

Insuficiencia renal crónica.

La insuficiencia renal crónica se define como la pérdida progresiva, generalmente irreversible, de la tasa de filtración glomerular que se traduce en un conjunto de síntomas y signos denominado uremia y que en su estadio terminal es incompatible con la vida (1).

Son múltiples las causas de insuficiencia renal crónica (2). Más que una enumeración de las causas que la originan, es pertinente destacar que las principales causas han ido cambiando con el tiempo. Anteriormente la glomerulonefritis era considerada la causa más frecuente de insuficiencia renal, sin embargo la nefropatía diabética ha llegado a ocupar el primer lugar, sobre todo en los países desarrollados (3) seguido por la nefroesclerosis hipertensiva y en tercer lugar se coloca la glomerulonefritis. Hay razones que explican estos cambios, así la diabetes mellitus se ha convertido en una enfermedad pandémica que continúa en fase de crecimiento (3,4,5). Por otro lado los constantes adelantos en el manejo adecuado de la glomerulonefritis están impidiendo que la enfermedad se haga crónica y por lo tanto su importancia en la génesis de la insuficiencia renal ha ido disminuyendo (6,7).

En relación con los mecanismos de progresión de la insuficiencia renal crónica se debe mencionar que una vez que la causa primaria ha ocasionado destrucción de un número de nefronas se pondrán en marcha mecanismos que tratarán de reemplazar la función de las nefronas destruidas, como consecuencia se produce hipertrofia e hiperfiltración de los glomérulos restantes que si no se corrige terminarán por destruirlos progresivamente.

La insuficiencia renal crónica es un problema de salud pública a nivel mundial, el número de pacientes se viene incrementando tanto en países desarrollados como en desarrollo (3). Como consecuencia cada vez es mayor la necesidad de recurrir a procedimientos de diálisis y/o trasplante renal y por lo tanto se incrementa progresivamente el costo de atención. Otra particularidad es que la edad de los pacientes que son admitidos a programa de hemodiálisis se va incrementando. Por ejemplo en Japón dos tercios del total de pacientes en diálisis están por encima de los 60 años y la mitad son mayores de 65 años (3).

De los dos tipos de diálisis, la más utilizada es la hemodiálisis (HD) alcanzando un 80 a 90%. La diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) se utiliza en un 10 a 20%, con algunas excepciones. Así en Hong Kong y Nueva Zelanda el porcentaje es de 80 y 50% respectivamente (8,9,10). Los estudios individuales y multicéntricos realizados en HD y DPCA muestran que no existen diferencias significativas entre ambas técnicas en cuanto a resultados se refiere (9). En la elección del tipo de diálisis usualmente se toma en cuenta factores como enfermedades coexistentes, situaciones vitales y sociales de cada paciente y también información de la comunidad nefrológica de las diferentes técnicas (9). Otros factores a considerar son preferencia del paciente y de la familia, capacidad de efectuar el procedimiento técnico en términos de seguridad y eficacia, costos, limitaciones anatómicas como hernias, lesiones vertebrales y limitaciones fisiológicas como el transporte peritoneal (9,11,12,13).

Como ya se mencionó la hemodiálisis es el procedimiento más utilizado. Se considera una diálisis adecuada cuando el porcentaje de urea sérica extraída supera el 70% de la cifra de urea sérica prediálisis o cuando el aclaramiento de urea basado en modelos cinéticos de urea (Kt/v) es superior a 1.2 (14). Recientemente, en vías de experimentación, se están realizando hemodiálisis diaria con excelentes resultados: mejor hematocrito, mejor control de la presión arterial, de la nutrición, del estado mental, función social, menor morbilidad y por lo tanto menor necesidad de hospitalización (15).

El trasplante renal desde un comienzo se ha considerado el tratamiento de elección, por diferentes razones todas ellas válidas. La donación puede ser de una persona viva o de cadáver. La elección depende de factores culturales, socioeconómicos, legales, religiosos. Entre países siguen existiendo grandes diferencias en el tipo y frecuencia de trasplantes. La tendencia es a una mayor frecuencia de trasplantes en países como España, EEUU, Suecia Nueva Zelanda (10,11). La frecuencia es menor en Japón, Alemania, Francia, Italia. Sin embargo debe enfatizarse que aun en los países con mayor frecuencia de trasplantes, todavía el número de donaciones no es suficiente para compensar la situación generada en las listas de espera de trasplante renal (13). En la mayoría de los países el trasplante renal se hace de donantes cadáveres, en España y Francia el 100% de trasplantes son de donantes cadáveres (10).

Otro aspecto de la insuficiencia renal crónica que es importante enfatizar es como retardar la progresión de la insuficiencia renal. Se ha señalado que el control de la presión arterial, de la glicemia en pacientes diabéticos y la dieta proteica son indispensables para lograr tal fin (3,16,17,18). Desde hace muchos años se sabe que la hipertensión acelera la progresión de la enfermedad renal y a su vez la hipertensión puede ser agravada por el daño renal formándose así un círculo vicioso. Por lo tanto es indispensable controlar adecuadamente la hipertensión arterial. La variedad de agentes hipotensores efectivos es enorme, sin embargo hay datos experimentales y clínicos que señalan que el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina ó los bloqueadores de la angiotensina II, tiene ventajas comparado con otros agentes hipotensores. Incluso se está recomendando el uso de bloqueadores ECA aún en enfermos normotensos con enfermedad renal proteinúrica (16,17).

Está bien documentado en modelos de animales de laboratorio que una dieta baja en proteínas retarda la progresión de la enfermedad renal. Los datos clínicos parecen respaldar este concepto, sin embargo la posibilidad de realizar investigaciones clínicas de alta calidad afronta serias dificultades relacionadas con el control y monitoreo de la ingesta proteica diaria en pacientes que tienen diferentes hábitos dietéticos, estilos de vida y cultura. Otra interrogante es el mecanismo o mecanismos implicados en el retardo del progreso de daño renal inducido por dietas hipoproteicas. Se hace necesario investigaciones adicionales para aclarar la fisiopatología y los mecanismos celulares y moleculares involucrados (3). La investigación básica es la llave del futuro porque proporcionará información acerca de los mecanismos, prevención y tratamiento de la enfermedad. Los avances en la ingeniería genética y molecular han introducido nuevas posibilidades tecnológicas y de investigación. Recientemente se ha clonado exitosamente varios genes que son específica y abundantemente expresados en las células mesangiales glomerulares de humanos. Uno de los genes es un nuevo miembro de la familia de inhibidores de proteasa sérica llamado megsin (Mesangial serine protease inhibitor) (19). Es regulado a nivel del gen y proteínas en células mesangiales de pacientes con glomerulonefritis proliferativa IgA. Se ha obtenido el clon genómico humano del megsin y su importancia en la fisiopatología. Esta clase de abordajes experimentales indiscutiblemente proporcionarán nuevas y excitantes luces en el conocimiento de otras opciones terapéuticas de la enfermedad renal crónica.

Estudios recientes parecen poner en evidencia un rol importante del sistema renina angiotensina aldosterona en la progresión de la enfermedad renal (20). Además de su participación conocida y ya mencionada en le génesis de la hipertensión arterial, hay otras acciones que están siendo demostradas. Por ejemplo ahora se sabe que el sistema renina-angiotensina-aldosterona se produce también a nivel local tisular y vascular renal (21). Además se ha observado que la angiotensina II es un importante modulador de citoquinas inflamatorias y fibrogénicas (22,23). La angiotensina II también tiene un importante rol en el crecimiento e hipertrofia tisular y se interrelaciona con varias citoquinas que estimulan el crecimiento (24). Finalmente la habilidad de la angiotensina II para generar moléculas oxígeno reactivas, mediante activación del sistema fosfato de nicotinamida-adenina dinucleotido (NADP)/la forma reducida del NADP (NADPH), después de ligarse al receptor de la angiotensina sugiere un rol en crear stress oxidante en el tejido vascular. En relación a la aldosterona, últimamente se ha establecido que dicha hormona participaría en el proceso de fibrogénesis del tejido vascular y renal (25) y de ser así se abrirían nuevas posibilidades terapéuticas para mejorar la evolución de pacientes con enfermedad renal crónica. Varios ensayos clínicos recientemente terminados han puesto de manifiesto la necesidad de inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por ejemplo el estudio HOPE (Heart Outcomes and Prevention Evaluation) demostró que la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (26) redujo la incidencia de eventos cardiovasculares así como también en el grosor de la capa íntima y media

de la arteria carótida, independiente de diferencias en la presión arterial sistémica. Dos estudios en diabetes tipo II utilizando bloqueadores de los receptores de angiotensina II han reforzado el concepto de que el bloqueo del sistema renina-angiotensina es la forma más eficaz de retardar el daño renal. Además la eficacia e estos agentes para reducir la proteiunuria parece ser un beneficio adicional importante (26,27).

Es probable que el uso combinado de agentes que bloquean el sistema renina angiotensina en dosis adecuada, refuerce el efecto terapéutico. Igualmente la adición de nuevos bloqueadores de la aldosterona puede hacer mas efectivo el tratamiento de la enfermedad renal (18).

La importancia de la genética para ayudarnos a entender mejor los beneficios de los agentes que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede proporcionarnos medidas terapéuticas más eficaces que no sólo retarden el progreso del daño renal sino que induzcan la regresión o remisión de la enfermedad renal crónica (28).

Anteriormente se consideraba que la hiperuricemia era sólo un marcador de disfunción renal, pero recientemente se vienen realizando estudios que parecen demostrar que la hiperuricemia juega un rol en la progresión de la enfermedad renal, agravando la hipertensión arterial, la proteinuria y la insuficiencia renal. Si bien la mayoría de los estudios que muestran que la hiperuricemia es un factor agravante de la insuficiencia renal se han realizado en animales de experimentación, se espera que lo mismo suceda en seres humanos, por lo tanto la recomendación es utilizar el allopurinol para normalizar los niveles séricos de ácido úrico (29-32). Para terminar es importante mencionar a las quimokinas, que son citocinas de bajo peso molecular y a los receptores de quimokinas, que según estudios experimentales y observaciones clínicas parecen estar involucrados en la resolución o progresión de enfermedad renal. Hasta la fecha se han reconocido más de 44 quimokinas y 24 receptores de quimokinas. El uso de antagonistas de los receptores de quimokinas se presenta como arma terapéutica de gran potencial en el tratamiento de la insuficiencia renal progresiva (33-36). Esta somera revisión del tema de la insuficiencia renal crónica ha puesto de manifiesto cuan complejo y numerosos son los factores que participan en la patogénesis de la insuficiencia renal crónica pero al mismo tiempo nos hace ver cuan promisorio es la posibilidad de encontrar procedimientos terapéuticos que eviten, aminoren y en última instancia resuelvan exitosamente el curso de la insuficiencia renal.

Dr. César Torres Zamudio*

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bricker NS, Morrin PAF and Kime SW Jr. The pathologic physiology of chronic Bright's disease. *Am J Med* 1960; 28: 77.
2. Bradley SE. The pathologic physiology of uremia in chronic Bright's disease. Springfield Ill. Thomas, 1948.
3. Kurokawa K, Nangaku M, Saito A, et al. Current issues and future perspectives of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 53-56.
4. Lorenzo V, Martín Urcuyo B. Análisis epidemiológico del incremento de insuficiencia renal terminal asociada a diabetes tipo 2. *Nefrología* 2000; (Supl. 5) XX: 77-81.
5. Ritz E, Schomig M. The diabetic patients with renal failure. *Nefrología* 2000; XX {Supl 3}:16-24.
6. Johnston F, et al. Evaluating the use of penicillin to control outbreaks of acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1999; 18:327-332.
7. Kasahara T, et al. Prognosis of acute poststreptococcal glomerulonephritis {APSGN} is excellent in children, when adequately diagnosed. *Pediatrics International* 2001; 43: 364-367.
8. Comité de Registro de la Sociedad Española de Nefrología. Informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología correspondiente a 1999. *Nefrología* (En prensa) 1999.
9. Lampreabe I, Muñiz ML, Zárraga JJ, et al. Valoración del tratamiento sustitutivo integrado en pacientes en insuficiencia renal terminal, seleccion versus eleccion *Nefrología* 2001; XXI (Supl 5): 4-13.
10. United States Renal Data System USRDS. Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 1999; 34{supl 1}: 40-50.
11. Montoliu J, Lorenzo V. Insuficiencia renal cronica. En *Manual de Nefrología Clínica. Diálisis y Trasplante renal*. Ed: Lorenzo V y Cols. Harcourt Brace 1998; 7:183-213.
12. Diaz-Buxo HA, Gotch FA, Folden TI, et al. Peritoneal dialysis adequacy. A model to asses feasibility with various modalities. *Kidney Int* 1999; 33: 2493.
13. Miranda B, Cañon J, Naya NT, Cuende N. Organización

- nacional de trasplante. Donacion y trasplante renal en España 1988 - 1999. *Nefrologia* 2000; XX (Supl 5):45-54.
14. NKFDOQI. Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis Initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1977; 40: 570.
 15. Twardowski ZJ. Blood access complications and longevity with frequent (Daily) hemodialysis and with routine hemodialysis. *Seminars in Dialysis* 1999; 12: 451- 454.
 16. Ruggenti P, Perna A, Ghepari G. et al. Renal function and requirement for diálisis in chronic nephropathy patients on long term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet* 1998; 352: 1252 – 1256.
 17. Kurokawa K, Effects of candesartan on the proteinuria of chronic glomerulonephritis. *J Hum Hypertens* 1999; 13 (Supl 1): 557- 560.
 18. Hostetter TH, Rosenberg ME, Ibrahim HN, and Juknevičius I. Aldosterone in Progressive Renal Disease. *Seminars in Nephrology* 2001; 21: 573-579.
 19. Miyata T, Nangaku M, Susuki D, et al. A mesangiuin predominant gene, Megsin, is a new serpin upregulated in IgA nephropathy. *J Clin Invest* 1998; 120: 828 – 836.
 20. Keane W. Progression of renal disease. Introduction. *Seminars in Nephrology* 2001; 21: 533 – 534.
 21. Warnot DG. Prevention, protection and the intrarenal renin-angiotensin systems. 2001; 21: 593-602.
 22. Gibbons GH. The pathophysiology of hypertension. The importance of angiotensin II in cardiovascular remodeling. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1775 –1815.
 23. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor B in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1286 – 1292.
 24. Border WA, Noble N. Maximizing hemodynamic-independent effect of angiotensin II antagonists in fibrotic diseases. *Seminars in Nephrology* 2001; 21: 563-572.
 25. Zemin C and Cooper ME. Role of angiotensin II in tubulointerstitial injury. *Seminars in Nephrology* 2001; 21: 554-562.
 26. 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: 977-86.
 27. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and the MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
 28. Boonstra A, de Zeeuw D, de Jong PE, and Davis G. Role of Genetic Variability in the Renin Angiotensin System in Diabetic and Nondiabetic Renal Disease. *Seminars in Nephrology* 2001; 21: 580-592.
 29. Syrjanen J, Mustonev. J, Pasternak A. Hypertriglyceridemia and Hyperuricemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15: 34 – 42.
 30. Ohno I, Hosoya T, Gomi H, et al. Serum uric acid and renal prognosis in IgA nephropathy. *Nephron* 2001; 87: 333 – 339.
 31. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, et al. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hyperten Res* 2001; 24:691- 697.
 32. Kang DH, Nakagawa T, Feng L. et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2888 – 2897.
 33. Segerer S, Nelson PJ, Schlondorff D. Chemokines, chemokine receptors and renal disease: From basic science to pathophysiologic and therapeutic studies. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 152-176.
 34. Rossi D, Zloynik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 217-242.
 35. Anders HJ, Vielhauer V, Kretzler M, et al. Chemokine and chemokine receptor expression during initiation and resolution of immune complex glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 919-931.
 36. Anders HJ, Vielhauer V, and Schlondorff D. Chemokines and chemokine receptors are involved in the resolution or progression of renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 401-415.