

Preservación de la función renal residual en la enfermedad renal crónica

L. Orte

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Nefrologia Sup Ext 2011;2(5):112-8

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11084

RESUMEN

Preservar la función renal es uno de los objetivos prioritarios en la práctica clínica de la nefrología. Una vez se ha iniciado el tratamiento renal sustitutivo, evitar el deterioro de la función renal residual conlleva una mejoría de la supervivencia del paciente, pero su pérdida progresiva exige un control estricto de la volemia, para mantener criterios de diálisis adecuada. La trascendencia de la función renal residual está en el origen de la reciente recomendación de no empezar diálisis precozmente, y la incorporación de pautas de hemodiálisis incremental. La pérdida de función renal residual es un continuo que exige un abordaje previo a la diálisis, en el que nos acerquemos a la prevención primaria de la enfermedad renal y en el que se identifiquen marcadores inflamatorios o de daño endotelial (dimetilarginina asimétrica, células endoteliales progenitoras, etc.) implicados en la progresión del daño renal, que en un futuro puedan llegar a ser dianas terapéuticas. Todo ello, a la espera de nuevas terapéuticas dirigidas, específicamente, a los efectores finales del daño renal.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Función renal residual. Progresión. Biomarcadores.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se caracteriza por un progresivo deterioro de la función renal en el que intervienen múltiples variables, alguna de ellas no modificable, como la edad. Al final de esta progresión, un porcentaje mínimo de los pacientes llegan a tratamiento renal sustitutivo

Preserving residual renal function in chronic kidney disease

ABSTRACT

Preserving renal function is one of the priorities in the clinical practice of nephrology. Once the patient has started renal replacement therapy, to maintain residual renal function leads to an improvement in patient survival, but progressive loss requires strict volume control to maintain adequacy of dialysis criteria. Residual renal function is at the origin of the recent recommendation not to start dialysis early, and the indication of incremental dialysis. Loss of residual renal function is a continuum that requires an approach prior to dialysis, closer to primary prevention of renal disease, and to identify which inflammatory or endothelial dysfunction markers (asymmetric dimethylarginine, endothelial progenitor cells, etc.) are involved in the progression of renal damage, which in the future may become therapeutic targets. All this in the hope of new therapies aimed specifically at the end effectors of renal injury.

Keywords: *Chronic kidney disease. Residual renal function. Progression. Biomarkers.*

(TRS) explicado, en parte, por el elevado y también progresivo riesgo de muerte cardiovascular asociado a la ERC¹.

La principal responsabilidad de un especialista en nefrología y, por extensión, de todo personal sanitario, es detectar, diagnosticar y tratar la enfermedad renal lo más precozmente posible, con el fin de preservar la función renal que quede y prevenir la progresión hacia la ERC estadio 5, maximizar la supervivencia y mejorar la calidad de vida. Estos objetivos sólo pueden ser alcanzados si se entiende a la ERC como un fenómeno continuo, que no puede ser abordado por partes y menos puede ser detenido en sus estadios finales.

Correspondencia: Luis Orte

Servicio de Nefrología.
Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar km. 9,1. 28034 Madrid.
luis.orte@senefro.org

FUNCIÓN RENAL RESIDUAL EN DIÁLISIS

Clásicamente, se entiende como función renal residual (FRR) la función renal asociada a la producción de orina (>100 ml/día) una vez el paciente ha iniciado diálisis, independientemente de que la cantidad de toxinas excretadas por la orina sea, en ese momento, muy variable. La FRR es un parámetro clínico con una serie de características:

1. Es medible, aun con limitaciones metodológicas.
2. En general, la preservación de la FRR se asocia, en los pacientes en diálisis, a mejores tasas de supervivencia. Presumiblemente porque permite un mejor control del peso interdialisis, presión arterial, hipertrofia ventricular izquierda, estado nutricional, sodio, bicarbonato y hemoglobina, y aclaramiento de moléculas medianas y grandes.
3. La pérdida progresiva de la FRR en diálisis exige un control estricto de la volemia y un ajuste periódico de la prescripción para mantener criterios de diálisis adecuada.

La preservación de una FRR adecuada permite plantearse intervenciones que han visto su actualización en los últimos años:

1. Elegir el momento óptimo de inicio del tratamiento renal sustitutivo

En pacientes con ERC estadio 5, en la práctica clínica, hay una considerable variación en el tiempo de indicar el inicio de la diálisis, con una tendencia generalizada a un comienzo precoz. Los indicadores para comenzar diálisis eran la presencia de signos y síntomas de uremia en combinación con el control de productos nitrogenados en suero. Sin embargo, hasta fechas recientes, y a pesar de una ausencia de evidencias que soporten esta recomendación, las guías de práctica clínica han preconizado el inicio de diálisis con filtrado glomerular estimado (FGe) relativamente elevados, superior a 10 ml/min, sobre todo en presencia de sintomatología o comorbilidad significativa²⁻⁵. Estas recomendaciones han condicionado la práctica clínica de la nefrología de un modo sustancial, entre otros aspectos, aumentando los pacientes incidentes⁶.

El FGe medio al inicio de diálisis, en Europa en el año 2003, era de 8,6 ml/min/1,73 m². El mismo registro de la EDTA, en un reciente estudio multicéntrico en pacientes incidentes entre 1999 y 2003, encuentra una asociación directa entre FGe al comienzo de la diálisis y un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa, más significativa en jóvenes cuando la causa de la ERC es glomerular⁷. Un 10% de aumento en el porcentaje de pacientes que inician diálisis con FGe >10,5

ml/min/1,73 m² se asocia con un riesgo de mortalidad un 22% mayor⁷. Al igual que otros trabajos en los últimos años⁸⁻¹⁰, las conclusiones del análisis del registro europeo planteaban la cuestión del momento idóneo para empezar diálisis y demandaban ensayos aleatorizados que lo avalen. El estudio IDEAL (*Initiating Dialysis Early and Late*) viene a contestar a esta pregunta. A pesar de varios sesgos metodológicos significativos, sobre todo el de que un 75,9% de los pacientes adscritos al grupo con inicio tardío debieron adelantarlo por razones médicas, este estudio demuestra que, en pacientes en estadio 5 y ERC progresiva, los resultados clínicos son similares entre aquellos pacientes en los que se inicia la diálisis de forma precoz y en los que el inicio se retrasa electivamente¹¹. La evolución es similar no sólo en cuanto a supervivencia, eventos cardiovasculares, infecciones o complicaciones de diálisis, sino también en el manejo de volumen, trastornos en electrolitos, o en la calidad de vida. En todo caso, un manejo clínico correcto, en unidades de ERC avanzada, permite retrasar el inicio de diálisis hasta un FGe inferior a 7 ml/min/1,73 m² o hasta que aparezcan otros indicadores clínicos tradicionales¹¹.

2. Iniciar diálisis con la técnica más idónea para cada paciente

La FRR disminuía más rápidamente en pacientes tratados con hemodiálisis (HD) convencional, que en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). Sin embargo, la introducción de la HD con membranas biocompatibles de alto flujo, líquido de diálisis ultrapuro y bicarbonato, ha conseguido que la FRR se deteriore a un ritmo similar, continuo desde fases prediálisis, indistinguible del de los pacientes en DPCA¹². La contribución individual de cada una de estas innovaciones de la HD a la mejoría de la supervivencia del paciente es difícil de valorar, pero el efecto final tiene que ver con una mejoría del estado inflamatorio y con una mayor estabilidad hemodinámica.

La preservación de la FRR ha sido ampliamente reconocida en DPCA, no así en HD. Vilar et al.¹³, en un estudio sobre 650 pacientes tratados con HD de alto flujo y una pauta incremental de sesiones, a lo largo de un período de 15 años, encuentran un descenso de la FRR durante los cinco primeros años desde 3,1 ± 1,9, a los tres meses, hasta 0,9 ± 1,2 ml/min/1,73 m². Con esta técnica incremental, el 31% de los pacientes tenían a los cinco años un aclaramiento renal de urea superior a 1 ml/min/1,73 m². El mantenimiento de esta FRR aportaba menos requerimientos de ultrafiltración (UF) y de eritropoyetina (EPO), un menor índice de resistencia a EPO y mejores parámetros nutricionales (albúmina sérica y proteína C reactiva), en comparación con aquellos pacientes que habían perdido la función renal¹³. Asimismo, la mortalidad con FRR conservada era significativamente menor, beneficio que se mantenía después de corrección para comorbi-

lidad, edad, empleo de hemodiafiltración (HDF) y diagnóstico renal. La indicación de HDF aportaba una reducción del riesgo de muerte del 48-50%, una reducción del 7% en el riesgo de muerte por cada 1 ml/min/1,73 m² de Cl_{renal} urea_{sc} preservado¹³. Por tanto, la FRR contribuye significativamente a los buenos resultados con nuevos esquemas de HD, y los esfuerzos para mantenerla deben ser prioritarios.

No hay guías de práctica clínica sobre frecuencia óptima inicial de HD basadas en niveles de FRR, sin embargo, se han identificado predictores independientes para seguir un esquema de dos veces/semana: mayor edad, menor peso seco y mayor diuresis. Por otra parte, esta pauta de HD al inicio conlleva un descenso más lento de la FRR y menos hospitalización, sin cambios en el control de líquidos y presión arterial, índices de nutrición, inflamación, diálisis adecuada y disfunción del acceso vascular. Después de un seguimiento medio de 18 meses, los pacientes con FRR que permitía un esquema de HD de dos veces/semana tenían unos niveles séricos más bajos de beta-2-microglobulina que otro esquema de tres veces/semana¹⁴, hecho que también hemos podido confirmar en nuestra experiencia¹⁵. En conclusión, en una población seleccionada de pacientes con suficiente FRR, la pauta de dos veces/semana es segura y aporta ventajas clínicas asociadas al mantenimiento de la diuresis residual.

Los niveles de beta-2-microglobulina también pueden verse influidos por la técnica de HD. En el estudio CONTRAST (*CONvective TRANsport Study*), 230 pacientes con y 176 sin FRR fueron aleatorizados a tratamiento dialítico con HDF en línea o HD bajo flujo, durante seis meses¹⁶. Los niveles basales eran inferiores en el grupo con FRR preservada. Una vez iniciado el tratamiento, la HDF fue eficaz en la disminución de los niveles de beta-2-microglobulina, sobre todo en aquellos pacientes sin FRR, no relacionados con el volumen convectivo¹⁶. Los niveles permanecieron estables¹⁶ en pacientes con FG >4,2 ml/min/1,73 m².

No sólo la FRR al inicio de la diálisis puede predecir la evolución del paciente en TRS. El ritmo de descenso, más que la FRR al inicio, puede ser un factor asociado, directamente y de modo independiente, con mortalidad de cualquier causa y un mayor riesgo de fallo de la técnica. Liao et al. identifican como factores asociados a un descenso más rápido de FRR en DPCA: índice de masa corporal, diabetes, historia previa de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), empleo de diuréticos, episodios de peritonitis y episodios de hipotensión¹⁷. La hipotensión es uno de los mayores condicionantes del deterioro de la FRR y en la DPCA se identifican entre otras causas, la UF excesiva, sepsis, ICC, empleo excesivo de antihipertensivos, pérdida aguda de sangre, y la diarrea severa.

La preservación de la FRR en diálisis es un medio que facilita un TRS óptimo y mejora la supervivencia del paciente,

pero exige, de modo prioritario, un control clínico muy estrecho, con el fin de evitar una sobrecarga de volumen subclínica y un aumento del riesgo cardiovascular subyacente. Las guías de actuación clínica recogen una serie de medidas generales para esta preservación^{2,3}, con un grado de recomendación muy variable y necesidad de individualización en cada paciente, y que se pueden resumir en tabla 1.

FUNCION RENAL RESIDUAL: HACIA UN NUEVO ENFOQUE

Sin embargo, en el abordaje de la FRR, el planteamiento futuro de la nefrología pasa por redirigir nuestra mirada hacia el inicio del deterioro de la función renal. Residual es, según la Real Academia Española (RAE), *aquello que resulta de la descomposición o destrucción de algo* y, en este sentido, desde que hay una causa que incide sobre el riñón normal, existe riesgo de perder la función renal, y, por lo tanto, necesidad de preservarla. El TRS nos proporciona unos muy buenos resultados en la supervivencia de nuestros pacientes, pero no deja de ser un fracaso del nefrólogo. Debemos dirigir nuestros esfuerzos hacia la prevención primaria de la ERC. No olvidemos que la ERC comparte múltiples factores de riesgo vascular tradicionales con la enfermedad cardiovascular, causa principal de mortalidad en aquella población. En la población general, y en pacientes con ERC, debemos aplicar estrategias basadas en una reducción de estos factores de riesgo cardiovascular, pero también de factores de susceptibilidad y riesgo de inicio y progresión del daño renal¹⁸.

El ritmo de progresión de la ERC no es el mismo en todos los pacientes y en algunos permanece estable durante muchos años o no progresa. Con datos difícilmente extrapolables a la población general, en el estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes con artritis reumatoide y estadio ERC 3, incluidos en la base de datos nacional del *Veterans Affairs*, un 24% de los pacientes presentaban un deterioro severo de función renal (>4 ml/min/año) y un 38% no experimentaron ningún deterioro después de un seguimiento medio de 5,7 años¹⁹. El deterioro era predecible en raza negra, hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardiovascular y enfermedad arterial periférica. Los pacientes con un deterioro importante tenían un riesgo aumentado de mortalidad, comparado con aquellos con progresión leve (0-1 ml/min/año), sobre todo en pacientes menores de 74 años e hipertensos¹⁹. Esta asociación, independiente y gradual, entre ritmo de deterioro de función renal y mortalidad, describe de modo más preciso las consecuencias potenciales de la enfermedad para un individuo y transforma una definición estática de la función renal en otra dinámica^{20,21}.

Los mecanismos subyacentes en la asociación entre el deterioro rápido de función renal y el riesgo de muerte no están

Tabla 1. Medidas generales que deben tenerse siempre en cuenta para preservar la función renal residual en diálisis

- Evitar agentes nefrotóxicos, especialmente aminoglucósidos, AINE, inhibidores COX-2 y contrastes yodados
- Individualizar tratamiento «agresivo» de la hipertensión arterial
- Control de la proteinuria
- Bloqueo del sistema renina-angiotensina
- Adecuado control de anemia con agentes estimulantes de la eritropoyesis
- Tratamiento causal específico
- Evitar ultrafiltración excesiva e hipotensión durante el tratamiento con diálisis
- Específicamente en hemodiálisis:
 - Empleo sistemático de membranas biocompatibles, bicarbonato y líquido de diálisis ultrapuro
 - Al inicio, pauta incremental de la dosis de diálisis
 - Preferencia hemodiafiltración

claramente definidos. El ritmo de deterioro de función renal podría ser un marcador de las alteraciones fisiopatológicas presentes en toda ERC en estadios avanzados: disfunción endotelial, hipoxia renal, estrés oxidativo, inflamación crónica, y sus efectores más conocidos en la práctica clínica diaria: activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, disregulación de la presión arterial, trastornos en el metabolismo óseo-mineral. Sí están mejor identificados todos aquellos factores tradicionales asociados a susceptibilidad para el desarrollo de ERC, implicados en el inicio del deterioro o en su progresión. Además de éstos, empiezan a identificarse otros muchos factores emergentes, que permitirán adoptar estrategias específicas de preservación de la función renal²² (tabla 2).

Uno de los factores de progresión más evidente, junto con la proteinuria, es la hipertensión arterial, y su control es uno de los objetivos prioritarios. Sin embargo, es bien conocido, desde hace años, que un excesivo control de la presión arterial se comporta como un factor negativo en la progresión de la ERC²³. Recientemente, una reconsideración de las guías en vigor para el manejo de la hipertensión arterial cuestiona un objetivo de presión arterial <130/80 mmHg para todos los pacientes con ERC²⁴. En ancianos con ERC, una presión arterial sistólica (PAS) menor de 130 mmHg predice un peor resultado, en términos de mortalidad y hospitalizaciones por problemas cardiovasculares²⁵, riesgo que supera a los potenciales beneficios sobre la progresión de la ERC.

La identificación de nuevos biomarcadores predictivos puede mejorar nuestro conocimiento de la patogenia y progre-

sión de la ERC, permitirá identificar pacientes con alto riesgo de progresión e intensificar el tratamiento, si fuera necesario. Existe una correlación consistente y lineal entre la presencia de marcadores inflamatorios circulantes clásicos y la función renal, pero está por demostrar su relación con la progresión de toda ERC. En el *Cardiovascular Health Study*, el paciente anciano presenta una asociación entre marcadores inflamatorios y procoagulantes y el descenso de función re-

Tabla 2. Factores de riesgo y marcadores implicados en la evolución de la enfermedad renal crónica (ERC)

FASE DE INICIACIÓN

- Edad
- Sexo
- Raza
- Historia familiar de ERC
- Diabetes mellitus
- Síndrome metabólico
- Estados de hiperfiltración
- Albuminuria por encima de la normal
- Dislipemia
- Nefrotóxicos
- Enfermedad renal primaria
- Lesiones urológicas
- Enfermedad cardiovascular

FASE DE PROGRESIÓN

Tradicionales

- Raza afroamericana
- Proteinuria
- Hipertensión sistólica
- Dieta hiperproteica
- Obesidad
- Anemia
- Dislipemia
- Tabaquismo
- Nefrotóxicos
- Enfermedad cardiovascular

Emergentes

- Metabolismo Ca-P, vitamina D y PTH
- FGF23
- DMAA (*dimetilarginina asimétrica*)
- Células progenitoras endoteliales
- Péptidos natriuréticos: adrenomedulina, ANP y NT-proBNP
- L-FABP (*liver-type fatty acid binding protein*)
- KIM-1 (*kidney injury molecule 1*)
- NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*)
- Apolipoproteína A-IV
- Adiponectina
- HIF (*hypoxia inducible factor*)
- Polimorfismos genéticos
- Nuevas toxinas urémicas

nal medida por cistatina C. El 26% de los pacientes tenían un deterioro rápido de función renal (>3 ml/min/1,73 m²) y, en esta población, sólo la albúmina tenía una relación inversa y consistente con este descenso, presumiblemente por mecanismos más allá de la inflamación²⁶.

En pacientes con ERC, el endotelio desempeña un papel fundamental no sólo en la mayor morbimortalidad cardiovascular asociada, sino también en la progresión de la ERC. Entre los factores emergentes más provocativos, para entender esta progresión, se encuentra la disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) endotelial por un aumento de la dimetilarginina asimétrica (DMAA), inhibidor competitivo endógeno de la síntesis de NO, elemento clave en la función reguladora del endotelio. La disminución del NO favorece la disfunción endotelial causada por factores de riesgo cardiovascular, inflamación o alteraciones metabólicas.

En la ERC no diabética, la DMAA basal tiene una correlación directa con la creatinina sérica, la función renal, la edad y la proteinuria. Niveles plasmáticos de DMAA superiores a la media son un signo de disfunción endotelial y aterosclerosis en la población general, predicen la mortalidad en la ERC terminal, se asocian de modo independiente con una progresión más rápida hacia la ERC y pueden ser un objetivo terapéutico para prevenir dicho deterioro^{27,28}.

La integridad del sistema vascular es fundamental para garantizar un adecuado aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos. Los mecanismos de reparación vascular endógenos son por lo tanto imprescindibles para mantener dicha integridad y prevenir el daño secundario a hipoxia tisular. El déficit de células progenitoras endoteliales y una DMAA elevada predicen resultados adversos en enfermedad cardiovascular y en alteración de la función renal. En pacientes no diabéticos con angina estable, independientemente del FG basal, Surdacki et al. han referido, por primera vez, una interacción sinérgica del descenso de CD34+/KDR+ con el aumento simultáneo de la DMAA plasmática, que se relaciona con la pérdida de función renal ($p = 0,015$)²⁹. La relación puede ser consecuencia de un deterioro de la renovación endotelial dependiente de células progenitoras endoteliales en el riñón, un proceso NO-dependiente²⁹. Hasta la actualidad, el descenso en el número y función de estas células en pacientes con ERC se ha relacionado con: hipertensión arterial, dislipemia, intolerancia a la glucosa, PCR elevada, estrés oxidativo, niveles bajos de EPO y toxinas urémicas. El control precoz y estricto de estos factores, basado en el empleo de inhibidores del eje renina-angiotensina, estatinas, glitazonas o inulina, EPO, y una diálisis adecuada cuando esté indicada, es capaz de estimularlas, y mejorar la ERC.

La iniciativa MMKD (*Mild-to-Moderate Kidney Disease*) viene investigando sistemáticamente, desde hace años, toda una serie de marcadores de progresión de la ERC. Más allá del análisis individual de cada uno de ellos, la uniformidad en la metodología facilita su comparación y destaca a la adrenomedulina como mejor posibilidad futura para discriminar entre pacientes cuya ERC va a progresar o no, incluso superior a la medición del GFR mediante iohexol²². En todo caso, la mayoría de estos factores emergentes de progresión de ERC necesitan estudios epidemiológicos y de intervención prospectivos, antes de que puedan ser empleados en la práctica clínica sistemática para la predicción de dicha progresión y de que puedan ser considerados dianas terapéuticas.

NUEVAS EXPECTATIVAS TERAPÉUTICAS PARA PRESERVAR LA FUNCIÓN RENAL

Más allá de detener la progresión de la ERC, observaciones experimentales indican que la regresión de la ERC será posible en un futuro cercano, como resultado de un bloqueo máximo del sistema renina-angiotensina o de la incorporación de nuevos fármacos antifibróticos, farmacogenómica, etc. En todo caso, el empleo de terapias en las que predomine el efecto de degradación de la matriz extracelular frente a su síntesis.

Recientes ensayos clínicos con bardoxolone han establecido su papel fundamental en la regulación de la inflamación y estrés oxidativo intracelular, vía acumulación de Nrf2 en el núcleo e inducción de genes de transcripción que aumentan la capacidad antioxidante y suprimen la actividad transcripcional de NfκB. Su efecto final, en estudios preclínicos, es una disminución de la inflamación, una mejoría de la disfunción endotelial, la supresión de la contracción mesangial y el aumento del aclaramiento de inulina. En pacientes oncológicos, el tratamiento con bardoxolone aporta una mejoría importante de función renal en el 80% de los pacientes. En un ensayo clínico fase 2, el bardoxolone aumentó el FG y mejoró marcadores de función renal en pacientes con ERC estadios 3b y 4³⁰. Pendientes aún ensayos clínicos más amplios y aleatorizados, este compuesto aborda la regresión farmacológica de la ERC por un mecanismo directo novedoso.

El sulfato de indoxilo (SI) es una toxina urémica relacionada con la progresión de la ERC, y en esta población puede ser también responsable del daño vascular vía inducción de estrés oxidativo. El descenso de los niveles séricos de SI con AST-120, adsorbente del SI por vía oral, mejora la disfunción endotelial en pacientes con ERC y restaura la reserva antioxidante, abriendo con ello una nueva vía terapéutica para evitar el deterioro de la función renal³¹.

Estas novedades terapéuticas son esperanzadoras, así como otras muchas que seguro tendremos a nuestra disposición en breve plazo (tranilast, pentoxifilina, tiazolidindionas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, etc.), pero no invalidan la necesidad de un cambio de mentalidad en el abordaje de la ERC. Ésta sería la gran novedad. Tener la vista puesta en actitudes realmente preventivas, enfocadas a promocionar la salud renal y prevención primaria, a intervenir mucho antes de la necesidad de TRS. Para ello es imprescindible priorizar una serie de acciones que están en la mente de todos los nefrólogos:

1. Identificar a la población de riesgo.
2. Identificar causas reversibles que puedan llevar a la ERC.
3. Retrasar el inicio del daño renal.
4. Diagnosticar precozmente la ERC.
5. Reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.
6. Identificar y tratar factores de progresión de la ERC, para enlentecerla.

Estamos aún lejos de ser eficientes en cualquiera de ellas pero, sin duda, el futuro del paciente nefrológico y de la nefrología exige que las afrontemos de modo urgente e impliquemos en ello a todos los agentes de salud.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2758-65.
2. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. Update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006;48(Suppl 1):S2-S90.
3. Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 2006;48(Suppl 1):S98-S129.
4. Kelly J, Stanley M, Harris D. The CARL guidelines: acceptance into dialysis guidelines. *Nephrology (Carlton)* 2005;10(Suppl 4):S46-S60.
5. Tornero Molina F, Remón Rodríguez C. Indicaciones para el inicio de técnicas de depuración extrarrenal. *Nefrología* 2008;28(Supl 3):101-4.
6. Rosansky SJ, Clark WF, Eggers P, et al. Initiation of dialysis at higher GFRs: is the apparent rising tide of early dialysis harmful or helpful? *Kidney Int* 2009;76:257-61.
7. Stel VS, Dekker FW, Ansell D, et al. Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3175-82.
8. Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, et al. Impact of timing of initiation of dialysis on mortality. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2305-12.
9. Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, et al. Effect of comorbidity on the increased mortality associated with early initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:887-96.
10. Lassalle M, Labeeuw M, Frimat L, et al. Age and comorbidity may explain the paradoxical association of an early dialysis start with poor survival. *Kidney Int* 2010;77:700-7.
11. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, for the IDEAL Study. A randomized, Controlled Trial of Early versus Late Initiation of Dialysis. *N Eng J Med* 2010;363:609-19.
12. McKane W, Chandna SM, Tattersall JE, et al. Identical decline of residual renal function in high-flux biocompatible hemodialysis and CAPD. *Kidney Int* 2006;61:256-65.
13. Vilar E, Wellsted D, Chandna SM, et al. Residual renal function improves outcome in incremental haemodialysis despite reduced dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2502-10.
14. Lin YF, Huang JW, Wu MS, et al. Comparison of residual renal function in patients undergoing twice-weekly versus three-times-weekly haemodialysis. *Nephrology* 2009;14:59-64.
15. Fernández Lucas M, Villacorta J, Teruel JL, et al. Experiencia de una pauta incremental de la dosis de hemodiálisis. Comparación de 2 frente a 3 días de diálisis a la semana. *Nefrología* 2010;30(Supl 1):95.
16. Penne EL, van der Weerd NC, Blankestijn PJ, on behalf of the CONTRAST investigators. Role of residual kidney function and convective volume on change in beta2-microglobulin levels in hemodiafiltration patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:80-6.
17. Liao CT, Chen YM, Shiao CC, et al. Rate of decline of residual renal function is associated with all-cause mortality and technique failure in patients on long-term peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2909-14.
18. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000;35(Suppl 1):S117-31.
19. Al-Aly Z, Zeringue A, Fu J, et al. Rate of kidney function decline associates with mortality. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1961-9.
20. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, et al. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2617-24.
21. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, et al. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2625-30.
22. Kronenberg F. Emerging risk factors and markers of chronic kidney disease progression. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:677-89.
23. Gonzalo A, Gallego A, Rivera M, et al. Progression of renal failure in chronic primary glomerular diseases. *Nephron* 1994;68:32-7.
24. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27:923-34.

25. Weiss JW, Johnson ES, Petrik A, et al. Systolic Blood Pressure and Mortality Among Older Community-Dwelling Adults With CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:1062-71.
26. Keller C, Katz R, Sarnak MJ, et al. Inflammatory biomarkers and decline in kidney function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:119-24.
27. Fliser D, Kronenberg F, Kielstein JT, et al., for the MMKD Study Group: Asymmetric Dimethylarginine and Progression of Chronic Kidney Disease: The Mild to Moderate Kidney Disease Study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2456-61.
28. Ravani P, Tripepi G, Malberti F, et al. Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: A competing risks modeling approach. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2449-55.
29. Surdacki A, Marewicz E, Wieczorek-Surdacka E, et al. Synergistic effects of asymmetrical dimethyl-L-arginine accumulation and endothelial progenitor cell deficiency on renal function decline during a 2-year follow-up in stable angina. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2576-83.
30. Meyer C, Wigley C, Ferguson DA, et al. Discovery and early development of Bardoxolone methyl (BARD), an antioxidant inflammation modulator (AIM) targeting the Keap1-Nrf2 pathway. Abstracts Renal Week 2010-ASN. Nov 2010. Pub278.
31. Yu M, Kim YJ, Kang DH. Indoxyl sulfate-induced endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease via an induction of oxidative stress. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:30-9.