

# La enfermedad renal crónica y su progresión

## *Progression of chronic kidney disease*

**Vilches, Antonio R**

*Jefe de la Sección Nefrología del CEMIC. Profesor Titular de Medicina del Instituto Universitario CEMIC.*

---

El concepto de enfermedad renal crónica no está limitado a la Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) del paciente que se halla bajo alguna forma del tratamiento sustitutivo dialítico o muy próximo a serlo. El concepto actual de enfermedad renal crónica comprende un amplio espectro funcional y si uno sólo considerara al paciente en IRCT estaría observando apenas “la punta del iceberg”. En realidad una muy pequeña proporción de los pacientes con enfermedad renal crónica se dializa; el grueso de ellos están fuera de diálisis y muy probablemente nunca necesiten comenzar un programa de tratamiento sustitutivo. Sin embargo, una insuficiencia renal, aún de grado modesto, impone un aumento notable del riesgo cardiovascular y sobre este aspecto me explayaré más adelante.

La enfermedad renal crónica se define por la presencia de una alteración funcional y/o estructural presente durante tres meses o más manifestada por daño renal con o sin disminución de la tasa de filtración glomerular. El **daño renal** está definido por anomalías *histopatológicas* en el caso de que el paciente haya sido biopsiado, o por la presencia de marcadores de daño en los *exámenes de laboratorio*, o estudios por *imágenes*.

Los exámenes de laboratorio alterados pueden involucrar a cualquiera de las funciones del riñón, no sólo a la de eliminar los productos de desecho por medio de la filtración glomerular. Así, micro o macrohematuria de origen renal, cilindruria, cristaluria, una alteración en la regulación del estado ácido-base (acidosis renal tubular), o en la capacidad de concentración urinaria (diabetes insípida renal) o en la reabsorción tubular de calcio (hipercalciuria), y muy especialmente proteinuria anormal de grado variable son también todos ellos *marcadores de daño renal*.

Por otro lado, haya o no daño renal estructural evidenciado por los marcadores recién señalados, todo individuo que tiene una tasa de filtración glomerular estimada (TFGE) inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tiene, por definición, enfermedad renal crónica. Desde un punto de vista operativo, la enfermedad renal crónica puede dividirse en estadios que van de 1 a 5. En el estadio 1, la tasa de filtración glomerular es normal. Es decir, que es igual o superior a 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> pero hay alguna evidencia de daño renal que permite definir enfermedad renal crónica. En el estadio 2, la TFG estimada (ya explicaremos lo que quiere decir estimada en oposición a medida), es de 60 a 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. El estadio 3 es el que comprende el mayor número de

---

Correspondencia  
Email: arvilches@gmail.com

pacientes que se ven en la clínica y se caracteriza por presentar una TFG entre 30 y 59 ml/min. En el estadio 4, que ya implica una insuficiencia renal avanzada, la TFG estimada es de 15 a 29 ml/min y, finalmente, en el estadio 5 la TFG es inferior a 15 ml/min. En este último estadio, algunos pacientes ya requieren, por indicaciones de orden clínico, comenzar un tratamiento sustitutivo pero debe destacarse que la indicación dialítica no depende tan solo de datos de laboratorio sino también de la clínica. De hecho, un comienzo precoz de la diálisis en pacientes sin síntomas no ofrece ventajas respecto de un comienzo más tardío. En general, los pacientes no comienzan a dializarse hasta tener una TFG cercana a 10 ml/min.

La prevalencia relativa de cada uno de los estadios en los países donde existen estadísticas fidedignas es aproximadamente la siguiente: los pacientes en **estadio 1** representan 1,8% de la población general, los pacientes en **estadio 2** representan 3,2% de la población general, los pacientes con **estadio 3** casi el 8% de la población general, los pacientes en **estadio 4** representan 0,35% de la población general y pacientes en **estadio 5** representan 0,25% de la población general. Dentro del estadio 5 no todos los pacientes están en diálisis. En la Argentina, alrededor de 20.000 pacientes se dializan crónicamente.

La enfermedad renal crónica está aumentando en su prevalencia y esto se debe, por un lado, a una mejor detección, ya que la mayoría de los individuos asintomáticos son estudiados con un detalle que no caracterizaba a épocas anteriores de la Medicina; sin embargo, este aumento también está vinculado con tres problemas de las sociedades industrializadas contemporáneas: el problema del envejecimiento, la frecuencia de obesidad y el marcado aumento de la diabetes. La población añosa es el subgrupo de pacientes en diálisis cuya pendiente de crecimiento es más marcado. Por supuesto, no representan la mayor parte de crecimiento en términos absolutos pero sí en cuanto a la tasa por millón de habitantes y, de hecho, en Argentina la proporción de pacientes que ingresan por insuficiencia renal crónica para ser dializados que tiene más de 65 años es creciente. La obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico son males de nuestro tiempo que están adquiriendo dimensiones epidémicas.

Al principio, mencioné que una consecuencia importante de detectar la enfermedad renal crónica en estadios anteriores a la IRC terminal es que la mortalidad global, la incidencia de eventos cardiovasculares y la tasa de hospitalizaciones son marcadamente más elevadas a medida que la función renal decrece.

Por ejemplo, la mortalidad cardiovascular de pacientes que tienen una TFG de menos de 15 ml/m por 1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal es de aproximadamente 20 veces mayor que la de la población general para la misma edad, y la tasa de hospitalizaciones también es sustancialmente superior y la tasa de eventos cardiovasculares también es alrededor de 20 veces mayor. En otros términos, si bien la enfermedad cardiovascular con frecuencia es explicable mediante los factores de riesgo clásicos y conocidos como la herencia, el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión y la dislipidemia, la enfermedad renal crónica avanzada es un factor de riesgo mucho más poderoso que todos los anteriores. Esto no era conocido con tanta claridad hasta hace alrededor de 10 años. Otra manera de exponer el problema es destacar que si alguien tiene una creatinina de 2,5 mg/dl, su mayor temor no debiera ser entrar a un programa de diálisis sino padecer un evento cardiovascular importante. *¡Ese es su mayor riesgo!!*

La prevalencia de la enfermedad renal crónica no es uniforme en toda la población y varía según el ámbito donde se la evalúe. Si en la población en general la prevalencia es de alrededor del 10%, en la medicina general ambulatoria sólo el 2,5% tiene enfermedad renal crónica, pero si uno analiza a los familiares de pacientes con IRC terminal representa casi el 15%. Es decir, que tener un familiar en diálisis es un poderoso factor de riesgo y debe estudiarse a los familiares cercanos. Si esto obedece a factores genéticos o ambientales no siempre es fácil de establecer, pero probablemente surja de la interacción entre ambos. Paralelamente, cuando uno analiza los pacientes hospitalizados, la prevalencia de la ERC es mucho mayor. Por ejemplo, 11% de los diabéticos internados tienen ERC, 15% de los pacientes hipertensos internados tienen ERC y casi el 40% de los pacientes con insuficiencia cardíaca internados tienen ERC.

¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar ERC? Se puede contemplar a los factores entre 3 categorías: factores **predisponentes**, factores **iniciadores** y factores de **perpetuación** o **progresión**. Entre los factores **predisponentes** se destacan aquellos que no son modificables y, por otro lado, otros que sí lo son. Así, entre los factores de riesgo **no modificables** que un urólogo debe conocer y que predisponen a la enfermedad renal crónica están la edad, la diabetes, una albuminuria alta aun cuando esté en el rango normal, enfermedad cardiovascular, litiasis renal previa, obstrucción urinaria no tratable, neoplasia, menor masa nefronal y estado de hiperfiltración que la acompaña y, en varones, un peso al nacer inferior a los 2,5 kg. En

efecto, el riesgo relativo de padecer ERC en la adultez es más de una vez y media mayor cuando el peso al nacer es inferior a 2,500 kg. El riesgo estándar es aquél que se da en las personas cuyo peso al nacer fue entre 3 y 4 kg, ya que un peso mayor de 4 kg impone un riesgo ligeramente superior; pero aún la macrosomía fetal -con pesos superiores a 4,500 kg- no impone en la vida adulta un riesgo comparable al haber nacido con bajo peso. La explicación de este fenómeno seguramente tiene que ver con la baja dotación nefronal. Es la misma razón por la cual los urólogos hacen hoy en día resecciones segmentarias en el caso de pacientes con lesiones sólidas inferiores a 4 cm y sin evidencias de extensión fuera del riñón. Una resección segmentaria no compromete el futuro oncológico y sin embargo mejora el pronóstico funcional a largo plazo. Es interesante que en total consonancia con los modelos experimentales de nefrectomía 5/6 en los que sólo dejamos 1/6 de parénquima original y que se asocian a progresiva pérdida de función, los seres humanos toleramos perder hasta 4/6 de la masa renal sin daño progresivo por hiperfiltración, pero no 5/6. No obstante, como no se puede estar seguro de pérdidas futuras de masa renal, siempre que se pueda se debe ser tan conservador como sea posible en las resecciones.

Entre los factores *modificables* o por lo menos parcialmente tratables, se encuentran la hipertensión, la dieta especialmente rica en proteínas, la obesidad, la hiperlipidemia, el consumo de tabaco y el abuso de analgésicos. Cuando estos factores estén presentes, el urólogo debe ser enfático: deje de fumar, baje de peso y tenga seguimiento clínico estrecho de sus lípidos sanguíneos y de la tensión arterial. Un paciente que tiene una tensión arterial mayor de 140 de sistólica o 90 de diastólica en dos oportunidades **DEBE** ser derivado para un mejor control tensional.

Habiendo mencionado los factores predisponentes, los **factores iniciadores** son los siguientes: enfermedad renal primaria, enfermedades urológicas como obstrucción, infección, nefrotoxinas como analgésicos y drogas antiinflamatorias no esteroides, antibióticos en general y antivirales en particular, medios de contraste yodado y aún no yodado como el gadolínico, drogas antitumorales, cadenas livianas que caracterizan a las gammapatías monoclonales como el mieloma y tóxicos como el plomo. No debe usarse gadolínico en pacientes con insuficiencia renal avanzada. El gadolínico produce una nueva enfermedad: **la fibrosis sistémica nefrogénica**.

Habiendo reconocido que hay factores que exponen al desarrollo de la enfermedad renal y cuya pre-

sencia debemos buscar activamente, y además factores que conducen a la iniciación de la enfermedad renal como recién mencionamos, también hay factores que contribuyen a la **progresión**. Usamos "progresión" en el sentido de empeoramiento progresivo, y de los factores de progresión los dos más importantes son la **proteinuria** y la **presión arterial sistólica superior** a 130 mm de mercurio. En un paciente proteinúrico, especialmente si la proteinuria supera el gramo en 24 horas (o, lo que es más fácil de determinar, una relación proteína: creatinina en la primera orina matinal > a 1), las condiciones están presentes para que la enfermedad avance más velozmente de lo que lo haría si la proteinuria no tuviera ese grado o si estuviera virtualmente ausente. Y lo mismo puede decirse de la tensión sistólica. En mi opinión, todo paciente urológico o que está siendo seguido por un urólogo y tiene proteinuria detectable en la orina por "tiritita reactiva" y/o tiene una presión arterial sistólica en el consultorio superior a 130 mm de mercurio necesita, más allá de la evaluación urológica, una evaluación clínica más detallada. De la misma manera, si se identifica una anemia en el contexto de la enfermedad renal y/o proteinuria o hiperuricemia marcada, el paciente debe ser referido a un clínico o un nefrólogo para que complete su evaluación.

Durante mucho tiempo nos preguntamos por qué una vez iniciado el daño renal tiende a haber progresión o avance en la enfermedad renal aun cuando el "insulto" inicial ya no esté actuando. Esto responde a complejos mecanismos *profibrogénicos*, entre los que se destacan la participación de citoquinas y factores de crecimiento así como de stress oxidativo. La hipertensión sistémica, la hiperlipidemia, la hipertensión e hiperfiltración glomerular ponen en marcha mecanismos que producen glomerulosclerosis y fibrosis intersticial. Tal vez el más conocido de estos factores es una proteína de señalización intracelular que controla la proliferación celular, la diferenciación celular y la cicatrización. Me refiero al factor de transformación beta o TGF  $\beta$ . Si bien no hay aún recursos clínicos disponibles que interfieran con la fibrogénesis, existen varios caminos de investigación que podrían conducir a la disponibilidad de drogas con esas características en no muchos años. No obstante, sí están disponibles los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, más conocidos como "priles", o los que bloquean a los receptores AT 1 de la angiotensina, es decir los "sartanos" y finalmente el recién llegado inhibidor directo de la renina, el aliskiren. Todos estos agentes no sólo reducen la hipertensión. También reducen la hiperfiltración glomerular y la proteinuria. **Son entonces nefroprotectores**.

Mencionamos a los factores de progresión y es inequívoco el papel que tienen la hipertensión y la proteinuria en este sentido: la reducción de la hipertensión arterial a cifras normales y la reducción o corrección de la proteinuria mediante modificadores de la hipertensión intraglomerular se asocia a un menor grado de deterioro de la función renal. Es de destacar que la mayor parte de los pacientes hipertensos con algún grado de enfermedad renal necesitan entre 3 y 4 fármacos para controlar su presión. Es decir, que la monoterapia rara vez es suficiente.

¿Cómo evaluar la TFG para poder clasificar al paciente en el estadio correcto? La TFG puede ser **medida** o **estimada**. Medirla implica usar el clearance de inulina, método laborioso que implica inyectar inulina y que sólo se hace en un contexto experimental, o utilizar alguno de los métodos isotópicos como, por ejemplo, tecnecio DTPA que es laborioso y caro. En cambio, se la puede **“estimar”** de varias maneras: la creatinina sérica se correlaciona bien con dicha tasa pero la *subestima* en los varones corpulentos y musculosos aún con un cierto grado de daño renal y la *sobreestima* en las mujeres ancianas, aún sin que exista daño. Dicho de un modo más práctico, una creatinina plasmática de 1,6 mg/dl en un físico-culturista de 120 kg de peso puede corresponder a una TFG normal y, por el contrario, una creatinina de 1,0 mg/dl en una anciana de 50 kg, aun cuando aparentemente se encuentre en el rango normal para la población general, seguramente indica una caída sustancial de la TFG.

Un método mejor es usar la fórmula de Cockcroft-Gault que, a partir de la Creatinina plasmática y sin requerir orina del paciente, “estima” el Clearance de Creatinina, que a su vez estima la tasa de filtrado glomerular. Finalmente, el mejor de los métodos dis-

ponibles y fácilmente aplicables es usar la fórmula de MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study*). Como toda fórmula derivada de la creatinina tiene las limitaciones ya señaladas: no es aplicable a sujetos muy musculosos y de alto peso (Shaquille O’Neal o físico-culturistas!!!) y en los ancianos, especialmente las mujeres, al punto que muchas parecen tener una insuficiencia que puede no corresponder a la realidad si uno, en lugar de estimar la TFG, la mide. La urea no tiene hoy papel alguno en valorar la función renal: depende de la ingesta proteica, del flujo urinario, del estado de hidratación o de la hemodinamia glomerular alterada por ejemplo por fármacos antiinflamatorios. Es importante destacar que usando la fórmula de MDRD, el resultado no debe expresarse como un número preciso si el resultado supera los 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (nótese que la fórmula ya expresa el resultado en función de la superficie corporal). En cambio debe expresarse como >60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

En resumen, a mi juicio, el urólogo -que por definición trata a pacientes con factores predisponentes e iniciadores de ERC- además de resolver los temas específicos del motivo de consulta debe estimar la función renal, controlar la tensión arterial, detectar la presencia de proteinuria y si el paciente está en estadio 3, su tensión no es perfecta y/o tiene proteinuria debe derivarlo a un clínico entrenado para compartir su manejo o, por lo menos, señalar al clínico derivante que estos factores están presentes y que requieren especial atención.

Buenos Aires, 10 de Noviembre de 2010

*Agradezco la colaboración de la Sra. Mónica Sacierain en la preparación de este manuscrito.*