

# En busca de un tratamiento oportuno y adecuado para la Insuficiencia Renal Crónica

Juan José Di Bernardo\*

La Insuficiencia Renal Crónica (I.R.C.) mas allá de un disturbio bioquímico sistémico y un Síndrome Clínico con repercusión multiorgánica, es para el paciente una condición de vida, que marca su existencia en todas las fases de la enfermedad.

La historia natural, caracterizada por progresión ineluctable, a la luz de los conocimientos actuales puede ser modificada, moderando su evolución, y devolviendo en parte la calidad y expectativa de vida que otrora estaba signada por el sufrimiento y la muerte. Desde el insulto patogénico inicial el médico clínico debe estar preparado para **prevenir** la aparición de lesiones potencialmente progresivas, **reducir la velocidad de progresión**, **controlar las manifestaciones urémicas**, decidir el momento para iniciar una **terapia de sustitución** con algún procedimiento dialítico y definir a quién, cuándo y con qué injerto se realizará un **trasplante**.

## Prevención

Sea cual fuere el mecanismo de la enfermedad renal, existen cambios estructurales que son de mal pronóstico

pues nos indican una inevitable progresión a la I.R.C. (1)

**Glomerulosclerosis focal:** vinculada a mecanismos de hiperfiltración, factores hemodinámicos, proteinuria hipertrofia glomerular, dislipidemias reflujo etc.

**Daño tubulointersticial crónico:** relacionado con hipermetabolismo celular, isquemia, disturbios del calcio y fósforo y daño tóxico.

Sabemos que la Glomerulosclerosis (G-scl) es el resultado final común de varios mecanismos y es sobre estos que debemos actuar para impedirla:

**Mecanismo hemodinámico (2):**

Cuando la enfermedad daña la arquitectura del glomérulo y/o altera el tono contráctil de las células mesangiales (componentes que se oponen a la deformación), un aumento de la presión capilar glomerular (PCG) puede distenderlo, estirar las células mesangiales y por liberación de factores de crecimiento aumentar la matriz extracelular (ECM) lo que conduce a G-scl, cambios similares se observan en hiperglucemias prolongadas,

**Mecanismo Inmunológico (3)**

El depósito de Inmunocomplejos a través de la activación de células glomerulares y reclutamiento de células inflamatorias produce liberación de citoquinas que alteran la transcripción genética de las células

glomerulares que incrementan la producción de ECM y expresión en sus membranas de b1 integrinas determinando una acumulación de ECM y G-scl.

**Mecanismo mixto:**

Se ha propuesto recientemente (4) para la patogenia de la I.R.C. mecanismos comunes para las Glomerulopatías, las Vasculopatías y las Nefritis Intersticiales donde la reacción desencadenada por la reabsorción y presentación como autoantígenos por las células epiteliales tubulares de material proteico de la Membrana Basal Glomerular y/o proteinuria no selectiva, así como el edema intersticial cortical cuando aparece Insuficiencia Renal Aguda llevan a fibrosis intersticial cortical, obliteración de capilares postglomerulares e I.R.C.

Sea cual fuere el mecanismo que opera, además del **oportuno y efectivo** tratamiento de la enfermedad de base, la prevención de la G-scl pasa por dos aspectos fundamentales: Disminuir la PCG y prevenir la Fibrosis.

Como disminuir la PCG?

Existen tres recursos efectivos:

La restricción proteica en la dieta aumenta la resistencia arterial aferente y disminuye la síntesis de PGE2 con lo que cae la precarga glomerular.

Una terapia antihipertensiva con I.E.C.A: normaliza la Hipertensión

\*Jefe del Servicio de Nefrología - Hospital Escuela.  
Profesor Adjunto de la IV Cátedra de Medicina.

Arterial y suprime los efectos de Angiotensina II

El uso de D.A.I.N.E. disminuyen la síntesis de PGE2 y aumentan el tono arterial aferente.

Como prevenir la fibrosis ?

Se han probado experimentalmente (6) los siguientes recursos:

Inhibir la activación de fibroblastos con Antagonistas de sus receptores y Mitomicina C

Inhibir la elaboración de Colágeno bloqueando la prolil 4-hidroxilasa y la lisis oxidasa

Inhibir la síntesis de ECM con Dexametasona, Interferon, Colchicina Mitramicina, etc.

Estimular la degradación de ECM con bajas proteínas, lecitina poliinsaturada, relaxin, etc

En Diabetes Mellitus las estrategias mencionadas son válidas, pero por su frecuencia debo hacer algunas consideraciones más.

El curso de la Nefropatía Diabética se puede dividir en dos etapas (7)

ETAPA 1: Desarrollo de injuria glomerular específica caracterizada por proteinuria.

ETAPA 2: Pérdida progresiva del filtrado por glomerulosclerosis.

Se ha insistido mucho para el manejo de estos paciente en el control de la glucemia, la dieta hipoproteica y el tratamiento de la H.T.A. que con frecuencia presentan.

EL control de la glucemia, según Viberti (8) es muy importante para la prevención de la nefropatía, en la fase de microalbuminuria y antes, pues no modifica la velocidad de progresión cuando el filtrado glomerular ha disminuido y puede causar caída del mismo pues la hiperglucemia en esta etapa mantiene la tasa de filtración.

Zeller (9) demostró lo importante de la restricción proteica en la evolución de la Nefropatía diabética, "con dieta normoproteica observó una caída del Filtrado Glomerular: 1,1 ml/min/mes. y con dieta hipoproteica de 0,26 ml/min/mes".

Krolewski (10) observó con el seguimiento por cuatro años de 414 pacientes diabéticos con proteinuria intermitente y fija que los factores de riesgo más significativos para la rápida progresión de la nefropatía fueron la elevación de las presiones diastólica y sistólica y la hipercolesterolemia.

## Retardar la progresión

La progresión de las nefropatías a la I.R.C. terminal más allá del desorden primario depende de factores secundarios potencialmente tratables como la H.T.A., la ingesta de proteínas, la hiperglucemia, la hiperlipidemia, la retención de fosfato y la acidosis metabólica (6) los que sumados al trabajo excesivo de las nefronas residuales determinan un mecanismo multifactorial, secuencial y acumulativo común a glomerulopatías, enf. vasculares y tubulointersticiales. (1)

### Tratamiento de la H.T.A.:

Los agente antihipertensivos que han mostrado mayor acción protectora sobre el riñón son los inhibidores de la convertasa (IECA) y los bloqueantes de los canales cálcicos (BloqCa) que además de normalizar la presión arterial sistémica, mejoran el flujo plasmático renal efectivo, disminuyen la resistencia vascular renal, no alteran significativamente el filtrado glomerular y reducen la proteinuria. (11) El efecto protector de los IECA esta determinado por la reducción de la PCG vía dilatación de la arteriola eferente y la inhibición de la proliferación mesangial al suprimir la producción de angiotensina II. (12) Hay que tener presente para su utilización en pacientes con Insuficiencia renal (11) que las dosis deben reducirse a un 50% cuando el clearance de creatinina (Cl Cr) es entre 50 y 10 ml/min. y a un 25% cuando el Cl Cr <10 ml/min. Los pacientes en Hemodiálisis requieren un suplemento del 50% de la dosis elegida, postdiálisis.

El mecanismo protector de los BloqCa es menos conocido pero opera principalmente sobre la precarga glomerular y modulando el tráfico mesangial de macromoléculas; con manidipina y efonidipina se ha visto también una disminución de la vasoconstricción eferente mediada por AGII (13). Para su utilización en la Insuficiencia Renal no es necesario modificar las dosis elegidas. (11)

### Uso de Diuréticos

Los diuréticos, medicamentos muy frecuentemente utilizados en la I.R.C. sólo tienen dos indicaciones justificadas: H.T.A. y edemas (14)

La elección está limitada a diuréticos de asa pues las tiazidas son inefectivas con Cl Cr <25 (salvo bumetizida), los ahorradores de potasio por riesgo de hiperkalemia, los inhibidores de la anhidrasa carbónica por causar acidosis metabólica y los osmóticos por riesgo de hipervolemia.

Hay que tener presente que el clearance de furosemida (la más utilizada) disminuye en paralelo con el Cl Cr. por lo que la dosis debe ajustarse al mismo: Dosis: 20 - 40 mg.  $\times 1/\text{Cl Cr} \times 100$

### Restricción de proteínas:

Con este propósito existen varias técnicas de dietoterapia: (15)

Aporte de 0,5 a 0,6 g/K/D de proteínas de alto valor biológico con restricción del fósforo a <750 mg./D es la más utilizada.

La administración de aminoácidos esenciales por vía Oral o EV y el uso de análogos de aminoácidos esenciales - alfa-cetoácidos - (que permiten un ahorro del nitrógeno endógeno pues por transaminación se convierten en aminoácidos), están limitadas por su alto costo para la utilización clínica.

El aporte de calorías debe mantenerse entre 35 y 45 Kcal/K/D a fin de mantener el equilibrio de nitrógeno.

### Control de la Hiperlipidemia:

Las hiper y dislipoproteinemias reconocidos factores de riesgo vascular,

han mostrado en los últimos años un importante rol en la génesis y progresión de la G-scl. (Modulando la proliferación celular, aumentando la ECM, estimulando monocitos) y en la fibrosis intersticial (infiltración de monocitos y estimulación de citoquinas fibrogénicas) (16)

La hiperlipidemia, común en los nefróticos y trasplantados, debe ser siempre tratada con cambios en la dieta y eventualmente fármacos, entre estos el uso de inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa (HMG-CoA) como el lovastatin, ha mostrado que además de reducir los niveles de lípidos, tiene un efecto protector directo sobre el glomérulo pues bloquea la síntesis de isoprenoides, necesarios para la proliferación mesangial y liberación de citoquinas y factores de crecimiento.(17)

## Reducir las manifestaciones urémicas

Con los recursos que he mencionado muchos de los síntomas y signos que conforman el Síndrome Urémico hacen su aparición con filtrado glomerular muy bajo, sin embargo existen dos complicaciones que comprometen significativamente la calidad de vida y requieren una especial atención, la anemia y el hiperparatiroidismo (HPTH).

## Anemia asociada a I.R.C.

La anemia, característica constante de la IRC ha sido explicada por las siguientes causas: (18)

- Vida media acortada de los Glóbulos Rojos.
- Inhibición (por toxinas) de la eritropoyesis
- Deficit relativo de eritropoyetina (niveles relativamente bajos de EPO para el grado de anemia)
- Otras como: pérdida sanguínea, déficit de hierro, intox. aluminica hiperparatiroidismo, déficit de folatos, hemólisis aguda, etc.

Tratándose de un mecanismo multifactorial, es de buena práctica a un paciente con I.R.C y anemia, estudiarlo como un anémico a fin de identificar y tratar causas potencialmente reversibles antes de asumirlo como una anemia renal.

Antes del uso clínico de la eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) el tratamiento de la anemia renal se basaba en:

- Aporte de suplementos de hierro
- Andrógenos (nandrolona)
- Transfusiones a repetición.

La corrección del déficit de hierro es uno de los aspectos mas importantes - aún en el presente- muchos pacientes con anemia sintomática han logrado muy buenas cifras de hemoglobina sólo con ferroterapia oral (19). Actualmente disponemos de Hierro de uso I.V. cuyas indicaciones son:

1. Mala tolerancia oral
2. Con Fe oral:
  - Hipocromía >10%
  - Saturación transferrina <20%
3. Ferritina < 100mg/l
4. Luego de rHuEPO
  - Hipocromía >10%
  - Saturación transferrina <20%
  - Ferritina < 100mg/l

La administración de andrógenos -en el presente menos utilizada por los efectos indeseables - estimula producción de EPO renal y extrarenal y potencia la respuesta medular a la EPO ha mostrado actualmente potenciar la acción de la rHuEPO (20) lo que reduce costos en el tratamiento especialmente de pacientes prediálisis.

Las transfusiones se han usado (y se usan) indiscriminadamente para mejorar los síntomas, conformar a la familia y despreocupar al médico, esta lamentable conducta causó graves problemas a la población de renales crónicos, pues las mismas disminuyen los niveles de EPO circulante, son de alto riesgo para transmitir infecciones, sensibilizar para un trasplante y pueden causar sobrecarga de hierro.(18) Hoy solo se justifican en presencia de las siguientes indicaciones:

- Hipovolemia debida a sangrado
- Cardiopatía isquémica

**Uso de r-HuEPO en la I.R.C. (18)**

**Indicaciones:**(excluidas otras causas)

- Hemoglobina: <8g/dl.  
(isquemia cardíaca <10g/dl)
- Ferritina: >100mg/l
- Necesidad de transfusiones

Dosis:

Pacientes No dializados

75 U/Kg/semana SC

Pacientes Dializados

50 U/Kg/dosis IV 3 /semana

25 U/Kg/dosis SC 3 /semana

La administración S.C. por la mejor biodisponibilidad ha disminuido los requerimientos, la frecuencia de las dosis y los efectos colaterales, hechos que la han convertido en la vía de administración preferencial.

Problemas con la r-HuEPO

A-No respondedores: El 3 a 5% de los pacientes que reciben r-HuEPO no mejoran su anemia, y en ellos hay que investigar:

- Deficiencia de Fe o de Folato/B12.
- Diálisis inadecuada o hemólisis.
- Hiperparatiroidismo o Aluminio.
- Infección - Cáncer -Hemorragia.

B-Complicaciones:

Aproximadamente el 30% de los que reciben r-HuEPO presentan alguna de las siguientes manifestaciones:

- HTA (más en hipertensos previos)
- Dolores óseos y Síndrome Influenza-like.
- Convulsiones (más frecuente con episodios convulsivos previos)
- Trombosis de los accesos vasculares
- Deficiencia de Fe (por consumo)
- Menor efectividad de la Diálisis

## Hiperparatiroidismo secundario

Con la caída del filtrado glomerular por debajo de 50 ml/min. y en forma progresiva se desarrollan los cambios bioquímicos y clínicos del HPTH debido a las siguientes causas: (21)

- Hipocalcemia /retención de Fósforo
- Metabolismo alterado de la Vit. D

- Resistencia a la 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>
- Resistencia esquelética a la PTH
- Proliferación autónoma de células paratiroides que incrementan la secreción basal de PTH (no sujeta a mecanismos de retroalimentación)
- Regulación anormal de Ca<sup>++</sup>/ liberación de PTH, traducida por la necesidad de un mayor calcio intracelular para inhibir la PTH

El incremento de la PTH además de las lesiones esqueléticas es causa entre otras de las siguientes manifestaciones: (21)

Periartritis y pseudogota  
 Miopatía y ruptura de tendones  
 Calcificaciones ectópicas y prurito  
 Anemia-pancitopenia-disfunción plaquetaria.  
 Alteración SNC-neuropatía periférica  
 Miocardiopatía - H.T.A.  
 Insulinorresistencia - hiperlipidemia  
 Anormalidades inmunológicas  
 Calcifilaxis  
 Deformaciones esqueléticas  
 Retardo en el crecimiento  
 Por lo que la PTH es considerada como una verdadera "toxina urémica"

## Osteodistrofia Renal

Las lesiones óseas observadas en la I.R.C. son englobadas por el término Osteodistrofia Renal, pero la mayor sobrevida de los pacientes, los procedimientos dialíticos empleados y los esquemas farmacológicos utilizados han permitido separar tres grandes grupos de lesiones anatómicas patológicas, cuya distribución ha sido presentada entre otros por Malluche y col (22) que sobre 1803 biopsias óseas encontraron:

1. Osteodistrofia de alto recambio (25%) caracterizada por una gran actividad osteolítica/osteoblástica como es típico en el HPTH.
2. Osteodistrofia de bajo recambio (20%) sin actividad en la mineralización
  - Osteopatía Aluminica (5%)
  - Enf. Ósea Adinámica (15%)
3. Formas mixtas (55%)

## Tratamiento del HPTH

Consiste en una serie de medidas que se van implementando gradualmente desde los estadios tempranos de la enfermedad, guiados por la clínica determinaciones de calcio, fósforo y PTHi y algunas imágenes. (21)

1. Control del fósforo sérico (4 a 5,5 mg/dl)  
 Restricción en la dieta  
 Uso de Quelantes:  
 (Hidróxido de Aluminio)  
 Carbonato de Calcio  
 Acetato de Calcio  
 Carb. de Ca + Carb. de Mg
2. Suplemento de calcio en la dieta (solo si el fósforo es controlado)
3. Calcio en el dializado 2,5 meq/l.
4. Calcitriol (previo control de P)  
 Hipocalcemia  
 ↑PTH 2-3 veces con Ca <11mg/dl.  
 I.R.C. en niños  
 Osteomalacia y/o Miopatía
5. Paratiroidectomía

El Calcitriol (1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>) poderoso inhibidor de la producción de PTH y principal estímulo para la reabsorción de Ca en el Tubo Digestivo, ha permitido cambiar la historia natural del HPTH asociado a I.R.C. a tal punto que se puede hablar de una "paratiroidectomía médica", pero su uso (a veces excesivo) ha dado origen a entidades como la enfermedad ósea adinámica, durante muchos años lo hemos utilizado por vía oral con buenos resultados, aun en HPTH severos hemos comprobado remisión con pulsos de 1 a 2 mg por vía oral trisemanal. (23) La llegada al mercado de la forma inyectable IV mejoró los resultados pues tiene mayor efecto sobre los receptores, no sufre degradación intestinal y produce menos hiperfosfatemia.

Uso de Calcitriol (24)  
 Dosis Fisiológica: 0,5 a 1,5 mg por semana en estadios tempranos para evitar el desarrollo del HPTH.  
 Dosis Farmacológica: 1 a 5 mg trisemanal se la usa para suprimir la glándula hiperfuncionante.

No debe usarse cuando:

- Fósforo > 7 mg/dl (inefectivo)

- Ca > 11,5 mg/dl
- Producto Ca P > 70
- Glándulas hiperplásicas
- PTHi <2 a 3 veces el Mx. normal

## Paratiroidectomía:

Utilizada como recurso terapéutico corriente hace algunos años, hoy tiene como única indicación al tratamiento médico inefectivo, pero requiere la confirmación de los siguientes criterios: (21)

1. Evidencia inequívoca de HPTH severo (↑PTHi+ osteítis fibrosa)
2. Descartar sobrecarga de aluminio
3. Alguno de los siguientes:  
 Ca >12mg/dl persistente  
 Producto CaP elevado  
 Prurito severo intratable  
 Calcificaciones ectópicas  
 Calcifilaxis  
 ↑↑calcemia sintomática post trasplante.

## Sustituir la función renal

Cuando los recursos terapéuticos utilizados no logran paliar el cuadro clínico y bioquímico de la I.R.C. debemos pensar en sustituir a través de algún procedimiento dialítico la función renal, pero:

Cuando comenzar Diálisis? (25)

Se acepta que con Cl.Cr de ~8 ml/ min. para no diabéticos y ~12ml/ min. en diabéticos el paciente debería estar en diálisis. Pero basar esta importante indicación solo en un parámetro bioquímico no es de buena práctica pues se considera innecesaria en pacientes asintomáticos sin riesgo de complicaciones.

En el otro extremo se considera definitiva para pacientes que presentan:

Encefalopatía urémica.  
 Serositis urémica.  
 Neuropatía motora o sensitiva.  
 Hipervolemia refractaria.  
 Hiperkalemia incontrolable.  
 Acidosis metabólica (pH<7.2)

Por lo tanto el momento de incorporación es relativo y debe considerarse ante la evidencia de:

- Algún deterioro en la calidad de vida: (fatiga- insomnio - calambres

prurito - manifestaciones digestivas.)

- Algún estigma de malnutrición: (anorexia, pérdida de peso, descenso de la albúmina y transferrina, etc.)

Qué debemos hacer antes?

Una tarea médica muy importante que debemos realizar un tiempo antes de la incorporación a diálisis es entre otros aspectos:

1. Informar claramente al paciente y su familia sobre "lo que vendrá"
2. Tramitar una Cobertura Social si no la posee, considerando los altos costos de su tratamiento futuro.
3. Vacunación contra Hepatitis B. con tres dobles dosis
4. Confección de Acceso Vascular para lo que se sugiere en primera instancia:
  - Fístula AV nativa
  - Miembro Superior no dominante
  - Preferentemente distal

En Diabéticos:

Estudio y tratamiento oftalmológico, dado el alto riesgo de amaurosis relacionada al uso de heparina en los portadores de retinopatía proliferativa.

Una información que todo paciente (y su familia) debe conocer al ingresar a Diálisis es el espectro de manifestaciones que van a mejorar y sobre todo las que van a aparecer, pues muchos tienen la falsa expectativa, que con diálisis todos sus problemas se solucionarán y deben saber que están expuestos a complicaciones a largo término: (26)

- Debidas a la enfermedad original y su tratamiento.
- Consecuencia del tipo de diálisis utilizada.
- Efecto de la uremia prolongada.
- Como consecuencia de la edad.

Que tipo de diálisis elegir?(27)

Estudios comparativos entre HD (hemodiálisis) y DPCA (diálisis peritoneal continua ambulatoria) no muestran diferencias significativas en morbi-mortalidad.

No obstante la hipervolemia crónica, las complicaciones cardiovasculares y el HPTH e intoxicación aluminica son

más frecuentes con HD que en DPCA el riesgo de enfermedad ósea adinámica y la hiperlipidemia es a la inversa.

Salvo en niños donde la DPCA es indiscutiblemente la primer elección, en adultos debe quedar a elección de los mismos -previa información técnica- y según posibilidad de cobertura.

## Trasplante (TX) Renal

Alcanzada esta fase de la I.R.C. conocida como "terminal" se impone como posibilidad terapéutica el Trasplante Renal, al que todos pueden acceder salvo que presente estas contraindicaciones (28):

- Expectativa de vida <1 año
- Malignidad reciente
- Infección activa
- Infección crónica no tratada
- Enfermedad psiquiátrica incontrolable
- Abuso de drogas
- Pacientes incumplidores a tratamientos anteriores

En los candidatos a un trasplante se deben comprobar y/o descartar factores de riesgo que puedan ensombrecer el pronóstico, con este objetivo deben ser exhaustivamente estudiados: (29)

- Evaluación médica general (Ex. Bucodental - Ginecológico Cardiovascular - Digestivo etc.) fundamental para conocer el estado vascular y descartar focos supurados.
- Evaluación urológica  
El tracto urinario bajo debe ser: Estéril, continente y complaciente
- Educación del paciente que debe ser informado de la historia natural del Tx y los imponderables

Para la cirugía del Tx renal, por lo general, se respetan los riñones nativos, pero existen situaciones en las que debe efectuarse la nefrectomía previa y el médico clínico debe conocer, pues es frecuentemente consultado:

Nefrectomía Nativa (29):

Indicaciones:

- Infección Crónica del parénquima

- Cálculos infectados
- Gran proteinuria o HTA intratable
- Poliquistosis/quistes complicados
- Reflujo vesicoureteral infectado

Otro importante aspecto en que el médico de familia es consultado, es a la hora de elegir el "donante", que para riñón puede ser Donante Vivo Relacionado (DVR) (familiares hasta el 4º grado) No relacionado (cónyuge o padres adoptivos) y Donante Cadavérico (DC). Cada una de estas alternativas tiene ventajas y desventajas sobre las otras (30):

**Ventajas del D.V.R. sobre el D.C.**

- Mejor función del injerto a un año (95% vs. 80%)
- Mejor función a largo tiempo (Vida Media 12-20 vs. 7-8 años)
- Recuperación funcional mas rápida y manejo mas fácil.
- Evitar larga espera para TX.
- Mejor integración del Equipo (cirugía programada)
- Régimen de inmunosupresión menos agresivo
- Elimina Stress de la procuración cadavérica
- Beneficio emocional para el D.V.

**Desventajas del D.V.R. vs. el D.C.**

- Stress psicológico del donante y su familia.
- Riesgos de los estudios al donante (uro- arteriografía)
- Mortalidad operatoria del donante (1/2000)
- Complicaciones PO mayores 2%
- Complicaciones PO menores 50%
- Morbilidad a largo tiempo (H.T.A. Proteinuria).
- Riesgo de daño traumático del riñón remanente.

Los injertos proveniente de donantes vivos no relacionados, tienen menor histocompatibilidad que el DVR y DC, pero comparte las ventajas y desventajas de un DVR sobre el DC.

De toda esta información se desprende que lograr un "TX renal exitoso" no significa que el paciente se ha "curado", si bien su calidad de vida mejora notablemente, existe alta probabilidad estadística que en un tiempo variable

(antes de los 10 años para el injerto cadavérico y antes de los 15 años para el riñón de DV) la persona pierda su injerto, vuelva a diálisis y podrá intentar un segundo TX. Vale decir que la alternancia Diálisis-TX-diálisis-TX-diálisis-TX es hoy por hoy la alternativa terapéutica de una IRC terminal.

## Bibliografía

1. Becker G, and Kincaid-Smith P, et. al.: Prevention of progression in non-diabetic chronic renal failure. *Kidney Int.* 45 Suppl.45:167-170, 1994
2. Cortes P, and Narins RG, et al: Glomerular volumen expansion and mesangial cell mechanical strain: Mediators of glomerular pressure injury. *Kidney Int*45 Suppl 45: 11-16, 1994
3. Bergijk E. et al: A reappraisal of immune-mediated glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 49: 605-611, 1996
4. Bohle A. et al: Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies, and chronic interstitial nephritides. *Kidney Int.* 49 Suppl 54: 2-9, 1996
5. Herrera-Acosta J.; The role of systemic and glomerular hypertension in progressive glomerular injury. *Kidney Int.* 45 Suppl. 45: 6-10, 1994
6. Müller GA et al: Prevention of progression of renal fibrosis: How far are we? *Kidney Int.* 49 Suppl 54:75-82, 1996
7. Fioretto P. et al: An overview of renal pathology in insulin-dependent diabetes mellitus in relationship to altered glomerular hemodynamics. *Am J Kidney Dis* 20: 549-558, 1992
8. Viberti GC et al: Long-term correction of hyperglycemia and progression of renal failure in insulin dependent diabetes. *Br Med J* 286: 598-602, 1983
9. Zeller K. et al: Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 324:78-84, 1991
10. Krolewski AS et al: Hypercholesterolemia A determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. *Kidney Int* 45 Suppl.45:125-131, 1994
11. Bauer and Reams · Antihypertensive Drugs Brenner & Rector *The Kidney* 5th ed. II - 1996.
12. Omata K, Abe K, et al : Therapeutic advantages of angiotensin converting enzyme inhibitors in chronic renal disease. *Kidney Int*49 Suppl.55:57-62, 1996.
13. Saruta T, Konishi K, et al. Antihypertensive agents and renal protection: Calcium channel blockers. *Kidney Int*49 Suppl.55:52-56, 1996.
14. Christopher S. Wilcox · Diuretics Brenner & Rector *The Kidney* 5th ed. II - 1996
15. Mitch W, Walser M, Brenner & Rector *The Kidney* 5th ed. 1996
16. Gröne HJ et al: Modulation of glomerular sclerosis and interstitial fibrosis by native and modified lipoproteins. *Kidney Int.* 49 Suppl 54:18-22, 1996
17. Kasiske B, et al : Cholesterol synthesis inhibitors inhibit more than cholesterol synthesis. *Kidney Int.* 45 Suppl.45:51-53, 1994
18. Valderrábano F. Eritropoyetina e Insuficiencia Renal Crónica *Rev Nefrol Dial y Traspl* 34:15-23,1993
19. Di Bernardo J, Urtiaga LR,; Mejoría de la Anemia en pacientes Dializados - Un análisis retrospectivo multifactorial. *Rev Nefrol Dial y Traspl Supl. Esp.* Pág. 61. Junio 1992.
20. Ballal SH, Domoto DT, Polack DC, et al: Androgens potentiate the effects of erythropoietin in the treatment of anemia of end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 17:29-33, 1991
21. Llach F. - Bover J. Renal Osteodystrophy Brenner & Rector *The Kidney* 5th ed. II 1996
22. Malluche H.; Monier-Faugere M. Risk of adinamic bone disease in dialized patients *Kidney Int.*42 Suppl 38:62-67,1992
23. Urtiaga LR, Di Bernardo JJ, Beneficio del tratamiento oral con 1,25 (OH)<sub>2</sub> D3 en altas dosis discontinuas en la Osteodistrofia renal. Iº Jornada Nacional de residentes y ex residentes de Nefrología. Buenos Aires - 1 de Noviembre 1991.
24. Cannata J.B. Indicaciones y limitaciones del calcitriol intravenoso. *Nefrología Vol.XV* N°4:307-314;1995
25. Lazarus J, Denker B, Owen W, Hemodialysis - Brenner & Rector *The Kidney* 5th ed. 1996
26. Davison A.M. Editorial: Complications arising in patients on long-term hemodialysis. *Kidney Int* 43 Suppl 41:40-41,1993