Progression, and Complications of CKD: Report of an Expert Panel Convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:522-535.
12. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006; 333: 1047.
13. Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, Haynes RB, Clase CM. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int* 2002; 61: 2165-75.
14. Akbari A, Swedko PJ, Clark HD, et al. Detection of chronic kidney disease with laboratory reporting of estimated glomerular filtration rate and an educational program. *Arch Intern Med* 2004; 164:1788-92.
15. Richards N, Harris K, Whitfield M, et al. Primary care-based disease management of chronic kidney disease (CKD), based on estimated glomerular filtration rate (eGFR) reporting, improves patient outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:549-55.
16. Flores JC et al. Enfermedad renal crónica: Clasificación, identificación, manejo y complicaciones. *Rev. Méd. Chile*, Ene 2009, vol.137, no.1, p.137-177.
17. Heras M, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R. Implicaciones pronosticas de la enfermedad renal crónica en el anciano. *Nefrología* 2010; 30(2):151-7.
18. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:218-25.
19. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:244-52.
20. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142:342-51.
21. Ruggenti P, Perna A, Loriga G, et al, for the REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939-46.
22. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al, and the ACE Inhibition in Progressive Renal Disease Study Group. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
23. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1156-62.
24. Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165: 936-46.
25. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S, for the HOPE Investigators. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 629-36.
26. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30-48.
27. Mann JFE, Schmieder RE, Dyal L, et al, for the TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) Investigators. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151: 1-10.
28. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, et al, on behalf of the ONTARGET investigators. 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.
29. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al, for the ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
30. Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1073-80.
31. Turner R, Holman R, Stratton I, et al, for the UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
32. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for The Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
33. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al, for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-51.
34. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, Porta M, Parving HH. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med*. 2009 Jul 7;151(1):11-20.
35. Parving H-H, Brenner BM, McMurray JJV, et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1663-71.

36. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 381-89.
37. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ* 2008; 336: 645-51.
38. Baigent C, Landray M, Leaper C, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 473-84.
39. Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, et al, for the Canadian Society of Nephrology. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ* 2008; 179: 1154-62.
40. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2075-84.
41. Shankar A, Klein R, Klein BEK. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 263-71.
42. Hsu C-Y, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 21-28.
43. Stevens PE, O'Donoghue DJ, de Lusignan S, et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int* 2007; 72: 92-99.
44. Chan MR, Dall AT, Fletcher KE, Lu N, Trivedi H. Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 1063-70.
45. Ruggenti P, Perticucci E, Cravedi P, et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1213-24.

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