



Prevención de la insuficiencia renal más allá del control de la HTA y de la diabetes mellitus

M. Praga

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

DETECCIÓN PRECOZ DE LAS NEFROPATÍAS

Hoy en día disponemos de fármacos que han demostrado de manera fehaciente su capacidad para enlentecer la progresión de la insuficiencia renal: los bloqueantes del sistema renina-angiotensina, tanto los inhibidores del enzima de conversión (IECA) como los antagonistas de receptores AT1 de angiotensina (ARA) poseen un efecto renoprotector en nefropatías diabéticas y no diabéticas, como numerosos estudios han ilustrado^{1,2}. Por otra parte, en numerosas enfermedades renales primarias o secundarias se puede conseguir una auténtica «curación» o al menos remisión de las manifestaciones clínicas o analíticas, aunque el proceso patogénico siga presente: ejemplos de esta afirmación pueden ser determinados tipos de síndrome nefrótico, las vasculitis y las nefropatías lúpicas, en las que los tratamientos inmunosupresores inducen remisión completa en una alta tasa de pacientes. Pero para conseguir un resultado óptimo de estos tratamientos es fundamental que su instauración se haga en los momentos más precoces de la enfermedad. Este aspecto básico, que podría considerarse una perogrullada, se olvida con más frecuencia de lo debido. Por ejemplo, en la nefropatía IgA, que desarrolla proteinuria e insuficiencia renal lentamente progresiva en un porcentaje significativo de casos, los IECA han demostrado un efecto renoprotector evidente, independiente del control de la TA³. Si iniciamos este tratamiento en presencia de insuficiencia renal (IR), aunque sea moderada, podemos conseguir un marcado enlentecimiento de la progresión, pero la mayoría de los pacientes acaban entrando en IR terminal al cabo de los años. Por el contrario, si se inicia cuando aparece proteinuria pero la función renal es aún normal, el resultado puede ser la regresión clínica del proceso, manteniéndose una función renal persistentemente normal durante largos seguimien-

tos. En procesos más agudos o agresivos (glomerulonefritis proliferativas primarias o secundarias, nefritis intersticiales agudas) hay que considerar siempre que los fenómenos inflamatorios renales se sustituyen en ausencia de tratamiento por tejido fibrótico irreversible, y en periodos de tiempo muy cortos. Por todo ello, los pacientes con enfermedades renales debieran ser valorados por un nefrólogo tras la detección de anomalías urinarias (proteinuria, hematuria u otras alteraciones del sedimento) a ser posible antes del inicio del deterioro renal y, si existe ya IR, remitirlo con carácter preferente. De este modo se optimizarán los resultados de los tratamientos disponibles.

Otro aspecto de gran importancia para prevenir la aparición de insuficiencia renal es la precisión diagnóstica. Existe hoy en día una cierta tendencia a englobar las nefropatías en grupos comunes como «nefropatía proteinúrica no diabética» que pueden abarcar desde una IgA a una membranosa o glomeruloesclerosis segmentaria y focal: tanto el curso clínico como el pronóstico o el tratamiento pueden ser muy distintos de unas entidades a otras, por lo que el filiar con la mayor precisión posible el diagnóstico de cada caso va a ser fundamental a la hora de diseñar el seguimiento y el tratamiento de cada paciente.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS PARA PREVENIR LA PROGRESIÓN HACIA LA IR

Control de la HTA

Este aspecto, de importancia fundamental, será tratado en otros capítulos de este suplemento.

Reducción de la cuantía de la proteinuria. Efecto antiproteinúrico de los IECA y ARA

En los últimos años se ha acumulado un gran número de estudios experimentales que muestran cómo las proteínas filtradas por el glomérulo cuando la barrera de filtración se altera, inducen una serie de pro-

Correspondencia: Dr. Manuel Praga Terente
Servicio de Nefrología
Avda. de Córdoba, s/n.
28041 Madrid
E-mail: mpragat@senefro.org

cesos a nivel tubulointersticial de gran importancia patogénica^{4,5}: síntesis por las células del túbulo proximal de sustancias proinflamatorias y vasoactivas (MCP-1, RANTES, angiotensina, endotelina), que conduce a la aparición de macrófagos y linfocitos T en el intersticio. Estas células son a su vez fuente de factores de crecimiento profibróticos (TGF-beta, TIMP-1, PAI-1) lo que en último término lleva a la aparición de extensas zonas de fibrosis irreversible. Las bases de estos mecanismos (factores de transcripción involucrados, como el NF-kB, genes activados) están siendo aclarados progresivamente.

La traslación clínica de estos mecanismos ha consistido en la demostración en numerosos estudios de que la cuantía de la proteinuria es un factor absolutamente crucial para la progresión de las enfermedades renales, tanto en la nefropatía diabética (en la que la microalbuminuria constituye la primera manifestación de este proceso) como en las nefropatías no diabéticas. A mayor cuantía de la proteinuria, más rápida progresión hacia la insuficiencia renal, independientemente de la etiología del proceso^{1-3,6}. De hecho, en la gran mayoría de las enfermedades renales crónicas (existen excepciones que comentaremos más adelante) el pronóstico viene marcado por la aparición de proteinuria y el grado de la misma.

Estos aspectos son de gran importancia, porque disponemos hoy de diversas medidas terapéuticas que han mostrado un efecto antiproteinúrico en estudios controlados. Entre ellos destacan los bloqueantes del sistema renina-angiotensina, IECA y ARA. La demostración del efecto renoprotector de estos fármacos ha supuesto un paso positivo de enorme trascendencia en el tratamiento de las enfermedades renales, siendo hoy tratamiento obligado en cualquier nefropatía diabética con microalbuminuria/proteinuria o en nefropatías no diabéticas con grados significativos de proteinuria⁷. Pero su efecto renoprotector está íntimamente ligado a la reducción de proteinuria que inducen de manera específica: a diferencia de los otros fármacos antihipertensivos, que pueden reducir la proteinuria en paralelo con el control de la TA, el efecto antiproteinúrico de los IECA y ARA es independiente del control de la TA y, de hecho, tanto el descenso de la proteinuria como la prevención de la insuficiencia renal puede observarse en enfermos con nefropatías proteinúricas y TA normal tratados con estos fármacos^{8,9}. Además, la relación entre cuantía de la proteinuria-efecto renoprotector es de gran importancia para usar adecuadamente estos fármacos y optimizar sus resultados: la reducción de la proteinuria se observa en pocos días o semanas de comenzado el tratamiento. Si no se logra un descenso significativo de la proteinuria podemos por tanto ade-

lantar el fracaso del tratamiento en cuanto a efecto renoprotector⁹: en este punto deben ir considerándose medidas como el incremento paulatino de la dosis del fármaco o el resto de medidas resumidas en la tabla I. Estudios recientes de gran interés han mostrado que el efecto antiproteinúrico y, por consiguiente, renoprotector es mayor con la combinación IECA + ARA¹⁰, lo que constituye un arma terapéutica de gran importancia para los pacientes resistentes a la monoterapia.

La deseable generalización del tratamiento con IECA o ARA (o la combinación de ambos) en los pacientes con nefropatías crónicas proteinúricas debe ir acompañado de un conocimiento y manejo adecuado de sus efectos secundarios. Uno de ellos es la hiperpotasemia: al bloquear el estímulo que la angiotensina II produce sobre la síntesis de aldosterona, disminuye, entre otros efectos, la excreción urinaria de potasio. Casi todos los pacientes tratados muestran un incremento de su kaliemia, pero generalmente moderada y en pocos casos debe de suponer el cese del tratamiento. Medidas como la administración de resinas de intercambio iónico o diuréticos del tipo de las tiazidas, clortalidona o furosemia en dosis bajas suelen contrarrestar suficientemente la tendencia a la hiperpotasemia, aunque en la mayoría de los pacientes (sobre todo si no son diabéticos y no existe IR) no son necesarias. De los datos disponibles hasta ahora, no parece que la combinación IECA + ARA suponga un riesgo mayor de hiperpotasemia, aunque conviene realizar controles frecuentes. Sí que supone un riesgo alto la combinación con espironolactona u otros diuréticos ahorradores de potasio¹¹.

El otro efecto secundario a vigilar es el deterioro agudo de función renal por causas hemodinámicas:

Tabla I. Medidas que pueden incrementar el efecto antiproteinúrico y renoprotector de los IECA y ARA

- Control estricto de la TA (< 130/80 mmHg)
- Inicio precoz del tratamiento, antes de que aparezca insuficiencia renal
- Incremento progresivo de la dosis, en función no sólo de la TA, sino de la cifra de proteinuria
- Combinación IECA + ARA en caso de respuesta antiproteinúrica no satisfactoria
- Tratamiento específico de cada enfermedad renal
- Dieta hiposódica
- Pérdida de peso en sujetos con sobrepeso/obesidad
- Dieta hipoproteica
- Adición de un diurético (*)
- Fármacos antialdosterónicos (espironolactona, eplerenona) (*) (**)
- AINEs (*) (**)

(*) Datos preliminares.

(**) Riesgo de hiperpotasemia y nefrotoxicidad.

los IECA y ARA vasodilatan más intensamente las arteriolas eferentes que las preglomerulares. Por ello, pacientes con vascularización preglomerular alterada (estenosis bilateral de arterias renales, estenosis de arteria renal en riñón único, nefroangiosclerosis, insuficiencia cardíaca, depleción de volumen por diuréticos) pueden experimentar un brusco descenso de la presión de filtración en el capilar glomerular, con oligoanuria y fracaso renal agudo. Es obligado por tanto comenzar el tratamiento de forma cautelosa, con dosis bajas progresivamente crecientes y hacer controles iniciales de función renal sobre todo en pacientes con las condiciones de riesgo citadas.

Tratamiento de la hiperlipidemia

En numerosos estudios experimentales se ha demostrado que la hiperlipidemia exacerba la progresión de diversos modelos de progresión del daño renal. Por el contrario, en estos modelos, el tratamiento de la hiperlipidemia con estatinas, fibratos o simples medidas dietéticas influía favorablemente y de forma llamativa en la evolución de la función renal. A pesar de estas evidencias experimentales, la corroboración clínica ha sido dificultosa, en contraste con la generalizada comprobación del efecto renoprotector específico de los IECA y ARA. Salvo contadas excepciones¹² los estudios clínicos no pudieron demostrar que las estatinas u otros agentes hipolipemiantes indujeran un descenso de la proteinuria o una estabilización de la función renal en pacientes con nefropatías crónicas. Ha sido necesario esperar a un meta-análisis de estos estudios para confirmar de manera estadísticamente significativa el efecto favorable de las estatinas sobre la progresión de la función renal¹³. Además, en un subanálisis reciente de un gran estudio diseñado para analizar complicaciones cardiovasculares, se observó que en el grupo tratado con estatinas el riesgo de desarrollar IR era significativamente menor¹⁴. Con estos datos, podemos intuir que las estatinas y posiblemente otras medidas hipolipemiantes tienen un efecto renoprotector específico, aunque de menor potencia que el bloqueo del sistema renina-angiotensina. Se debe tener en cuenta, además, que estos fármacos tienen indicaciones específicas para disminuir el riesgo cardiovascular, tan frecuente en los pacientes renales¹⁵.

Prevención y tratamiento de la obesidad

Estudios experimentales y clínicos han demostrado que la obesidad induce una situación de hiperfiltración en el parénquima renal, por motivos aún

no bien conocidos. Este hecho explica en parte el que la obesidad pueda causar por sí misma, y con mayor facilidad si existe reducción de masa renal funcionante u otras condiciones patológicas renales, proteinuria y glomeruloesclerosis segmentaria y focal¹⁶. Estudios recientes muestran que estas complicaciones renales de la obesidad están alcanzando carácter epidémico¹⁷, en paralelo con la preocupante expansión de la obesidad en todos los países desarrollados. Otros estudios epidemiológicos muestran que la obesidad constituye por sí misma un factor de riesgo para el desarrollo de IR, junto con la HTA, la diabetes y el tabaquismo¹⁸.

Pero además, diversos datos apuntan a que la obesidad y el sobrepeso aceleran la progresión de nefropatías de muy diverso origen: en la nefropatía IgA, el índice de masa corporal fue un factor independiente de riesgo de progresión¹⁹ y la reducción de peso mediante dieta hipocalórica causó una importante reducción de la proteinuria en pacientes con nefropatías diabéticas y no diabéticas²⁰. Todos estos datos coinciden en el valor preventivo que puede tener el tratamiento de la obesidad tanto en la población general como en los enfermos con patologías renales. Esta relación tiene aún mayor importancia si consideramos que la gran mayoría de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la principal causa de enfermedad renal en nuestros días, son obesos.

La prevención de la obesidad y el sedentarismo (dieta adecuada, ejercicio físico regular), además de estos efectos favorables desde el punto de vista nefrológico, tienen una demostrada eficacia en la prevención de riesgos cardiovasculares, lo que potencia aún más su indicación.

Lucha contra el tabaquismo

Es éste un tema escasamente estudiado por los nefrólogos, pero la bibliografía disponible, aunque reducida y reciente, es de gran interés: tanto en la nefropatía diabética como en otras enfermedades renales crónicas, el tabaquismo se relacionó con una progresión del daño renal acelerada^{18,21}. Dado que no son esperables lógicamente estudios prospectivos, estos datos retrospectivos deben de estimular aún más la lucha contra el tabaco entre los enfermos renales.

Progresión de las enfermedades renales no proteinúricas

La mayoría de los estudios sobre progresión se han hecho en pacientes con proteinuria. Existen no obs-

tante enfermedades como la nefroangiosclerosis y la poliquistosis renal del adulto en las que puede llegar a la IR terminal con proteinurias muy escasas. La posible eficacia de las medidas antes comentadas, sobre todo el tratamiento con IECA/ARA, en estas situaciones, o la utilidad de otras medidas terapéuticas ha sido muy poco investigado hasta la actualidad.

Abordaje multifactorial en la prevención de la enfermedad renal

Teniendo en cuenta que disponemos de medidas terapéuticas de eficacia probada (aunque con distintos grados de evidencia) en la prevención del daño renal, parece lógico instaurarlas de manera conjunta, tanto para aprovechar sus efectos sinérgicos, como para evitar en lo posible la aparición de IR aun en grados moderados, situación que como dijimos limita considerablemente la eficacia de los tratamientos. La utilidad de este abordaje multifactorial (tratamiento precoz con IECA o ARA, tratamiento de la dislipemia, prevención de la obesidad, ejercicio físico, abandono del tabaco) *versus* enfoques más graduales ha sido demostrada en estudios prospectivos^{22,23}.

BIBLIOGRAFÍA

- Jafar TH, Schmid CH, Landa M y cols.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of Patient-Level data. *Ann Intern Med* 135: 73-87, 2001.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR y cols., for the Collaborative Study Group: renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbersartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-860, 2001.
- Praga M, Gutiérrez E, González E, Morales E, Hernández E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 14: 1578-1583, 2003.
- Remuzzi G, Bertani T: Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 339: 1448-1456, 1998.
- Guijarro C, Egido J: Transcription factor- κ B (NF- κ B) and renal disease. *Kidney Int* 59: 415-424, 2001.
- Ruggenenti P, Perna A, Mosconi, L y cols.: Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney Int* 53: 1209-1216, 1998.
- Taal MW, Brenner BM: Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 57: 1803-1817, 2000.
- Peterson JC, Adler S, Burkart JM y cols.: Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 123: 754-762, 1995.
- Praga M, Hernández E, Montoyo C y cols.: Long-term beneficial effects of ACE inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20: 240-248, 1992.
- Nakao N, Yoshimura A, Morita H y cols.: Combination treatment of ARB and ACE inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised trial. *Lancet* 361: 117-124, 2003.
- Juurlink DN, Mamdani P, Lee DS y cols.: Rates of hyperkalemia after publication of the randomized Aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 351: 543-551, 2004.
- Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM: A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43: 193, 2004.
- Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL: Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 59: 260-269, 2001.
- Tonelli M y cols.: Effect of Pravastatin on Loss of Renal Function in People with Moderate Chronic Renal Insufficiency and Cardiovascular Disease. *Am Soc Nephrol* 14: 1605-13, 2003.
- Go A, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu Ch: Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 351: 1296-1305, 2004.
- Praga M: Obesity-A neglected culprit in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1157-1159, 2002.
- Kambham N, Markowitz G, Valeri AM y cols.: Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 59: 1498-1509, 2001.
- Tozawa M y cols.: Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. *Kidney Int* 62: 956-962, 2002.
- Bonet F, Deprele C, Sassolas A y cols.: Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis* 37: 720-727, 2001.
- Morales E, Valero MA, León M y cols.: Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *American Journal of Kidney Diseases* 41: 319-327, 2003.
- Chuahirun T y cols.: Cigarette smoking predicts faster progression of Type 2 established diabetic nephropathy despite ACE Inhibition. *Am J Kidney Dis* 39: 376-82, 2002.
- Gade P y cols.: Multifactorial intervention and cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393, 2003.
- Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME y cols.: Renoprotection: One or many therapies? *Kidney Int* 59: 1211-1226, 2001.