

# ***Actualización de las Pautas de Tratamiento del Paciente con Diabetes Mellitus***

***en Etapa Pre Diálisis, Hemodiálisis,  
Complicaciones Extrarenales,  
Diálisis Peritoneal y Trasplante***

1ª Sección: **Pre Diálisis**

2ª Sección: **Hemodiálisis**

3ª Sección: **Complicaciones Extrarenales**

4ª Sección: **Diálisis Peritoneal**

5ª Sección: **Trasplante Renal**

*Las siguientes pautas fueron elaboradas por:*

## **SOCIEDAD ARGENTINA DE NEFROLOGÍA**

Consejo de Insuficiencia Renal

## **ASOCIACIÓN NEFROLÓGICA DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES**

Consejo de Hemodiálisis

Consejo de Diálisis Peritoneal

Consejo de Trasplante Renal

## **SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES**

Comité de Nefropatía Diabética

## 2ª Sección: **Hemodiálisis**

Primera Parte

### **Introducción**

María Cristina Di Gioia

Los pacientes con diabetes representan el segmento de población con insuficiencia renal crónica terminal que más ha crecido en los últimos años, aproximadamente a una tasa de 9% por año, según datos del Registro Americano. Aproximadamente el 43,7% de los 200.000 pacientes en diálisis en EE.UU. son diabéticos y las complicaciones relacionadas a la diabetes son altamente prevalentes (1). Por ejemplo, 14% de los pacientes diabéticos en tratamiento sustitutivo requieren una amputación cada año (2).

Según datos del Registro Latinoamericano (3), la incidencia de nefropatía diabética como causa de ingreso a diálisis en Latinoamérica ha ido en aumento desde 16,9% en el año 1993 al 24,1% (excluyendo Puerto Rico) registrado en el año 1999, con disímiles porcentajes según los distintos países (Argentina 22,5; Venezuela 30,4; Puerto Rico 62,3) y con una tasa de mortalidad por 100 pacientes/año del 26,4% en el período 1996-1999.

La prevalencia de insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo en Latinoamérica al 31-12-1999 es de 278 pmp. La tendencia marca una probable prevalencia de 400 pmp para el año 2005. En un año (del 2000 al 2001), la población bajo tratamiento sustitutivo en Latinoamérica creció 10%, versus 5% en los países desarrollados. Para fines del 2005 se espera que la población bajo tratamiento en el mundo aumente a 2.000.000 (25% de incremento) y para el 2010 a 2.500.000. Este crecimiento ocurriría a expensas de regiones fuera de EE.UU., Europa y Japón (4).

En nuestro país, según datos del INCUCAI (5) la nefropatía diabética fue causa de ingreso en 29,1% de 11.437 ingresos a diálisis desde 01-01-1998 al 30-06-2002. La sobrevida de los pacientes diabéticos en diálisis es significativamente peor que la de los no diabéticos; así, la sobrevida actuarial a 24 meses de los No DBT es de 78,4%, versus la de los DBT 61,3%; a 48 meses la diferencia es aún mayor: No DBT 78,1% y DBT 51,9%. A 5 años, la sobrevida de los diabéticos es de sólo el 46,9 %. Del análisis de sobrevida de acuerdo a diferentes etiologías de la insuficiencia renal crónica terminal, surge que sólo

- Hipertensión Arterial y Riesgo Cardiovascular en el Paciente Diabético en Diálisis.
- Homocisteína y Diabetes.
- Lípidos y Hemodiálisis.
- Objetivos Glucémicos de Pacientes con Diabetes en Tratamiento de Hemodiálisis.
- Tratamiento Nutricional de la Nefropatía Diabética en Hemodiálisis.
- El acceso vascular en el paciente diabético en Hemodiálisis.

#### **Bibliografía**

1. U. S. Renal Data System: Annual Data Report. Bethesda, MD. National Institute of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. 2002.
2. Eggers PW, Gohdes D et al. Non-Traumatic Lower Extremity in the Medicare end-stage Renal Disease Population. *Kidney Int.* 1999; 56: 1524-1533.
3. Cusumano A. Presentación. Simposio Internacional de Diabetes y Riñón. Pre XIII Congreso Argentino de Nefrología.
4. Moeller S, Gioberge S, Brown G. ESRD Patients in 2001: Global Overview of Patients, Treatment Modalities and Development Trends. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2071-76.
5. Marinovich S. Presentación Mortalidad, Sobrevida Actuarial. Taller de Epidemiología y Registros. XIII Congreso Argentino de Nefrología.
6. Araujo JL. Presentación Ingreso a Diálisis, Comorbilidad, Incidencia. Diferencias Regionales. INCUCAI 2002. Taller: Epidemiología y Registros. XIII Congreso Argentino de Nefrología.
7. Publicación Oficial de la Confederación de Asociaciones de Diálisis de la República Argentina 2000; 3: 50-51.
8. Publicación Oficial de la Confederación de Asociaciones de Diálisis de la República Argentina 2001; 4: 46-50.
9. Flauto R, Leon J and col. The Provision and Outcome of Diabetic Care of Haemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 125- 131.
10. Mc Murray S, Johnson G and col. Diabetes Education and Care Management Significantly Improve Patients Outcome in Dialysis Unit. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 566-575.
11. Mc Murrays S. The Challenges of Diabetes Care in the Dialysis Unit. *Seminars in Dialysis* 2003; 16: 197-198.

El VII reporte publicado recientemente ha creado una nueva categoría llamada "Prehipertensión" para aquellas cifras que se encuentran entre 120-139 mm Hg y 80-89 mm Hg de sistólica y diastólica respectivamente, en reemplazo de las categorías que antes se calificaban como normales y normales altas. El VII reporte considera normal a las cifras < de 120 mm Hg y < de 80 mm Hg de sistólica y diastólica respectivamente (5). Esta categoría adquiere suma importancia ante la presencia de diabetes, de lesión de órgano blanco, o la presencia asociada de otros factores de riesgo donde el objetivo del tratamiento debe ser reducir la presión arterial a < de 130/85 mm Hg. En relación a dicho objetivo de TA para el paciente diabético propuesto por la Asociación Americana de Diabetes el mismo es < a 130/80 mm Hg, acercándonos lo más posible a lo que hoy se considera presión arterial normal (6).

Sin embargo, cuando buscamos una definición de cual sería el objetivo de presión para los pacientes en diálisis, no encontramos que el mismo esté claramente definido. Las evidencias al respecto son escasas y contradictorias. Los trabajos, Europeo y Americano (7,8), mostraron que a diferencia de lo que ocurre en la población general, la relación entre presión y riesgo no es lineal y directamente ascendente, sino que existen dos poblaciones de mayor riesgo: los pacientes hipotensos y los hipertensos. O sea que tener presión arterial baja no significa menor, sino mayor riesgo. Este hallazgo aparentemente paradójico, se debería a que dentro de la población de hipotensos se concentran los enfermos más graves y con más comórbidas (mayor edad, desnutrición, neoplasias y fundamentalmente aquellos con insuficiencia cardiaca congestiva) lo que explicaría la alta mortalidad de este grupo. Esto fue confirmado posteriormente por el estudio uruguayo, que además confirma que la hipertensión arterial requiere actuar durante un tiempo prolongado (5 a 15 años) para mostrar que también es factor de riesgo en la población en diálisis de manera similar a la población general (9).

No existen estudios específicos, que confirmen si las cifras de presión arterial que reducen el riesgo cardiovascular en esta población deben ser similares a las de la población general. Tampoco existe acuerdo en cuales registros de TA deben ser consideradas para la definición de hipertensión, y suele haber importante variación entre los registros pre diálisis, post diálisis e inter diálisis. Ante la carencia de evidencias respecto a cual debería ser el objetivo de presión en esta población, sólo existen opiniones, y nuestra opinión, compartida por muchos autores, es que el objetivo de presión pre diálisis es TA < 140/90 mm Hg (10). Tampoco existen datos de cual debería ser el objetivo de presión post diálisis. Teniendo en cuenta que estos pacientes, tienen múltiples factores de

sido recientemente realizada por el grupo de Dr. Hakim (12). Como se sabe los niveles de generación de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno así como de productos avanzados de glicosilación (AGEs) y productos avanzados de lipoperoxidación (ALEs) están mucho más elevados en los diabéticos, especialmente en los dializados, lo que implica que este mecanismo podría jugar un rol central en alta prevalencia de hipertensión arterial y en la producción de las complicaciones cardiovasculares de estos pacientes.

### **Manejo de la hipertensión**

La base de la estrategia para el manejo de la HTA se basa en el adecuado control del volumen extracelular mediante manejo del Sodio (Na) de la dieta y del dializado (13). En relación al contenido total del cloruro de Na de la dieta se sugiere no sobrepasar los 6 g/día, incluyendo el Na contenido por los alimentos (10). La estrategia sugerida se basa en la educación del paciente y la familia. Se sugiere cambiar la tradicional "prohibición de comer" por enseñanza para la cocción o preparación de los alimentos frescos sin agregado de ClNa y entrenamiento para la medición del Na que agreguen a la dieta, 2 o 3 g de ClNa/día a los alimentos frescos o con cocción sin Na.

Con relación al contenido de Na del dializado, no existen evidencias sobre cual es la concentración de Na a utilizar, ni que tipo de perfiles de Na y ultrafiltración reducen más eficientemente la presión arterial (post, inter y pre diálisis) y reducen el riesgo cardiovascular. Nuestra sugerencia es utilizar, para todos los pacientes que toleren, inicialmente o luego de una progresiva reducción, una concentración de Na del baño de dializado de 135/136 mEq/L. Si el paciente está dializando con un contenido de Na más elevado, la reducción del mismo debe hacerse en forma lenta y progresiva. Se sugiere como guía reducir 1 mEq/L cada 1 o 2 meses de tratamiento hasta llegar a 135 mEq/L. Se sugiere además, no utilizar perfiles de Na y para los perfiles de ultrafiltración usar perfiles planos, no mayores de 10 a 12 ml/Kg/hora, o bien perfiles con ultrafiltración decreciente que hagan perder el 60 a 75% del ultrafiltrado indicado para las diálisis en las 2 primeras horas y el resto en las 2 horas restantes. Si no se llega al peso deseado, se sugiere prolongar el tiempo de diálisis, o agregar diálisis adicional, o si la situación clínica lo permite completar la extracción de líquido la próxima diálisis. Recordemos que se debe desestimar en primera instancia la estrategia de aumentar la concentración de Na del baño o el aporte de Na por boca o parenteral para facilitar el logro del peso deseado, debe priorizar no "gatillar" el

3- Si es necesario asociar una tercer droga se pueden utilizar: minoxidil,  $\alpha$ -estimulantes centrales o  $\alpha$ 1-bloqueantes. Se sugiere priorizar en este orden.

Con relación al uso de tratamientos antioxidantes, recordamos que los alimentos frescos, especialmente los vegetales y frutas son sus principales fuentes. A pesar que no existen aún todas las evidencias, algunos datos recientes son alentadores para intensificar el estudio de estas estrategias. Recientemente el estudio multicéntrico SPACE Study en pacientes en diálisis (15) mostró que 800 UI de alpha tocoferol (Vitamina E) disminuyó significativamente la incidencia de infarto de miocardio y eventos cardiovasculares totales, a pesar que esto no alcanzó para reducir mortalidad. El bloqueo del sistema renina angiotensina es una eficiente estrategia para reducir la producción de especies reactivas del oxígeno, especialmente anión superóxido, y mejorar así las defensas antioxidantes en diversas situaciones. Cavanagh y col. mostraron que el tratamiento con un IECA, Enalapril, aumentó las defensas antioxidantes de pacientes dializados (16). Si recordamos que la población de diabéticos en diálisis está severamente expuesta a estas agresiones oxidantes, es racional que en un futuro cercano estas estrategias puedan ser utilizadas no solamente para el tratamiento antihipertensivo sino para reducir los eventos cardiovasculares. A esta opinión, se suman las evidencias de los múltiples estudios con IECA, y los resultados recientes del estudio LIFE con Losartán que confirman la reducción significativa de eventos cardiovasculares, incluyendo accidentes cerebrovasculares, de poblaciones con elevado riesgo (17). No debemos olvidar que prácticamente no existen poblaciones con mayor riesgo cardiovascular que los pacientes diabéticos en tratamiento sustitutivo de su función renal.

#### **Bibliografía**

1. Mortality After 10 1/2 years for Hypertensive Participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1990; 82:1616-1628.
2. Salem MM. Hypertension in Haemodialysis Population: A survey of 649 patients. *Am J Kidney Dis* 1995;26:461-468.
3. Charra B, Calemard E, Ruffet M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T, Laurent G. Survival as an Index of Adequacy of Dialysis. *Kidney Int.* 1992;41:1286-1291.
4. USRDS, 2001.
5. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC VII Chobanian AV et al and the National High Blood Pressure Educational Program Coordinating Committee. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
6. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care.* 2001;24 (suppl1):S1-S133.
7. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, Van Stone J, Levey

## Capítulo 2

# Homocisteína y Diabetes

Guillermo Rosa Díez

La homocisteína es un factor de riesgo para enfermedad vascular. La insulina parece regular sus niveles plasmáticos, con aumento en los estados de resistencia a la misma. Aumenta en la DBT mellitus tipo 2 y en la DBT mellitus Tipo 1 asociada a microalbuminuria. Sus niveles se encuentran aumentados en la insuficiencia renal debido probablemente a una disminución en la depuración plasmática y en la capacidad del riñón para metabolizarla. Las dosis altas de Vit B6, B12 y ácido fólico parecen disminuir sus niveles en pacientes con enfermedad renal avanzada.

A la fecha no hay datos definitivos que demuestren que la reducción de la homocisteína por suplementación con ácido fólico reduzca la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en hemodiálisis (diabéticos y no diabéticos) (1).

Sin embargo dado que dicha suplementación no tiene efectos colaterales y debido a que estos pacientes (diabéticos y no diabéticos) tienen un riesgo vascular incrementado, evaluando costo/beneficio se recomienda para este tipo de pacientes la terapia con ácido fólico a razón de 5 mg/día. Se recomienda administrar además 1 mg/día de B12 y 50 mg/día de B6 (2).

### **Bibliografía**

1. Calviño I, Rosa Díez G. Homocisteína e Insuficiencia Renal Crónica. En Temas de Insuficiencia Renal, Diálisis y Transplante, Cusumano A. Y Hermida O, Editorial Sigma, Buenos Aires, 2000. 515-533.
2. Ziad A. Massy. Importance of Homocysteine, Lipoprotein and Non-Classical Cardiovascular Risk Factors for Atherogenesis in Uremic Patients. *Nephrol Dial Transplant* (2000) 15 (Suppl 5) : 81-91.

a) *Hiperlipemia*: indica un aumento de los niveles totales de los lípidos como colesterol y/o triglicéridos.

b) *Hiperlipoproteinemia*: indica el aumento de algunas de las lipoproteínas como LDL colesterol y/o VLDL.

c) *Dislipemia*: indica aumento en la producción y/o disminución en el catabolismo de las lipoproteínas, estas alteraciones pueden expresarse como:

- *Alteraciones cuantitativas*: se produce por una modificación en la síntesis o en el catabolismo de las lipoproteínas cuya consecuencia **es un aumento o disminución de su nivel plasmático.**
- *Alteraciones cualitativas o funcionales*: la alteración coordinada de la producción y/o del catabolismo de algunos de los elementos que componen la lipoproteína puede determinar una alteración funcional **sin modificar su nivel plasmático.**

Ejemplo: el nivel plasmático de la LDL de los pacientes con diabetes y/o insuficiencia renal puede no estar aumentado, sin embargo con el estudio más profundo de estas partículas puede determinarse que presentan múltiples modificaciones como presencia de apoproteínas anómalas, aumento de su contenido de triglicéridos, disminución del colesterol, aumento de la oxidación o glicación. Cualquiera de estas alteraciones modifica su metabolismo y las convierte en partículas más aterogénicas.

La prevalencia de la dislipemia en pacientes con insuficiencia renal es elevada, dependiendo del criterio que se utiliza para su definición puede variar de un 20,2% (NCEP ATP III) a 61,1% (4). Kronenberg observó en un estudio realizado en hemodiálisis que presentan un colesterol total >200 mg/dL, un 34%, triglicéridos >de 180 mg/dL, un 47%, LDL colesterol >100 mg/dL y HDL colesterol <40 mg/dL un 66% de los pacientes (5).

## **Hemodiálisis: Perfil Lipídico - Fisiopatología**

**Las modificaciones lipídicas más frecuentes en los pacientes en hemodiálisis con o sin diabetes son:**

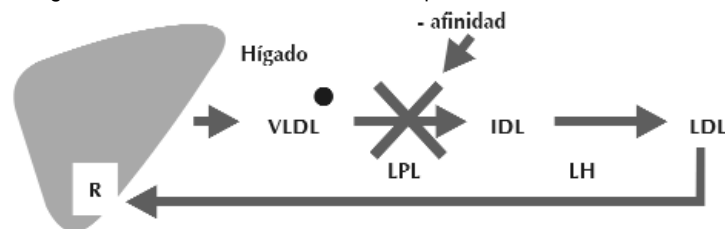
- a) En el **perfil lipídico básico**:
- Triglicéridos aumentados.

- La relación de las apoproteínas CII/CIII que transporta se halla disminuida, fundamentalmente a expensas del aumento de la Apo CIII, inhibidor de la LPL (12).
- Puede existir un aumento de otras apoproteínas anómalas en la VLDL como Lp-B: C, Lp-B: C: E y LpAII: B: C: D: E (13).

La LPL (lipoproteinlipasa) es una enzima presente en el endotelio vascular que hidroliza normalmente los triglicéridos de las VLDL, acción fundamental para su transformación en IDL y luego en LDL para su catabolismo.

La presencia de cualquier de las modificaciones antes mencionadas en la VLDL resulta en una menor afinidad de la LPL, disminuyendo su catabolismo y aumentando su nivel plasmático.

**Figura I:** Catabolismo de las VLDL en pacientes en hemodiálisis.

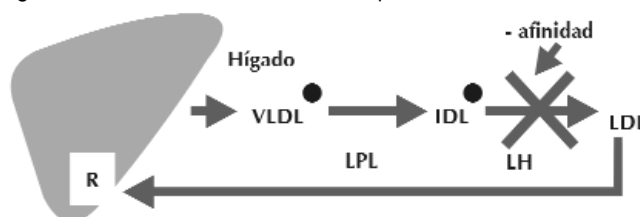


- VLDL lipoproteína de muy baja densidad anómala (alterada en su composición), Enzima lipoproteína lipasa (LPL); Enzima lipasa hepática (LH); Lipoproteína densidad intermedia (IDL); Lipoproteína de baja densidad (LDL); R: receptor de la LDL.

#### b) Alteración de la IDL

Las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) (Figura II) formadas de la degradación de las VLDL alteradas, contienen mayor cantidad de triglicéridos y de apoproteínas anómalas; estas alteraciones, junto con la menor actividad de la lipasa hepática (LH), enzima que transforma las IDL en LDL, producen una disminución de su catabolismo, prolongando la persistencia de las IDL anómalas en la circulación, resultando en un aumento de las partículas que son captadas por los macrófagos convirtiéndose en partículas altamente aterogénicas (14).

**Figura II:** Catabolismo de las IDL en pacientes en hemodiálisis.



- VLDL y IDL aumentadas y alteradas en su composición; Enzima lipoproteína lipasa (LPL); Enzima lipasa hepática (LH); Lipoproteína de muy baja densidad (VLDL); Lipoproteína de densidad intermedia (IDL); Lipoproteína de baja densidad (LDL); R: Receptor de la LDL.

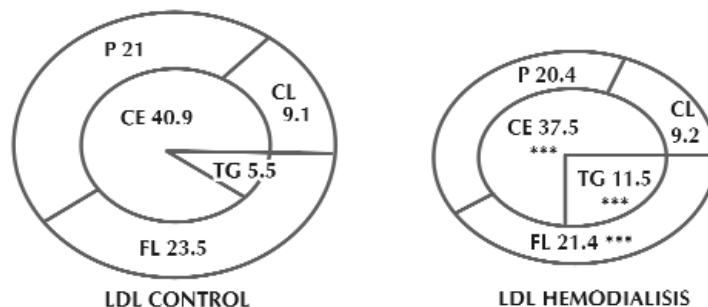
**d) Alteración de la LDL**

La LDL colesterol puede hallarse en cantidades aumentadas, disminuidas o normales.

Puede igual que las VLDL y la IDL sufrir sólo modificaciones cualitativas por:

- Aumento de su contenido en triglicéridos y disminución del colesterol. Estas alteraciones modifican su tamaño resultando en partículas de LDL pequeñas y densas (patrón B) que son más aterogénica (Figura IV).
- Puede contener apoproteína C, E y Apo IV, ninguna presente en la LDL normal, lo que altera su estructura y disminuye su catabolismo.
- Puede estar alterada por sustancias como glucosa y/o péptidos. Estas sustancias se hallan aumentadas en los pacientes con diabetes y/o insuficiencia renal crónica, su aumento se produce por alteración del balance entre la producción y la eliminación de las mismas, resultando en un aumento de las LDL "glicadas" (16).
- Por otro lado los radicales libres, generados por el aumento del "estrés oxidativo" y la disminución de sustancias antioxidantes como la vitamina E (17) se hallan aumentados en estos pacientes alterando la composición de la LDL, favoreciendo la formación de LDL "oxidada", partícula altamente aterogénica (18,19).

**Figura IV:** Composición química de la partícula LDL en controles y pacientes en hemodiálisis.



Fosfolípidos (FL); Triglicéridos (TG); Colesterol libre (CL); Colesterol esterificado (CE); Proteínas (P). Los valores están expresados en porcentaje de la composición (peso %)  
\* \* \*p<0.001 vs. control (20).

La LDL colesterol normalmente es removida del plasma por los receptores específicos que se hallan fundamentalmente en el hígado, su captación "inhibe" la síntesis celular del colesterol modulando de esta forma la concentración del colesterol celular y plasmático. Al estar las partículas de LDL modificada, se

**Tabla I:** Alteraciones principales de las partículas lipídicas en pacientes en hemodiálisis.

Clase lipoproteínas	Anormalidades lipídicas	Anormalidades lipoproteínas	Consecuencias metabólicas
<b>Aumento VLDL</b>	Colesterol ↑ Triglicéridos ↓ Proteínas ↑	Apo CIII ↑ ; Apo CII/CIII ↓ Apo E ↑↓ ; Apo B48 ↑	LPL ↓ LH ↓
<b>Aumento IDL</b>	Colesterol ↓ Proteínas ↑	Apo CIII ↑ ; Apo E ↑	LH ↓
<b>Normal LDL</b>	Colesterol ↓ Triglicéridos ↑ Proteínas ↑	Apo B ↑ ; Apo CIII ↑ ; Apo E ↑ ; Apo A IV	Captación de receptores ↓
<b>Disminución HDL</b>	Colesterol ↓ Proteínas ↑	Apo CIII ↑ ; Apo CII ↓ Apo E ↑ ; Apo AI ↓	LCAT ↓ Transporte reverso colesterol ↓

VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad; IDL: Lipoproteína de densidad intermedia; LDL: Lipoproteína de baja densidad; HDL: Lipoproteína de alta densidad; Apo: Apoproteínas. Enzimas: LPL lipoproteína lipasa; LH: Lipasa hepática; LCAT: Lecitina colesterol acil transferasa.

## 2. Disminución o defecto en la acción de las enzimas lipolíticas

Las principales alteraciones enzimáticas que favorecen la dislipemia son la disminución de la actividad de la LPL y/o de la lipasa hepática producida por:

- a) Alteración de la cantidad o calidad de la acción de la insulina.
- b) Alteración de la composición de las lipoproteínas.
- c) Toxinas urémicas.
- d) Hiperparatiroidismo y/o aumento del calcio intracelular.
- e) Acción de la heparina.

### a) Alteración de la cantidad y/o de la calidad de la acción de la insulina

La insulina participa en la regulación de la lipasa hormono sensible del tejido adiposo, y de la LPL. En la insuficiencia renal puede existir deficiencia y/o resistencia a la insulina con hiperinsulinismo (26), su alteración en el paciente en hemodiálisis, determina la modificación del catabolismo de las lipoproteínas transportadoras de triglicéridos (VLDL, quilomicrones) (27).

La lipasa hepática también es regulada por la insulina, por lo tanto su acción también puede alterarse, afectando la transformación de IDL en LDL (Figura II) y de HDL<sub>2</sub> en HDL<sub>3</sub> (Figura III) modificando al alterarse este último proceso el mecanismo de transporte reverso del colesterol.

En la población general la hipertrigliceridemia, HDL baja y LDL pequeña y densa ha sido relacionada con la insulino resistencia, que al estar presente en los pacientes con diabetes, insuficiencia renal y hemodiálisis podría explicar en

misma, en esta situación las partículas anómalas son captadas por vías alternas de degradación, un ejemplo es los receptores presentes en los macrófagos resultando en la formación de células espumosas que favorecen la aterogénesis.

#### **4. Inherentes al tratamiento**

Existe cierta controversia sobre el papel que juega la biocompatibilidad de las diferentes membranas de diálisis sobre el perfil lipídico de los pacientes en hemodiálisis, no pudiéndose establecer ninguna normativa hasta tanto no se realicen mayor número de estudios (35, 36, 37, 38).

Como mencionamos anteriormente la heparina que le indicamos a los pacientes durante el tratamiento actúa sobre la liberación de la LPL pudiendo intervenir en las alteraciones observadas en hemodiálisis. El uso de la heparina de bajo peso molecular parece ser beneficioso por tener menor efecto sobre el catabolismo lipoproteico (27).

#### **Resumiendo**

**La insuficiencia renal y la diabetes presentan múltiples alteraciones cuanti y cualitativas del perfil lipídico que pueden contribuir en forma sinérgica en la dislipemia, sin embargo no hay trabajos concluyentes sobre las diferencias en el perfil lipídico en hemodiálisis entre los pacientes con y sin diabetes, y cuál es su rol en la alta morbimortalidad que presentan (39).**

#### **Diagnostico y tratamiento**

Se debe proceder de la siguiente forma para evaluar los trastornos lipídicos en los pacientes en hemodiálisis con diabetes:

- 1. Determinar el nivel de lípidos y lipoproteínas.**
- 2. Identificar el nivel de riesgo coronario y/o enfermedad cardíaca.**
- 3. Considerar los objetivos del tratamiento.**
- 4. Realizar el tratamiento.**

#### **1. Determinar niveles de lípidos y lipoproteínas**

Todo paciente al inicio de la hemodiálisis se debe realizar un **perfil lipídico completo** luego de 12 horas de ayuno aunque no presente patología cardiovascular:

## 2. Identificar nivel de riesgo coronario y/o enfermedad cardíaca

Luego de realizar el perfil lipídico, se debe proceder a la identificación del nivel de riesgo cardiovascular del paciente.

Esta clasificación es fundamental para establecer los objetivos de tratamiento lipídico, que varían según el mismo.

En los últimos años han surgido factores de riesgo emergentes no tradicionales o "**no clásicos**" que se hallan presentes en los pacientes con insuficiencia renal en general y en hemodiálisis en particular, como aumento de la homocisteína, fibrinógeno, proteína C reactiva, alteración de las fracciones lipídica (como HDL<sub>2</sub>, HDL<sub>3</sub>, lipoproteína (a), apo A1, apo B, etc.) que pueden jugar un papel en el riesgo cardiovascular que presentan estos pacientes; Estos hallazgos hasta la actualidad **no han modificado las conductas terapéuticas** a implementar, por lo tanto la ADA, NCEP (National Cholesterol Education Program) y AHA (American Heart Association) **no los considera parámetros a tomar en cuenta en rutina clínica habitual**, sugiriendo que debe considerarse los riesgos "**clásicos**", **fumar, hipertensión, obesidad y realizar el perfil lipídico básico para evaluar el tratamiento y el seguimiento clínico de estos pacientes** (40).

La ADA estratifica el riesgo cardiovascular para los pacientes con diabetes de acorde a los valores de los lípidos y lipoproteínas (41):

**Tabla II:** Clasificación de riesgo según valor de las lipoproteínas.

Riesgo	LDL colesterol (mg/dL)	HDL colesterol (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)
Alto	≥130	<40	≥ 400
Límite	100 - 129	40 - 59	150 - 399
Bajo	<100	≥ 60	<150

Para mujeres el HDL-colesterol debe considerarse más 10 mg/dl.

Si el resultado del perfil lipídico básico es de **bajo riesgo la ADA recomienda repetirlo anualmente.**

Sin embargo en el reporte reciente de Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP) ATP III **se consideró que la presencia de diabetes es un riesgo equivalente a haber tenido enfermedad coronaria previa**, lo que define a todo paciente diabético según este reporte como paciente de "alto riesgo" más allá de presentar o no alteraciones en los niveles lipídicos (42).

La NCEP igual que las de la ADA no consideran ninguna particularidad para el paciente con enfermedad renal crónica.

- Considerar el aumento de la fibra soluble (10-25 g/día) y de stanols/sterols (2 gr).
- Disminuir el sedentarismo, abandonar hábito de fumar.
- Indicar drogas hipolipemiantes.

Las modificaciones de los hábitos en general no son suficientes para la normalización de la dislipemia de estos pacientes.

Si los valores de LDL-colesterol se hallan entre 100-129 mg/dL la NCEP considera opcional el uso de drogas.

Estas guías consideran recomendable la conducta propuesta por las guías NKF K/DOQI que proponen **el uso de estatinas si luego de tres meses de cambio de hábitos no se alcanzó un valor de LDL <100 mg/dL**, si bien se debe destacar que no existen trabajos prospectivos, randomizados en este grupo de pacientes que avalen este criterio. Si los valores de **LDL son > 130 mg/dL comenzar con modificación de hábitos junto con estatinas.**

**Las estatinas son las drogas de elección para disminuir el LDL colesterol.**

**b) Segundo objetivo:**

Aunque resulta más controvertido el rol que juega los triglicéridos en la aterosclerosis existen trabajos en la población general que determinan que los triglicéridos son factor de riesgo cardiovascular independientes (43).

Para los niveles de triglicéridos la NCEP considera:

- a) Normal: <150 mg/dL.
- b) Límite alto: 150-199 mg/dL.
- c) Alto: 200-499 mg/dL.
- d) Muy alto: 500 mg/dL.

Si se han alcanzado los objetivos con el LDL- colesterol (primer objetivo), la NCEP plantea que si los triglicéridos hallados son  $\geq 200$  mg/dL no considerar como objetivo de tratamiento el valor de triglicéridos aislado sino considerar que **el segundo objetivo es un "No-HDL colesterol" de < 130 mg/dL.**

Este parámetro se obtiene:

$$\text{No-HDL colesterol} = \text{colesterol total} - \text{HDL colesterol}$$

La evaluación de la No-HDL presenta algunas ventajas sobre la evaluación de los triglicéridos aislados y/o LDL colesterol calculado por fórmula (Fórmula de Friedwald: Dificultades):

considerar el uso de fibratos, pues el ácido nicotínico altera el metabolismo glucémico como hemos mencionado anteriormente.

Es de destacar que en hemodiálisis los fibratos aumentan su toxicidad.

Se aconseja entonces en la **disminución aislada de HDL: los cambios de los hábitos (sedentarismo, alimentarios, con disminución del peso) sin incluir drogas**, hasta tanto no exista mayor experiencia que justifique su utilización.

### Tratamiento

**En los pacientes con diabetes en hemodiálisis es difícil establecer pautas sobre los objetivos lipídicos y su tratamiento, pues no hay suficiente experiencia en la actualidad de estudios prospectivos y randomizados a largo plazo en esta población.**

- Control nutricional: Las recomendaciones más frecuentes son disminución de peso para los pacientes obesos (objetivo IMC 25-28 Kg/m<sup>2</sup>), las calorías totales que deben cubrir las grasas son el 25-35% de las calorías totales diarias, indicando reducir la ingesta de grasas saturadas a < 7%, las poliinsaturadas hasta 10% y las monoinsaturadas hasta 20%, el colesterol < 200 mg/día. Considerar el aumento de la fibra soluble a 10-25 g/día y el de los stanols/sterols (2 gr), hidratos de carbono 50-60% de las calorías diarias totales (44).
- Control glucémico: Mejora especialmente la hipertrigliceridemia, algunos estudios demuestran que puede aumentar la HDL. Se debe establecer como objetivo los valores más cercanos a los normales sin hipoglucemias severas.
- Ejercicio: 30 minutos o más de ejercicio de moderada intensidad preferentemente todo los días (caminar, nadar, ejercicios de resistencia).
- Abandonar el hábito de fumar.
- Estatinas: Las estatinas son las drogas de elección para disminuir la LDL colesterol (en la población general disminuyen su nivel entre un 18-55% aproximadamente) y han demostrado ser drogas eficientes en los pacientes con diabetes.

principal acción es la inhibición de la enzima 3 hidroxil 3 metilglutaril CoA que interviene en la síntesis del mismo, la disminución del colesterol intracelular que produce, determina el aumento de la expresión de los receptores B/E para la LDL colesterol, aumentando su captación lo que disminuye su nivel plasmático (54).

Las estatinas tienen algunas propiedades no relacionadas directamente con la disminución del colesterol que han sido descriptos en los últimos años con el nombre de "efectos pleiotrópicos": efectos inmunomoduladores (55), mejoría en la función endotelial, efectos sobre la activación de las plaquetas, coagulación, fibrinólisis y disminución de la proteína C que parecen intervenir en los beneficios observados con estas drogas (56).

Para determinar las dosis se debe considerar que su efectividad y su toxicidad es dosis dependiente, por lo que sugiere en los pacientes en hemodiálisis comenzar con las dosis más baja recomendadas para cada una de las estatinas (Tabla IV).

**Tabla IV:** Dosis diaria recomendada de las estatinas según función renal.

Estatina	$\geq 30$ mL/min/1.73m <sup>2</sup> ●	< 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ó diálisis
Atorvastatina	10 - 80 mg	10 - 80 mg
Fluvastanina	20 - 80 mg	10 - 40 mg
Lovastanina	20 - 80 mg	10 - 40 mg
Pravastanina	20 - 40 mg	20 - 40 mg
Simvastanina	20 - 80 mg	10 - 40 mg

• Dosis sugeridas por NCEP (57).

En pacientes con insuficiencia renal se debe considerar que el uso de los inhibidores de HMG COA puede presentar mayor susceptibilidad a presentar efectos tóxicos.

El aumento de las transaminasas 3 veces por encima de su valor normal se puede presentar en un 1%, la miopatía se presenta en 0,1% de los pacientes y ambos efectos son dosis dependiente (58).

Estos efectos colaterales determinan la necesidad de controlar las enzimas hepáticas en forma rutinaria, antes de iniciar el tratamiento (son contraindicadas en pacientes con enfermedad hepática) y entre 2-3 meses de iniciado el tratamiento.

Existe cierta controversia sobre la necesidad de solicitar el dosaje de fosfocreatinquinasa (CPK) en forma rutinaria o efectuarlo sólo frente a la presencia de síntomas o sospecha de miopatía. Si los valores hallados son elevados, se debe suspender su administración; la normalización se observa aproximadamente en

población general con hipertrigliceridemia también se puede utilizar ácido nicotínico pues ambas drogas disminuyen los triglicéridos en un 20-50% pero se debe considerar que estas últimas alteran el control glucémico, el ácido úrico y son excretadas en un 34% por riñón.

La NCEP **contraindica el uso de fibratos** en pacientes con insuficiencia renal severa.

Las NKF-K/DOQI no comparte este criterio determinando que en los pacientes con insuficiencia renal que presentan hipertrigliceridemia se debe indicar estatinas como primera elección, ya que estas también tiene efectos sobre los triglicéridos (en población general disminuyen un 7-30% los triglicéridos y aumentan las HDL entre un 5-15%).

Sin embargo indican el uso de fibratos en dos circunstancias: con triglicéridos  $\geq 500$  mg/dL por riesgo a pancreatitis o en pacientes con triglicéridos  $\geq 200$  mg/dL con el No-HDL colesterol  $\geq 130$  mg/dL en los que se utilizó las estatinas sin alcanzar los objetivos o que presentaron intolerancia a las mismas.

Los niveles sanguíneos de algunos fibratos (60) pueden estar aumentados pues se acumulan en presencia de insuficiencia renal (Tabla V).

**Tabla V:** Fibratos ajuste de dosis según función renal (mL/min/1,73m2).

agente	60 - 90	15 - 59	<15	Puede aumentar creatinina
Bezafibrato Clorofibrato Fenofibrato	Disminuir 50%	Disminuir 25%	evitar	Si
Ciprofibrato	?	?	?	Si
Gemfibrozil	No	No	No	Si

Las guías NKF-K/DOQI contraindica el uso de bezafibrato, fenofibrato, ciprofibrato o clorofibrato en pacientes en hemodiálisis, sólo recomienda el uso de gemfibrozil para estos pacientes en dosis habituales 600 mg dos veces por día, otros sugieren que si se usa gemfibrozil no debe utilizarse más de 600 mg/día (61).

Como vemos el uso de gemfibrozil en hemodiálisis es un tema de controversia que no ha concluido todavía, pues pareciera haber más riesgo de efectos colaterales musculares que en la población sin enfermedad renal. En algunos estudios otros autores no confirmaron este hallazgo (62).

#### **Sevelamer clorhidrato**

El uso de esta droga en pacientes en hemodiálisis por su efecto quelante sobre

Hypertriglyceridemia in Renal Failure. *Kidney Int* 1995;48:779-784

13. Lee DM, Knight-Gibson C, Samuelson O, Attman P, Wang C, Alaupovic P. Lipoprotein Particle Abnormalities and The Impaired Lipolysis in Renal Insufficiency. *Kidney Int* 2002;61:209-218.

14. Attman PO, Nyberg G, William-Olsson T, Knight-Gibson C, Alaupovic P. Dyslipoproteinemia in Diabetic Renal Failure. *Kidney Int* 1992;42:1381-1389.

15. Bagdade JD, Albers JJ. Plasma-High Density Lipoprotein Concentrations in Chronic Haemodialysis and Renal Transplant Patients. *N Engl J Med* 1977; 296:1436-1439.

16. Papanastasiou P, Grass L, Rodela H, Patrikarea A, Oreopoulos D, Diamandis EP. Immunological Quantification of Advanced Glycosylation End-Products in The Serum of Patients on Haemodialysis or CAPD. *Kidney Int* 1994;46:216-222.

17. Mune M, Yukawa S, Kishino M, Otani H, Kimura K, Nishikawa O, Takahashi T, Kodama N, Saika Y, Yamada Y. Effect of Vitamin E on Lipid Metabolism and Atherosclerosis in ESRD Patients. *Kidney Int* 1999;56 (suppl 71): S126-S129.

18. Maggi E, Bellazzi R, Falaschi R, Frattoni A, Perani G, Finardi G, Gazo A, Nai M, Romanini D, Bellomo G. Enhanced LDL Oxidation in Uremic Patients: Additional Mechanism for Accelerated Atherosclerosis?. *Kidney Int* 1994;45:876-883.

19. Sutherland WHF, Walker RJ, Ball MJ, Stapley SA, Roberston MC. Oxidation of Low Density Lipoprotein from Patients with Renal Failure or Renal Transplants. *Kidney Int* 1995;48:227-236.

20. Hörkko S, Huttunen K, Läära E, Kervinen K, Kesäniemi. Effects of Three Treatment Modes on Plasma Lipids and Lipoproteins in Uraemic Patients. *Annals of Medicine* 1994;26:271-282.

21. Mamo JCL, Szeto L, Steiner G. Glycation of Very Low Density Lipoprotein from Rat Plasma Impairs Its Catabolism. *Diabetologia* 1990;33:339.

22. Sakata N, Yoshinobu I, MenG J, Tachikawa Y, Takebayashi S, Nagai R, Horiuchi S. Increased Advanced Glycation End Products in Atherosclerotic Lesions of Patients with End-Stage Renal Disease. *Atherosclerosis* 1999;142:67-77.

23. Nestel PJ, Fidge NH, Tan MH. Increased Lipoprotein-remnant Formation in Chronic Renal Failure. *N Engl J Med* 1982;307:329-333.

24. Mittmann N, Avram M. Dyslipemia in Renal Disease. *Seminars Nephrol* 1996;16(3) 202-213.

25. Quaschnig T, Schömig M, Keller M, Thiery J, Nauck M, Schollmeyer P, Wanner C, Krämer-Guth A. Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Hypertriglyceridemia Impair Lipoprotein Metabolism in Chronic Haemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:332.

26. Attman PO, Alaupovic P. Lipid and Apolipoprotein Profiles of Uremic Dyslipoproteinemia-Relation to Renal Function and Dialysis. *Nephron* 1991 ;57:401-410.

27. Ibels LS, Reardon MF, Nestel PJ. Plasma Post-heparin Lipolytic Activity and Triglyceride Clearance in Uremic and Haemodialysis Patients and Renal Allograft Recipients. *J Lab Clin Med* 1976: 87:648-658.

28. Frayn KN. Insulin Resistance and Lipid Metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1993;4:197-204.

29. Lee P, O'Neal D, Murphy B, Best J. The Role of Abdominal Adiposity and Insulin Resistance in Dyslipemia of Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 1997;29(1):54-65.

30. Chan MK, Ramdial L, Varghese Z, Persaud JW, Baillod RA, Moorhead JF. Plasma Lecithin-Choles Acyltransferase Activities in Uraemic Patients. *Clin Chim Acta* 1982;119:65-72.

31. Vaziri N, Deng G, Liang K. Hepatic HDL Receptor, SR-B1 and Apo AI Expression in Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1462-1466.

32. Murase T, Cattani DC, Rubenstein B, Steiner G. Inhibitor of Lipoprotein Lipase by Uremic Plasma, a Possible Cause of Hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1975; 24:1279-86.

33. Akmal M, Perkins S, Kasim SE, Ha-Young OH, Smogorzewski M, Massry SG. Verapamil Prevents Chronic Renal Failure-Induced Abnormalities in Lipid Metabolism. *Am J Kidney Dis* 1993; 22 (1) 158-163.

34. Vaziri ND, Wang QX, Liang K. Secondary Hyperparathyroidism Downregulates Lipoprotein Lipase Expression in Chronic Renal Failure. *Am J Physiol* 1997; 273:F925-F930.

35. Doci D, Capponcini C, Mengozzi S, Baldrati L, Neri L, Feletti C. Effects of Different Dialysis Membranes on Lipid and Lipoprotein Serum Profiles in Haemodialysis Patients. *Nephron* 1995;69:323-326.

57. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Treatment of Adults with Dyslipidemias. *Am J Kidney Dis* 2003;41(3):S39-S58.
58. Maron D, Fazio S, Linton MF. Current Perspectives on Statins. *Circulation* 2000; 101:207-213.
59. Christians U, Jacobsen W, Floren LC. Metabolism and Drugs Interaction of 3-hydroxy-3methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors in Transplant Patients: Are the Statins Mechanistically Similar?. *Pharmacol Ther* 1998; 80:1-34.
60. Desager JP, Costermans J, Verberckmoes R, Harvengt C. Effect of Haemodialysis on Plasma Kinetics of Fenofibrate in Chronic Renal Failure. *Nephron* 1982;31:51-54.
61. Chan MK. Gemfibrozil Improves Abnormalities of Lipid Metabolism in Patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. The Role of Postheparin Lipases in Metabolism of High Density Lipoprotein Subfractions. *Metabolism* 1989;38:939-945.
62. Thompson CH, Irish A, Kemp GJ, Taylor DJ, Radda GK. Skeletal Muscle Metabolism Before and After Gemfibrozil Treatment in Dialysed Patients with Chronic Renal Failure. *Clin Nephrol* 1996;45(6):386-389.
63. Braulin W, Zhorov E, Guo A, et al. Bile Acid Binding to Sevelamer HCL. *Kidney Int* 2002;62:611-619.
64. Stern RH, Yang BB, Horton M, Moore S, Abel Rs, Olson SC. Renal Dysfunction Does Not Alter The pharmacokinetics or LDL-Cholesterol Reduction of Atorvastatin. *J Clin Pharmacol* 1997;37:816-819.
65. UER TWB, Sica DA, Slug PH, Jammatt JL, Raymond R, Ford NF. The Pharmacokinetics of Pravastatin in Patients on Chronic Hemodialysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53:117-121.
66. Querin S, Lambert R, Cusson JR, et al. Single-Dose Pharmacokinetics of 14 C-Lovastatin in Chronic Renal Failure. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:437-441.