

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

POSGRADO DE MEDICINA INTERNA

TEMA

PREVALENCIA DE LOS DIFERENTES PATRONES LIPÍDICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN ESTADIO V VERSUS PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIO IV, III Y EVALUACIÓN DE LAS COMPLICACIONES A NIVEL CARDIOVASCULAR, EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL PERIODO OCTUBRE DEL 2010 A JUNIO DEL 2011.

ARTÍCULO CIENTÍFICO: RESUMEN DE LA TESIS

2012

AUTORA: DRA CARMITA LEONOR MEDINA

DIRECTOR: DR. JOSÉ MIGUEL COBOS

Autoría	II
Agradecimiento	III
Dedicatoria	IV
Índice	2
Resumen	3
Sumary	4
Introducción	5-7
Objetivos	8
Metodología	9-11
Hipótesis	12
Presentación de resultados	13-33
Discusión	34-37
Conclusiones	38-39
Recomendaciones	40-41
Bibliografía	42-45
Anexos	46-47
Contenido científico	48-75

RESUMEN

Nuestro trabajo investigativo estuvo conformado por todos los pacientes con Insuficiencia renal Crónica en estadio III, IV, V siendo el total de 496 pacientes, y posteriormente se determino quienes presentaban Dislipidemia siendo un total de 400 pacientes, que se distribuyeron en cada uno de los estadios de IRC estudiados. Siendo para el estadio III 84 pacientes que corresponde al 91%, para el Estadio IV 102 pacientes que corresponde al 76%, y para el estadio V 206 que corresponde al 79%. Se procedió a determinar en cada grupo estudio la principal alteración lipidia por lo que tuvimos a la Dislipidemia Mixta con una alta prevalencia, la hipetrigliceridemia fue baja en los grupos de estudio, el HDL bajo se encontró en el 27% en el estadio V, y la hipercolesterolemia Aislada su prevalencia fue entre el 20 y 6%.

También se investigo las complicaciones cardiovasculares en cada una alteraciones lipidicas en los pacientes con IRC en Estadio III, IV, V siendo la HTA que alcanzo una alta prevalencia mayor al 60%, se identifico que el mayor porcentaje de la TA fue mayor a 140/90 es decir en estadios I, II respectivamente de acuerdo a la clasificación de JNC7. Continuando con nuestra investigación identificamos una baja prevalencia de IAM. Además se determino la presencia de ICC, siendo baja la prevalencia en los grupos de estudio y como parte de la alteración Cardio-Vascular se investigo la HVI encontrándose una prevalencia de menos del 30%.

SUMMARY

Our research work consisted of all patients with chronic renal insufficiency stage III, IV, V being the total of 496 patients, and subsequently determine who haddyslipidemia with a total of 400 patients, distributed in each of the stages IRC studied. As for stage III 84 patients corresponding to 91% for Stage IV 102 patients corresponding to 76% for stage V and 206 which corresponds to 79%. It was determined in each study group, the main lipid alteration so we had to Mixed Dyslipidemia with high prevalence, hipetrigliceridemia was low in all lipidpatterns, low HDL was found in 27% in stage V, and Isolated hypercholesterolemia prevalence was between 20 and 6%

Was investigated cardiovascular complications in each lipid abnormalities in also patients with CRF E III, IV, V being the HTA which reached a high prevalence greater than 60% was identified that the highest percentage of BP was greater than 140/100 is that stage Ι. II respectively according to the classification of JNC7. Continuing our research we identified a low prevalence of AMI. It also determined the presence of CHF remains low prevalence in the study groups and as part of the disturbance was investigated CV LVH a prevalence of less than 30%.

INTRODUCCION

La incidencia y prevalencia de Enfermedad Renal Crónica (ERC) está aumentando en el mundo y es evidente que, aunque sólo algunos llegarían a falla renal terminal, la mayoría de pacientes con ERC, especialmente los que tienen una tasa de filtración glomerular menor de 60ml/min, morirán de enfermedad cardiovascular antes de llegar a diálisis.

La ERC causa alteraciones importantes en las lipoproteínas desde los estadios tempranos de la enfermedad que preceden las alteraciones de lípidos plasmáticos, siendo las más frecuentes la asociación de hipertrigliceridemia y HDL bajo). El perfil lípídico en pacientes en diálisis es más complejo debido a que la malnutrición y la inflamación en este grupo pueden determinar valores bajos de colesterol total y del LDL-colesterol.

Las alteraciones en los niveles de los lípidos séricos en la Insuficiencia Renal Crónica (IRC), han sido descriptas hace muchos años y el disturbio más común es la hipertrigliceridemia, que afecta a más de la mitad de los pacientes; por el contrario la hipercolesterolemia es significativamente menos frecuente, ocurre en alrededor del 10%, aunque el descenso de HDL colesterol afecta entre el 50 y 70% de los pacientes.¹

La prevalencia de la Dislipidemia es muy elevada en la ERC existiendo una relación inversa entre el grado de filtrado glomerular y la presencia de la misma. Es un hecho bien demostrado que la Dislipidemia interviene tanto en el desarrollo de la enfermedad vascular como en la progresión de la enfermedad renal. Por esta razón se recomienda tratar y controlar la Dislipidemia en todos los pacientes con ERC, incluso como prevención primaria. Se debe realizar el perfil lipídico en la valoración inicial de los pacientes con ERC, estadios 1-5. En los enfermos en tratamiento sustitutivo de la función renal debe

¹ Dislipidemias en los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis Caracterización y prevalencia de los diferentes patrones lipidicos del suero U N I V E R S I D A D N A C I O N AL D E L N O R D E S T E

realizarse al inicio y después, semestralmente. En pacientes diabéticos en hemodiálisis periódica no se ha demostrado prevención de la morbimortalidad CV con atorvastatina⁵.

La Dislipemia es un hallazgo frecuente en la población con ERC. En los pacientes con ERC la prevalencia de Dislipemia es muy elevada. Según datos del Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) el 28,6% de los pacientes con ERC en estadios 1 y 2 presentan alteraciones en los lípidos plasmáticos y, a medida que empeora la función renal, aumentan los niveles de LDL-C y triglicéridos y descienden los de HDL-C. En general, se puede afirmar que entorno al 60-80% de pacientes con IRC tienen dislipemia. Esta dislipemia se caracteriza por un aumento de los niveles de triglicéridos, aumento de remanentes de lipoproteínas (remanentes de quilomicrones e IDL), y una disminución de los niveles de HDL-C (y especialmente de la fraccióHDL2), una disminución de apolipoproteína A1 y un aumento de ApoA-IV32. Los niveles de colesterol total y LDL pueden estar aumentados o no, pero existen cambios cualitativos en los pacientes con IRC, ya que la proporción dLDL-C pequeñas y densas (sdLDL) e IDL, que se consideran altamente aterogénicas, están aumentadas. Análisis más sofisticados demuestran alteraciones marcadas del metabolismo lipídico: disminución del catabolismo de los quilomicrones y partículas de lipoproteínas endógenas, remanentes de quilomicrones y VLDL, entre otras. Asimismo, hay modificaciones post-translacionales de alipoproteínas, especialmente de la apolipoproteína B100, por glicación, oxidaión o carbamilación.

El riesgo cardiovascular resulta de la combinación de factores de riesgo coronario y su estimación en la práctica clínica es útil para identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica, así como para graduar la intensidad del control del riesgo. Existen diversos scores para estimar el riesgo cardiovascular, siendo el de Framingham uno de los más empleados, al igual que el de las Sociedades Europeas (SCORE) (7). A diferencia de este último, que solamente valora el riesgo de muerte cardiovascular, el de Framingham considera además el riesgo de cardiopatía isquémica no fatal, algo muy importante de conocer para médicos y pacientes. Un beneficio adicional de este score es que dada la mayor incidencia de eventos la escala es más amplia, lo que

permite hacer tangible la reducción del riesgo al modificar los diversos factores de riesgo, elemento este que contribuye a motivar el cumplimiento por parte de los pacientes.

El mayor riesgo CV de los pacientes con ERC se explica tanto por la elevada prevalencia de factores de riesgo clásicos asociados como por la superposición con factores específicos de la uremia y, en el estadio 5 con otros relacionados con la diálisis o el trasplante. Es probable que los enfermos con ERC, al igual que ocurre con la diabetes, deban ser incluidos como pacientes de alto riesgo cardiovascular y considerados en cuanto a la terapéutica como objetivo de prevención secundaria.

Una vez terminado nuestro trabajo de investigación podemos decir que la IRC por si sola constituye un Factor de riesgo cardiovascular, mas aun asociada a Dislipidemia, en nuestro estudio la prevalencia de Dislipidemia, HTA fue alta, al contrario el IAM, ICC, y la Hipertrofia Ventricular la prevalencia fue baja, que se detallara en nuestra investigación ya que se investigo estas alteraciones cardiovasculares en cada uno de las alteraciones de los patrones lipidicos.

OBETIVOS

OBJETIVO GENERAL

DETERMINAR LA PREVALENCIA DE LOS DIFERENTES PATRONES LIPIDICOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN ESTADIO V VERSUS PACIENTES CON IRC EN ESTADIO III, IV Y EVALUACION DE LAS COMPLICACIONES A NIVEL CARDIOVASCULAR DE EN EL SERVICIO DE NEFROLOGIA DEL HCAM EN EL PERIODO DE OCTUBRE 2010 A JUNIO DEL 2011

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- 1.-DETERMINAR EL TIPO DE DISLIPIDEMIA MAS PREVALENTE EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN ESTADIO V.
- 2.-DETERMINAR EL TIPO DE DISLIPIDEMIA MAS PREVALENTE EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN ESTADIO IV.
- 3.-DETERMINAR EL TIPO DE DISLIPIDEMIA MAS PREVALENTE EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN ESTADIO III.
- 4.- INVESTIGAR LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN CADA UNA DE LAS ALTERACIONES LIPIDICAS EN LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN ESTADIO III, IV, V.
- 5.-INFORMAR SOBRE LAS MEDIDAS DE PREVENCION PRIMARIA Y SECUNDARIA PARA DISMINUIR LA PREVALENCIA DE DISLIPIDEMIA EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS.

METODOLOGIA

Tipo de estudio

Este tipo de estudio es descriptivo de los Pacientes con IRC (Insuficiencia Renal Crónica) Hospitalizados en el Servicio de Nefrología del HCAM (Hospital Carlos Andrade Marín) en el periodo Octubre de 2010 a junio del 2011.

Universo y Muestra

El universo del presente trabajo de investigación estuvo conformado por 496 pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en Estadio III, IV, V que ingresaron a Hospitalización del Servicio de Nefrología del HCAM en el periodo comprendido desde octubre del 2010 hasta junio del 2011. La muestra estuvo conformada por 400 pacientes Hospitalizados que tuvieron IRC en Estadio III; IV; V, que presentaron alteraciones de los patrones lipídicos independiente del sexo y etiología.

Criterios de Inclusión

Se tomaron en cuenta los siguientes criterios de inclusión.

- Los pacientes con IRC en estadio de III,IV, V, que ingresaron a Hospitalización del Servicio de Nefrología del HCAM en periodo ya mencionado, que presentaron alteraciones de los patrones lipídicos.
- Ambos sexos
- Edades comprendidas entre los 15 y 70 años
- Pacientes con cualquier etiología de IRC

Criterios de exclusión

Los pacientes en estadio I, II de IRC

Los pacientes que se encontraron en edades menos de 15 años o mayores de 70 años de edad.

Los pacientes que no presentaron alteraciones de los patrones lipidicos.

Procedimiento

En el presente trabajo se investiga primeramente los estadios de IRC, según las guías

(Kidney/ Dialysis Outcome Qualitynitiative, K/ DOQI guidelines) considerando de la siguiente

manera:

1.-Insuficiencia Renal Crónica en Estadio III. Es la Insuficiencia Renal Crónica moderada

con FG entre 30 y 59 (ml/min/1,73m2).

2.-Insuficiencia Renal Crónica en Estadio IV. Es la Insuficiencia Renal Crónica Severa con

FG entre 15 y 29 (ml/min/1,73m2).

3.-Insuficiencia Renal Crónica en Estadio V. Es la Insuficiencia Renal crónica Terminal,

precisa ya tratamiento sustitutivo con diálisis con FG menos de 15 (ml/min/1,73m2).

La determinación estadio de la Insuficiencia Renal Crónica en nuestro estudio se utiliza la

formula Cockcroft-Gault, Nankivel y MDRD que se incluyo la edad, el peso y el sexo.

En segundo lugar se investiga los patrones lipidicos, de acuerdo al ATP III CIRCULATION

2002: 106: 3143-3421, se determina para el estudio a partir de limítrofe alto, de los

exámenes de laboratorio que fueron solicitados a los pacientes con IRC en estadio III, IV,

٧.

Colesterol Total. Mayor a 200

HDL. Bajo menos de 40

LDL. Mayor 130.

Triglicéridos.- Mayor a 150

De acuerdo a estos datos laboratorio, se dividió en cuatro patrones lipidicos

Grupo A: Dislipidemia Mixta (hipertrigliceridemia más hipercolesterolemia)

Grupo B: Hipertrigliceridemia Aislada (hipertrigliceridemia con normocolesterolemia)

Grupo C: Hipercolesterolemia Aislada (hipercolesterolemia con normotrigliceridemia)

Grupo D: HDL bajo únicamente (colesterol y triglicéridos dentro de valores normales)

Además Evaluamos las Complicaciones cardiovasculares en cada uno de los patrones lipidicos tales como: Hipertensión Arterial, Infarto Agudo de Miocardio Insuficiencia Cardiaca Congestiva e Hipertrofia Ventricular Izquierda, para investigar estas complicaciones se realizo una encuesta que esta detallada en la hoja recolectora de datos.

Para investigación de HTA, se realizo las medidas de TA y se investigo antecedentes de Hipertensión Arterial y de acuerdo las cifras obtenidas en cada paciente se realizo la clasificación de acuerdo a la JN7.

Para la determinación del Infarto agudo de miocardio se investigo en cada una de las historias clínicas, si había presentado IAM una vez diagnosticado la falla Renal. Y se reviso en el Ecocardiograma si presentaba Acinesia o Hipocinesia del Sistema Ventricular.

Además se investiga la Insuficiencia Cardiaca Congestiva mediante la clasificación Funcional NYHA (New York Heart Association).

La Hipertrofia Ventricular Izquierda se investiga mediante Ecocardiograma, se determino la Masa Ventricular Izquierda (MVI).

La obtención de los datos se realiza, a través de una hoja recolectora de datos creada por la autora.

HIPOTESIS

De acuerdo a las hipótesis planteadas y luego de haber realizado nuestro trabajo de investigación se encontró lo siguiente.

La primera hipótesis fue

La Dislipidemia Mixta (hipertrigliceridemia más hipercolesterolemia) es la más prevalente en pacientes con Enfermedad Renal crónica en Estadio V.

Se determino que la Dislipidemia Mixta fue la de mayor prevalencia, en los pacientes con IRC en Estadio V por lo que se confirmo nuestra hipótesis planteada.

La segunda hipótesis fue

Hipertrigliceridemia Aislada (Hipertrigliceridemia con Normocolesterolemia) es más prevalente en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en Estadio III, IV.

Se estableció que la Dislipidemia Mixta fue la de mayor prevalencia en los pacientes con IRC en estadio III, IV, de tal manera que la hipertrigliceridemia Aislada fue de baja prevalencia en estos pacientes, siendo negativa la hipótesis planteada

La tercera hipótesis fue

Todos los pacientes con IRC en estadio III, IV, V, y que presentan alguna alteración de los patrones lipídicos presentan complicaciones cardiovasculares.

No todos los pacientes del estudio presentan complicaciones cardiovasculares, pero si hay una alta prevalencia de pacientes con HTA, continuando con Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI),Insuficiencia Cardiaca Congestiva (ICC), y en menos porcentaje el Infarto Agudo de Miocardio (IAM).

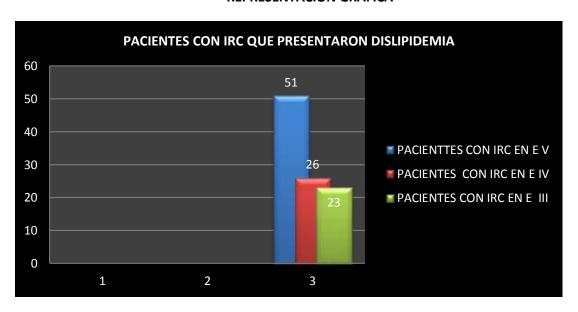
PRESENTATION DE RESULTADOS

TABLA N° 1: PACIENTES CON IRC EN ESTADIO III, IV, V QUE PRESENTARON DISLIPIDEMIA

PACIENTES CON IRC QUE PRESENTARON DISLIPIDEMIA		
	NUMERO	PORCENTAJE
PACIENTTES CON IRC EN E V	206	51%
PACIENTES CON IRC EN E IV	102	26%
PACIENTES CON IRC EN E III	92	23%
TOTAL DE PACIENTES	400	100%

Elaboración: Dra. Carmita Medina.

REPRESENTACION GRAFICA



Análisis.

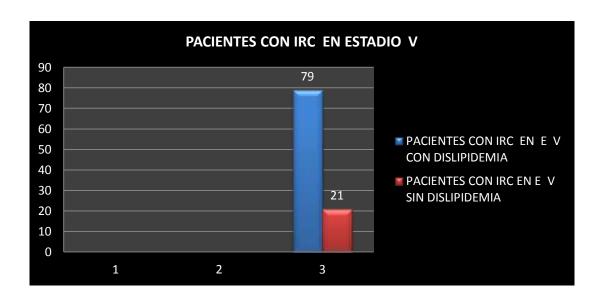
El presente cuadro representa a los grupos con IRC (Insuficiencia Renal Crónica) que presentaron Dislipidemia, tenemos que la mayor prevalencia fue en los pacientes con IRC en estadio V siendo del 51%, y en menor porcentaje los pacientes con IRC en estadio IV con una prevalencia del 26%, seguido muy de cerca por los pacientes con IRC en estadio III con una prevalencia del 23%. La alta prevalencia de Dislipidemia, es por que estos pacientes presentan otras alteraciones metabólicas relacionadas a Insulinorresistencia como la Obesidad, Diabetes y la misma condición de insuficiencia Renal Crónica.

TABLA N° 2: PACIENTES CON IRC EN ESTADIO V CON Y SIN DISLIPIDEMIA.

PACIENTES CON IRC EN ESTADIO V		
	NUMERO	PORCENTAJE
PACIENTES CON DISLIPIDEMIA	206	79%
PACIENTES SIN DISLIPIDEMIA	56	21%
TOTAL DE PACIENTES	262	100%

Elaboración: Dra. Carmita Medina.

REPRESENTACION GRAFICA



Análisis.

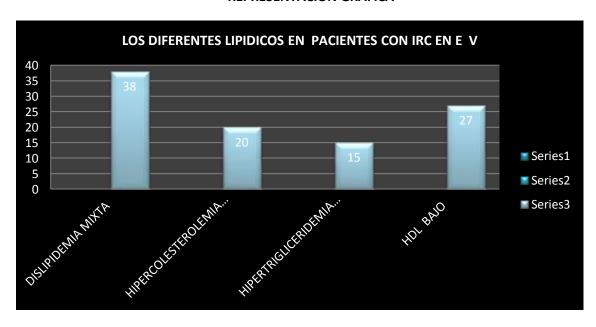
El presente cuadro representa a los pacientes con IRC en estadio V. En que tenemos que el 79% presentaron Dislipidemia, mientras que el 21% no presento ninguna alteración lipídica.

TABLA N° 3 DISTRIBUCION DE LOS PATRONES LIPIDICOS EN PACIENTES CON IRC EN ESTADIO V.

PATRONES LIPIDICOS EN PACIENTES CON IRC EN ESTADIO V			
	NUMERO	PORCENTAJE	
DISLIPIDEMIA MIXTA	78	38%	
HIPERCOLESTEROLEMIA AISLDA	42	20%	
HIPERTRIGLICERIDEMIA AISLDA	30	15%	
HDL BAJO	56	27%	
TOTAL	206	100%	

Elaboración: Dra. Carmita Medina

REPRESENTACION GRAFICA



Análisis.

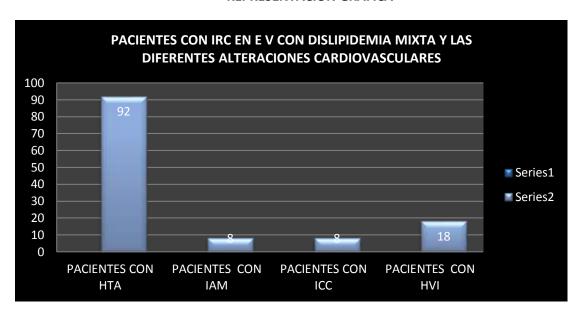
El presente cuadro observamos a los pacientes con IRC en Estadio V con los diferentes patrones lipidicos así tenemos: Con Dislipidemia mixta 78 pacientes que corresponde al 38%, luego al HDL bajo con 56 pacientes que corresponde al 27%, continuando tenemos a la Hipercolesterolemia Aislada con 42 pacientes que corresponde al 21%, y por ultimo tenemos la Hipertrigliceridemia Aislada con 30 pacientes que corresponde al 15%.

TABLA N° 4: PACIENTES CON IRC EN E V QUE TIENEN DISLIPIDEMIA MIXTA Y PRESENTARON COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES.

PACIENTES CON IRC EN ESTADIO V QUE PRESENTAN			
DISLIPIDEMIA MIXTA CON COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES			
NUMERO PORCENTAJE			
PACIENTES CON HTA	72	92%	
PACIENTES CON IAM	6	8%	
PACIENTES CON ICC	6	8%	
PACIENTES CON HVI	14	18%	
TOTAL DE PACIENTES	98		

Elaboración: Dra. Carmita Medina

REPRESENTACION GRAFICA



Análisis

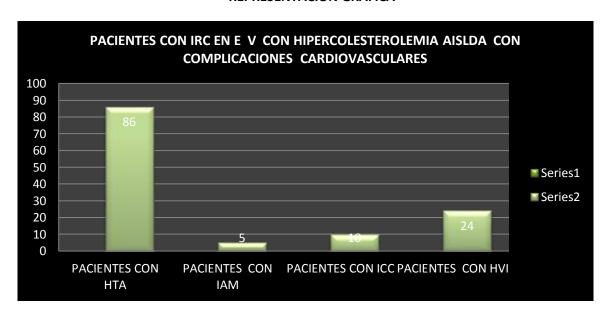
El presente cuadro nos indica los pacientes con IRC en estadio V que presentaron Dislipidemia Mixta, siendo la complicación cardiovascular de mayor prevalencia la HTA con el 92%, en menor porcentaje la HVI con 18%, y tanto la ICC y el IAM con el 8%

TABLA N° 5: PACIENTES CON IRC EN E V QUE TIENEN HIPERCOLESTEROLEMIA AISLADA Y PRESENTARON COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES.

PACIENTES CON IRC EN ESTADIO V QUE PRESENTAN			
HIPERCOLESTEROLEMIA CON COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES			
NUMERO PORCENTAJE			
PACIENTES CON HTA	36	86%	
PACIENTES CON IAM	2	5%	
PACIENTES CON ICC	6	10%	
PACIENTES CON HVI	10	24%	
TOTAL DE PACIENTES	54		

Elaboración: Dra. Carmita Medina.

REPRESENTACION GRAFICA



Análisis.

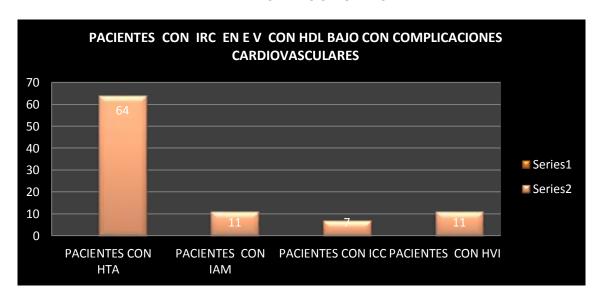
En el presente cuadro podemos identificar a los pacientes con IRC en estadio V con Hipercolesterolemia Aislada que presentaron complicaciones cardiovasculares, siendo la de mayor prevalencia la HTA con el 86%, y en menor porcentaje los pacientes que presentaron HVI con un 24%, en mínimo porcentaje los pacientes con ICC y IAM.

TABLA N°6: PACIENTES CON IRC EN E V QUE TIENEN HDL BAJO Y PRESENTARON COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES.

PACIENTES CON IRC EN ESTADIO V QUE PRESENTAN			
HDL BAJO CON COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES			
NUMERO PORCENTAJE			
PACIENTES CON HTA	36	64%	
PACIENTES CON IAM	6	11%	
PACIENTES CON ICC	4	7%	
PACIENTES CON HVI	6	11%	
TOTAL DE PACIENTES	52		

Elaboración: Dra. Carmita Medina

REPRESENTACION GRAFICA



Análisis.

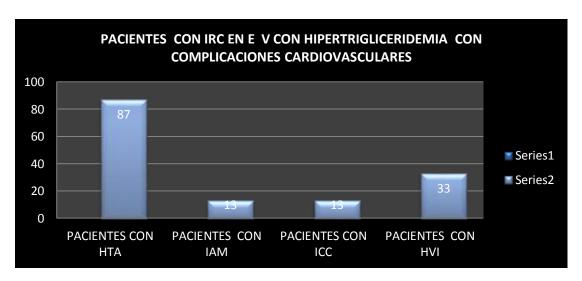
El presente cuadro podemos ver que los pacientes con IRC en estadio V que presentan HDL bajo, presentan como principal complicación cardiovascular la HTA con un 64%, y en menor porcentaje la HVI y IAM con un 11% y un mínimo porcentaje a la ICC con un 7%.

TABLA N° 7: PACIENTES CON IRC EN ESTADIO V QUE TIENEN HIPERTRIGLICERIDEMIA AISLADA Y PRESENTARON COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES.

PACIENTES CON IRC EN ESTADIO V QUE PRESENTAN			
HIPERTRIGLICERIDEMIA COM COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES			
NUMERO PORCENTAJE			
PACIENTES CON HTA	26	87%	
PACIENTES CON IAM	4	13%	
PACIENTES CON ICC	4	13%	
PACIENTES CON HVI	10	33%	
TOTAL	44		

Elaboración: Dra. Carmita Medina

REPRESENTACION GRAFICA



Análisis.

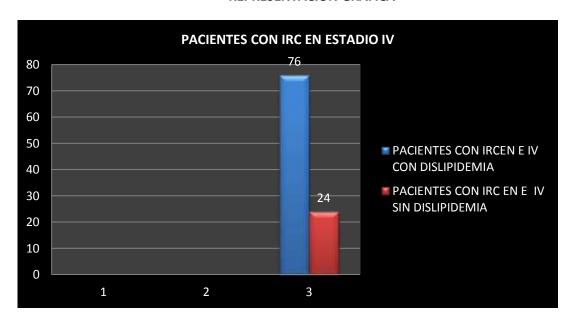
El presente cuadro podemos ver que los pacientes con IRC en estadio V con hipertrigliceridemia, la principal complicación cardiovascular es la HTA con un porcentaje del 87%, también tenemos a la HVI con un porcentaje del 33% en menor porcentaje al IAM y ICC con un 13%.

TABLA N° 8: PACIENTES CON IRC EN ESTADIO IV CON Y SIN DISLIPIDEMIA.

PACIENTES CON IRC EN ESTADIO IV		
	NUMERO	PORCENTAJE
PACIENTES CON DISLIPIDEMIA	102	76%
PACIENTES SIN DISLIPIDEMIA	32	24%
TOTAL DE PACIENTES	134	100%

Elaboración: Dra. Carmita Medina

REPRESENTACION GRAFICA



Análisis.

En el cuadro podemos identificar a los pacientes con IRC en estadio IV que presentaron Dislipidemia, con una alta prevalencia siendo del 76%, mientras que el 24% no presentan Dislipidemia.

TABLA N° 9 DISTRIBUCION DE LOS PATRONES LIPIDICOS EN PACIENTES CON IRC EN ESTADIO IV.

PATRONES LIPIDICOS EN PACIENTES CON IRC EN ESTADIO IV			
	NUMERO	PORCENTAJE	
DISLIPIDEMIA MIXTA	46	45%	
HIPERCOLESTEROLEMIA AISLDA	30	29%	
HIPERTRIGLICERIDEMIA AISLDA	10	10%	
HDL BAJO	16	16%	
TOTAL	102	100%	

Elaboración: Dra. Carmita Medina.

REPRESENTACION GRAFICA



Análisis

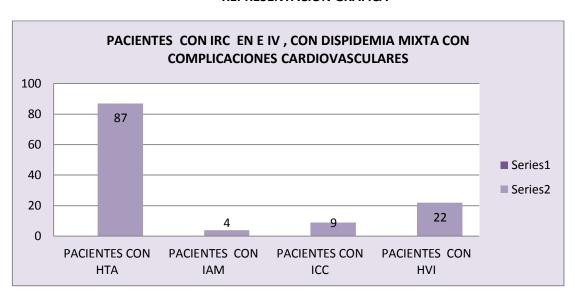
El presente cuadro observamos los pacientes con IRC en Estadio IV, con los diferentes patrones lipidicos así tenemos: Con Dislipidemia Mixta 46 pacientes que corresponde al 45%, luego a la Hipercolesterolemia Aislada con 30 pacientes que corresponde al 29%, continuando tenemos al HDL bajo con 16 pacientes que corresponde al 16%, y por ultimo tenemos la hipertrigliceridemia aislada con 10 pacientes que corresponde al 10%.

TABLA N° 10: PACIENTES CON IRC EN E IV QUE TIENEN DISLIPIDEMIA MIXTA Y PRESENTARON COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES.

PACIENTES CON IRC EN ESTADIO IV QUE PRESENTAN			
DISLIPIDEMIA MIXTA CON COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES			
NUMERO PORCENTAJE			
PACIENTES CON HTA	40	87%	
PACIENTES CON IAM	2	4%	
PACIENTES CON ICC	4	9%	
PACIENTES CON HVI	10	22%	
TOTAL DE PACIENTES	56		

Elaboración: Dra. Carmita Medina.

REPRESENTACION GRAFICA



Análisis.

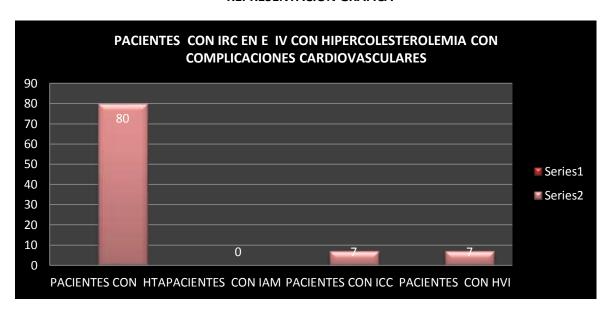
Los pacientes con IRC en estadio IV que presentan Dislipidemia Mixta presentan como principal complicación cardiovascular, la HTA con una prevalencia del 87%, y en menor prevalencia la HVI con el 22%, seguido de ICC con el 9% y al IAM con el 4%.

TABLA N° 11: PACIENTES CON IRC EN E IV QUE TIENEN HIPERCOLESTEROLEMIA AISLADA Y PRESENTARON COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES.

PACIENTES CON IRC EN E IV QUE PRESENTAN		
HIPERCOLESTEROLEMIA COM COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES		
NUMERO PORCENTAJE		
PACIENTES CON HTA	24	80%
PACIENTES CON IAM	0	0%
PACIENTES CON ICC	2	7%
PACIENTES CON HVI	2	7%
TOTAL DE PACIENTES	28	

Elaboración: Dra. Carmita Medina.

REPRESENTACION GRAFICA



Análisis.

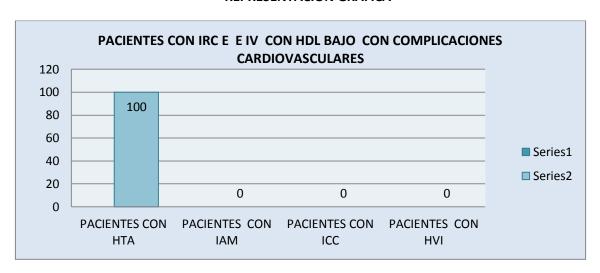
Los pacientes con IRC en estadio IV que presentan Hipercolesterolemia Aislada, la complicación cardiovascular principal es la HTA con una prevalencia del 80% y en bajo prevalencia a la ICC e HVI con un 7%, y ningún paciente presento IAM.

TABLA N° 12: PACIENTES CON IRC EN E IV QUE TIENEN HDL BAJO Y PRESENTARON COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES.

PACIENTES CON IRC EN E IV QUE PRESENTAN					
HDL BAJO CON COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES					
NUMERO PORCENTAJE					
PACIENTES CON HTA	16	100%			
PACIENTES CON IAM	0	0%			
PACIENTES CON ICC	0	0%			
PACIENTES CON HVI	0	0%			
TOTAL DE PACIENTES	16				

Elaboración: Dra. Carmita Medina.

REPRESENTACION GRAFICA



Análisis.

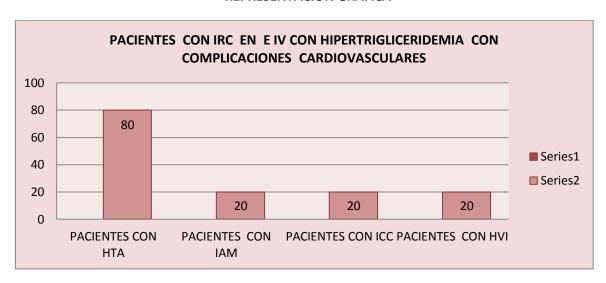
Los pacientes con IRC en estadio IV que presentan HDL bajo presentan como única complicación cardiovascular a la HTA.

TABLA N° 13: PACIENTES CON IRC EN E IV QUE TIENEN HIPERTRIGLICERIDEMIA AISLADA Y PRESENTARON COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES.

3				
PACIENTES CON IRC EN E IV QUE PRESENTAN				
HIPERTRIGLICERIDEMIA COM COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES				
NUMERO PORCENTAJE				
PACIENTES CON HTA	8	80%		
PACIENTES CON IAM	2	20%		
PACIENTES CON ICC	2	20%		
PACIENTES CON HVI	20	33%		
TOTAL	32			

Elaboración: Dra. Carmita Medina.

REPRESENTACION GRAFICA



Análisis

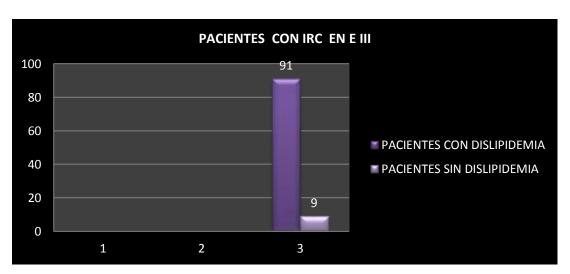
Los pacientes con IRC en Estadio IV que presentaron Hipertrigliceridemia, presentan como principal complicación la HTA con una prevalencia del 80% y en menor prevalencia el Infarto Agudo de Miocardio (IAM), la Insuficiencia Cardiaca Congestiva (ICC) y la Hipertrofia Ventricular Izquierda HVI con un 20% respectivamente.

TABLA N° 14: PACIENTES CON IRC EN ESTADIO III CON Y SIN DISLIPIDEMIA.

PACIENTES CON IRC EN ESTADIO III					
NUMERO PORCENTAJE					
PACIENTES CON DISLIPIDEMIA	84	91%			
PACIENTES SIN DISLIPIDEMIA	8	9%			
TOTAL DE PACIENTES	92	100%			

Elaboración: Dra. Carmita Medina.

REPRESENTACION GRAFICA



Análisis.

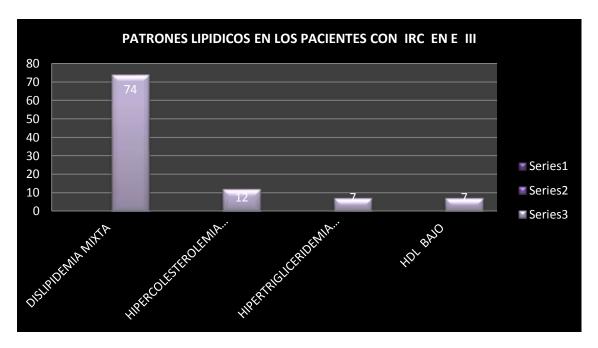
En el presente cuadro podemos observar que en el grupo de pacientes con IRC en estadio III, la prevalencia de los pacientes que presentan Dislipidemia es del 91% y al contrario que no presentan es tan solo del 9%.

TABLA N° 15 DISTRIBUCION DE LOS PATRONES LIPIDICOS EN PACIENTES CON IRC EN ESTADIO III.

PATRONES LIPIDICOS EN PACIENTES CON IRC EN ESTADIO III			
	NUMERO	PORCENTAJE	
DISLIPIDEMIA MIXTA	62	74%	
HIPERCOLESTEROLEMIA AISLDA	10	12%	
HIPERTRIGLICERIDEMIA AISLDA	6	7%	
HDL BAJO	6	7%	
TOTAL	84	100%	

Elaboración: Dra. Carmita Medina.

REPRESENTACION GRAFICA



Análisis

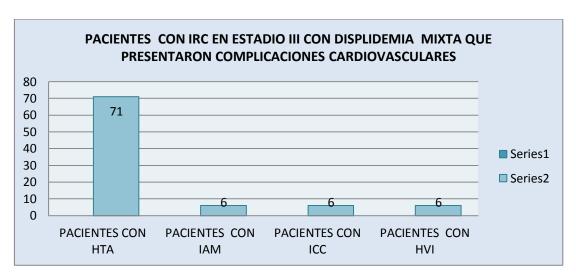
El presente cuadro podemos observar los diferentes patrones lípidos en pacientes con IRC en estadio III, así tenemos a la Dislipidemia Mixta con una prevalencia del 74%, y en bajo porcentaje a la Hipercolesterolemia Aislada con un 12%, seguidamente tenemos a la Hipertrigliceridemia y HDL bajo tan solo con el 7% respectivamente

TABLA N° 16: PACIENTES CON IRC EN E III QUE TIENEN DISLIPIDEMIA MIXTA Y PRESENTARON COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES.

PACIENTES CON IRC EN ESTADIO III QUE PRESENTAN				
DISLIPIDEMIA MIXTA CON COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES				
NUMERO PORCENTAJE				
PACIENTES CON HTA	44	71%		
PACIENTES CON IAM	4	6%		
PACIENTES CON ICC	4	6%		
PACIENTES CON HVI	4	6%		
TOTAL DE PACIENTES	56			

Elaboración: Dra. Carmita Medina.

REPRESENTACION GRAFICA



Análisis.

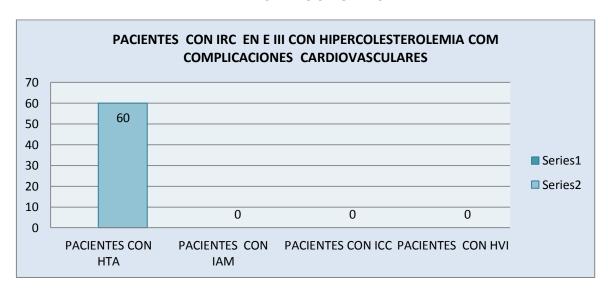
Los pacientes con IRC en estadio III que presentan Dislipidemia Mixta, presentaron como complicación cardiovascular más importante la HTA con un porcentaje del 71%, en bajo porcentaje del 6% a los pacientes con Insuficiencia Cardiaca Congestiva, Infarto Agudo de Miocardio e Hipertrofia Ventricular Izquierda.

TABLA N° 17: PACIENTES CON IRC EN E III QUE TIENEN HIPERCOLESTEROLEMIA AISLADA Y PRESENTARON COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES.

PACIENTES CON IRC EN E III QUE PRESENTAN				
HIPERCOLESTEROLEMIA CON COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES				
NUMERO PORCENTAJE				
PACIENTES CON HTA	6	100%		
PACIENTES CON IAM	0	0%		
PACIENTES CON ICC	0	0%		
PACIENTES CON HVI	0	0%		
TOTAL DE PACIENTES	6			

Elaboración: Dra. Carmita Medina.

REPRESENTACION GRAFICA



Análisis.

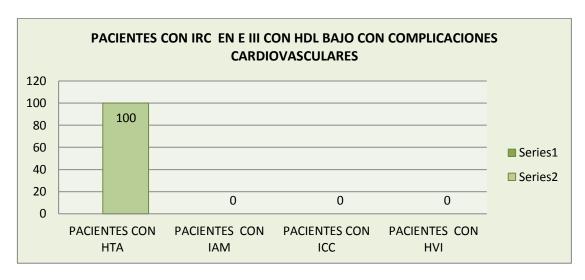
Los pacientes con IRC en estadio III que presentan Hipercolesterolemia Aislada, la única complicación cardiovascular es la Hipertensión Arterial.

TABLA N° 18: PACIENTES CON IRC EN E III QUE TIENEN HDL BAJO Y PRESENTARON COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES.

PACIENTES CON IRC EN E III QUE PRESENTAN					
HDL BAJO CON COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES					
NUMERO PORCENTAJE					
PACIENTES CON HTA	6	100%			
PACIENTES CON IAM	0	0%			
PACIENTES CON ICC	0	0%			
PACIENTES CON HVI	0	0%			
TOTAL DE PACIENTES	6				

Elaboración: Dra. Carmita Medina.

REPRESENTACION GRAFICA



Análisis.

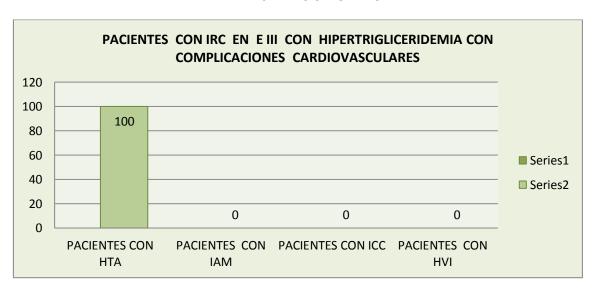
Los pacientes con IRC en estadio III que tiene HDL bajo, presentan como única como complicación cardiovascular presentan HTA.

TABLA N° 19: PACIENTES CON IRC EN E III QUE TIENEN HIPETRIGLICERIDEMIA AISLADA Y PRESENTARON COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES.

PACIENTES CON IRC EN E IV QUE PRESENTAN				
HIPERTRIGLICERIDEMIA COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES				
NUMERO PORCENTAJE				
PACIENTES CON HTA	6	100%		
PACIENTES CON IAM	0	0%		
PACIENTES CON ICC	0	0%		
PACIENTES CON HVI	0	0%		
TOTAL	6			

Elaboración: Dra. Carmita Medina.

REPRESENTACION GRAFICA



Análisis.

Los pacientes con IRC en estadio III que presentan Hipertrigliceridemia Aislada, presentan como única complicación cardiovascular la HTA.

REPRESENTACION DE LOS DIFERENTES PATRONES LIPIDICOS Y LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN ESTADIO III, IV, V.

PACIENTES CON IRC	PATRONES LIPIDICOS	COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES			
		HTA	IAM	ICC	HVI
INSUFUCIENCIA RENAL CRONICA E V	Dislipidemia Mixta Hipercolesterolemia A. Hipertrigliceridemia A. HDL bajo	92% 86% 87% 64%	8% 5% 13% 11%	8% 10% 13% 7%	18% 24% 33% 11%
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA E IV	Dislipidemia Mixta Hipercolesterolemia A. Hipertrigliceridemia A. HDL bajo	87% 80% 80% 100%	9% 0% 20% 0%	4% 7% 20% 0%	22% 7% 33% 0%
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA E III	Dislipidemia Mixta Hipercolesterolemia A. Hipertrigliceridemia A. HDL bajo	71% 60% 100% 100%	6% 0% 0% 0%	6% 0% 0% 0%	6% 0% 0% 0%

HTA (Hipertensión Arterial)

IAM (Infarto Agudo de Miocardio)

ICC (Insuficiencia Cardiaca Congestiva)

HVI (Hipertrofia Ventricular Izquierda)

Como podemos ver la mayor prevalencia de Complicaciones Cardiovasculares en las diferentes alteraciones de los patrones lipidicos es la Hipertensión Arterial, con un porcentaje mayor al 60%, también nos permite identificar que la Hipertrigliceridemia Aislada, es el patrón lipídico que mayor porcentaje de complicaciones cardiovasculares presentan los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en estadio IV; V. Además identificamos, que los pacientes con IRC en Estadio III, el patrón lipídico como es Hipercolesterolemia Aislada, Hipertrigliceridemia Aislada y HDL bajo no presentan ninguna complicación cardiovascular.

DISCUSION

La Dislipemia es un hallazgo frecuente en la población con IRC. En los pacientes con IRC la prevalencia de Dislipidemia es muy elevada. Según datos del Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) el 28,6% de los pacientes con IRC en estadios 1 y 2 presentan alteraciones en los lípidos plasmáticos y, a medida que empeora la función renal, aumentan los niveles de LDL-C y triglicéridos y descienden los de HDL-C. En general, se puede afirmar que en torno al 60-80% de pacientes con IRC tienen Dislipidemia.

De acuerdo a nuestra investigación podemos identificar que los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) en estadios III, IV, V presentan un alta prevalencia de Dislipidemia que se correlaciona con otros estudios a nivel mundial. En nuestro estudio la prevalencia fue del 79% para el estadio V, y del 76% para el estadio IV, y del 91% para el estadio III. Esta alta prevalencia es por que estos pacientes presentan otras alteraciones metabólicas relacionadas a la insulinorresistencia como la obesidad, Diabetes Mellitus y la misma condición de insuficiencia renal Crónica. Además por falta de medidas de prevención primaria y secundaria.

Las alteraciones en los niveles de los lípidos séricos en la Insuficiencia Renal Crónica (IRC), han sido descriptas hace muchos años. Según datos del Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) La Dislipemia en Pacientes con IRC se caracteriza por un aumento de los niveles de triglicéridos, aumento de remanentes de lipoproteínas (remanentes de quilomicrones e IDL), y una disminución de los niveles de HDL-C (y especialmente de la fracción HDL2), una disminución de apolipoproteína A1 y un aumento de ApoA-IV32. Los niveles de colesterol total y LDL pueden estar aumentados o no, pero existen cambios cualitativos en los pacientes con IRC, ya que la proporción de LDL-C pequeñas y densas (sdLDL) e IDL, que se consideran altamente iatrogénicas, están aumentadas. La hipertrigliceridemia es más prevalente en los pacientes con IRC avanzada que la hipercolesterolemia de acuerdo al análisis del estudio VA-HIT.

En nuestro estudio pudimos identificar que el patrón lipídico de mayor prevalencia en los pacientes con IRC en Estadio III fue la Dislipidemia mixta con el 74%, y para estadio IV con el 45%, y para el estadio V con el 38%, lo que nos indica a mayor elevación de las lipoproteínas de baja densidad, y baja de las lipoproteínas de alta densidad, además por que en estos pacientes se suma otros trastornos metabólicos, que hacen que la dislipidemia mixta se la de mayor prevalencia y no solo la Hipertrigliceridemia Aislada, y haciendo una interrelación al HDL bajo, la mayor prevalencia fue en los pacientes con IRC en Estadio V siendo del 27%, la hipercolesterolemia Aislada tuvo una prevalencia del 20% para el Estadio V, del 29% para el estadio IV y para el estadio III del 12%

La presencia de Insuficiencia Renal Crónica (IRC) se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte en la población general o en pacientes de alto riesgo cardiovascular (hipertensos o diabéticos). Asimismo, es también un factor pronóstico negativo muy importante en pacientes con eventos cardíacos de todo tipo; incluyendo el síndrome coronario agudo, la insuficiencia cardíaca. Este riesgo se incrementa a medida que disminuye la función renal, siendo especialmente relevante con descensos del filtrado glomerular < 60ml/min/1,73 m2 (ERC estadio 3 en adelante). Los pacientes con IRC deben ser por tanto considerados como pacientes de riesgo cardiovascular global muy elevado, especialmente si esta es avanzada

La asociación de la enfermedad renal crónica (ERC) con la enfermedad cardiovascular (ECV) constituye una realidad fisiopatológica y clínica de reconocimiento creciente. Mientras que la hipertensión arterial (HTA) y la aterosclerosis son causas cada vez más frecuentes de nefropatía, el deterioro crónico de la función renal genera un estado vasculopático que facilita el desarrollo de lesiones del sistema cardiovascular (CV). En términos epidemiológicos, el resultado final de todo ello es doble: por un lado, el riesgo de desarrollo de insuficiencia renal es más elevado en los sujetos con una enfermedad vascular; por otro lado, el riesgo de presentar eventos Complicaciones Vasculares es también elevado en los sujetos con una nefropatía crónica

Como parte de nuestra estudio se investigo las complicaciones cardiovasculares en cada uno de los patrones lipidicos de los grupos de estudio, las complicaciones cardiovasculares evaluadas fueron la Hipertensión Arterial (HTA), el Infarto Agudo de Miocardio (IAM), la Insuficiencia Cardiaca congestiva (ICC) e Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI).

La hipertensión arterial (HTA) es a la vez causa y consecuencia de IRC. Su prevalencia es más alta en los pacientes con IRC y aumenta de forma lineal a medida que disminuye el filtrado glomerular (FG). Según datos del estudio NHANES III aproximadamente el 40% de los pacientes con FG entre 60 y 90 ml/min/1,73 m2 tenían una presión arterial (PA) > 140/90 mmHg y su prevalencia aumentaba paralelamente al descenso del FG, alcanzando el 75% en los pacientes con FG < 30 ml/min/1,73 m2. En el estudio MDRD (Modification of diet in Renal Disease) la prevalencia de HTA aumentaba progresivamente del 65 al 95% cuando el filtrado glomerular disminuía de 85 a 15 ml/min/1,73 m2

Como podemos ver en nuestro estudio alta prevalencia de HTA, en todos los patrones lipidicos la prevalencia de HTA, la cual es mayor al 60%. Se incrementa en la IRC estadio V, pero también su prevalencia es alta en la IRC en E III, IV alcanzando TA mayor a 140/90 es decir en estadios I, II respectivamente, de tal manera que se incrementa el riesgo cardiovascular en estos pacientes.

También se investigo los pacientes que presentaron Infarto Agudo de Miocardio (IAM), siendo un porcentaje bajo en todos los patrones lipidicos en los estadios IV, V, ya que en el estadio III, no se presento esta complicación cardiovascular

Otro de los factores de riesgo cardiovascular es la ICC en los pacientes con IRC, con Dislipidemia siendo la prevalencia baja para estadios IV, V, en el estadio III no se presento esta complicación cardiovascular. Además identificamos la prevalencia de Hipertrofia

Ventricular Izquierda como podemos ver en nuestro estudio es menos del 40%, la cual fue determinada a través del ecocardiograma, determinado por la MVI (masa Ventricular Izquierda).

Existe actualmente una clara evidencia de que los sujetos con insuficiencia renal expresada por un filtrado glomerular estimado < 60 ml/min/1,73 m2 presentan un incremento del riesgo cardiovascular, habiéndose observado de forma consistente una relación inversa entre el nivel del filtrado glomerular y el RCV y la mortalidad total.

CONCLUSINONES

Una vez culminado nuestra investigación podemos dilucidar las siguientes conclusiones:

- En una alta prevalencia de paciente con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) de los grupos de estudio analizados presenta Dislipidemia, y el patrón Dislipidemico de mayor prevalencia fue la Dislipidemia Mixta.
- La prevalencia de la Hipertigliceridemia Aislada en los pacientes con IRC en estadios III, IV, V fue baja por lo que no se correlaciona de acuerdo a la bibliografía.
- El HDL bajo presenta un porcentaje del 27% en los pacientes con IRC en E V,
 pero su prevalencia es baja en los estadios III, IV.
- También podemos concluir que en los grupos de Estudio de IRC que presentaron alteraciones en los diferentes patrones lipidicos, la complicación cardiovascular de mayor prevalencia fue la HTA, la cual se va incrementando cuanto mayor es la falla renal, siendo la TA mayor a 140/90, lo que nos indica que no se encuentra adecuadamente controlada
- Continuando con nuestra investigación, otra complicación cardiovascular en los pacientes con IRC con Dislipidemia, es el Infarto Agudo de Miocardio (IAM), cuya prevalencia fue baja, la cual fue determinada por una encuesta, y por la acinesia o hipocinesia de la pared ventricular a través del Ecocardiograma.

- Otra de las complicaciones cardiovasculares es la Insuficiencia Cardiaca Congestiva en los pacientes con IRC con Dislipidemia siendo, su prevalencia baja.
- Observamos que en los pacientes con IRC con Dislipidemia, la Hipertrofia Ventricular izquierda (HVI), se va incrementando a medida que aumenta la Falla Renal, por lo que se determino en los pacientes con IRC en estadio V su prevalencia oscilo entre el 11 y 33%.
- En los pacientes con IRC en estadio III que presentaron Hipercolesterolemia Aislada, hipertrigliceridemia Aislada, HDL bajo no presentaron ninguna complicación cardiovascular.

RECOMENDACIONES

Una vez terminado el trabajo de investigación podemos recomendar lo siguiente:

- Se debe realizar el perfil lipídico en la valoración inicial de los pacientes con IRC, estadios 1-5. En los enfermos en tratamiento sustitutivo de la función renal debe realizarse al inicio y después, semestralmente. En todos los casos, los objetivos terapéuticos deben ser: colesterol- LDL < 100 mg/dl; colesterol-HDL > 40 mg/dl; colesterol total < 200 mg/dl; triglicéridos < 150 mg/dl.</p>
- El tratamiento de la HTA asociada a la IRC se entiende como parte de una intervención multifactorial. Por lo que la recomendación es manejo integral de los diferentes factores de riesgo Cardio Vascular en los enfermos con IRC. Los parámetros más importantes son conseguir una reducción del nivel de PA a < 130/80 mmHg y de la proteinuria a < 0,5 g/24 horas.
- De un modo general, se recomienda el uso del ácido acetilsalicílico (ASA) que está indicado en la prevención primaria de eventos isquémicos en pacientes con niveles de creatinina > 1,3 mg/dl o en pacientes diabéticos con micro y macroalbuminuria.
- La administración de ASA (Aspirina) a dosis entre 75-100 mg es útil en la prevención secundaria del infarto de miocardio y de las complicaciones isquémicas en pacientes con insuficiencia renal crónica y en hemodiálisis. El clopidogrel a dosis de 75 mg/día es la alternativa cuando existan contraindicaciones para el ASA.

- En pacientes con hipertrigliceridemia, el tratamiento no farmacológico debe incluir la dieta, la reducción ponderal, el aumento de la actividad física, la abstinencia alcohólica, tabaco y el tratamiento de la hiperglucemia si está presente. En caso de que no haya resultados. Un estudio reciente ha demostrado que la administración de ácidos grasos omega-3 reduce los niveles de triglicéridos un 21% en pacientes con IRC y podrían ser una alternativa más segura al tratamiento.
- Es aconsejable disponer de un dietista experto en dietas para pacientes renales. La reducción de LDL-C con medidas no farmacológicas es generalmente limitada y, por ello, generalmente es insuficiente para reducir los niveles de LDL-C < 100 mg/dl, además está indicado asociar con actividad física.
- Estimar el riesgo cardiovascular es útil en la práctica clínica, pues no solo permite identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar Cardiopatía Isquémica, sino que también sirve para graduar la intensidad del control de los factores de riesgo, así como para motivar el cumplimiento de las medidas destinadas a reducir el riesgo global.

BIBLIOGRAFIA

- Shulman NB, Ford CE, Hall WD, ET AL. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Prognostic value of serum creatinina and effect of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. Hypertension 1989; 13:18093.
- Baber, Toto and de Lemo, Statins and cardiovascular risk reduction in patients with chronic kidney disease and end-stage renal failure. Am Heart J 2007; 153: 471-7
- 3. Hyre AD, Fox CS, Astor BC, Cohen AJ, Muntner P. The impact of reclassifying moderate CKD as a coronary heart disease risk equivalent on the number of US adults recommended lipid-lowering treatment. Am J Kidney Dis 2007; 49:37–45.
- 4. Vaziri ND, Moradi H, Mechanisms of dislipidemia of chronic renal failure. Hemodial Int 2006;10:17.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol Lowering with Simvastatin in 20,536 High-Risk Individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
- 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 Med329: 1456-1462, 1993.

- The GISEN group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia):
 Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk ofterminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. Lancet 349: 1857-1863, 1997.
- 8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, LewisJB y cols for the Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in pa-tients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 345: 851-860, 2001.44.
- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH y cols for the RENAAL Study Investigators: effectsof losartan on renal and cardiovascular outcomes in patientswith type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 345:861-869, 2001.
- 10. Baigent C, Landray M, Leaper C, Altmann P, Armitage J, Baxter A y cols.: 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 45: 473-484, 2005.
- 11. Greets WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA y cols.: Prevention of venous thromboembolism. Chest 119: 132S-175S, 2001.

- 12. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, FryeRL y cols.: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. J Am Coll Cardiol 38: 1231-1266, 2001.
- 13. Lo DS, Rabbat CG, Clase CM: Thromboembolism and anti-coagulant management in hemodialysis patients: a practicalguide to clinical management. Thromb Res 2005 (en prensa).
- 14. Berthoux F, Jones E, Gellert R, Mendel S, Saker L, Briggs D. Epidemiological data of treated end-stage renal failure in the European Union (EU) during the year 1995: report of the European Re-nal Association Registry and the National Registries. Nephrol Dial Transplant. 1999;14(10):2332-42.
- 15. McDonald SP, Russ GR, Kerr PG, Collins JF. ESRD in Australia and New Zealand at the end of the millennium: a report from the ANZDATA registry. Am J Kidney Dis. 2002;40(6):1122-31.
- Excerpts from the United States Renal Data Systems 2002 annual report: Atlas of end-stage renal disease in the United States.Am J Kidney Dis. 2003;41(4)Supl2:v-254.
- 17. The current state of chronic dialysis treatment in Japan (as of December 31, 2000). Ther Apher Dial. 2003;7(1):3-35.

- 18. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with endstage renal disease in the United States to the year 2010. J Am Soc Nephrol. 2001;12(12):2753-8.
- 19. 19. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, et al. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis. 1998;32:992-9.
- 20. 20. Nissenson AR, Pereira BJ, Collins AJ, Steinberg EP. Prevalence and characteristics of individuals with chronic kidney disease in a large health maintenance organization. Am J Kidney Dis. 2001;37:1177-83.
- 21. 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.
- 22. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. J Am Soc Nephrol. 2005;16:180-8.

ANEXOS

HOJA RECOLECTORA DE DATOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN ESTADIO III, IV, V EN EL SERVICIO DE NEFROLOGIA DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN

EDAD		
SEXO F () M ()		
PESO EN KG	CREATININA PLASMATICA	
CLERANCE DE CREATININA DE ACUERDO I	DE AL FORMULA Cockcroft-Gault, Nankivel y N	MDRD que incluyen la edad, el peso y el sexo (
140 – EDAD X PESO KG)/ CREATINA PLASMA	TICA X 72	. , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
ESTADIO V ()	ESTADIO III, IV ()	
ETIOLOGIA DE LA INSSUFICIENCIA RENAL		
DIABETICA SI () NO () HI	IPERTENSA SI() NO() OTRA ()	
PATRONES LIPIDICOS POR LABORATORIO	EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL C	RONICA EN ESTADIO III, IV , V DE ACUERDO
AL ATP III CIRCULATION 2002; 106: 3143-34	421	
COLESTEROL TOTAL EN MG	EN PACIETES CON ERC	
< 200		DESEABLE
200- 239		LIMITROFE ALTO
>240		ALTO
COLESTEROL LDL MG/DL	EN PACIENTES CON ERC	
<100		OPTIMO
100 A 129		CERCANO A LO SUPERIOR OPTIMO
130 A 159		LIMITROFE ALTO
160 A 189		ALTO
MAYOR A 190		MUY ALTO
COLESTEROL HDL MG/DL	EN PACIENTES CON ERC	
<40		BAJO
>60		ALTO
TRIGLICERIDOS EN MG/DL	E PACIENTES CON ERC	
< 150		NORMAL
150- 199		LIMITROFE ALTO
200- 499		ALTO
500		MUY ALTO

COMPLICACIO	NES CARDIOVASC	UALES				
ANTECEDENTE	DE HIPERTENSIO	N ATERIAL SI ()	NO ()			
TA REGISTRA	DA AL INGRESO					
DETERMINACIO	ON DEL ESTADIO	DE HTA DE ACUERDO	A LA CLASIFICAC	ION DE JAMA		
NORMAL <120)/<80	PREHIPERTENSIÓN	ESTADIO	I	ESTADIO II	
		TA 120-139/80-89	140-159/	90-99	TA > 160/>100	
Presento Infar	DO DE MIOCARD to agudo de Mio	ocardio una vez Diagno	osticado la falla Re	enal		
		ema ventricular ident		gráficamente.		
	CARDIAGA CON					
CLASIFICACCIO	N DE ACUERDO	A AL NYHA				
I ()	II () III	() IV ()			
CLASIFICACION	I DE ICC/ AHA					
ESTADIO	CARDIOPATIA ESTRUCTURAL	SINTOMAS	PACIENTES			
A	NO RIESGO ICC	NO				
В	SI	SI		1		
С	SI	SI		-		
D	SI	ICC REFRACTARIA				
FRACCION DE	EYECCION ECO	CARDIOGRAFICAMENTE		1		

HIPERTROFIA VENTRICULAR SI () NO ()

CONTENIDO CIENTIFICO 4.1. INTRODUCCIÓN

La presencia de insuficiencia renal crónica (IRC) se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte en la población general o en pacientes de alto riesgo cardiovascular (hipertensos o diabéticos). Asimismo, es también un factor pronóstico negativo muy importante en pacientes con eventos cardíacos de todo tipo; incluyendo el síndrome coronario agudo, la insuficiencia cardíaca, indicación de coronariografía/angioplastia, cirugía mayor o ingreso en unidades de cuidados intensivos1-3. Este riesgo se incrementa a medida que disminuye la función renal, siendo especialmente relevante con descensos del filtrado glomerular < 60ml/min/1,73 m2(ERC estadio 3 en adelante)

Las alteraciones en los niveles de los lípidos séricos en la Insuficiencia Renal Crónica (IRC), han sido descriptas hace muchos años y el disturbio más común es la hipertrigliceridemia, que afecta a más de la mitad de los pacientes; por el contrario la hipercolesterolemia es significativamente menos frecuente, ocurre en alrededor del 10%, aunque el descenso de HDL colesterol afecta entre el 50 y 70% de los pacientes.

4.2. DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La National Kidney Foundation ha definido la ERC como el daño renal o la presencia de un filtrado glomerular (FG) disminuido durante un periodo superior a tres meses. Se reconocen cinco estadios de ERC y se aplica el término de insuficiencia renal cuando el filtrado glomerular es < 60 ml/min/1,73 m2.2

4.3. CLASIFICACION DE LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA

Tabla I. Clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica (ERC) según las guías K/DOQI 2002 de la National Kidney Foundation^{1,4}

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m ²)
	Riesgo aumentado de ERC	≥ 60 con factores de riesgo*
1	Daño renal †	¥
	con FG normal	≥ 90
2	Daño renal †	
	con FG ligeramente disminuido	60 - 89
3	FG moderadamente disminuido	30 - 59
4	FG gravemente disminuido	15 - 29
5	Fallo renal	< 15 o diálisis

KDOQI, Kidney Disease Outcome Quality Initiative; FG, filtrado glomerular.

*Factores de riesgo de ERC: edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes, pielonefritis de repetición, litiasis urinaria, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas, uso de fármacos neurotóxicos, historia familiar de ERC, reducción demasa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, razas afro-americana y otras minoritarias en EE.UU. y bajo nivel educativo o social.

.

² Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre riñón y enfermedad cardiovascular. Versión abreviada

*Daño renal: alteraciones patológicas o marcadores de daño, fundamentalmente una proteinuria / albuminuria persistente (índice albúmina/creatinina > 30 mg/g aunque se han propuesto cortes sexo específicos en > 17 mg/g en varones y 25mg/g en mujeres); otros marcadores pueden ser las alteraciones en el sedimento urinario y alteraciones morfológicas en las pruebas de imagen.

4.4. MEDIDAS DE LA FUNCIÓN RENAL

El daño renal o el nivel de función renal determinan el estadio de la clasificación independientemente de la causa. La ecuación abreviada del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) o la fórmula de Cockcroft-Gault (corregida para la superficie corporal) son herramientas útiles y prácticas para la estimación del FG Pese a que han sido poco estudiadas en algunas poblaciones (niños o en mayores de 70 años, obesos, insuficiencia renal avanzada, pacientes con trasplante renal) su valor para definir la función renal es superior al ofrecido por la creatinina sérica o por la determinación del aclaramiento de creatinina mediante la recogida de orina de 24 horas. Es probable que, en conjunto, la ecuación del MDRD ofrezca algunas ventajas adicionales. Sólo en algunas situaciones especiales (malnutrición, enfermedades músculo-esqueléticas, paraplejia o tetraplejia, cirróticos y amputados) debe calcularse el aclaramiento de creatinina con recogida deorina de 24 horas.

Tabla II. Ecuaciones para medida de la función renal

MDRD-Abreviada5

Filtrado glomerular (ml/min/1,73m²) = 186 x [creatinina plasmática (mg/dl)]^{-1,154} x (edad)^{-0,203} x (0,742 si mujer) x (1,212 si raza negra)]

Cockcroft-Gault6*

Aclaramiento de creatinina (ml/min) = $[(140 - edad) \times (peso en kg) \times (0.85 si mujer)] / (72 x creatinina plasmática en mg/dl).$

* Corregir por 1,73 m² de superficie corporal según la Fórmula de DuBois:

 $SC (m^2) = 0.20247 \times altura (m)^{0.725} \times peso (kg)^{0.425}$

MDRD, Modification Diet of Renal Disease.

La cistatina C es un nuevo parámetro analítico, probablemente más específico, para evaluar la función renal. Además, existen evidencias crecientes de que es más sensible para detectar el daño renal inicial y de que se correlaciona de forma más directa con la morbi -mortalidad por enfermedad cardiovascular8. No obstante, son necesarios más estudios que confirmen su utilidad en todos los rangos de función renal por lo que en el momento actual no se recomienda su utilización generalizada en la práctica clínica.

4.5. PROTEINURIA

La presencia de micro albuminuria elevada es el marcador más precoz de afectación renal en la diabetes mellitus. En la HTA es un índice de disfunción endotelial difusa y se asocia con una mayor prevalencia de morbi-mortalidad CV. En la mayoría de los casos la micro albuminuria pueden valorarse en una muestra de orina aislada y referir su concentración a la de la creatinina (cociente albúmina/creatinina). Su confirmación precisa de dos valores elevados en tres muestras consecutivas. La proteinuria, además de investigarse con la tira reactiva, puede determinarse también con el cociente proteínas / creatinina aunque en la práctica los médicos especialistas en

nuestro país prefieren referirse a sus valoresen la orina de 24 horas. La presencia de alteraciones en el sedimento deorina como la hematuria, macro o microscópica, o de alteraciones estructurales en el riñón (ecografía) son, así mismo, indicativas de ERC

4.6. EPIDEMIOLOGÍA: INCIDENCIA Y PREVALENCIA.

En general, se acepta que en Europa aproximadamente entre 80 y 100 pacientes por millón de población (incidencia) llegarán al estadio de IRCT cada año, como media y, por tanto, fallecerían si no recibieran tratamiento sustitutivo, y similares cifras se barajan también en Australia. Sin embargo, en EE. UU. estas cifras son considerablemente más altas, llegando a ser de aproximadamente 300 pacientes por millón de población, posiblemente por la mayor incidencia de IRC en grupos étnicos como afro-americanos y nativos americanos, donde la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus tienen una incidencia considerablemente más alta. ³

Japón muestra datos de incidencia y prevalencia similares a los de EE. UU. En cualquier caso, esta incidencia es relativamente baja si se compara con la de las patologías más frecuentes en la sociedad, como son la cardiopatía isquémica, el ictus, la diabetes o el cáncer, pero el elevado gasto sanitario que genera el tratamiento sustitutivo de estos pacientes hace que esta entidad tenga una importancia de primer nivel desde el punto de vista epidemiológico.

La prevalencia de la IRC varía con la edad, es más frecuente en los pacientes mayores y es mayor en determinados grupos étnicos como son los de raza negra o algunos grupos asiáticos.

Es de destacar que esta prevalencia está aumentando en las últimas décadas, principalmente como consecuencia del aumento de la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 en el mundo occidental. De hecho, un estudio americano realizado a principios de esta década estima que cada año se producirá un aumento en la incidencia de IRC de aproximadamente un 6-7%, durante dicha década6. La reducción de la mortalidad de las enfermedades cardiovasculares en los últimos años también podría explicar parcialmente este aumento de la prevalencia de la IRC al permitir que el paciente viva lo suficiente como para desarrollar IRCT.

Es preciso tener en cuenta que a la hora de considerar la prevalencia de la IRCT se deben incluir tanto los pacientes que están en un programa de diálisis crónica (hemodiálisis o diálisis peritoneal) como aquellos que tienen un trasplante renal funcionante (en teoría el tratamiento óptimo de esta entidad). El número total de pacientes en diálisis será, por tanto, el resultado de la diferencia entre los pacientes que ingresan en diálisis y los que salen del programa, bien por fallecimiento o bien porque reciben un trasplante renal. Un programa de trasplante renal activo debería ser capaz de mantener la cifra de pacientes en diálisis relativamente constante a lo largo de los años (o incluso reducirse, en la situación ideal), de forma que el *pool* principal de pacientes en tratamiento sustitutivo renal serían los pacientes con un injerto renal funcionante.

La prevalencia de IRCT está relativamente bien establecida en la mayoría de los países del mundo occidental, pero no ocurre lo mismo con la totalidad de los pacientes con IRC en los diferentes estadios de la clasificación K/DOQI, considerándose que existe una "bolsa" de pacientes de considerable tamaño, no diagnosticados, con una IRC "oculta", cuya detección es uno de los retos de la nefrología en los próximos años. Existen algunos estudios que han tratado de estimar la prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) en base al análisis de muestras representativas de la población general y han encontrado resultados sorprendentes, de forma que hasta un 5% de la población de sexo masculino y cerca de un 2% de la población de sexo femenino en EE. UU. podría tener una creatinina sérica elevada (mayor de 1,5 mg/dl), lo que podría suponer una prevalencia

-

³ Medicine. 2007;9(79):5077-5986

aproximada de 6 millones de personas en dicho país en el año 19907. En otro estudio poblacional realizado en el sur de EE. UU. sobre 200.000 individuos se encontró que la prevalencia de una creatinina elevada (mayor de 1,2 mg/dl en mujeres y de 1,4 mg/dl en varones) era del 3,7% y la de dos creatininas elevadas en el mismo paciente separadas por al menos tres meses era del 1,7%8. Estos datos demuestran el elevado número de pacientes no diagnosticados que se podrían beneficiar de una detección precoz y un manejo adecuado desde estas fases iniciales.

El FG es una herramienta más precisa para la detección de IRC leve y por tanto estimaciones poblacionales utilizando este parámetro pueden dar cifras de prevalencia superiores a las observadas cuando únicamente se utiliza la creatinina plasmática. El FG normal varía con la edad y es difícil establecer un límite entre normalidad y enfermedad, este límite puede ser cercano a 90 ml/min en adultos jóvenes, pero considerablemente menor en ancianos sanos por el proceso normal del envejecimiento que justifica una pérdida de alrededor de 0,5 ml/min/año de FG. Por esta razón, las guías K/DOQI decidieron definir la ERC de cara a los estudios epidemiológicos como un FG inferior a 60 ml/min1. La existencia de un FG bajo en un paciente de edad avanzada (incluso por debajo de 60 ml/min) no implica necesariamente que el paciente tenga una enfermedad progresiva y estos datos de prevalencia deben ser valorados con una cierta prudencia, aunque tienen obviamente una gran importancia desde el punto de vista epidemiológico.

Una tercera forma de intentar estimar la prevalencia de la ERC en la población general además de la creatinina plasmática y de la estimación del FG es la detección de microalbuminuria. La microalbuminuria, que se tratará más extensamente en otro capítulo de esta monografía es un marcador de nefropatía diabética incipiente y también de ERC de cualquier tipo, además de un marcador de riesgo cardiovascular, y puede también utilizarse su detección como método de despistaje de ERC leve. El estudio referido anteriormente también considera la prevalencia de microalbuminuria en un grupo amplio de población sana, de 4.101 individuos, y encuentra una prevalencia de microalbuminuria (sin albuminuria franca, es decir inferior a 300 mg/día) del 7,3% en los varones y del 10,4% en las mujeres.

Como decíamos al principio del capítulo, existen diferencias llamativas entre diferentes países o zonas geográficas y esto puede, al menos en parte, explicarse por diferencias raciales.

La prevalencia de ERC es considerablemente mayor en individuos de raza negra y también en los indios americanos y en individuos del sudeste asiático. Además, hay diferencias importantes en la causa de la ERC, la HTA es la causa más frecuente de IRCT en negros, mientras que la diabetes es la causa más frecuente en el resto de los grupos étnicos. Una vez ajustado por la edad y el sexo, la frecuencia de IRCT en la población negra es 6 veces más elevada que en la población caucásica. Estas diferencias raciales probablemente no se justifican únicamente por causas genéticas, sino que probablemente hay factores ambientales, muy probablemente sociales (factores dietéticos, acceso al sistema sanitario, etc.) que tienen un papel importante también.

4.7. ETIOPATOGENIA

4.7.1. CAUSAS DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Diferentes entidades clínicas pueden producir IRC. Virtualmente todas las causas de nefropatía pueden producir una disminución crónica del FG y acabar siendo responsables de IRCT. De ellas,

según la información recogida en la mayoría de los registros, las principales causas son: la diabetes mellitus, las glomerulonefritis, las nefropatías intersticiales (incluyendo la pielonefritis crónica), las enfermedades vasculares y la hipertensión (nefroangioesclerosis o nefropatía hipertensiva), algunas nefropatías hereditarias y las neoplasias.

En general, en el mundo desarrollado predominan la diabetes mellitus y la nefroangioesclerosis, mientras que en los países en vías de desarrollo predominan las glomerulonefritis y las enfermedades relacionadas con infecciones.

Esta diferencia es una consecuencia clara de los cambios sociales derivados del desarrollo con mejores condiciones higiénico-sanitarias, pero con un aumento de la obesidad y de la diabetes por un predominio de las dietas ricas en grasas y en productos elaborados y el progresivo envejecimiento de la población.

En la mayoría de los países occidentales se observa un progresivo incremento de la prevalencia de IRCT y paralelamente un aumento de la edad media de los pacientes.

.Es de destacar que en la mayoría de las series existe un porcentaje variable, pero en general importante de casos de etiología desconocida o no filiada. La mayoría de las veces esto es consecuencia de la llegada del paciente en una fase avanzada de la IRC en la que el diagnóstico etiológico es más difícil, incluso realizando exploraciones agresivas como la biopsia renal (por lo que no se suelen indicar en estas fases). Este grupo puede oscilar en las diferentes series entre un 10 y un 30% de los pacientes.

Un hecho de considerable importancia en la etiopatogenia de la IRC es el concepto de progresión de la misma. Una vez producido un daño inicial por el agente etiológico que sea y una vez alcanzado un dintel de daño renal se produce, por diferentes mecanismos cada vez mejor conocidos, un progresivo deterioro de la función renal, que es independiente de la causa que produjo el daño inicial y que va a continuar incluso aunque desaparezca el agente que indujo dicho daño.

Esto tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas como veremos más adelante. Un ejemplo de esto puede ser una glomerulonefritis extracapilar, esta entidad, que produce un daño rápidamente progresivo, puede ser tratada con fármacos antiinflamatorios (corticoides) e inmunosupresores, deteniendo el ataque inmunológico a las estructuras renales.

Sin embargo, a pesar de ello, en aquellos casos en los que el daño haya sido importante puede producirse *a posteriori* un progresivo empeoramiento de la función renal a pesar de un tratamiento adecuado y satisfactorio.

Los mecanismos que producen esta progresión inespecífica los veremos más adelante. La consecuencia de esta progresión inespecífica es que los hallazgos histológicos en la biopsia de los pacientes con IRC avanzada son muy similares, independientemente de la causa que los originó (glomerular, intersticial, etc.) y que se pueden resumir en esclerosis glomerular, fibrosis intersticial con atrofia tubular y cambios vasculares que incluyen engrosamiento de la íntima con reducción de la luz vascular y fibrosis subendotelial.

Si se quiere hacer un diagnóstico histológico de una nefropatía es necesario hacer una biopsia en las fases iniciales, para poder encontrar hallazgos específicos de la misma (depósitos glomerulares, etc.), más tarde estas lesiones acaban siendo enmascaradas por los cambios inespecíficos.

4.8. MECANISMOS DE PROGRESIÓN EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En la práctica clínica, la mayoría de las nefropatías progresan lentamente hacia la pérdida definitiva de la función renal, sin embargo, algunas enfermedades renales tienen una rápida evolución a la insuficiencia renal crónica terminal, pero esto es un hecho raro de observar.

En 1952, R. Platt observó que en ratas, a las cuales se les removía el 80% de la masa renal, se producía hipertrofia de las nefronas remanentes, interpretando este hallazgo como un mecanismo adaptativo para compensar la pérdida funcional Treinta años después, en 1982, B. Brenner y cols, introdujeron el concepto de que la naturaleza progresiva de la pérdida funcional renal es el resultado de cambios hemodinámicos compensatorios a nivel glomerular, fundamentalmente hipertensión e hiperfiltración glomerular en las nefronas remanentes. Estos cambios hemodinámicos causan daño sostenido en dichas nefronas Posteriormente, en 1986, T. Bertani y cols, destacaron la importancia del daño tubulointersticial asociado a la proteinuria, sugiriendo que las proteínas filtradas a través del capilar glomerular pueden tener toxicidad renal intrínseca y contribuyen a la progresión del daño renal

Desde la publicación de los estudios de Brenner, los nefrólogos han concordado en definir la progresión de las enfermedades renales como la pérdida progresiva de la VFG a una velocidad mayor que la fisiológica, que correspondería a 1mL por año, en adultos mayores de 40 años. Este deterioro progresivo se asocia a un reemplazo del tejido renal por tejido fibroso a diferentes niveles, involucrando una progresiva glomeruloesclerosis, nefroesclerosis y fibrosis túbulo-intersticial.⁴

La pérdida nefronal, independientemente de su etiología, provoca respuestas adaptativas en las nefronas remanentes que conllevan hipertensión e hiperfiltración glomerular, paso de proteínas al espacio urinario con proteinuria, activación intrarrenal del sistema renina angiotensina (SRA), activación tubular con compromiso túbulo-intersticial, trans diferenciación de células epiteliales tubulares a miofibroblastos y finalmente fibrosis del parénquima renal con pérdida definitiva de la función

_

^{4 342} Enfermedad renal crónica: clasificación, mecanismos de progresión y estrategias de renoprotección Sergio Mezzano A, Claudio Aros E.

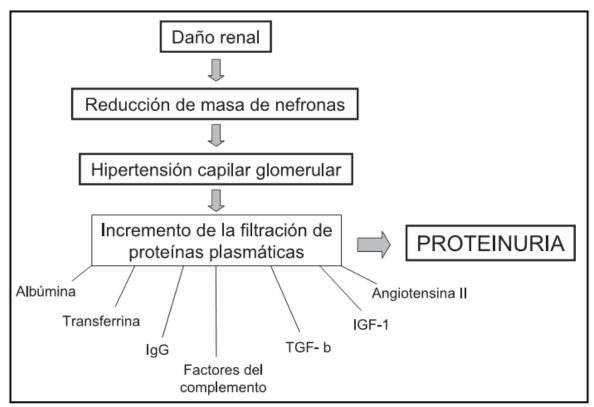


FIGURA Consecuencias de la reducción de masa nefronal y sus mecanismos adaptativos.

Aparentemente, la glomeruloesclerosis puede evolucionar en etapas, con un daño e inflamación endotelial inicial, seguido de proliferación y activación mesangial, y una etapa final de esclerosis y fibrosis. En estas etapas patogénicas se ha observado una similitud con el daño aterosclerótico de grandes vasos11.Por otra parte, la fibrosis túbulo-intersticial juega también un rol clave en la progresión de la ERC y es así como la severidad de los cambios túbulo-intersticiales se correlacionan mejor con lapérdida de función renal que la presencia de glomeruloesclerosis.

Basados en numerosas evidencias experimentales, los factores más importantes de daño túbulointersticial son la presencia y magnitud de la proteinuria y la activación del SRA. Se ha obtenido evidencia directa de la participación de los mecanismosmencionados en nefropatías progresivas en huma-nos, en pacientes diabéticos y en no diabéticos.

La proteinuria persistente influye en la progresión de las enfermedades glomerulares determinando una activación tubular de los factores de transcripción nuclear kappa B (NF-kB) y proteína activada 1 (AP-1), los que participan en la transcripción de genes proinflamatorios (MCP-1, RANTES, osteopontina) y genes profibrogénicos (TGF-ß,PDGF), conducentes a una reacción inflamatoria y fibrosis del intersticio12 (Figura 4). El infiltrado inflamatorio compuesto, fundamentalmente, de linfocitos CD4, CD8 y monocito/macrófagos CD68, puede, además, participar en la génesis de la hipertensión sal-sensible y en la retención hidrosalina La generación de colágeno, elemento central en la fibrosis renal, deriva en un porcentaje importante de la trans diferenciación o cambio fenotípico de las células epiteliales tubulares en células mesen-quimáticas miofibroblásticas, siendo el TGF-ß el principal inductor de esta transdiferenciación.

Por otra parte, la angiotensina II (Ag II) tiene un rol clave en la progresión de la enfermedad renal. Participa en los cambios hemodinámicos glomerulares y en los cambios de permeabilidad de la barrera de filtración glomerular, contribuyendo a incrementar la proteinuria15. Adicionalmente, la AgII se ha involucrado directamente en la génesis del daño túbulo-intersticial y en la fibrosis16,

comportándose como una genuina citoquina pro-fibrótica y pro-inflamatoria17. La activación intrarrenal del SRA parece desempeñar un rol fundamental en estos procesos y además la proteinuria per se puede activar la generación de Ag II intrarrenal, perpetuando dicha activación. También se ha observado que la Ag II puede inducir activación del factor de transcripción NF-κB en células tubulares renales y así participar como citoquina pro-inflamatoria.

En nefropatía membranosa idiopática, en la que un número importante de casos progresa a la pérdida definitiva de la función renal asociada a una proteinuria persistente, hemos observado una Activación selectiva del SRA intrarrenal con una Sobre expresión tubular de enzima convertidora de angiotensina (ECA) a nivel del ribete en cepillo de los túbulos proximales, y una neo-inducción de ECA a nivel de células miofibroblásticas intersticiales, particularmente en sitios de daño túbulo-intersticial (Figura 5). Paralelamente, hemos evidenciado expresión de Ag II en células tubulares y Células infiltrantes inflamatorias. Hallazgos similares, con una marcada activación intrarrenal del SRA, y neo-inducción de ECA se ha observado en pacientes diabéticos macroalbuminúricos Conjuntamente en estos mismos pacientes también hemos observado activación tubular de NF-κB, sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias (MCP-1, RANTES, osteopontina) e Infiltrado inflamatorio túbulo-intersticial, confirman-do que la proteinuria y la activación del SRA Intrarrenal son los principales agentes involucrados en el daño túbulo-intersticial y por ende en la Progresión de la nefropatía diabética

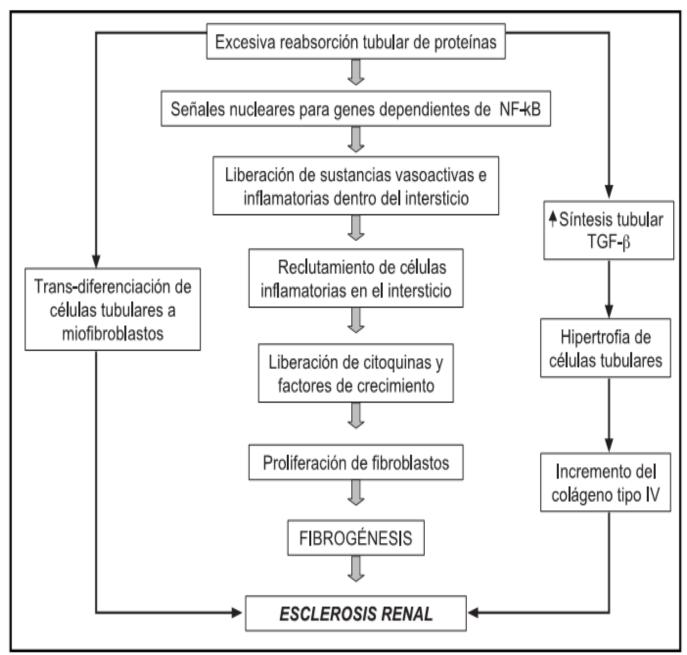


FIGURA Mecanismos activados por el tráfico tubular de proteínas que conducen a la esclerosis renal.

5. MANIFESTACIONES CLINICAS

La insuficiencia renal produce manifestaciones clínicas por dos razones fundamentales que son la retención de productos del metabolismo que deberían ser eliminados y se acumulan (urea,creatinina, otros productos nitrogenados, fósforo, potasio, sodio y agua, etc.) y el déficit de hormonas y otras sustancias que normalmente produce el riñón y en situación de insuficiencia renal crónica (IRC) no

se producen en cantidad suficiente (sobre todo eritropoyetina y vitamina D3 activa, el 1,25-dihidroxicolecalciferol). El riñón sano tiene una gran reserva funcional que hace que una pérdida del50% de la función renal (estadios I y II de la clasificación K/DOQI) no se manifieste ni en síntomas clínicos ni en alteraciones bioquímicas. En esta situación el paciente con IRC solo presentará síntomas relacionados con la enfermedad causante de la misma (si es que hay alguno) y puede estar completamente asintomático. Solo cuando la pérdida defunción es mayor empiezan a aparecer alteraciones detectables propiamente derivadas de la IRC. ⁵

Cuando la pérdida de función es aproximadamente entreel 50 y el 66% (estadio III de la clasificación K/DOQI) es cuando empiezan a aparecer alteraciones bioquímicas (eleva-ción de la urea y la creatinina plasmáticas) y síntomas clínicos (nicturia, poliuria y los derivados de la anemia renal, que en esta fase suele ser leve). Es frecuente observar hipertensión arterial (HTA) y las alteraciones derivadas del hiperparatiroidismo secundario. En esta fase, los mecanismos de compensación suelen permitir que sustancias como el fósforo o el potasio se mantengan dentro de los límites normales. En el estadio IV los síntomas suelen ya ser floridos, sobre todo derivados de la anemia y de la elevación de los productos nitrogenados en sangre y suele asociarse hiperfosfotemia, hipocalcemia, acidosis metabólica e hiperpotasemia.

Finalmente, en el estadio V se suelen asociar a las alteraciones anteriores la retención de sodio y agua, anorexia, vómitos, aturdimiento mental y en fases finales edema pulmonar y convulsiones, entre otras manifestaciones, antes de la muerte del paciente. Además de los síntomas y alteraciones analíticas descritas, la IRC tiene una serie de consecuencias, sobre otros órganos y aparatos que van a condicionar los síntomas y el pronóstico a largo plazo y que es necesario conocer en detalle.

5.1.Enfermedad cardiovascular

La uremia per se se asocia con un riesgo cardiovascular elevado y esta es la principal causa de mortalidad de estos pacientes. Esto es especialmente marcado en los pacientes jóvenes. Así, por ejemplo, en el rango de edad entre 25 y 35 años los pacientes en diálisis tienen una mortalidad de origen cardiovascular unas 100 veces superior a la de los pacientes sin IRC de la misma edad. De hecho, el pronóstico de vida de un paciente de edad media a la entrada en diálisis es inferior al de algunos cánceres .La HTA es casi universal en alguna fase y es el factor de riesgo más importante. Los factores de riesgo clásicos tienen también importancia en los pacientes con IRC, pero además se reconocen otros factores de riesgo específicos de la uremia La principal alteración es una arterioesclerosis acelerada (a consecuencia de la HTA y la dislipemia, sobre todo, además de otros factores de riesgo cardiovascular), responsable de cardiopatía isquémica, ictus isquémico, enfermedad vascular periférica, etc. Es importante destacar que la proteinuria e incluso la microalbuminuria son factores de riesgo cardiovascular importantes en estos pacientes y su control, como veremos más adelante es importante no solo para frenar la evolución de la IRC sino también para reducir el riesgo cardiovascular general. Otras alteraciones como la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), consecuencia de la HTA y de la anemia, tienen también una importancia considerable. Esta es causa de una miocardiopatía restrictiva y puede acabar en una miocardiopatía dilatada, produciendo insuficiencia cardíaca. La sobrecarga de volumen que produce una fístula arteriovenosa de gran tamaño en un paciente en diálisis también puede influir en esta complicación. Las calcificaciones vasculares son en gran parte consecuencia de las alteraciones del metabolismo fosfocálcico y tienen también un papel importante en la enfermedad cardiovascular de los pacientes con IRC. La hiperfosfatemia es un predictor importante de calcificaciones vasculares y también de mortalidad en diálisis y el producto fosfocálcico elevado se correlaciona con el riesgo de desarrollo de esta complicación. Este es el principal motivo para el control estricto de las cifras de fósforo en

_

⁵ Medicine. 2007;9(79):5077-5986

estos pacientes. La utilización de quelantes del fósforo que contienen calcio (carbonato y acetato cálcicos) puede favorecer esta complicación, por lo que se deben manejar con precaución. El hiperparatiroidismo secundario con un producto fosfocálcico elevado es la causa principal de aparición de calcificaciones vasculares y su prevención puede indicar la paratiroidectomía en algunos pacientes.

Finalmente también puede observarse en fases avanzadas, cercanas a la IRC terminal una pericarditis urémica, en general con derrame hemorrágico que puede llegar a producir un taponamiento cardíaco y que mejora habitualmente con hemodiálisis, llegando a requerir en algunas ocasiones el drenaje percutáneo en situaciones de taponamiento con riesgo vital. En algunos pacientes en diálisis puede verse también esta complicación y, en general, se asocia condiálisis insuficiente

5.2. Anemia y alteraciones dela hemostasia

La anemia es responsable de muchos de los síntomas atribuidos a la uremia y es consecuencia de una deficiencia en la síntesis renal de eritropoyetina (EPO) entre otros factores. De hecho, la aparición de eritropoyetina humana recombinante ha sido uno de los mayores avances en el manejo de la IR en las últimas décadas. Suele ser normocítica y normocrómica y con un índice reticulocitario bajo y su severidad va aumentando de forma paralela a la de la IRC, aunque puede ser variable de unos pacientes a otros, sobre todo en función de la causa de la IR (los pacientes con poliquistosis renal tienen típicamente menos anemia para el mismo grado de IR que otros). Aunque se consideraba que la acumulación de toxinas urémicas también era causa directa de anemia por mielosupresión, hoy en día se sabe que este factor tiene muy poca importancia y de hecho la EPO tiene una eficacia similar en pacientes urémicos y no urémicos. Otros factores como la deficiencia de hierro, la hemólisis o la malnutrición pueden también desempeñar un papel en algunos pacientes, aunque menos importante. La anemia repercute directamente en la calidad de vida del paciente y en la capacidad para el ejercicio, así como en el sueño, la capacidad sexual, la función plaguetaria e inmune y otras. Además, la vasodilatación periférica secundaria a la anemia con incremento del gasto cardíaco de forma mantenida acaba produciendo una HVI (incluso antes de que el paciente refiera síntomas) que, como vimos en el apartado anterior, tiene implicaciones pronósticas importantes. La hemostasia suele estar alterada en los pacientes con IRC en base a una alteración de la función plaquetaria (no del número) y esto se manifiesta por un aumento del tiempo de hemorragia, que puede mejorar con la administración de crioprecipitados y, sobre todo, del análogo sintético de la vasopresina desmopresina (DDAVP) o de estrógenos conjugados. La repercusión clínica de esta alteración es baja, pero debe ser tenida en cuenta (por ejemplo en extracciones dentarias) y en ocasiones puede ser causa de sangrado digestivo crónico

5.3. Osteodistrofia renal

La osteodistrofia renal es el conjunto de alteraciones óseas producidas como consecuencia de la insuficiencia renal de larga evolución. Es consecuencia de una serie de alteraciones iónicas (hipocalcemia e hiperfosforemia, sobre todo) y endocrinas (aumento de la hormona paratiroidea [PTH] y déficit de vitamina D). Desde el punto de vista clínico-patológicoincluye varias entidades: osteítis fibrosa o hiperparatiroidismo que se caracteriza por un aumento de la actividad de osteoclastos y osteoblastos y fibrosis peritrabecular; osteomalacia por mineralización defectuosa del hueso nuevo, que suele ser consecuencia del depósito de aluminio y/o del déficit de vitamina D; enfermedad ósea adinámica en la que el hueso tiene un turnover muy bajo; osteopenia y osteoporosis (disminución de la densidad ósea) y finalmente combinaciones de estas 4 alteraciones. Pueden verse también otras anomalías derivadas de la acidosis crónica o del depósito de 2-microglobulina. Hoy en día se sabe que todas estas alteraciones se van produciendo desde fases iniciales de la IRC, mucho antes de que aparezcan síntomas, por lo que es importante su prevención

precoz. Los síntomas clínicos de la osteodistrofia renal no son muy importantes y suelen aparecer de forma tardía, años después de las alteraciones bioquímicas. Cuando aparecen, el síntoma más típico es el dolor óseo inespecífico, lumbar, en caderas y extremidades inferiores y en ocasiones dolores periarticulares y debilidad muscular. En niños es frecuente el retraso del crecimiento. El prurito es otra manifestación frecuente y suele deberse al depósito de sales fosfocálcias en la piel.

5.4. Acidosis metabólica

Es consecuencia de la retención de iones hidrogenados y en ocasiones de la pérdida de bicarbonato en algunas nefropatías intersticiales. Puede manifestarse como disnea de esfuerzo. Agrava la hiperpotasemia y acelera la salida de calcio y fósforo del hueso. También disminuye la síntesis de albúmina y favorece la pérdida de masa muscular.

5.5. Malnutrición

Es frecuente en los pacientes con IRC y puede aumentar la mortalidad, siendo consecuencia de la anorexia, la acidosis y la resistencia insulínica. Suele ser más severa en los pacientes con síndrome nefrótico y puede agravarse por la restricción dietética impuesta al paciente renal para controlar el exceso de sodio, fósforo y potasio en la dieta. Se manifiesta por un descenso de la albúmina en plasma, transferrina y colesterol.

5.6. Alteraciones del balance hidroelectrolítico

En situaciones de IRC avanzada el riñón no es capaz de manejar adecuadamente el sodio y el agua (sobre todo de eliminar el exceso de sodio ingerido con la dieta) y pueden producirse edemas e HTA por sobrecarga de volumen e incluso insuficiencia cardíaca congestiva (edema agudo de pulmón). De la misma forma, la hiperpotasemia es una complicación frecuente y grave en fases avanzadas (filtrado glomerular [FG] inferior a 10 ml/min) y puede ocasionar alteraciones del ritmo cardíaco. Puede verse agravada en los pacientes con acidosis metabólica y sobre todo por el uso de fármacos como los diuréticos ahorradores de potasio, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), que deben ser manejados con mucha precaución en estas fases.

5.7. Alteraciones gastrointestinales

Los síntomas más frecuentes son anorexia, náuseas, vómitos y fétor urémico, en general en fases avanzadas de la IRC y suelen ser indicadores clínicos útiles de la necesidad de iniciar diálisis. Pueden observarse alteraciones a lo largo de todo el tracto digestivo, sobre todo gastritis a nivel alto y colitis a nivel bajo. Es de destacar la angiodisplasia, una entidad que puede dar sangrado digestivo recidivante en estos pacientes, a cualquier nivel pero sobre todo bajo, secundaria a una alteración de la microcirculación mucosa y submucosa del tracto gastrointestinal. La hemorragia digestiva es una complicación frecuente por la disfunción plaquetaria, la heparinización en diálisis y la angiodisplasia (además de las causas habituales) y debe ser siempre descartada en pacientes con anemia o ferropenia. El abdomen agudo es también una complicación frecuente, sobre todo por isquemia mesentérica (arterioesclerosis) pero también por perforación de colon (diverticulitis, etc.).

5.8. Alteraciones cutáneas

Con frecuencia hay cambios en la pigmentación de la piel: palidez por anemia, coloración amarillobiliosa por la retención de urocromos o hiperpigmentación en los pacientes en diálisis de larga evolución por aumento de la hormona MSH. Son frecuentes la xerodermia o sequedad de piel y el prurito, con frecuentes lesiones de rascado (de origen multifactorial pero sobre todo secundario a la hiperfosforemia). Más raramente pueden verse enfermedades ampollosas similares a la porfiria cutánea tarda. Una entidad poco frecuente pero característica es la calcifilaxis, una necrosis cutánea localizada, muy dolorosa, que se relaciona con la calcificación de los pequeños vasos subcutáneos en pacientes con hiperparatiroidismo severo.

5.9. Alteraciones neurológicas

La más frecuente es la polineuropatía urémica, en general, manifestación de una IRC severa y suele ser indicación para el comienzo de la diálisis. Por lo general es de predominio distal y mixta sensitivo-motora y puede dar lugar a un síndrome de piernas inquietas. Es muy frecuente a nivel subclímnico (estudios electrofisiológicos). La mononeuropatía más frecuente es el síndrome del túnel carpiano por compresión del nervio mediano en el carpo a consecuencia del depósito de 2-microglobulina (amiloidosis de diálisis). A nivel central puede verse una encefalopatía urémica en fases avanzadas de la IRC, con irritabilidad, confusión, convulsiones y coma (rara hoy en día). Al iniciar la diálisis de forma muy intensiva el descenso muy rápido de solutos puede condicionar un edema cerebral transitorio que se conoce como síndrome de desequilibrio. Otras alteraciones pueden ser cefalea, alteraciones visuales, calambres.

5.10. Alteraciones endocrinas

Además de las alteraciones de la PTH, vitamina D y EPO ya descritas puede haber otros cambios endocrinos secundarios a la uremia. Algunas hormonas pueden estar elevadas por una menor degradación a nivel renal (insulina) y otras reducidas por una menor producción extrarrenal (estrógenos o testosterona). En pacientes con hipoproteinemia (síndrome nefrótico) puede haber una reducción de las proteínas transportadoras de hormonas. Suele haber niveles bajos de T4, aunque el hipotiroidismo clínico es poco frecuente. En los niños puede haber una disminución en la producción de IGF-1 (factor de crecimiento insulínico I) en respuesta a la hormona del crecimiento y esto ser causa de talla baja.

5.11. Alteraciones de la inmunidad, infecciones y neoplasias

La uremia es una situación de inmunodepresión crónica que favorece las infecciones, la segunda causa de muerte después de las complicaciones cardiovasculares. Tanto la inmunidad celular como la humoral están alteradas y la respuesta a las vacunas es menor que en la población general, sobre todo en aquellas con antígenos T-dependientes (hepatitis B, neumococo y hemophilus). Esta inmunodeficiencia no se corrige con la diálisis. Esto se traduce en una mayor frecuencia de infecciones bacterianas y de reactivación de tuberculosis y un mayor riesgo de cronificación tras una infección por virus de la hepatitis B o C. Además, las técnicas de tratamiento sustitutivo suponen un aumento del riesgo de infecciones por punciones venosas, catéteres intravasculares, catéteres intraperitoneales, transfusiones sanguíneas, etc. Por el mismo motivo de inmunosupresión la incidencia de neoplasias está aumentada en estos pacientes (hígado, riñón, tiroides, linfomas, etc.). En este sentido, la inmunosupresión farmacológica que recibe el paciente una vez trasplantado contribuye a agravar este problema de forma considerable.

5.12. Alteraciones psicológicas

La ansiedad y la depresión son manifestaciones frecuentes como consecuencia de la pérdida de la salud en una enfermedad crónica que cambia considerablemente los hábitos de vida con pérdida de la sensación de independencia y bienestar, sobre todo en los pacientes más activos, los jóvenes.

6. DISLIPEMIA

6.1. PREVALENCIA DE LA DISLIPIDEMIA EN ERC

La dislipemia es un hallazgo frecuente en la población con ERC. En los pacientes con ERC la prevalencia de dislipemia es muy elevada. Según datos del Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) el 28,6% de los pacientes con ERC en estadios 1 y 2 presentan alteraciones en los lípidos plasmáticos y, a medida que empeora la función renal, aumentan los niveles de LDL-C y triglicéridos y descienden los de HDL-C. En general, se puede afirmar que en torno al 60-80% de pacientes con IRC tienen dislipemia. Esta dislipemia se caracteriza por un aumento de los niveles de triglicéridos, aumento de remanentes de lipoproteínas (remanentes de quilomicrones e IDL), y una disminución de los niveles de HDL-C (y especialmente de la fracción

HDL2), una disminución de apolipoproteína A1 y un aumento de ApoA-IV32. Los niveles de colesterol total y LDL pueden estar aumentados o no, pero existen cambios cualitativos en los pacientes con IRC, ya que la proporción de LDL-C pequeñas y densas (sdLDL) e IDL, que se consideran altamente iatrogénicas, están aumentadas.

Análisis más sofisticados demuestran alteraciones marcadas del metabolismo lipídico: disminución del catabolismo de los quilomicrones y partículas de lipoproteínas endógenas, remanentes de quilomicrones y VLDL, entre otras. Asimismo, hay modificaciones post-translacionales de alipoproteínas, especialmente de la apolipoproteína B100, por glicación, oxidación o carbamilación. Estas modificaciones dificultan la captación de la LDL por su receptor clásico, y favorece su captación por el receptor «scavenger» LOX133. Además, los niveles de lipoproteína (a) aumentan a medida que disminuye el filtrado glomerular, ello se observa especialmente en pacientes con isoformas mayores de apo(a), pero no con isoformas pequeñas de apo.

.

La asociación entre alteraciones lipídicas (hipercolesterolemia total, frecuentemente asociado a un aumento de LDL-C, y triglicéridos y disminución de HDL-C) y el riesgo cardiovascular está ampliamente reconocido en la población general. Sin embargo, en la IRC avanzada los estudios epidemiológicos no son tan claros, ya que se han descrito resultados positivos, neutros o incluso negativos, aunque en este último caso la relación estaba matizada por la comorbilidad asociaday/o la inflamación.

Algunos estudios observacionales han descrito que diversos tipos de dislipemia se asocian con un descenso de la función renal en la población general y pacientes con IRC (revisado En 36). Sin embargo, no es posible dilucidar si la dislipemia es la causa de la reducción de la función renal, consecuencia de la insuficiencia renal o si otras condiciones acompañantes, como la proteinuria, son las responsables de la reducción de la función renal y la dislipemia. Aunque no existen estudios que demuestren la eficacia y seguridad de una dieta baja en grasas y colesterol en pacientes con IRC, la evidencia existente en estudios en la población general indican que este tipo de dietas puede reducir los niveles de LDL-C. La dieta debería cumplir que menos de un 7% de calorías provengan de grasas saturadas, hasta un 10% de calorías como grasas insaturadas y hasta un 20% de grasas monoinsaturadas, con un máximo total entre un 25-35% del total de calorías. La dieta debería incluir también carbohidratos complejos (50-60% del total de calorías) y fibra (20-30 g/día). El colesterol obtenido a partir de la dieta debe ser inferior a 200 mg/día. En pacientes con LDL-C entre 100-129 mg/dL se puede conseguir el objetivo de LDL-C < 100 mg/dL sólo con dieta y, por lo tanto, es razonable intentar cambios dietéticos durante 2-3 meses antes de iniciar tratamiento farmacológico. Sin embargo, los pacientes con IRC presentan otros condicionantes nutricionales, por lo que sería aconsejable disponer de un dietetista experto en dietas para pacientes renales. La reducción de LDL-C con medidas no farmacológicas es generalmente limitada y, por ello, generalmente es insuficiente para reducir los niveles de LDL-C < 100 mg/dl. En estos pacientes está indicado el tratamiento con una estatina, asociado a la dieta. La dosis de estatina necesaria para conseguir el objetivo muestra variabilidad interpacientes y existen diferencias entre las distintas formulaciones, por lo que es aconsejable iniciar la estatina a dosis bajas y aumentar la misma progresivamente hasta alcanzar el objetivo con la menor dosis a fin de minimizar la frecuencia y severidad de efectos adversos. El tratamiento con estatinas reducen de forma efectiva los niveles de colesterol total y LDL-C también en pacientes con IRC. Además, en análisis post hoc de estudios aleatorizados el tratamiento con estatinas ha demostrado reducir el número de eventos cardiovasculares en el subgrupo de pacientes con IRC. Sin embargo, en estos estudios se incluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o de alto riesgo cardiovascular, por lo que no se puede concluir que estos resultados sean generalizables a toda la población de pacientes con IRC. Tampoco existen evidencias de su efecto beneficioso en pacientes con estadios 4-5. En un reciente metaanálisis, el tratamiento con estatinas parece reducir de forma modesta la proteinuria y reduce
discretamente la tasa de progresión de la insuficiencia renal, especialmente en pacientes con
enfermedad cardiovascular. A falta de las evidencias que aporten los estudios en marcha en
pacientes con ERC avanzada, como el estudio SHARP, se recomienda tratar de acuerdo con las
guías existentes a aquellos pacientes con IRC como prevención secundaria; los pacientes con IRC
sin evidencia de enfermedad cardiovascular deberían tratarse en función del riesgo estimado. Los
pacientes diabéticos deben ser tratados según los criterios aceptados para estos pacientes,
independientemente del grado de ERC. La falta de evidencias específicas sobre prevención
primaria para los pacientes con ERC avanzada (estadios 4-5) en general, impiden un consejo firme,
pero dado su elevado riesgo cardiovascular (riesgo estimado > 20% en 10 años) induce a acons ejar
un tratamiento siguiendo las guías aconsejadas por la ATP III para los pacientes con riesgo vascular
equivalente a los pacientes con cardiopatía isquémica

En casos de dislipemia severa en los que existen dificultades para conseguir la reducción deseada del colesterol LDL-C con estatinas, puede ser de ayuda la asociación de ezetimiba o de resinas secuestradoras de colesterol biliar.

La hipertrigliceridemia es más prevalente en los pacientes con IRC avanzada que la hipercolesterolemia. Un análisis del estudio VA-HIT demostró que el tratamiento con gemfibrozilo (1.200 mg/día) reducía la incidencia de muerte de origen coronaria o infarto de miocardio no fatal en pacientes con enfermedad coronaria e IRC leve-moderada, aunque ello no implica que estos resultados puedan extrapolarse a enfermos con ERC estadios 4-5. En pacientes con hipertrigliceridemia el tratamiento no farmacológico debe incluir la dieta, la reducción ponderal, el aumento de la actividad física, la abstinencia alcohólica y el tratamiento de la hiperglicemia si está presente. En pacientes con triglicéridos ≥1.000 mg/dL, las recomendaciones dietéticas de la ATP III incluyen una dieta muy pobre en grasas (< 15% del total de calorías), triglicéridos de cadena media y aceites de pescado en sustitución de los triglicéridos de cadena larga. Si las medidas no farmacológicas no son suficientes para reducir los triglicéridos por debajo de 500 mg/dl puede considerarse el tratamiento con fibratos o ácido nicotínico. Las guías K/DOQI aconsejan tratamiento para reducir la hipertrigliceridemia en pacientes con niveles > 500 mg/dl principalmente para reducir el riesgo de pancreatitis. En la población general los estudios sugieren que los fibratos y el ácido nicotínico reducen los niveles de triglicéridos entre un 20-50%. Generalmente, los fibratos son mejor tolerados, aunque debe reducirse la dosis en caso de insuficiencia renal para limitar el riesgo de toxicidad muscular y evaluar el riesgo beneficio del tratamiento farmacológico (especialmente el riesgo de miopatía o rabdomiólisis) que están incrementados en estos pacientes (tabla III). Los niveles plasmáticos de gemfibrozilo no parecen alterarse con la pérdida de la función renal, a diferencia de otros fibratos, por lo que no requiere modificar su dosificación y por ello sería el fibrato de elección en los pacientes con IRC. Debido a la probabilidad de toxicidad, la asociación de estatinas con fibratos en pacientes con ERC avanzada (estadios 3b-5) no es aconsejable. En caso de ser necesaria la asociación de estatinas y fibratos, la pravastatina y la fluvastatina serían los agentes de elección, pues al no inhibir la CYP3A4 presentan menor riesgo de toxicidad muscular. Un estudio reciente ha demostrado que la administración de ácidos grasos omega-3 reduce los niveles de triglicéridos un 21% en pacientes con IRC y podrían ser una alternativa más segura al tratamiento con fibratos en estos pacientes, aunque faltan más evidencias de su eficacia y seguridad en pacientes con IRC avanzada. Además los ácidos grasos omega-3 se han utilizado con éxito en combinación con estatinas en pacientes con dislipemia mixta

6.2. Seguridad en el uso de fármacos hipolipemiantes en ERC

Las	estatinas	con	mayor	excreción	renal	requieren	ajuste	de	dosis	así	como	las	que	son
meta	abolizadas	por e	l sistem	a P450-3A4	4 (CYP	- 3A4).								

	Rosuva	Atorva	Slmva	Lova	Prava	Fluva
T ½, h	20.8	15-30	2-3	2.9	1.3-2.8	0.5-2.3
Excreción urinaria, %	10	<2	13	10	20	6
Metabolismo CYP-3A4	No	Si	Si	Si	No	No
Metabolismo CYP	2CY9	3A4	3A4	3A4	Sulfatación	2CY9

Con respecto a los fibratos, éstos son metabolizados en el riñón y eliminados por vía renal y tienden a elevar las cifras de creatinina en promedio de 0.11-0.14 mg/dL. Aun cuando esto es menos probable con gemfibrozil, éste fármaco conlleva mayor riesgo de causar rabdomiolisis al combinarse con estatinas debido a la alteración de la glucoronidación de éstas.

Tanto la National Kidney Foundation (NKF) (19) como la National Lipid Association (NLA) (20) han elaborado recomendaciones para el uso de fármacos hipolipemiantes en pacientes con ERC .Respecto a las combinaciones de estatinas y fibratos, debido a que los pacientes con ERC tienen en su mayoría dislipidemias mixtas hay que tener en cuenta las diferencias farmacocinéticas. El gemfibrozil aumenta los niveles plasmáticos de las estatinas con excepción de fluvastatina siendo mayor el riesgo de rabdomiolisis, por lo que se recomienda no utilizar dosis máximas de estatinas cuando se usan en combinación.

Los secuestrantes de ácidos biliares no deben usarse en pacientes con hipertrigliceridemia ya que aumentan los niveles de triglicéridos. Los datos sobre la eficacia y seguridad del ácido nicotínico así como de ezetimibe aún son limitados.

6.3. Hipolipemiantes en pacientes con ERC estadio 5

En este grupo de pacientes que exhiben un riesgo muy alto de morbimortalidad por enfermedad cardiovascular, hay una falta completa de información sobre los efectos de estatinas. El estudio 4D es el único estudio clínico controlado, randomizado, prospectivo utilizando atorvastatina 20mg y un seguimiento de 4 años en pacientes diabéticos en hemodiálisis. Demostró un insignificante 8% de disminución del riesgo del evento final primario compuesto de muerte cardiovascular, infarto miocárdico no fatal o stroke y por el contrario, aumentó el riesgo de stroke fatal. Un estudio hecho con ácidos omega-3 no demostró reducción significativa de eventos cardiovasculares. Está en curso el estudio AURORA, un estudio controlado con placebo, randomizado, prospectivo en 3000 pacientes en hemodiálisis, que ayudará a aclarar el rol de las estatinas en esta población

6.4. Manejo de dislipidemia en pacientes con ERC estadios 3 y 4

La National Kidney Foundation (NFK) y el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP) III han diseñado guías para el manejo de dislipidemia en pacientes con ERC con diferencias importantes ya que para la NKF la ERC se considera equivalente de riesgo de enfermedad cardiovascular y se recomienda un perfil lipidico anual en esta población de pacientes .

6.5. LDL-colesterol elevado:

El objetivo primario es llegar a un colesterol LDL <100mg/dl (22), pero considerando a la ERC como equivalente de riesgo debemos lograr un LDL colesterol <70mg/dl. Todas las estatinas pueden usarse con seguridad en ERC pero las diferencias farmacocinéticas le dan a algunas mayor seguridad en pacientes con ERC estadío 4. De requerirse terapia de combinación con gemfibrozil la

más segura será la fluvastatina. Si no se logra el nivel objetivo, se pueden añadir ezetimibe o secuestrantes de ácidos biliares, teniendo en consideración que éstos últimos incrementan los valores de triglicéridos.

6.6. Dislipidemia mixta:

Luego de alcanzar los niveles objetivos de colesterol LDL, y debido a que los pacientes con ERC tienen niveles elevados de VLDL e IDL, el colesterol no HDL es mejor marcador de los niveles de colesterol aterogénico y de acuerdo a la NKF debería ser llevado a valores menores de 130mg/dl. Las estrategias de asociación de fármacos para manejo de dislipidemias mixtas pueden verse mas adelante. Algunos comentarios al respecto y que son importantes mencionar es que la combinación de ezetimibe con una estatina es segura y bien tolerada en estos pacientes. En relación con los fibratos, estos deben usarse con cuidado ya que se metabolizan en el riñón siendo de elección el gemfibrozil debido a que el fenofibrato eleva la creatinina sérica y la homocisteína a valores mayores que el gemfibrozil. El uso de fenofibrato con una estatina tiene menor riesgo de causar rabdomiolisis pero si se elige gemfibrozil la mejor asociación sería con fluvastatina por la menor interacción farmacocinética y menor riesgo de lesión muscular, sin embargo debido a la baja eficacia de fluvastatina para disminuir LDL podría añadirse ezetimibe. La niacina es un fármaco poco recomendado por la pobre tolerancia.

En pacientes con hipertrigliceridemia con valores >500mg/dL debido al riesgo de desarrollo de pancreatitis se debe iniciar el uso de fibratos y aunque gemfibrozil no necesita disminuir dosis en ERC severa, la NLA recomiendo reducir la dosis a 600mg/d en pacientes con TFG<60ml/min y evitarlo con TFG<15ml/min . De usarse el Fenofibrato no se debe exceder la dosis de 48 mg/d, otra opción es el uso de 4g/d de ácidos omega-3, como cápsulas de aceite de pescado que logran reducir los triglicéridos en 35-45% (25).

6.7. Manejo de dislipidemias en pacientes en programa de hemodiálisis

Las opciones de tratamiento son más limitadas que para los estadíos anteriores como puede verse y entenderse.

En resumen los pacientes con ERC están en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y por lo tanto deberán ser manejados de acuerdo a las guías para tratar los factores de riesgo tradicionales en los grupos de alto riesgo. Los pacientes con dislipidemia que están en los estadíos del 1 al 4, sobre todo aquellos con otros factores de riesgo para enfermedad coronaria, deben recibir una estatina con un LDL objetivo <100mg/dl aun cuando tenemos pocos datos de los grandes estudios focalizados en esta población y aun cuando el LDL-C puede no ser la única razón para indicar una estatina. Los efectos pleiotrópicos de las estatinas en la proteinuria y progresión de la enfermedad renal pueden ser de beneficio también. Aunque no recomendaría iniciar una estatina sólo por estos efectos hasta no tener mayor información al respecto. A pesar de los resultados negativos del estudio 4D y debido a la seguridad de las estatinas y la falta de datos de estudios clínicos del riesgo en pacientes con ERC estadío 5, en la práctica debemos tratar pacientes en diálisis con enfermedad cardiovascular conocida, tratando de llegar a un LDL-C<100mg/dl. En pacientes en diálisis sin enfermedad cardiovascular conocida el uso de estatinas es más controversial y la decisión de tratar debe ser bien evaluada. Los resultados de los estudios AURORA, PLANET y SHARP, centrados en pacientes con ERC nos ayudarán a determinar si las estatinas benefician a los pacientes en este estado de enfermedad tanto en la cardioprotección como en la nefroprotección.

TABLA 6. MANEJO DE DISLIPIDEMIAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA, ESTADÍOS 3 A 5

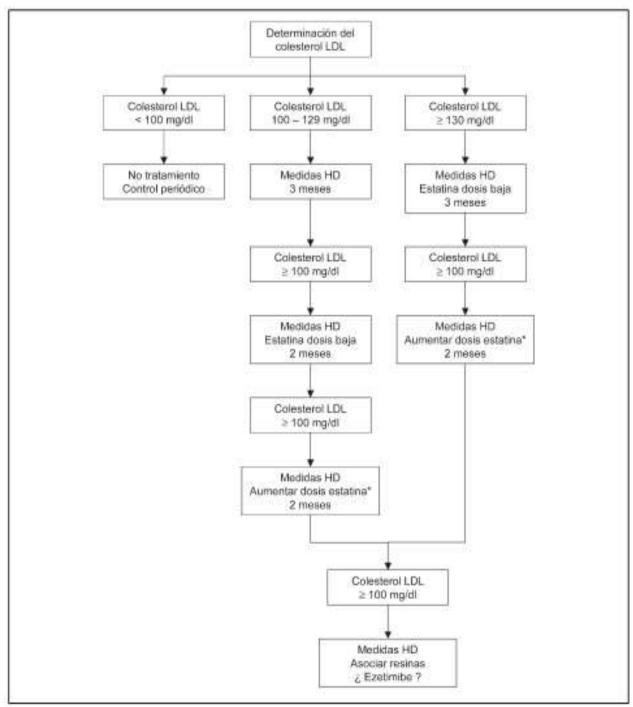
Desorden lípídico	Opción terapéutica
ERC estadíos 3,4 (GFR 15-59 ml/min/1.73m2)	
LDL-C elevado	Atorvastatina, añadir ezetimibe para LDL objetivo Fluvastatina, añadir ezetimibe para LDL objetivo
Dislipidemia mixta (noHDL fuera de objetivo)	Atorvastatina o fluvastatina + ezetimibe Fluvastatina+gemfibrozil 600mg/d+ezetimibe Estatina+omega 3, añadir ezetimibe de ser necesario Estatina+fenofibrato 48mg/d, añadir ezetimibe Gemfibrozil 600 mg/d
Triglicéridos ≥500 mg/dl	Omega 3 3-4 g/d
ERC estadío 5 (hemodiálisis o TFG < 15 ml/min/1.	WILLIAM TO THE STATE OF THE STA
LDL-C elevado	Atorvastatina, 10-80 mg/d o fluvastatina 40mg/d, añadir ezetimibe para LDL-C objetivo
Dislipidemia mixta	Atorvastatina o fluvastatina 40mg/d, añadir ezetimibe 10 mg/d u Omega-3 3-4 g/d para noHDL objetivo
Triglicéridos muy elevados	Omega-3, 3-4g/d o gemfibrozil 600 mg/d

6.7. Terapéutica hipolipemiante.

La prevalencia de la dislipidemia es muy elevada en la ERC existiendo una relación inversa entre el grado de filtrado glomerular y la presencia de la misma. Es un hecho bien demostrado que la dislipidemia interviene tanto en el desarrollo de la enfermedad vascular como en la progresión de la enfermedad renal. Por esta razón se recomienda tratar ycontrolar la dislipidemia en todos los pacientes con

ERC, incluso como prevención primaria (.Se debe realizar el perfil lipídico en la valoración inicial de los pacientes con ERC, estadios 1-4. En los enfermos en tratamiento sustitutivo de la función renal debe realizarse al inicio y después, semestralmente En pacientes diabéticos en hemodiálisis periódica no se ha demostrado prevención de la morbi-mortalidad CV con atorvastatina. En los pacientes con trasplante renal se tendrán en cuenta las interacciones de los fármacos hipolipemiantes con los inmunosupresores así como el efecto lipogénico de alguno de estos. En todos los casos, los objetivos terapéuticos deben ser: colesterol-LDL < 100 mg/dl; colesterol-HDL > 40 mg/dl; colesterol total < 175 mg/dl; triglicéridos < 200 mg/dl; colesterol- no HDL < 130 mg/dl

66



Terapéutica de la dislipidemia en la enfermedad renal crónica.* El aumento de dosis de estatinas en diálisis debería individualizarse para cada molécula basándose en estudios de seguridad realizados en pacientes en esta situación. HD, higiénico-dietéticas.

6.8 MODIFICACION DE DOSIUS PARA FARMACOS HIPOLIMIANTES EN ERC

Tabla 5. M	lodificación	de dosis para	fármacos hip Crónica	olipemiantes en Enfermedad Renal
Agente	TFG 60- 90 ml/ min/1.73m ²	TFG 15- 59 ml/ min/1.73m ²	TFG <15 ml/ min/1.73m ²	Notas
Estatinas				
Atorvastatina	No	No	No	
Fluvastatina	No	No definido	No definido	↓ 50% de dosis si TFG <30 ml/ min/1.73m²
Lovastatina	No	↓ a 50%	↓ a 50%	\downarrow 50% de dosis si TFG <30 ml/ min/1.73m ²
Pravastina	No	No	No	Iniciar 10mg/día si TFG <60 ml/min/1.73m ²
Rosuvastatina	No	5-10 mg	5-10 mg	Iniciar 5mg/día si TFG <30 ml/ min/1.73m², dosis máxima 10mg/día
Simvastatina	No	No	5 mg	Iniciar 5mg si TFG $< 10 \text{ ml/min/}1.73\text{m}^2$
No estatinas				
Ac nicotínico	No	No	↓ a 50%	34% excreción renal
Colestiramina	No	No	No	No absorbido
Colesevelam	No	No	No	No absorbido
Ezetimibe	No	No	No	
Fenofibrato	↓ a 50%	↓ a 25%	Evitar	Puede ↑creatinina sérica
Gemfibrozil	No	No	No	NLA recomienda una dosis de 600 mg/ día si TFG 15-59 ml/min/1.73m² y evita su uso si TFG < 15 ml/min/1.73m²
Ac omega 3	No	No	No	3u uso si 11 0 ~13 iiii/iiiii/1./3iii

6.9. RECOMENDACIONES PARA PREVENCION DE IRC

En base a la evidencia mostrada anteriormente, en los últimos años se han desarrollado recomendaciones sobre las cuales cada vez hay más consenso. En nefropatías diabéticas como no diabéticas se aplican las siguientes recomendaciones:

- El control de la hipertensión arterial debe ser estricto con valores menores a 130/80 mmHg. Si existe proteinuria los valores deben ser menores a 125/75 mmHg.
- La inhibición del SRA es otra intervención fundamental, especialmente en pacientes proteinúricos, con el claro objetivo, además de controlar la presión arterial, de reducir la proteinuria a valores menores a 300 mg/día Estudios en desarrollo sugieren que el tratamiento combinado con IECAs y ARAs estaría indicado cuando con monoterapia y un óptimo control de la hipertensión, el paciente persiste con proteinuria mayor de 1 gramo/día.
- Tratar la dislipidemia, alcanzando valores de LDL inferiores a 100 mg/dL (2,6 mmol/L) tanto para reducir el riesgo de progresión como el riesgo de eventos cardiovasculares.
- La reducción de la ingesta proteica a valores de 0,6 a 0,8 g/kg/día de proteínas de alto valor biológico es otra medida que puede ser útil.
- 5. Si bien no existen estudios de intervención respecto a la suspensión del tabaco, ésta podría ser una de las medidas de más alto impacto en reducir la progresión, además de su efecto benéfico en reducir significativamente los eventos cardiovasculares.
- En el caso de la diabetes, el objetivo es la euglicemia, recomendándose valores de hemoglobina glicosilada normales (menores de 7%).

 Otras medidas que podrían ser de utilidad son el control del peso corporal, realizar ejercicio físico y reducir la ingesta de sal y alcohol. Las recomendaciones para el manejo clínico de la ERC en sus diferentes fases.

6.10. Prevalencia de la enfermedad renal crónica oculta en la población dislipémica asistida en atención primaria. Estudio LIPICAP

José L. Llisterri Caro^{a,} José L. Gorriz Teruel^b, Francisco J. Alonso Moreno^c, María J. Manzanera Escribano^b, Gustavo C. Rodríguez Roca^d, Vivencio Barrios Alonso^e, Salvador Lou Arnal^f, José R. Banegas Banegas^g, Arantxa Matalí Gilarranz^b and En representación de los Grupos de Trabajo de Riesgo Cardiovascular y de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN) y de los investigadores del estudio LIPICAP

^aCentro de Salud Joaquín Benlloch. Valencia

bServicio de Nefrología. Hospital Dr. Peset. Valencia

°Centro de Salud de Ocaña. Ocaña. Toledo

de Centro de Salud de La Puebla de Montalbán. La Puebla de Montalbán. Toledo

eServicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

^fCentro de Salud de Utebo. Utebo. Zaragoza

⁹Departamento de Medicina Preventiva. Universidad Autónoma. Madrid

^hDepartamento Médico Almirall. Barcelona. España

Received 28 August 2006;

accepted 20 February 2007.

Available online 5 December 2008.

Fundamento y objetivo

Se dispone de poca información sobre la prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC) en atención primaria (AP). El objetivo del estudio LIPICAP ha sido determinar la prevalencia de ERC oculta en población dislipémica mediante el cálculo del aclaramiento de creatinina con la fórmula de Cockcroft-Gault corregida por superficie corporal.

Pacientes v método

Se ha realizado un estudio transversal en pacientes dislipémicos seleccionados consecutivamente en AP. Se diagnosticó ERC cuando la tasa de filtrado glomerular (TFG) era inferior a 60 ml/min/1,73 m². Se evaluaron datos sociodemográficos, clínicos, factores de riesgo cardiovascular, características de la dislipemia, estadio funcional de ERC y tratamientos farmacológicos.

Resultados

Se incluyó a 5.990 pacientes (un 50,2% mujeres) con una edad media (desviación estándar) de 60,9 (11,1) años. El principal motivo de inclusión fue la hipercolesterolemia (65%), seguida de la hiperlipemia mixta (26,4%), cifras bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) (4,9%) e hipertrigliceridemia (3,7%). El 16,2% (intervalo de confianza del 95%, 15,3-17,1) presentó ERC según la fórmula de Cockcroft-Gault, siendo la prevalencia mayor en las mujeres (22,7%) que en los varones (9,8%) (p < 0,0001). En comparación con los pacientes con una TFG normal, los pacientes con ERC tenían más edad, cifras mayores de presión arterial sistólica, glucosa y cHDL (p < 0,001) y valores inferiores de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos (p < 0,01). La probabilidad de presentar ERC se relacionó con el sexo femenino, la edad y un índice de masa corporal inferior.

Conclusiones

Los resultados del estudio LIPICAP indican que casi 2 de cada 10 pacientes diagnosticados de dislipemia y atendidos en AP presentan ERC oculta cuando se estima la TFG con la fórmula de Cockcroft-Gault corregida por superficie corporal.

6.11. Seguridad de las estatinas en el paciente con Insuficiencia renal

A. Martínez Castelao Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge Príncipes de España. IDIBELL. Barcelona. Profesor Asociado de Medicina. Universidad de Barcelona. Barcelona. España Available online 27 December 2008.

La dislipemia es uno de los factores de riesgo vascular más frecuentes en los pacientes con una nefropatía y contribuye a su mayor morbilidad y mortalidad.

Las estatinas son los fármacos de primera elección para tratar la dislipemia en el paciente con enfermedad renal crónica (ERC), a pesar de que su potencia para reducir la hipertrigliceridemia es habitualmente inferior a la de los derivados del ácido fíbrico. Sin embargo, éstos no deben indicarse en presencia de insuficiencia renal y las estatinas más potentes pueden ayudar a controlar la hipertrigliceridemia.

En el paciente con insuficiencia renal progresiva, antes de iniciar diálisis deben controlarse con cuidado los efectos adversos de las estatinas, principalmente la miositis y la rabdomiólisis causadas por el incremento de las dosis. Por este motivo, en estos pacientes las estatinas deben utilizarse en dosis moderadas y siempre vigilando la función renal y la actividad de la creatincinasa. Debe evitarse su uso asociado con otros fármacos hipolipemiantes, muy especialmente con derivados del ácido fíbrico.

En el paciente en diálisis el riesgo es menor, aunque periódicamente debemos controlar las concentraciones de transaminanas y creatincinasa, y vigilar los tratamientos concomitantes, como digoxina, dicumarínicos, antagonistas del calcio etc.

En los pacientes con trasplante renal en tratamiento inmunosupresor con anticalcineurínicos – ciclosporina, tacrolimus– debemos controlar las concentraciones del inmunosupresor y no recurrir a la dosis máxima de la estatina. En caso de que esto sea necesario se realizará una vigilancia continua, ya que dichos tratamientos deben mantenerse a largo plazo.

Conviene no olvidar que alguno de los efectos pleiotrópicos de las estatinas, beneficiosos en la ERC, pueden resultar adversos como, por ejemplo, el exceso de inmunodepresión. Por ello es necesario controlar siempre la función renal y las «dianas» de posibles efectos adversos.

6.12. PAPEL DE LAS ESTATINAS EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

Los inhibidores de la enzima reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A2 (estatinas) han demostrado que reducen la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en la población general. Consideradas en primer lugar como drogas hipocolesterolemiantes, las estatinas, sin embargo, además de su efecto en el colesterol plasmático, tienen otros efectos protectores del sistema cardiovascular que se han observado en los últimos años. Entre estos efectos llamados pleiotrópicos destacan sus propiedades antiinflamatorias, que regulan la expresión de la proteína 1 quimiotáctica de los monocitos (MCP-1) y varias interleucinas, así como también disminuyen la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales. Las estatinas pueden inhibir la adhesión

leucocitaria mediante interacción con el antígeno de función leucocitaria (LFA-1) e inactivan factores de transcripción, como el factor nuclear kappa B (NF-κB).

Por otra parte, las estatinas regulan la síntesis de isoprenoides a través de la vía del mevalonato y reducen la formación de proteínas isopreniladas y geranilgeraniladas. Mediante la prenilación de pequeñas proteínas, estos compuestospromueven interacciones membrana y proteínaproteína e influyen señales de numerosas vías inflamatorias.

Esta inhibición de la isoprenilación previene la translocación de membrana y la activación de Rho afectando a varias funciones celulares y produciendo efectos en la adhesión leucocitaria, la proliferación celular/apoptosis, la actividad fi brinolítica y la producción de la sintasa endotelial del óxido nítrico (eNOS).

6.13. EVIDENCIAS EN EL TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIO 5

Aunque los pacientes en hemodiálisis tienen un excesivo riesgo de mortalidad cardiovascular, las evidencias en el tratamiento con estatinas no son nada claras. Hay estudios observacionales en los que se observa un beneficio en el tratamiento con estatinas. En el estudio US Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality, se siguió a 3.700 individuos durante 2 años. Los pacientes tratados con estatinas tuvieron una reducción relativa de riesgo de mortalidad de un 32% frente al tratamiento con fibratos. En otro estudio observacional, The Dialysis Outcomes Practice Patterns Study (DOPPS), se realizó el seguimiento de 9.800 pacientes durante 5 años. Los pacientes que fueron tratados con estatinas tuvieron una reducción del riesgo relativo de mortalidad de un 31% respecto a los no tratados.

Sin embargo, el único estudio prospectivo y aleatorizado, el estudio 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie), no demostró ningún efecto beneficioso de las estatinas en 1.200 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en hemodiálisis, sobre la mortalidad cardiovascular.

Probablemente, una de las razones a estos hallazgos sea que la enfermedad coronaria (enfermedad cardiovascular que más se benefi cia del tratamiento con estatinas) supuso < 10% de las muertes cardiovasculares en este ensayo.

En la actualidad están en marcha 2 grandes estudios: el estudio AURORA (tratamiento con rosuvastatina en pacientes en diálisis) y el estudio SHARP tanto en pacientes en diálisis, como con ERC aleatorizados a simvastatina o simvastatina más ezetimibe.

6.14. EVIDENCIAS EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA LEVE O MODERADA (ESTADIOS 1-4)

Los datos de que disponemos en pacientes con ERC estadios más iniciales se han extraído de subanálisis de grandes ensayos clínicos de prevención secundaria realizados en población general. The Heart Protection Study incluyó a un subgrupo de 1.329 pacientes con valores de creatinina entre 1,3 y 2,3 mg/dl. Hubo una reducción en el riesgo relativo de un 28% y en el absoluto de un 11% en la tasa de episodios en el grupo tratado con simvastatina (la reducción en el estudio global fue de un 5,4%).

En el ensayo CARE (Cholesterol and Recurrent Events), se analizó a un subgrupo de 1.700 pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 75 ml/min. Estos pacientes presentaron una reducción del riesgo relativo de un 28% y del absoluto de un 4% en el objetivo primario (muerte por enfermedad coronaria o infarto agudo de miocardio [IAM]), cuando fueron tratados con 40 mg de pravastatina. El único estudio prospectivo y aleatorizado publicado del tratamiento con estatinas en pacientes con ERC moderada es el PREVEND IT. En este estudio, se aleatorizó a 864 pacientes con microalbuminuria a recibir fosinopril 20 mg o placebo y pravastatina 40 mg o placebo. Los individuos fueron seguidos durante 4 años. La pravastatina no redujo de forma signifi cativa la morbimortalidad cardiovascular, aunque este estudio tuvo como principal limitación el número pequeño de episodios cardiovasculares que tuvieron los pacientes del estudio.

El estudio ALERT se realizó en 2.102 pacientes trasplantados renales aleatorizados a recibir fluvastatina o placebo. A los 5 años de seguimiento, la fluvastatina redujo de forma no significativa el objetivo primario (muerte cardíaca, IAM o procedimientos coronarios) en un 17%. En un subanálisis, redujo el riesgo de presentar muerte cardíaca o IAM no fatal en un 35% (p = 0,005)70.

De los ensayos clínicos en marcha, el estudio SHARP nos dará información en un subgrupo de 6.000 pacientes con ERC moderada tratados con estatinas. La atorvastatina tiene una eliminación renal mínima (< 2%), por lo que no hay que ajustar dosis en pacientes con insuficiencia renal. Los escasos estudios farmacocinéticos realizados no han indicado que se requiera ajuste de dosis con el resto de estatinas en la ERC, aunque los fabricantes han recomendado dosis más bajas en este grupo poblacional. Estas recomendaciones son prudentes, ya que en la insuficiencia renal crónica hay una desrregulación en el sistema enzimático del citocromo, puede haber una alteración en la unión a las proteínas plasmáticas por las toxinas urémicas y, además, estos pacientes están polimedicados.

6.15 Infarto agudo de miocardio e insuficiencia renal: una combinación de alto riesgo

Los pacientes con insuficiencia renal avanzada que sufren un infarto agudo de miocardio (IAM) presentan una supervivencia muy baja. Sin embargo, no es bien conocido el pronóstico vital de estos pacientes postinfartados en presenciade grados menores de disfunción renal.

El objetivo de este estudio retrospectivo fue comparar la evolución postinfarto de miocardio de pacientes con diversos grados de insuficienciarenal y pacientes con función renal normal.

Se analizaron 3.106 pacientes con diagnóstico de infarto de miocardio (IAM) e insuficiencia renal crónica (IRC) terminal (n = 44), IRC severa (aclaramiento de creatinina < 35 ml/min) (n =391), moderada (aclaramiento de creatinina entre 35-50 ml/min) (n=491), ligera (aclaramiento de creatinina entre 50-75 ml/min) (n = 860) o función renal normal (n = 1.320). Tras clasificar a los pacientes según su función renal se compararon las características clínicas, tratamientos pautados y evolución a corto y largo plazo.

Las tasas de mortalidad intrahospitalaria fueron de 2 % en pacientes con función renal normal, 6 % en aquellos con IRC ligera, 14 % para los que presentaban IRC moderada y 21 % para los pacientes con IRC severa. Los pacientes con IRC terminal presentaban una tasa de mortalidad del 30 % (p < 0,001). En comparación con los pacientes con función renal normal, los riesgos relativos de mortalidad fuera del hospital fueron similares: en pacientes con IRC terminal (hazard ratio, 5,4 [IC 95 %: 3,0- 9 , 7]; p < 0,001), IRC severa (hazard ratio, 1,9 [IC: 1,2- 3,0]; p = 0,006), IRC moderada

(hazard ratio, 2,2 [IC: 1,5-3,3]; p<0,001) e IRC ligera (hazard ratio, 2,4 [IC 1,7-3,3]; p < 0,001). Los pacientes con IRC recibieron terapias de reperfusión u otros tratamientos en una proporción menor que aquellos con función renal normal (p < 0,001). El riesgo relativo de mortalidad fuera del hospital fue menor en pacientes que recibieron terapia de reperfusión (odds ratio, 0,7 [IC: 0,6-0,9]), aspirina (odds ratio, 0,7 [IC: 0,5-0,8]), y betabloqueantes (odds ratio, 0,7 [IC: 0,6-0,9]). En conclusión, los pacientes con IRC presentan un aumento del riesgo de mortalidad tras un IAM, y reciben un tratamiento menos agresivo que los pacientes con función renal normal.

Los resultados de este estudio confirman los hallazgos previos descritos en pacientes con IRC terminal, extendiéndolos a grados menos severos de disfunción renal. De hecho, estos pacientes están más expuestos a complicaciones relacionadas con un IAM, como la fibrilación auricular, la insuficiencia cardíaca congestiva y complicaciones

de tipo mecánico. Asimismo se confirma que en pacientes con disfunción renal la frecuencia de utilización de terapias de reperfusión es menor que en los pacientes con función renal normal, con el consiguiente peor pronóstico en el período postinfarto. Estos datos refuerzan la necesidad de analizar las causas de esta infrautilización de terapias agresivas, así como el desarrollo de estrategias de tratamiento agudo del IAM y de prevención primaria y secundaria en pacientes con disfunción renal de cualquier grado. Al tratarse de un estudio retrospectivo deben tenerse en cuenta varias limitaciones propias de este tipo de ensayos, como el posible sesgo al tratarse de pacientes referidos a un único cenro y la imposibilidad de establecer relaciones entre causas y efectos. En cualquier caso, los pacientes con disfunción renal que presentan un IAM son una población de alto riesgo y no reciben un tratamiento tan agresivo como los pacientes con función renal normal, en parte por la existencia de contraindicaciones formales. No obstante, al introducir dichas terapias, las tasas de supervivencia mejoran, por lo que parece razonable establecer estrategias de prevención primaria más agresivas, o valorar el riesgo-beneficio de las terapias de repercusión.

6.16 Dislipemia y enfermedad cardiovascular en pacientes con tratamiento sustitutivo de la función renal

La presencia de dislipemia en el paciente con TRS es un hecho habitual. Cabe preguntarse si la dislipemia es un contribuyente de ECV en los enfermos renales, es decir si la dislipemia renal es un FRCV independiente. En este sentido no se dispone de estudios de intervención aleatorizados y controlados que demuestren tal asociación, si bien hay evidencias en pacientes con insuficiencia renal que apoyan tal hipótesis729,746-750. Respecto a los pacientes en TRS la situación se caracteriza por las limitaciones en la metodología. En la mayoría de los estudios realizados en pacientes en HD no se demostró una correlación positiva entre dislipemia y ECV, siendo estos estudios retrospectivos y con tiempo de seguimiento corto. En cambio, se ha demostrado significación estadística entre Ip (a) y ECV en pacientes en HD. En un estudio europeo de 607 pacientes en HD resultó que la lp (a) y apolipoproteína B elevadas, así como c-HDL bajo, se asociaron de manera significativa con cardiopatía isquémica8. Otro estudio reciente con 525 pacientes demostró que el c-no-HDL es un predictor de mortalidad cardiovascular significativo e independiente en pacientes sometidos a diálisis854. La hipertrigliceridemia fue identificada como factor de riesgo independientepara ECV, junto a HTA y tabaco, en un estudio de 21 años de seguimiento. En un grupo de 196 diabéticos en HD, el colesterol total y el cociente c-LDL/c-HDL se correlacionaron con la mortalidad cardíaca856. También en pacientes en HD se ha visto recientemente que la utilización de anticuerpos anti-LDL-oxidada mostró correlación significativa con el grosor de la íntima media de la arteria femoral, lo que apoya el potencial aterogénico de estas lipoproteínas y el papel protector del tratamiento inmunológico.

Los pacientes en diálisis son portadores habituales de múltiples subclases de lipoproteínas aterogénicas predictoras de riesgo cardiovascular, que no son bien detectadas por los métodos

analíticos habituales. Por ejemplo, el c-LDL puede no ser un buen indicador del nivel de apolipoproteínas B en los pacientes en Diálisis. Por otro lado, aunque su utilización está vigente, la fórmula de Friedewald para calcular c-LDL en pacientes en HD v DP puede conducir a errores, como sucede en la población general en los casos de pacientes con niveles de c-LDL bajos o TG iguales o superiores a 400 mg/dl. Las guías ATP III recomiendan utilizar el c-no-HDL para determinar las apolipoproteínas B en la población general cuando el c-LDL es normal o bajo y también cuando los triglicéridos son superiores a 200 mg/dl. Incluso en sujeto con triglicéridos inferiores a 200 mg/dl se ha visto que el c-no-HDL es predictor de muerte cardíaca en la población general, en diabéticos tipo 2 y en pacientes en HD. Además se ha demostrado que se correlaciona con arterioesclerosis aórtica y con el grosor de la íntima/media carotídea8. Un reciente trabajo ha demostrado que un nivel de cno- HDL superior a 130 mg/dl v un c-HDL inferior a 40mg/dl, determinados por resonancia nuclear magnética espectroscópica, tienen un gran poder predictivo para determinar subclases de lipoproteínas aterogénicas en pacientes en DP y en HD. Varios estudios han comunicado una relación inversa entre el nivel de colesterol y mortalidad en enfermos sometidos a HD. Esta relación inversa se explica por la inflamación y malnutrición no infrecuentes en estos pacientes y que son factores de mal pronóstico. Cuando los pacientes tienen parámetros de nutrición normales, la relación cambia, es decir las cifras de colesterol elevado en estos enfermos no ofrecen protección vascular y predicen mortalidad, por lo que deben ser tratados. Webb y Brown encontraron en pacientes en DP que el colesterol total y el c-LDL se correlacionan con enfermedad coronaria. En un estudio español, Olivares y cols., no evidenciaron dicha asociación con ninguna partícula lipídica. Uno de los nuevos parámetros para investigar la ECV es la apo A-IV, lipoproteína involucrada en el transporte inverso del colesterol. Niveles bajos de apoA-IV están asociados con ECV en la población general, en pacientes con ERC y en aquéllos sometidos a HD y DP. Varios estudios observacionales han demostrado una significativa asociación entre dislipemia y ECV en pacientes portadores de un TR, aunque la mayoría de ellos tienen importantes limitaciones. Las anomalías lipoproteicas han sido implicadas en el deterioro de la función del injerto y los pacientes con dislipemia previa al TR tienen unos niveles de creatinina sérica más elevada, así como más fibrosis intersticial y mayor afectación vascular en el injerto. También se ha puesto la dislipemia en relación con la nefropatía crónica del injerto aunque no se sabe con certeza si las alteraciones lipídicas son causa o consecuencia. Los niveles de lp (a) descienden después del TR aunque se mantienen en niveles superiores a los normales, siendo más elevados en aquellos receptores que tienen proteinuria.

Un estudio ha demostrado que el riesgo de EC atribuible a la dislipemia en trasplantados renales es similar al de la población general, lo que implica que tratar la dislipemia en estos pacientes puede aportar los mismos beneficios que en aquélla

Recientemente el estudio ALERT ha demostrado que el tratamiento de la dislipemia con fluvastatina en pacientes con TR comparado con placebo, se asocia con una reducción significativa en mortalidad cardíaca e infarto de miocardio no fatal en el grupo de la estatina, aunque respecto al objetivo principal del estudio no se observaron diferencias significativas

Las estatinas no ofrecen protección cardiovascular en los pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis

Autora: Fran Lowry

Los resultados del estudio AURORA (*A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assesment of Survival and Cardiovascular Events*) presentados en las sesiones científicas del *American College of Cardiology* de 2009 y publicados simultáneamente en la edición digital de *New England Journal of Medicine*¹indican que el tratamiento con estatinas no previene los episodios cardiovasculares agudos ni la muerte en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis.

Al iniciar el estudio en 2005 los investigadores del estudio AURORA dirigidos por el Dr. Bengt Fellström del Hospital Universitario de Uppsala (Suecia) tenían la esperanza de que el tratamiento con estatinas, que reduce los episodios cardiovasculares agudos y la mortalidad en pacientes sin nefropatía y en los pacientes con insuficiencia renal moderada, sería igual de útil en los pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis, un grupo excluido por lo general de los estudios sobre los resultados de las estatinas.

AURORA es un estudio realmente internacional en todos los continentes excepto África

Incorporaron 2.776 pacientes en hemodiálisis durante al menos tres meses antes de entrar en el estudio que recibieron 10 mg diarios de rosuvastatina (n: 1.391) o placebo (n: 1.385). El estudio abarcó 25 países y 284 hospitales. La edad de los pacientes estaba entre 50 y 80 años, y tenían que estar sin tratamiento con estatinas los seis meses previos a su inclusión. Excluyeron a los pacientes en los que era previsible un trasplante en el año siguiente y también a los pacientes con una creatincinasa o una alanina aminotransferasa más de tres veces por encima del límite superior normal o con una hormona estimulante del tiroides (TSH) más de 1,5 veces por encima del límite superior normal.

El criterio de valoración principal del estudio era una combinación de muerte cardiovascular, infarto no mortal o ictus no mortal. Los criterios de valoración secundarios eran la mortalidad global, supervivencia sin episodios cardiovasculares agudos, muerte cardiovascular y no cardiovascular, intervenciones por estenosis o trombosis del acceso vascular para hemodiálisis, revascularización coronaria o periférica y efectos adversos. El estudio analizó también los cambios en el lipidograma y la proteína C reactiva.

Ausencia de efecto terapéutico en ninguno de los criterios de valoración

La tolerabilidad de la rosuvastatina fue satisfactoria y no hubo diferencia en los efectos adversos entre los pacientes con rosuvastatina y con placebo. No obstante, a pesar de una reducción del 43% del colesterol LDL y del 11% de la proteína C reactiva en los pacientes del grupo de rosuvastatina no hubo efecto terapéutico favorable en el criterio de valoración cardiovascular compuesto ni en ninguno de los criterios de valoración secundarios.

En una entrevista con heartwire el Dr. Fellström plantea que la vascuolpatía en los pacientes en diálisis probablemente es muy distinta de la vasculopatía en pacientes sin nefropatía o incluso que en los pacientes con nefropatía leve. Además, el tiempo en hemodiálisis (los pacientes habían recibido diálisis hasta durante cuatro años) podría haber provocado una calcificación más extensa de las arterias coronarias, un efecto secundario conocido de la hemodiálisis.

Añadió que "un estudio con un resultado negativo puede ser tan útil como un estudio con resultado positivo". "Excluimos a los menores de 50 años aunque ahora nos gustaría evaluar a los pacientes por debajo de esa edad que finalmente recibirán un trasplante renal. Estos pacientes forman probablemente un grupo que debería recibir tratamiento con estatinas porque se ha comprobado que el tratamiento con estatinas es muy beneficioso en los pacientes trasplantados".

A pesar del resultado negativo las estatinas pueden ser útiles

El Dr. Hani Sabbah declara a heartwire que incluso a pesar de que los resultados del estudio AURORA fueron negativos, los pacientes en diálisis deben recibir una estatina si tienen otros factores de riesgo asociados a las arterias coronarias o a otras regiones de su árbol vascular.

CONCLUSIONES DE LOS ACIDOS OMEGA 3 NEFROLOGÍA. Volumen 25. Número 3. 2010.

Los AG t-3 tienen un potencial efecto terapéutico en la patología renal por sus propiedades antiinflamatorias y anti ateroscleróticas. El hecho de que estas sustancias sean eficaces para la reducción de la hipertrigliceridemia y la prevención secundaria de la enfermedad arterial coronaria, presagia que también pudieran ser útiles para minimizar la enfermedad cardiovascular asociada al estado urémico. Al mismo tiempo, pueden disminuir la tasa de trombosis de los accesos vasculares en estos enfermos. Por último, estas sustancias pudieran enlentecer la progresión de la nefropatía IgA y reducir la nefrotoxicidad inducida por CsA. Con todo, son necesarios nuevos ensayos que confirmen su eficacia y amplíen el espectro de aplicabilidad clínica en las enfermedades renales.