

I. Avances terapéuticos en nefrología^a

Alejandro Treviño-Becerra*

Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina de México
Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México, México D. F., México

Recibido en su versión modificada: _____ de 2007

Aceptado: _____ de 2008

RESUMEN

El Comité Permanente de Insuficiencia Renal Crónica de la Academia Nacional de Medicina efectuó el Simposio “Avances Terapéuticos en Nefrología”, para realizar un análisis de sus actividades y conocer sobre las complicaciones cardiovasculares de la insuficiencia renal crónica, el tratamiento de la anemia crónica secundaria, lo referente a terapias de diálisis y las llamadas continuas de reemplazo renal y los progresos que se han logrado en la atención nefrológica en nuestro país; así como sobre las acciones para que la enfermedad renal crónica sea incluida en los Programas Nacionales de Salud; el progreso en la terapia génica, en farmacología, en la medicina regenerativa en el riñón artificial en la diálisis peritoneal. Se muestran los alcances sociales, económicos y políticos de esta creciente enfermedad, así como sugerencias para hacer detección, diagnóstico oportuno y controlar las complicaciones metabólicas y hemodinámicas.

Palabras clave:
Insuficiencia renal, diálisis

SUMMARY

The National Academy of Medicine Chronic Renal Failure Committee held a symposium on “Therapeutic Advances in Nephrology” to analyze its activities and learn about the cardiovascular complications of chronic renal failure, the treatment of secondary chronic anemia, issues regarding dialysis therapies and the so-called continuous renal replacement therapies, as well as the progress made in nephrologic care in our country, and the actions undertaken to include chronic renal failure in the National Health Program. Other topics addressed included the progress made in gene therapy, pharmacology, and regenerative medicine, and the artificial kidney, peritoneal dialysis. The social, economic and political scope of this growing disease were presented, together with suggestions for the timely detection and diagnosis and control of the metabolic and hemodynamic complications of CRF.

Key words:
Renal failure, dialysis

Prácticamente han pasado 40 años desde que inicié mi entrenamiento en Medicina Interna y continué en Nefrología. Hace cinco o cuatro décadas, la terapia de la insuficiencia renal crónica era con dietas secas, hiposódicas estrictas, dosis altas de furosemide, alcaloides de rawolffia intravenosos, sales de aluminio, transfusión de glóbulos rojos, diálisis peritoneal con catéter rígido, líquido en botellas de vidrio, hemodiálisis con acetato de ocho a 10 horas de duración, trasplante renal en receptores muy seleccionados con grandes dosis de prednisona y sin ninguna legislación; medidas que han quedado atrás, pero que aún se pueden encontrar en ciertas áreas del país por médicos no nefrólogos. La nefrología es la primera especialidad médica que contó antes que otras con dos avances terapéuticos espectaculares: el órgano artificial y el trasplante del órgano, pero parece haberse quedado atrapado su progreso en esas dos quimeras.³

Los antecedentes del Comité Permanente de la Insuficiencia Renal Crónica se dieron bajo la Presidencia del doctor Enrique Wolpert, en 1999;⁴ en el cuadro I se muestra la participación de los presidentes de la Academia que han permitido continuar las actividades de este comité, hasta la actual Directiva que preside el doctor Emilio García Procel. El hecho más sustancial fue que en el año 2000 se logró incluir una línea de acción: “Fortalecer la prevención y tratamiento de la insuficiencia renal crónica”, en el Plan Nacional de Salud 2000-2006.⁵ En tanto que para el Plan Nacional de Salud 2007-2012 se propusieron acciones nacionales para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la enfermedad renal crónica (Cuadro II).⁶

“La multicausalidad en la etiología de la insuficiencia renal, el incremento notable en la expectancia de la vida y la tendencia epidemiológica en nuestro medio, con cada vez mayor incremento en padecimientos como hipertensión

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Alejandro Treviño-Becerra. Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México, Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Col. Magdalena de las Salinas, 07760 México D.F., México. Tel. y fax: (55) 5747 7632. Correo electrónico: atrebe@salud.gob.mx

^aSesión Académica conjunta entre el Comité Permanente de Terapéutica de la Enfermedad Renal Crónica (Competirc) del 12 de marzo en torno al Día Mundial del Riñón, que se efectúa el segundo jueves de marzo, por tercer año consecutivo.^{1,2}

Cuadro I. Presidentes de la Academia Nacional de Medicina y su relación con el Competirc

Dr. Enrique Wolpert	Primer Foro Académico y publicación del libro <i>La insuficiencia renal en México</i>
Dr. Julio Sotelo	Formación del Comité e inclusión en el Plan Nacional de Salud
Dr. Juan Ramón de la Fuente	Inicio de actividades
Dr. Miguel Tanimoto	Consolidación de actividades regulares
Dr. Misael Uribe	Proyección internacional
Dr. Emilio García Procel	Reglamentación

arterial y diabetes, hace que el riesgo sea mayor para la insuficiencia renal aguda y crónica. Por otra parte, la realmente vertiginosa proliferación de conocimientos científicos y el espectacular desarrollo tecnológico que se dispone en la atención médica de este campo implica la necesidad de investigar, valorar y divulgar, en nuestro medio, las prácticas médicas más accesibles y eficientes para promover su aplicación en nuestro sistema de salud". (Dr. Carlos Martínez Gutiérrez, Décimo Foro Académico Competirc).⁷

Es asombroso, pero en la literatura mundial contemporánea aún se discute sobre cuál es la mejor técnica para medir la función renal, si bien la técnica de filtración glomerular mediante la depuración de creatinina endógena en orina de 24 horas ha probado su eficacia y eficiencia por décadas.⁸ Por otro lado, se inserta el término *síndrome cardiorrenal o renocárdico* para establecer la interrelación entre estos órganos vitales y su mortalidad asociada en los padecimientos renales; se olvida que en muchas partes del mundo, entre otros México, los primeros nefrólogos se formaron en institutos de cardiología y de nutrición.⁹

En la literatura del siglo XXI, la genética renal solo ha dado avances en la enfermedad renal poliquística del adulto, en la enfermedad de Berger y en algunos trastornos tubulares.¹⁰ La investigación de los xenotransplantes casi ha sido abandonada por los problemas en el huésped. La terapia celular y la medicina regenerativa en el riñón enfermo no está próxima, porque el riñón tiene varios tejidos, lo que ha impedido su aplicación directa; sin embargo, la regeneración

Cuadro III. Fármacos propuestos para evitar la fibrosis renal

- Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- Estatinas.
- Inhibidores del óxido nítrico.
- Inmunosupresores.
- Favorecedores de la angiogénesis.
- Drogas antineoplásicas.
- Inhibidores de la fibrogénesis.
 - Absorbentes
 - Carbonáceos orales (índole Kremezin)
 - Anticuerpos monoclonales humanoides

Japan Society of Nephrology (2001-2006).

Cuadro II. Acciones nacionales para el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedad renal crónica

1. Consensuar los criterios de inicio de diálisis crónica y de la aplicación de los diferentes tratamientos dialíticos.
2. Constituir el Consejo de Prevención y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica.
3. Aumentar plazas para nefrólogos y de residencia en nefrología.
4. Establecer los Cursos de Técnicos en Diálisis.
5. Campañas de detección, prevención de enfermedades renales.
6. Formular programas de investigación en mecanismos de progresión de la insuficiencia renal crónica.
7. Incorporar a la insuficiencia renal crónica en la lista de enfermedades de reporte obligatorio.
8. Arrancar el Censo Nacional de Pacientes que Inician Diálisis Crónica.
9. Capacitar al médico general en el diagnóstico y tratamiento oportuno de la insuficiencia renal crónica.
10. Intensificar acciones con el Centro Nacional de Trasplantes (Cenatra).

de los túbulos renales en necrosis tubular aguda es a través de células progenitoras.

En la actualidad se ensayan nuevos fármacos que pudieran ser útiles para revertir la fibrosis renal, pero mientras no se logre identificar, conocer y frenar el proceso fisiopatológico, el parénquima renal enfermo pasa de la cicatrización a la fibrosis a través de procesos como el estrés oxidativo, de cambios proteómicos, de la apoptosis, de la modificación de la hemodinámica intraglomerular. Es necesario que se descubran nuevas sustancias terapéuticas (Cuadro III),¹¹ por lo que continuarán incrementándose día a día los enfermos renales avanzados por enfermedades extrínsecas como la diabetes, la hipertensión y quizás la acción nociva del café, nicotina, alcohol, obesidad, vida sedentaria y sustancias potencialmente nefrotóxicas, entre ellas plantas y vegetales.

El cultivo, tejidos y la nanotecnología se vislumbran como recursos terapéuticos que podría generar un riñón

Cuadro IV. Prevenir complicaciones de la enfermedad renal crónica

- Control de "hiper"
 - Hipertensión
 - Hiperuricemia
 - Hipercaliemias
- Control de "hipos"
 - Hipotensión arterial
 - Hipocalcemia
 - Hiponatremia
 - Hipocalorías
 - Hipoalbuminemia /desnutrición
 - Anemia y carencia de hierro
 - Acidosis metabólica
 - Oliguria

Cuadro V. Futuro del riñón artificial

- Cercano al biológico.
- Funciones endocrinas y metabólicas.
- Riñón artificial con dos membranas (Nissenson).
- Awak: Diálisis peritoneal automática portátil. Elimina mayor cantidad de moléculas medianas y sustancias unidas a proteínas (M. Roberts, D. Lee).
- Viwakpd: Cinturón portátil de diálisis peritoneal (C. Ronco y L. Fecondini).
- Radical: Funciones glomerulares por filtros de membranas sintéticas y células tubulares obtenidas de células madres (David Hume).

artificial portátil y adherible; hay experiencias clínicas en insuficiencia renal aguda.^{12,13} Estas tecnologías son a futuro; a mediano plazo estamos inmersos en la escalada progresiva del número de enfermos renales crónicos a nivel mundial: en menos de 10 años se pasó de aproximadamente un millón de enfermos en diálisis crónica a más de 2,500,000, incrementando los costos¹⁴⁻¹⁶ y haciendo notar la escasez de recursos, incluyendo de especialistas, enfermeras, técnicos y nutriólogos para atender esta enfermedad.¹⁷

Ante la creciente población de enfermos renales crónicos que progresan fisiopatológicamente a los estadios finales, se consideran importantes dos acciones. La primera es controlar las complicaciones de la propia enfermedad renal crónica y con ello tratar de mantener un equilibrio metabólico, nutricio y hemodinámico, para lo cual hay que incidir en tratar las alteraciones bioquímicas que tienden a elevarse y aquellas que se encuentran por debajo de lo normal, de tal manera que al corregirlas permitan "equilibrar" al paciente, que no se acentúen esos trastornos y con ello tener menos sintomatología,^{15,18} y eventualmente alcanzar la diálisis crónica o el trasplante renal en mejores condiciones (Cuadro IV). La segunda es la detección temprana.^{11,14,15,19-22}

Mencionaré algunos avances en la diálisis peritoneal: los mejores catéteres, máquinas automáticas para infusión de líquido, la formulación de soluciones de diálisis llamadas biocompatibles con otros *buffer* o sustancias osmáticas que sustituyen a la glucosa, entre ellas la maltosa del maíz o icodextrina. La compatriota doctora Elvia García López ha concluido su tesis doctoral en el Instituto Karolinska; en ella nos habla de las ventajas y desventajas de esta sustancia.²³

La razón por la cual Hong Kong, Australia y Canadá^{1,14,15,23-25} han repuntado en el crecimiento y mejores resultados de la diálisis peritoneal es la intervención reglamentaria de los gobiernos, lo que hace volver nuevamente el interés a esa terapéutica, que mal administrada lleva al paciente en insuficiencia renal crónica (etapa 4) a la muerte prematura.

Por otro lado, a pesar de los avances, existen trastornos que puede generar la diálisis crónica, y la peritoneal continua o cíclica tiene mayores beneficios en el control hemodinámico y metabólico que la hemodiálisis, la cual es más efectiva y ofrece mejores resultados a largo plazo. De tal manera, en

los últimos lustros y en base a los avances tecnológicos, se buscan métodos dialíticos fisiológicos, continuos, simples y prácticos de hemodiálisis. En el cuadro V se señalan algunos de estos proyectos y los nombres de los investigadores involucrados que tendrán estos prototipos dentro de cinco o más años, sin embargo, su costo será elevado.¹²

Por lo antes mencionado, los individuos que ya tienen insuficiencia renal crónica en fase avanzada deben recibir tratamiento correcto y oportuno, de tal manera que el Competirc ha formulado los siguientes objetivos y propuesto algunas metas:

Objetivos

1. Establecer un Programa Nacional de detección y preventión de enfermedades renales.
2. Implantar un sistema integral de información a nivel nacional para establecer una base de datos donde se registre a los pacientes con enfermedad renal.
3. Identificar a través del registro de pacientes renales, a la población que amerite terapia sustitutiva (diálisis y trasplante).
4. Crear un registro de pacientes en diálisis peritoneal y hemodiálisis crónica que permita, entre otras cosas, un control médico financiero.
5. Establecer un Programa Nacional de Unidades de Hemodiálisis para el tratamiento de pacientes.

Metas

1. Desarrollar un programa nacional de detección y preventión de las enfermedades renales, las cuales sean clasificadas en los cinco estadios de daño renal aceptados universalmente.
2. Iniciar programas de tratamiento en la enfermedad renal en etapas 1, 2 y 3.
3. Implantar programas de educación médica continua en nefrología para médicos generales, con la finalidad de identificar a la población en riesgo y obtener los conocimientos de los procedimientos para prevención, tratamiento y referencia temprana.
4. Desarrollar y controlar los programas de diálisis peritoneal y hemodiálisis con calidad y eficiencia.
5. Incrementar la estructura y recursos humanos en nefrología y creación de plaza.
6. Crear un premio nacional en enfermedades renales en este país.

Por último, quiero señalar el daño que ha ocasionado el calificativo de terminal a la insuficiencia renal crónica; debe ser sustituido por el término de avanzada, permanente o final, más ahora que se legisló para suprimir la terapéutica a los enfermos "terminales"; podría ocurrir que se encasille a los enfermos renales crónicos, pero tratables, en esa legislación.

En el inicio del siglo XXI han aparecido otros actores profesionales o sociales que pueden modificar la atención nefrológica en el país, que en años recientes lamentablemente ha sido liderada por la industria de diálisis. Ellos son el propio Competic, la Fundación Mexicana del Riñón, el Seguro Popular, nuevas sedes de formación de nefrólogos, entre ellos el Hospital Juárez de México; el Día Mundial del Riñón,

el Colegio Mexicano de Nefrología, otras sociedades de nefrología, los Departamentos de Nefrología Intervencionista, la Comisión de Salud de la Cámara de Diputados y nuevas compañías que promueven sus fármacos, entre otros.

He pedido a destacados nefrólogos que cubran los temas de este simposio, uno de ellos con historia de cerca de medio siglo en la nefrología mexicana, maestro de muchas generaciones, el doctor José Carlos Peña; y más recientes, los doctores Juan Tamayo y Arturo Reyes Marín.

Referencias

1. Collins AJ, Couser SW, Dircks HJ, Kopple DJ, Reiser T, Riella M, et al. World Kidney Day, an idea whose time to come. *Clin Exp Nephrol* 2006;10:89-90.
2. Shah SV, Feehally J. The Third World Kidney Day. Looking back and thinking forward. *Clin Exp Nephrol* 2008;12:89-92.
3. Treviño BA. Insuficiencia renal crónica en México. *Nefrol Mex* 2002;23:2, 47.
4. Academia Nacional de Medicina. Memoria del X Foro Académico de la Insuficiencia Renal Crónica. México: Competirc, Academia Nacional de Medicina; 2006.
5. Sotelo MJ. Prólogo. En: Treviño BA, editor. La insuficiencia renal crónica en México. Un enfoque de salud integral. México: El Manual Moderno; 2001. pp. 1-2.
6. Treviño BA. La insuficiencia renal crónica en México. Memoria del Segundo Foro Académico Sobre Insuficiencia Renal Crónica Programa Prioritario de Salud. *Nefrol Mex* 2002;23:1-2.
7. National Kidney Foundation. Kidney Disease Quality Initiative DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation classification, and stratification. Part 5. Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S76-S92.
8. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
9. Treviño BA. Enfermedad renal crónica y los diferentes tratamientos sustitutivos: Diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal. *Vox Medica* 2008;9:2-4.
10. Yoshitaka AI. Gene therapy targeting kidney disease: Routes and vehicles. *Clin Exp Nephrol* 2006;10:229-235.
11. Usami T, Kimura G. Proposal of mappings renal failure in Japan and its application for strategy to arrest end stage renal disease. *Clin Exp Nephrol* 2006;10:8-12.
12. Surd V, Roneu C, Malessa F, Brendola N, Beizai M, Eron C, et al. Wearable hemofilter for continuous ambulatory ultrafiltration. *Kidney Int* 2008;73:497-506.
13. Ruoka TS. Secretion of xenobiotics via multidrug resistance protein (MD12) in kidney application to development of artificial "hybrid kidney". *Clin Exp Nephrol* 2001;5:137-143.
14. Elmer JL. The economic burden of end stage renal disease in Canada. *Kidney Int* 2007;72:1122-1124.
15. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, y cols. Enfermedad renal crónica como problema global en salud pública. Abordaje e iniciativas propuestas de la Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007;3:232-243.
16. Schettino MMA, Otero CF, Rodríguez RA, Aguilar MC, Barzolobe SA, Cardona Ch J, y cols. Análisis comparativo de los costos en diálisis peritoneal y hemodiálisis en una unidad de tercer nivel. *Nefrol Mex* 1997;18:147-152.
17. Torres ZM, Torres PJ, Trinidad RP. Formación de nefrólogos en México. *Nefrol Mex* 2002;23:2-11.
18. Cianciaruso G, Pot A, Pisani A, Torraca S, Anhecchini R, Lombardi P, et al. Metabolic effects of two low protein diets in chronic kidney disease stage 4-5 randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:636-644.
19. Torrez-Zamora M. Detección de la enfermedad renal crónica en etapas tempranas para hacer más lenta la progresión de la insuficiencia renal. *Nefrol Mex* 2003;24:146-148.
20. Schettino MMA. Necesidades de elaboración de programas de detección temprana de las enfermedades renales. *Nefrol Mex* 2002;23:2-53.
21. Yamagata K, Iseki K, Niya K, Imai H, Kino Y, Matsuo S, et al. Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. *Clin Expl Nephrol* 2008;12:1-8.
22. Tamayo OJA. Relatoria y conclusiones del Segundo Foro Académico sobre Insuficiencia Renal Crónica en México Programa Prioritario de Salud. *Nefrol Mex* 2002;23:2-83.
23. García LE, Anderstand B, Heimbigner O, Amic G, Wegmski A, Lindholm B. Determination of high and low molecule weight molecules of icodextrin in plasma and dialysate, using gel filtration chromatography in peritoneal dialysis patient. *Peritoneal Dial Int* 2005;29:181-191.
24. Peña JC. Transición y equilibrio de la diálisis peritoneal y la hemodiálisis en México en la próxima década. Memoria del II Foro Académico de la Insuficiencia Renal Crónica de la Academia Nacional de Medicina. *Nefrol Mex* 2002;23:77-80.
25. Treviño BA. The Mexican peritoneal dialysis model. A personal reflection. *Artif Organs* 2007;31:249-252.