



Fisiopatología del daño renal asociado a proteinuria. Estrategias terapéuticas

M. Praga

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Numerosos estudios clínicos han mostrado que la cuantía de la proteinuria constituye un marcador pronóstico de gran importancia en cualquier nefropatía. Con la excepción de la poliquistosis renal y probablemente bastantes casos de nefroangioesclerosis, la mayoría de los procesos renales que evolucionan hacia la IRC se acompañan de proteinuria considerable. Sin embargo, estudios recientes están cambiando el concepto tradicional de la proteinuria como un marcador sin más de la severidad del daño renal, demostrando que el paso anómalo de estas proteínas por los túbulos y estructuras glomerulares induce lesiones específicas. Modelos experimentales en los que se induce proteinuria masiva, han mostrado que las proteínas filtradas por el glomérulo se reabsorben activamente por las células del túbulo proximal. Esta reabsorción va acompañada de cambios histológicos notables, particularmente acúmulo de las proteínas en los lisosomas con congestión de los mismos y finalmente rotura. Por otra parte, la presencia de proteínas en la luz tubular estimula la síntesis por las células epiteliales de un numeroso grupo de citoquinas y factores de crecimiento: endotelina, TGF- β , factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), factores quimiotácticos de monocitos (MCP-1) y RANTES. Estos factores vehiculan la infiltración celular del intersticio y, a través de sus propiedades pro-fibrogénicas, la aparición de zonas de fibrosis. Estos hallazgos (infiltrados linfocitarios, bandas de fibrosis) son un hallazgo común, conocido desde hace tiempo, en cualquier nefropatía proteinúrica. Numerosos trabajos han mostrado que el valor pronóstico de las lesiones tubulointersticiales es mayor que el de las glomerulares, incluso en enfermedades glomerulares primarias.

Los mecanismos que median entre la proteinuria y el aumento de producción de los mencionados factores son en gran parte desconocidos, pero comienzan a descubrirse vías de conexión. Por una parte, las células del epitelio tubular proximal presentan en su superficie receptores específicos para numerosas sustancias vasoactivas y proinflamatorias que el glomérulo deja escapar al perder su capacidad de selección. Por otra parte, se ha comprobado

que la reabsorción proteica estimula la expresión de diversos genes proinflamatorios y profibrogénicos a través del factor de transcripción NF- κ B (nuclear factor κ B). La importancia de este factor de transcripción viene demostrada en estudios que bloquean su producción con agentes específicos: con esta vía de activación bloqueada, la proteinuria inducida por adriamicina no se acompaña de la esperada inflamación y fibrosis tubulointersticial.

El papel patogénico de la proteinuria es sugerido también por la clara mejoría de las lesiones intersticiales usando fármacos que reduzcan la proteinuria; los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina (IECA y ARA) han demostrado tanto a nivel experimental como clínico, un efecto protector sobre la progresión de la insuficiencia renal en nefropatías diabéticas y no diabéticas. Dicho efecto renoprotector va siempre asociado a su efecto anti-proteinúrico, por lo que los pacientes que tras los primeros meses de tratamiento continúan presentando los mismos niveles de proteinuria tienen un pronóstico menos favorable que aquellos con una clara respuesta antiproteinúrica. Dado que el porcentaje de pacientes que no responden a los IECA o ARA es considerable, se deben considerar aquellos factores que colaboran en esta resistencia: el diagnóstico de la nefropatía de base (algunas patologías renales responden peor que otras), la presencia de HTA (se recomienda que las cifras de TA sean inferiores a 130/80 mmHg en cualquier nefropatía proteinúrica crónica) o la presencia de obesidad. Por otra parte, el inicio de tratamiento en fases precoces (cuando aparece proteinuria significativa, sin esperar a deterioro de la función renal) probablemente potencie los efectos favorables de estos tratamientos. En los últimos 2-3 años, numerosos estudios preliminares muestran que el tratamiento combinado con un IECA y un ARA induce un efecto antiproteinúrico significativamente mayor que el obtenido con estos fármacos por separado. Por último, otras medidas terapéuticas que han demostrado una influencia favorable sobre la progresión de la insuficiencia renal, como las dietas hipoproteicas, potencian el efecto antiproteinúrico de los IECA y ARA.