

CONCEPTOS ACTUALES SOBRE LA FISIOPATOLOGÍA, CLÍNICA Y ALTERACIONES BIOQUÍMICAS DEL SÍNDROME URÉMICO. UNA REVISIÓN.

Miguel Rondón Nucete

Unidad de Nefrología, Diálisis y Transplante Renal. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

Resumen

El síndrome urémico se caracteriza por un deterioro cuantitativo y cualitativo global del estado de bienestar, que sus manifestaciones clínicas no son específicas y que ellas reproducen los efectos de una intoxicación endógena debida por ejemplo a una sobredosis de medicamentos. En este trabajo se estudian la fisiopatología de las principales manifestaciones clínicas de la uremia así como de sus alteraciones bioquímicas.

Palabras claves: Síndrome urémico, insuficiencia renal crónica, uremia, clínica, alteraciones bioquímicas.

Abstract

Current concepts about the pathophysiology, clinical manifestations and biochemical alterations of uremic syndrome. A review.

The uremic syndrome is characterized by a general quantitative and qualitative deterioration of well being. Its clinical manifestations are non-specific and reproduce the effects of an endogenous intoxication due to, for instance, medication overdose. This article reviews the pathophysiology of the main clinical manifestations of uremia as well as its biochemical alterations.

Key words: Uremic syndrome, chronic renal failure, uremia, biochemical alterations, clinical manifestations.

El término uremia significa literalmente “orina dentro de la sangre” y fue inventado por Piorry en 1840 para describir las consecuencias de la acumulación de compuestos normalmente eliminados por el riñón (Pitts 1970). En la actualidad se define la uremia como el conjunto de síntomas y signos que reflejan la deficiencia de todos los sistemas orgánicos, entre ellos la incapacidad renal para conservar la composición y el volumen del medio interno, lo cual es su responsabilidad (Pitts 1970). Se acepta, así mismo, que la uremia es un estado tóxico producido por la retención de productos de desecho (Harrington et al. 1987). Más recientemente se considera que el síndrome urémico se caracteriza por un deterioro cuantitativo y cualitativo global del estado de bienestar, que sus manifestaciones clínicas no son específicas y que ellas reproducen los efectos de una intoxicación exógena debida por ejemplo a una sobredosis de medicamentos (Vanholder 1996), es decir,

que existe un deterioro bioquímico y de las funciones fisiológicas en paralelo con la progresión de la insuficiencia renal, todo lo cual resulta en una variable y compleja sintomatología. El propósito de este trabajo es revisar los conceptos actuales sobre el síndrome urémico, su fisiopatología y manifestaciones clínicas así como las alteraciones bioquímicas de la uremia.

La insuficiencia renal crónica terminal se caracteriza por una tasa muy elevada de mortalidad, comparable a la del cáncer colónico metastásico. La mayoría de las muertes se deben a causas cardiovasculares y ella es precedida a su vez por la hipoalbuminemia, por la elevación de las proteínas de la fase aguda (Proteína C Reactiva, el fibrinogeno, la ciruloplasmina) o por las citoquinas que regulan su producción (Kaysen 2000). En la figura 1 se puede observar que la uremia se corresponde con la fase final en la evolución de la insuficiencia renal crónica, es decir con la insuficiencia renal crónica terminal, solo

susceptible de tratamiento mediante diálisis y/o trasplante renal (Borrero 1989).

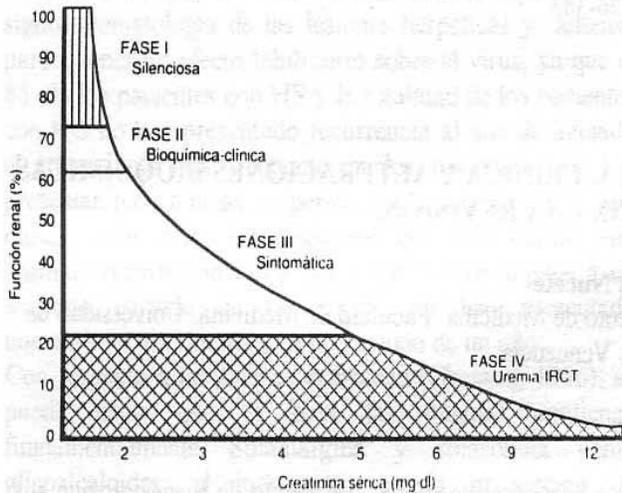


Fig. 1. Fases de evolución de la insuficiencia renal crónica.

En la fase I los riñones pueden perder hasta el 30% de su masa sin que existan datos clínicos ni bioquímicos, aun cuando se considera que existe una disminución de la reserva renal funcional (Ellis et al. 1992). En la fase II la función renal se pierde hasta en un 40%, y las cifras de nitrógeno ureico y creatinina séricas se elevan en forma paulatina. La fase III está dominada por las manifestaciones clínicas y bioquímicas de la insuficiencia renal progresiva tales como una anemia progresiva, hipertensión arterial, edemas, retención azoada, hipertrofia cardíaca radiológica y electrocardiográfica, y aparición gradual de la osteodistrofia renal. La fase IV se corresponde a la insuficiencia renal crónica terminal y es el estadio final de la evolución de la enfermedad renal progresiva, es la fase de uremia clásica la cual aparece cuando la función renal es menor del 5% de lo normal (Borrero 1989; Ellis et al. 1992).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas más comunes del síndrome urémico.

<i>Sistema cardiovascular</i>	Coagulación
Hipertensión Arterial Insuficiencia cardíaca Estenosis o insuficiencia valvular Ateroma Pericarditis	Tendencia al sangramiento Hipercoagulabilidad
<i>Sistema Nervioso</i>	Sistema inmunitario
Encefalopatía Polineuritis	Sensibilidad a las infecciones
<i>Hematología</i>	Sistema Endocrino
Anemia	Intolerancia a la glucosa Impotencia
	Lesión ósea
	Alteraciones gastrointestinales

En la tabla 1 se muestran los síntomas más comunes de la uremia referidos a los sistemas cardiovascular, nervioso, hematológico, inmunitario, endocrino, ósea y gastrointestinales.

Durante la evolución de la insuficiencia renal crónica (IRC) las alteraciones cardiovasculares son constantes y sus manifestaciones son variadas: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, estenosis o insuficiencia valvular, ateroma acelerado, pericarditis urémica y en la fase de uremia con mucha frecuencia existe una cardiomiopatía dilatada y una hipertrofia cardíaca (Vanholder 1996). Las más importantes desde el punto de vista clínico son: (1) la pericarditis urémica; (2) la hipertensión arterial; (3) la disfunción miocárdica; y (4) las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos asociadas con una aterosclerosis acelerada (Ellis et al. 1992). La polineuritis urémica que lesiona el sistema nervioso autónomo sería responsable de la disminución de la reactividad de los receptores cardíacos alfa y beta, lo cual explicaría algunas de las complicaciones cardiovasculares de la uremia (Rambausek et al. 1986). Se conoce así mismo que existe una disfunción autonómica en los pacientes en insuficiencia renal crónica terminal (Contreras et al. 1996). La disminución de la compliancia diastólica que se debe a una activación de las células intersticiales y a un aumento de volumen del núcleo y del citoplasma de esas células por la acción de la uremia lo cual origina una proliferación del tejido intersticial del miocardio juega también un papel fisiopatológico importante en la enfermedad cardiovascular del urémico (Mall et al. 1988). Esta fibrosis intersticial, tiene como factor permisivo a la parathormona, motivo por el cual un control riguroso del hiperparatiroidismo está indicado (Amann et al. 1997). Por otra parte, hoy se conoce que la pentosidina, que es uno de los productos finales de la glicosilación avanzada, puede jugar un papel importante en las complicaciones cardiovasculares de la insuficiencia renal crónica terminal (Odetti et al. 1995). Se piensa, así mismo, que otros factores además de la hipertensión arterial y la anemia que tiene una influencia dominante sobre la función cardiovascular en la enfermedad renal terminal (Morris et al. 1994) son importantes para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en el nefrópata terminal y se han encontrado evidencias de un vínculo entre la creatinina plasmática y el incremento de la masa ventricular izquierda antes de la etapa de la insuficiencia renal crónica terminal (Johnstone et al. 1996). Se ha observado una alta prevalencia de calcificaciones valvulares siendo la mayoría de ellas sin significación hemodinámica, pero su severidad se relaciona con la edad y con el tiempo en hemodiálisis crónica si el paciente es dializado (Alarcón et al. 1996).

La encefalopatía urémica, así como la polineuropatía periférica, son manifestaciones poco frecuentes actualmente, ya que la diálisis previene esas manifestaciones aún cuando se pueden observar, por ejemplo, la encefalopatía urémica cuando se suspende la diálisis en pacientes portadores de un cáncer incurable y puede existir un daño nervioso periférico ligero en pacientes adecuadamente dializados (Vanholder 1996). Sin embargo, se puede señalar que las manifestaciones clínicas de la lesión del sistema nervioso central en la uremia son numerosas pudiendo existir desde una obnubilación leve hasta un coma (Vanholder 1992). Por otra parte, actualmente ha sido bien documentado que muchas de las manifestaciones nerviosas de la uremia son debidas al ingreso aumentado de calcio en las células nerviosas debido a la acción del hiperparatiroidismo secundario que se desarrolla en la uremia y que esas manifestaciones pueden ser prevenidas mediante la paratiroidectomía y/o la utilización de los bloqueadores de los canales del calcio como el verapamil o la nifedipina (Massry et al. 1994). En las complicaciones neurológicas asociadas con la uremia también participan los compuestos guanidínicos y en particular el ácido guanidinosuccínico, cuyo nivel plasmático en los insuficientes renales crónicos alcanza hasta más de 30 veces su nivel normal (Man et al. 1972). En estudios recientes se ha encontrado que la acumulación del ácido guanidinosuccínico en el cerebro se incrementa a medida que la insuficiencia renal avanza y alcanza cifras superiores a los 65 nmol/gramo de tejido en hipófisis (De Deyn et al. 1995) y que los animales de experimentación luego de la inyección intraperitoneal del ácido guanidinosuccínico hacen convulsiones, encontrándose niveles de dicho ácido en el cerebro de estos animales comparables a los encontrados en cerebros urémicos (De Deyn et al. 1995). Además, la disfunción cerebral cognoscitiva valorada por test adecuados mejora luego de un transplante exitoso (Kramer et al. 1996).

La anemia en el urémico es constante y universal y es un criterio de cronicidad en un paciente con insuficiencia renal (Rondón-Nucete 1996). Así mismo, la anemia constituye uno de los factores responsables de la astenia y de la alteración de la calidad de vida de los pacientes nefrópatas crónicos terminales. Estas situaciones han mejorado dramáticamente desde que se utiliza la eritropoyetina recombinante humana en el tratamiento de esta anemia, la cual es normocítica y normocrómica (Adamson et al. 1990). Se ha observado, por otra parte, que en pacientes diabéticos la eritropoyetina recombinante humana mejora la anemia y también mejora el edema macular al mejorar la hipoxia celular propia de los diabéticos, ya que se mejora la capacidad de transportar oxígeno al aumentar la masa de células rojas (Friedman et al. 1995). La anemia aregenerativa del

insuficiente renal crónico se debe a la producción insuficiente de eritropoyetina por el riñón enfermo a la carencia de hierro al déficit de vitaminas y a la hiperhemolisis (Vanholder 1996).

En la uremia existen trastornos de la coagulación y así se encuentra tanto una tendencia al sangramiento como un estado de hipercoagulabilidad. La tendencia al sangramiento es debida a varios factores, es decir, es multifactorial e intervienen, por ejemplo, una alteración en la adhesividad y la agregación plaquetaria, la anemia, el hiperparatiroidismo secundario, alteraciones en la producción de las prostaglandinas a partir del ácido araquidónico y una producción insuficiente de tromboxano. La actividad anticoagulante de la proteína C se ha encontrado alterada y en algunos pacientes sus niveles plasmáticos están bajos y aumentan luego de la hemodiálisis (Nguyen et al. 1993). Existen trabajos serios que señalan al óxido nítrico como un inductor importante en el déficit de la coagulación en la uremia (Noris et al. 1993). En la insuficiencia renal crónica los niveles de los complejos trombina, antitrombina, plasmina – antiplasmina, el fibrinogeno y los fragmentos F1 + 2 de la protombina fueron encontrados elevados mientras que la concentración de fibronectina fue baja (Malyszko et al. 1996).

Puede existir un estado de hipercoagulabilidad favorecido por un aumento en las amplitudes al tromboelastograma y un aumento en la actividad del factor de Von Willebrand (Warrell et al. 1979), lo cual también puede encontrarse en la insuficiencia renal aguda (Malyszko et al. 1996). En la uremia existe un déficit inmunitario que no solamente es debido a la toxicidad urémica sino que también es debido al contacto del contenido vascular con el medio exterior en los circuitos sanguíneos extracorporales, a la biocompatibilidad de las membranas de diálisis, a un déficit o una resistencia a la vitamina D y/o a la presencia de lesiones anatómicas que favorecen la infección como por ejemplo los riñones poliquisticos, el reflujo vesico-ureteral (Vanholder et al. 1993). Los pacientes urémicos tienen un estado de inmunodeficiencia que coexiste paradójicamente con signos de activación de las células del sistema inmune y que es acentuado más que corregido por la diálisis (Descamps-Latscha 1993). Entre las manifestaciones clínicas que sugieren el déficit inmunitario encontramos una susceptibilidad aumentada a las infecciones y entre ellas a la tuberculosis, un aumento en la incidencia de cánceres, una producción insuficiente de anticuerpos, en particular en respuesta a la vacuna contra la hepatitis B. Los mecanismos de la disregulación del sistema inmune son la biodisponibilidad reducida de las interleukina II secundaria a su consumo excesivo por las células T activadas, a una baja regulación de la función fagocitaria

y de los receptores opsónicos luego de sus expresión durante la activación del complemento por las membranas de diálisis, a un aumento en la producción de interleukina I, del factor alfa de necrosis tumoral, y de la interleukina VI por los monocitos activados y del CD23 por los linfocitos B (Descamps-Latscha 1993). Por otra parte se han logrado identificar dos estructuras peptídicas que tienen un efecto inhibitorio marcado sobre las diferentes funciones inmunitarias, uno de estos compuestos tiene una estructura parecida a la de la molécula de la beta2 – microglobulina (Haag-Weber et al. 1994). En los pacientes con insuficiencia renal crónica la función fagocitaria de los neutrófilos polimorfonucleares es normal, pero su función destructora se encuentra alterada y esta función anormal de los polimorfonucleares neutrófilos fue corregida por el tratamiento con diálisis peritoneal ambulatoria continua y por tanto se sugiere que en esta anomalía participan toxinas urémicas dializables (Porter et al. 1995).

En los urémicos existe un estado de hipercatabolismo producto de las alteraciones endocrinas referidas al metabolismo de los hidratos de carbono, a las hormonas tiroideas, a la hormona del crecimiento y a las hormonas de la reproducción (Baliga et al. 1991). Se conoce desde hace tiempo que en los pacientes renales terminales existe una intolerancia a la glucosa, a la cual contribuyen una resistencia a la acción de la insulina y una alteración en la secreción de la insulina. La resistencia a la acción de la insulina es debida principalmente a una alteración en la captación de glucosa por el músculo, mientras que la secreción de insulina en respuesta a la hiperglicemia es variable, es decir, puede estar aumentada, normal o disminuída (Matsushita et al. 1996). También se ha reportado que los niveles elevados de la hormona paratiroidea en la uremia alteran la secreción de insulina por los islotes pancreáticos y que la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ influye en el control glicémico a largo plazo y sobre todo en los pacientes nefrópatas moderados (Lamb et al. 1996).

Alteración de la función tiroidea.

En cuanto al metabolismo de las hormonas tiroideas en la insuficiencia renal crónica terminal se encuentran algunas alteraciones como son por ejemplo niveles basales elevados de TSH, cierto hipotiroidismo primario, una respuesta lenta de la TSH a la TRH, ritmo diurno ausente o disminuído de la TSH, glicolisación alterada de la TSH y los niveles totales y libres de la T_3 y T_4 pueden estar reducidos o normales (Kaptein 1996). También se ha señalado por otra parte que la liberación de la TSH puede estar inhibida por un mecanismo dependiente de la dopamina (Elias et al. 1987).

En relación con la hormona del crecimiento se observa que los niveles basales de la misma se encuentran elevados, pero esta situación no impide que exista un retardo en el crecimiento de los niños urémicos y se ha comprobado que la administración de la hormona del crecimiento recombinante humana corrige el retardo del crecimiento en los niños y mejora la utilización de las proteínas en los hemodializados adultos (Ziegler et al. 1993). En cuanto a las hormonas de la reproducción en las mujeres urémicas se observa que la FSH, la progesterona y el estradiol tienen tendencia a ser iguales y la LH a exceder los niveles observados en la fase folicular del ciclo menstrual de las mujeres normales (Bommer 1992). En los hombres urémicos se puede observar una elevación de la LH y una disminución de la testosterona, lo cual origina impotencia agravada por el aumento de la prolactina que origina galactorrea y amenorrea en las mujeres (Vanholder 1996). Se ha observado que cuando los pacientes masculinos en uremia y hemodializados reciben eritropoyetina recombinante humana para el tratamiento de su anemia, los niveles plasmáticos de testosterona y estradiol se incrementan (Trembecki et al. 1995). Así mismo, cuando los pacientes reciben terapia con la eritropoyetina recombinante humana, además de mejorar su calidad de vida se ha demostrado un efecto beneficioso sobre la función sexual de los pacientes urémicos en tratamiento dialítico (Trembecki et al. 1995).

Alteración de las paratiroides y alteraciones óseas.

La osteodistrofia renal es una complicación debilitante de la insuficiencia renal crónica y se debe a mecanismos diferentes como son el hiperparatiroidismo secundario, la toxicidad alumínica, el déficit o resistencia a la vitamina D, una osteopenia intrínseca y la acumulación de la beta2-microglobulina (Ritz et al. 1992). El hiperparatiroidismo secundario se desarrolla como consecuencia de bajos niveles plasmáticos de calcio y de la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ y altos niveles de fosfatos con disminución de la transcripción del gen de la parathormona por la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ y esta carencia conduce al hiperparatiroidismo secundario (Rahamimov et al. 1994), es decir, que el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario es la consecuencia de la alteración de las glándulas paratiroides, por cada uno de sus tres principales moduladores: calcio, calcitriol y los fosfatos (Cunningham 1999). En estudios recientes se ha podido comprobar que el cambio en el punto de ajuste del calcio es normal o ligeramente elevado indicando una reactividad paratiroidea anormal al calcio en la insuficiencia renal crónica (Madsen et al. 1996). En la toxicidad alumínica, además de la acumulación del aluminio necesario para el desarrollo de la osteopatía

alumínica, también existe una depresión paratiroidiana (Cohen-Solal et al. 1993). La osteopatía adinámica, asociada a una sobrecarga alumínica, de grado variable aparece hoy en día como la variedad de osteopatía urémica más frecuente (Fournier et al. 1997). La retención de toxinas urémicas en la insuficiencia renal crónica terminal es responsable de inhibir la actividad de la enzima 24-hidroxilasa necesaria en el riñón para la síntesis del calcitriol comprobándose que se disminuye la síntesis gemónica de dicha enzima (Hsu et al. 1992). También se ha comprobado que una producción insuficiente del factor de crecimiento IGF-1 contribuye al déficit de la osteoformación e independientemente de los niveles plasmáticos de la parathormona (Andress et al. 1989).

En los pacientes urémicos se han encontrado signos y síntomas gastrointestinales. En estudios recientes se ha comprobado que la gastritis erosiva, la esofagitis erosiva y la úlcera esofágica son las causas más comunes de sangramiento digestivo en los pacientes con insuficiencia renal crónica y que la tasa de mortalidad es mucho más elevada en estos pacientes que en la población general (Tsai et al. 1996). La gastrina circulante se encuentra elevada en los pacientes urémicos debido, quizás, por una parte a una mayor secreción y por la otra a un metabolismo disminuido y como la gastrina se considera ahora que tiene propiedades tróficas y secretorias, estos hechos pueden explicar la hipertrofia del tracto gastrointestinal asociada a la insuficiencia renal crónica (Ciccotosto et al. 1996). Los niveles plasmáticos de varias hormonas polipeptídicas que participan en la modulación de la motilidad gastrointestinal y en la regulación del hambre y la saciedad se encuentran elevados en la uremia y se piensa que estas alteraciones humorales pueden actuar sobre la musculatura lisa intestinal y en áreas particulares dentro del sistema nervioso central y ser responsables de las alteraciones de la motilidad gastrointestinal, de la anorexia, de las náuseas y vómitos que se observan en los urémicos sintomáticos (Ravelli 1995). En estudios recientes se ha podido comprobar que en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal tratados por hemodiálisis existe una elevación de las enzimas pancreáticas, lo cual en general no refleja una relevante pancreatopatía, pero la disminución de la quimiotripsina fecal que se observa en esos mismos pacientes puede indicar la presencia de una disfunción pancreática (Ventrucci et al. 1995). En la uremia existen alteraciones bioquímicas referidas a que un buen número de funciones enzimáticas y metabólicas se encuentran deprimidas como, por ejemplo, la gluconeogénesis, la deshidrogenasa láctica, el contenido mitocondrial de calcio, el consumo mitocondrial de oxígeno, la degradación de la insulina, la bomba de Na/K, el déficit intrínseco de las mitocondrias

(Thompson et al. 1993). Se ha postulado que las alteraciones en el metabolismo energético del músculo son debidas a cambios intrínsecos en las enzimas claves que garantizan la energía necesaria para el metabolismo muscular y que además estos cambios intrínsecos enzimáticos explican también los efectos observados en el metabolismo oxidativo en los músculos de los pacientes urémicos (Conjard et al. 1995). Por otra parte, la actividad de las enzimas antioxidantes como el superóxido dismutasa se encuentra elevada en los glóbulos rojos de los pacientes urémicos no dializados y baja en los pacientes dializados, lo cual puede contribuir al incremento del daño oxidativo en la uremia y el desarrollo de las complicaciones urémicas (Mimic-Oka et al. 1995).

Medicamentos y uremia.

En la uremia se pueden encontrar dos tipos de alteraciones en cuanto a la unión de los medicamentos a las proteínas y así se observa una disminución de esa unión de las moléculas ácidas y por tanto aumenta su fracción libre, como es el caso de medicamentos tales como la teofilina, la fenilhidantoina, el metotrexato, el diazepam y los salicilatos, los cuales en el urémico pueden originar cierto grado de toxicidad (Roman et al. 1984, Vanholder et al. 1993). Por el contrario, ciertos medicamentos alcalinos como la cimetidina, el propranolol y la clonidina aumentan su unión a las proteínas y este aumento de los sitios de unión en las proteínas para este tipo de medicamentos se debe a un aumento en la concentración de la glucoproteína alfa 1 ácida, ya que en los urémicos su eliminación por el riñón está disminuida (Paxton 1983). Finalmente, además de la retención de los metabolitos activos, también se puede acumular la molécula original como es el caso de la teofilina y de esta manera su toxicidad es mayor en los urémicos (Nicot et al. 1989).

REFERENCIAS

- Adamson JW, Ersbash JW.** 1990. The use of recombinant human erythropoietin in humans. Molecular control of hemopoiesis. Wiley. Chichester (Cina Foundation Symposium 148). 186 – 200.
- Alarcón G, Ugarte C, López L, Cartes F, Soto JR.** 1996. Hallazgos ecocardiográficos en pacientes en hemodiálisis crónica. *Nefrología latinoamericana*. 3: 248.
- Amann K, Schwarz U, Törnig GJ, Stein G, Ritz E.** 1997. Anomalies cardiaques au cours de l'urémie chronique. In: Grünfeld JP, Bach JF, Kreis H (Eds). *Actualités Néphrologiques*. Jean Hamburger. Flammarion Médecine-Sciences. Paris. pp 1-15.
- Andres DL, Pandian MR, Endres DB, Kopp JB.** 1989. Plasma insulinlike growth factor and bone formation in uremic hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 36: 471-477.

- Baliga R, George VT, Ray PE, Holliday MA.** 1991. Effects of reduced renal function and dietary protein on muscle protein synthesis. *Kidney Int.* 39: 831 – 835.
- Bommer J.** 1992. Sexual dysfunction in chronic renal failure. 1992. In: Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz (Eds). *Oxford textbook of clinical nephrology.* Oxford University Press. Oxford. pp 1329-1443.
- Borrero J.** 1989. Epidemiología y terapéutica. In: Organización Panamericana de la Salud (Ed). *Insuficiencia renal crónica, diálisis y trasplante.* Primera Conferencia de Consenso. Organización Panamericana de la Salud, Publicación Científica n° 520. Washington. pp 75-77.
- Ciccotosto GD, Dawborn JK, Hardy KJ, Shulkes A.** 1996. Gastric processing and secretion in patients with end-stage renal failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81: 3231-3238.
- Cohen-Solal ME, Sebert JL, Moriniere PH, Fournier A.** 1993. L'ostéopathie adynamique de l'insuffisance rénale. Role de l'aluminium. *Rev. Rhum.* 60: 361-364.
- Conjard A, Ferrier B, Martin M, Caillette A, Carrier H, Baveres G.** 1995. Effects of chronic renal failure on enzymes of energy metabolism in individual human muscle fibers. *J. Am. Soc. Nephrol.* 6: 68-74.
- Contreras R, Escudero E, Hurtado M, Urcia J, Pérez E, Zavala R et al.** 1996. Disfunción autonómica (DA) en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en programa de hemodiálisis (HD). *Nefrología Latinoamericana.* 3: 246.
- Cunningham J.** 1999. Utilisation de la vitamine D et de ses dérivés dans l'insuffisance rénale chronique. In: Grünfeld JP, Bach JF, Kreis H (Eds). *Actualités Néphrologiques Jean Hamburger.* Flammarion Médecine-Sciences. Paris. pp 163-174.
- De Deyn PP, Marescau B, D'Hooge R, Possemier I, Mahler C.** 1995. Guanidino compound levels in brain regions of non-dialyzed uremic patients. *Neurochem. Int.* 27: 227-237.
- Descamps-Latscha B.** 1993. The immune system in end-stage renal disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2: 883-891.
- Elias AN, Vaziri ND, Pandian MR, Iyer K, Ansari MD.** 1987. Dopamine and TSH secretion in uremic male rats. *Horm. Res.* 27: 102-108.
- Ellis D, Ellis A.** 1992. Acute and chronic renal failure: general considerations. In: Schwartz GR, Cayten CG, Mangelsen M, Mayer TA, Hanke B (Eds). *Principles and practice of emergency medicine.* Lea Fabirger. London. pp 1603-1604.
- Fournier A, Said S, Ghazali A, Séchet A, Oprisin R, Ezaitouni F et al.** 1997. Ostéopathie adynamique de l'urémique: quelle signification clinique. In: Grünfeld JP, Bach JF, Kreis H (Eds). *Flammarion Médecine-Sciences.* Paris. pp 95-128.
- Friedman ES, Brown CD, Berman DH.** 1995. Erythropoietin in diabetic macular edema and renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis.* 26: 202-208.
- Haag-Weber M, Mai B, Horl W.H.** 1994. Isolation of a granulocyte inhibitory protein from uremic patients with homology b2-microglobulin. *Nephrol. Dial. Transplant.* 9: 382-388.
- Harrington AY, Zimmerman SW.** 1987. Fisiopatología Renal. Editorial Limusa. México. pp 244-245.
- Hsu CH, Patel SR, Young EW.** 1992. Mechanism of decreased calcitriol degradation in renal failure. *Am. J. Physiol.* 262: F192-F198.
- Johnstone LM, Jones CL, Grigg LE, Wilkinson JL, Walker RG, Powel HR.** 1996. Left ventricular abnormalities in children, adolescents and young adults with renal disease. *Kidney Int.* 50: 998-1006.
- Kaptein EM.** 1996. Thyroid hormone metabolism and thyroid disease in chronic renal failure. *Endocr Rev* 17: 45-63.
- Kaysen GA.** 2000. Inflammation et stress oxydant dans l'insuffisance rénale terminale. In: Graüinfeld JP, Bach JF, Kreis H (Eds). *Actualités Néphrologiques Jean Hamburger.* Flammarion Médecine-Sciences. Paris. pp 35-46.
- Kramer L, Madl C, Stockenhuber F, Yeganehfar W, Eisenhuber E, Derfler K et al.** 1996. Beneficial effect of renal transplantation on cognitive brain function. *Kidney Int.* 49: 833-838.
- Lamb EM, Fluck RJ, Vento TR, Woodhead JS, Raine AEG, Dawnay AB.** 1996. Effects of parathyroid hormone and 1,25 (OH)₂ D₃ on protein glycation in moderate uraemia. *Nephron.* 74: 295-300.
- Madsen JC, Rasmussen AQ, Ladefoged SD, Schwarz P.** 1996. Parathyroid hormone secretion in chronic renal failure. *Kidney Int.* 50: 700-1705.
- Mall G, Rambausek M, Neumeister A, Kollmar S, Vetterlein F, Ritz E.** 1988. Myocardial interstitial fibrosis in experimental uremia, implications for cardiac compliance. *Kidney Int.* 33: 804-811.
- Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Buczek W, Mysliwiec M.** 1996. Hemostasis, platelet function and serotonin in acute and chronic renal failure. *Thromb. Res.* 83: 351-361.
- Man NK, Rondon-Nucete MR, Kamoun P, Pleau JM, Zingraff J, Jungers P.** 1972. L'acide guanidino-succinique chez les urémiques traités par hémodialyse périodique. *J. Urol. Nephrol.* 78: 750-755.
- Massry SG, Smogorzewski M.** 1994. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin. Nephrol.* 14: 219-231.
- Matsushita Y, Hara S.** 1996. Glucose intolerance in chronic renal failure. *Nippon Rinsho.* 54: 2715-2718.
- Mimic-Oka J, Simic T, Ekmescic V, Dragicevic P.** 1995. Erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase activities in different stages of chronic renal failure. *Clin. Nephrol.* 44: 44-48.
- Morris KP, Skinner JR, Hunter S, Coulthard MG.** 1994. Cardiovascular abnormalities in end-stage renal failure: the effect of anaemia or uraemia?. *Arch. Dis. Child.* 71 (Suppl. 2): 119-122.
- Nguyen P, Toupance O, Chanard J, Potron G.** 1993. Variations of protein C in uremic hemodialysed patients. *Tromb. Res.* 69: 509-518.
- Nicot G, Charmes JP, Lachatre G, Sautereau D, Valette JP, Eichler B et al.** 1989. Theophylline toxicity risks and chronic renal failure. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 27: 398-401.
- Noris M, Benigni A, Boccardo P, Aiello S, Gaspari F, Todeschini M et al.** 1993. Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension. *Kidney Int.* 44: 445-450.

- Odetti P, Cosso L, Pronzato MA, Dapino D, Gurreri G.** 1995. Plasma advanced glycosylation end-products in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 10: 2110-2113.
- Paxton JW.** 1983. Alpha 1-acid glycoprotein and binding of basic drugs. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 5: 635-648.
- Piits RF.** 1970. *Physiologie du rein et du milieu intérieur.* Masson & Cie. Paris.
- Porter CJ, Burden RP, Morgan AG, Daneil I, Fletcher J.** 1995. Impaired polymorphonuclear neutrophil function in end-stage renal failure and its correction by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron.* 71: 133-137.
- Rahamimov R, Silver J.** 1994. The molecular basis of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Isr. J. Med. Sci.* 30: 26-31.
- Rambausek M, Mann JFE, Mall G, Kreusser W, Ritz E.** 1986. Cardiac findings in experimental uremia. *Contrib. Nephrol.* 52: 125-133.
- Ravelli AM.** 1995. Gastrointestinal function in chronic renal failure. *Pediatr. Nephrol.* 9: 756-762.
- Ritz E, Matthias S, Seidel A, Reichel H, Szabo A, Horl WH.** 1992. Disturbed calcium metabolism in renal failure-pathogenesis therapeutic strategies. *Kidney Int.* 42: S37-S42.
- Roman S, Gulyassy PF, Depner TA.** 1984. Inhibition of salicylate binding to normal plasma by extracts of uremic fluids. *Am. J. Kidney Dis.* 4: 153-161.
- Rondón-Nucete M.** 1996. *Temas de Nefrología. Trabajo de Ascenso a Profesor Titular.* Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. ULA. Mérida. (Mimeografiado).
- Thompson CH, Kemp GJ, Taylor DJ, Ledingham JGG, Radda GK, Rajagopalan B.** 1993. Effect of chronic uraemia on skeletal muscle metabolism in man. *Nephrol. Dial. Transplant.* 8: 218-222.
- Trembecki J, Kokot F, Wwicecek A, Marcinkowski W, Rudka R.** 1995. Influence of long-term erythropoietin (rHuEPO) therapy on the function of the pituitary-gonadal axis in hemodialysed male patients with end-stage renal failure. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 94: 144-152.
- Trembecki J, Kokot F, Wwicecek A, Marcinkowski W, Rudka R.** 1995. Improvement of sexual function in hemodialysed male patients with chronic renal failure treated with erythropoietin (rHuEPO). *Przegl Leg.* 52: 462-466.
- Tsai CJ, Hwang JC.** 1996. Investigation of upper gastrointestinal hemorrhage in chronic renal failure. *J. Clin. Gastroenterol.* 22: 2-5.
- Vanholder RC.** 1992. Neuropsychiatric alteration in uraemia. In: Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E. (Eds). *Oxford textbook of clinical nephrology.* Oxford University Press. Oxford. pp 1396-1402.
- Vanholder R, De Smet R, Rongoir S.** 1993. Factors influencing drug protein binding in patients with end-stage renal failure. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 44: S17-S21.
- Vanholder R, Rongoir S.** 1993. Infectious morbidity and defects of phagocytic function in end-stage renal disease: a review. *J. Am. Soc. Nephrol.* 3: 1541-1554.
- Vanholder R.** 1996. Toxines urémiques. In: Funck-Brentano JL, Bach JF, Kreis H, Grünfeld JP (Eds). *Actualités Néphrologiques Jean Hamburger.* Flammarion. Médecine-Sciences. Paris. pp 279-301.
- Vanholder R, De Smet R.** 1999. Pathophysiologic effects of uremic retention solutes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 10: 1815-1823.
- Ventrucci M, Campieri C, Di Stefano M, Ubalducci GM, Li Bassi S, Di Grazia A et al.** 1995. Alterations of exocrine pancreas in end-stage renal disease. Do they reflect a clinically relevant uremic pancreopathy?. *Dig. Dis. Sci.* 40: 2576-2581.
- Warrell RP, Hultin MB, Coller BS.** 1979. Increased factor VIII/von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor activity in renal failure. *Am. J. Med.* 66: 226-228.
- Ziegler TR, Lazarus JM, Young LS, Hakim R, Wilmore DW.** 1993. Effects of recombinant human growth hormone in adults receiving maintenance hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2: 1130-1135.