

Factores de progresión de la enfermedad renal crónica. Prevención secundaria

S. García de Vinuesa

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

RESUMEN

La historia natural de la mayoría de las enfermedades renales crónicas (ERC) indica que el filtrado glomerular va disminuyendo a lo largo del tiempo, progresando hacia estadios más avanzados de insuficiencia renal. Desde la publicación de los primeros trabajos del grupo de estudio sobre modificaciones de la dieta en la enfermedad renal (MDRD), se han identificado múltiples factores que pueden acelerar esta evolución. Algunos son dependientes de la etiología pero otros son comunes a todas ellas, y que pueden acelerar la evolución de la enfermedad renal:

Factores de progresión de la ERC no modificables:

- Etiología de la enfermedad renal
- Grado de función renal inicial
- Sexo
- Edad
- Raza/Otros factores genéticos
- Peso al nacimiento

Factores de progresión de la ERC modificables:

- Proteinuria*
- Presión arterial elevada*
- Mal control glucémico en diabetes*
- Tabaquismo**
- Obesidad**
- Síndrome metabólico/Resistencia a la insulina**
- Dislipemia**
- Anemia**
- Factores metabólicos (Ca/P; Ácido úrico)**
- Uso de Nefrotóxicos

La actuación terapéutica sobre estos factores ha demostrado que consigue reducir la velocidad de progresión de la ERCI (Fuerza de Recomendación A). No existe una clara evidencia de que su corrección consiga frenar la ERC (Fuerza de Recomendación C), aunque si se ha demostrado su beneficio sobre el riesgo cardiovascular a otros niveles.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Progresión. Factores de riesgo vascular.

SUMMARY

The natural history of most chronic kidney diseases (CKD) indicates that glomerular filtration gradually declines over time, progressing to more advanced stages of kidney failure. Since the publication of the first studies by the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group, numerous factors have been identified that can accelerate this progression. Some are dependent on the etiology, but other are common to all and may accelerate progression of kidney disease:

Non-modifiable progression factors for CKD:

- Etiology of kidney disease
- Degree of initial kidney function
- Gender
- Age
- Ethnicity/Other genetic factors
- Birth weight

Modifiable progression factors for CKD:

- Proteinuria*
- High blood pressure*
- Poor glycemic control in diabetes*
- Smoking**
- Obesity**
- Metabolic syndrome/Insulin resistance**
- Dyslipidemia**
- Anemia**
- Metabolic factors (Ca/P, uric acid)**
- Use of nephrotoxic drugs

Therapeutic intervention on these factors has shown that it reduce the rate of progression of CKD (Strength of Recommendation A). There is no clear evidence that correction of these factors slows CKD (Strength of Recommendation C), although it has been shown to have a beneficial effect on cardiovascular risk at other levels.

Key words: Chronic kidney disease. Progression. Vascular risk factors.

FACTORES DE PROGRESIÓN DEPENDIENTES DEL TIPO DE ENFERMEDAD RENAL

La historia natural de la mayoría de las enfermedades renales crónicas (ERC) indica que el filtrado glomerular va disminuyendo a lo largo del tiempo, progresando hacia estadios más avanzados de insuficiencia renal. Desde la

publicación de los primeros trabajos del grupo de estudio sobre modificaciones de la dieta en la enfermedad renal (MDRD)¹⁻³, se han identificado múltiples factores que pueden acelerar esta evolución. Algunos de estos factores dependen del tipo de enfermedad renal: la nefropatía diabética, las glomerulonefritis crónicas y la enfermedad poliquística del adulto son las que progresan más rápidamente, mientras que la enfermedad vascular hipertensiva y las nefropatías tubulointersticiales lo hacen más lentamente. En general las nefropatías con más proteinuria progresan con mayor rapidez a la insuficiencia renal terminal que las nefropatías no proteinúricas. La proteinuria no solo es un marcador de daño renal sino también es un potente factor de progresión.

Pero además de estos factores de progresión dependientes de la etiología, se han identificado varios factores comunes a todas ellas y que pueden acelerar la evolución de la enfermedad renal. Algunos de estos factores no son modificables, pero sobre otros podemos intervenir y así modular su efecto y frenar la evolución hacia la insuficiencia renal. El conjunto de medidas encaminadas a corregir estos factores aceleradores de la enfermedad renal es lo que se conoce con el término de renoprotección.

La mayor parte de los factores de progresión de la enfermedad renal son también factores clásicos de riesgo cardiovascular global (RCV), como también lo es la propia ERC. Por este motivo la corrección de estos factores tendría un doble efecto positivo sobre los pacientes: No solo frenaría el deterioro de la enfermedad renal, sino que además contribuiría a mejorar el elevado RCV asociado a la ERC. Así se tiende a sustituir el término renoprotección por otro más amplio y global: Protección cardiovascular y renal.

FACTORES DE PROGRESIÓN DE LA ERC NO MODIFICABLES

En la tabla I se enumeran los factores no modificables. El mayor grado de insuficiencia renal en el momento del diagnóstico de la ERC es un factor de mal pronóstico⁴. Aunque no está en nuestra mano modificar la función renal inicial si podemos dirigir nuestros esfuerzos hacia una detección precoz de las nefropatías y referencia precoz de los pacientes al nefrólogo, lo que facilita implementar las medidas renoprotectoras en estadios iniciales de la enfermedad, donde estas son más eficaces, y además, detectar causas reversibles de deterioro de la función renal. Los factores raciales³ también modifican la incidencia y evolución de las enfermedades renales. La enfermedad vascular hipertensiva y la nefropatía diabética no solo son más frecuentes entre la población negra en Estados Unidos sino que

Tabla I. Factores no modificables

- Grado de función renal inicial
- Raza
- Sexo
- Edad
- Peso al nacimiento
- Otros factores genéticos

además su evolución hacia la insuficiencia renal es más rápida, pero es difícil separar la influencia de los factores raciales y de factores sociales, económicos, ambientales o dietéticos que influyen sobre la incidencia y evolución de las enfermedades renales. Así, en humanos el número de glomérulos al nacimiento se correlaciona directamente con el peso al nacer y probablemente con la ingesta proteica durante el embarazo. La disminución de la reserva glomerular en niños de bajo peso al nacimiento, conllevaría una hipertensión glomerular compensatoria que podría acelerar la evolución hacia la insuficiencia renal. También pueden existir otras alteraciones genéticas que favorezcan la rápida progresión de la ERC: los portadores del genotipo DD del gen de la enzima convertidora de la angiotensina progresan más rápidamente que los portadores de los genotipos II o DI. Los hombres^{4,5} parecen tener un peor pronóstico en relación a las mujeres y los ancianos tienen una masa renal disminuida y un elevado porcentaje de glomérulos esclerosados que va aumentando con los años.

FACTORES DE PROGRESIÓN DE LA ERC MODIFICABLES (tabla II)

La mayoría de estos factores, que aparecen en la tabla II, se tratarán en los siguientes capítulos. Su corrección ha demostrado prevenir la progresión de la ERC y disminuir el RCV en la población general^{1-3,6-10}

En este capítulo nos referiremos específicamente a la proteinuria como principal factor de progresión de las enfermedades renales.

Múltiples estudios clínicos han demostrado una correlación entre el grado de proteinuria y la progresiva pérdida de función renal y en base a ello hoy se considera a la proteinuria como el más potente predictor de progresión de la ERC, por encima incluso de la hipertensión arterial (HTA). Así el MDR Study Group¹⁻³ demostró que el riesgo asociado al incremento de la presión arterial (PA) es más relevante en presencia de proteinuria significativa y en base a ello se recomienda el control estricto en las cifras de PA (< 125/75 mmHg) en pacientes con proteinuria superior a 1 g/día. Asumiendo que la proteinuria es el factor de riesgo independiente más importante en la progresión de la ERC, es de suponer que

Tabla II. Factores modificables

- Proteinuria*
- Presión arterial elevada*
- Mal control glucémico en diabetes*
- Tabaquismo**
- Obesidad**
- Síndrome metabólico/Resistencia a la insulina**
- Dislipemia**
- Anemia**
- Factores metabólicos (Ca/P; Ácido úrico)**
- Evitar el uso de Nefrotóxicos

*La actuación terapéutica sobre estos factores ha demostrado que consigue reducir la velocidad de progresión de la ERC (**Fuerza de Recomendación A**).

** No existe una clara evidencia de que su corrección consiga frenar la ERC (**Fuerza de Recomendación C**), aunque sí se ha demostrado su beneficio sobre el riesgo cardiovascular a otros niveles.

cualquier medida que consiga disminuir la proteinuria debería frenar esta evolución. Esta hipótesis se ha confirmado en numerosos ensayos clínicos que han demostrado una relación estadísticamente significativa entre la disminución de la proteinuria y el menor deterioro de la función renal a largo plazo. La mayoría de los estudios se han realizado utilizando bloqueantes del sistema renina-angiotensina (SRA), Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA)^{11,12} o Antagonistas de las receptores AT1 de la angiotensina II (ARA II)¹³⁻¹⁵, que reducen la presión intraglomerular y bloquean los efectos tisulares proliferativos de la angiotensina, lo que condiciona un efecto antiproteinúrico añadido a la acción antihipertensiva. Pero no debemos olvidar que independientemente de los fármacos usados, el control de la PA^{2,8} por sí mismo ejerce un efecto beneficioso respecto a la proteinuria y a la progresión de la enfermedad renal. Así que el efecto óptimo sobre la proteinuria se conseguirá con un estricto control de las cifras de PA (< 125/75 mmHg) utilizando un régimen antihipertensivo que incluya bloqueantes del SRA en dosis adecuada. También la restricción de proteínas y de sal en la dieta y el uso de diuréticos, probablemente a través de su efecto sobre la PA, potencian el efecto antiproteinúrico de estos fármacos. Igualmente se ha demostrado que la pérdida de peso en los pacientes obesos se acompaña de una marcada reducción de la proteinuria.

En general se acepta como objetivo mantener la proteinuria en niveles inferiores a 0,5 g/día, pero debemos tener presente que la albuminuria, además de ser el principal factor de progresión de la ERC, es un factor mayor de RCV reconocido. Los datos del estudio PREVEND¹⁶ demuestran que el RCV asociado a la albuminuria comienza a partir de cifras tan bajas como 10 mg/día y también se ha demostrado que la regresión de la albuminuria se acompaña de una disminución significativa de la mortalidad cardiovascular.

Consideraciones prácticas sobre el uso de bloqueantes SRA para control de la proteinuria

1. A igual control de la PA los bloqueantes de SRA tienen mayor efecto antiproteinúrico y renoprotector que otros fármacos antihipertensivos¹⁷ (*Fuerza de Recomendación A*).

2. Tanto IECA como ARA II tienen un efecto similar sobre la proteinuria y progresión de la enfermedad renal^{18,19} (*Fuerza de Recomendación A*).

3. Su efecto es dosis dependiente y no relacionado directamente con su efecto sobre la PA^{13,20}, por tanto deberemos incrementar su dosis si persiste la proteinuria y aunque la PA esté controlada, mientras no exista hipotensión sintomática (*Fuerza de Recomendación A*).

4. La asociación de IECA/ARA II reduce más la proteinuria que dosis equivalentes de ambos fármacos por separado^{19,21} (*Fuerza de Recomendación B*).

5. La asociación con fármacos antialdosterónicos a dosis bajas potencia su efecto antiproteinúrico (aunque por el elevado riesgo de hiperpotasemia deben reservarse para pacientes con filtrado glomerular estimado (FGe) superior 60

ml/min y con estricto control de los niveles de potasio)²² (*Fuerza de Recomendación C*).

6. El tratamiento precoz mejora el pronóstico de la enfermedad (al menos se ha demostrado en nefropatía diabética)^{13,14,17} (*Fuerza de Recomendación A*).

7. Deben monitorizarse los niveles de creatinina y de potasio entre 1-2 semanas del inicio del tratamiento y siempre que se incrementen las dosis de los bloqueantes del SRA.

8. No debe suspenderse el tratamiento salvo si se produce deterioro agudo de la función renal o hiperpotasemia ($K^+ > 5,5$ mEq/l). La hiperpotasemia es rara en pacientes con función renal conservada.

9. Durante el tratamiento, en los pacientes con ERC y FGe < 60 ml/min, se debe recomendar reducción en la ingesta de potasio, discontinuar o ajustar las dosis de otros fármacos que eleven el potasio (amiloride, antiinflamatorios no esteroideos, ciclosporina, tacrolimus etc.), corregir la acidosis y el estreñimiento y utilizar resinas de intercambio y/o diuréticos de asa si fuera necesario.

10. Ante un deterioro marcado de la función renal (disminución > 30% respecto a la basal) tras el inicio o incremento de los bloqueantes de SRA, descartar hipoperfusión renal, uso de fármacos nefrotóxicos u otras causas de descompensación. Si no existen dichas causas y la función renal se estabiliza no se debe suspender el tratamiento. El riesgo se amplifica en los pacientes con riñón único funcionante por ejemplo en trasplantados renales.

Efecto de otros antihipertensivos sobre la proteinuria

Se ha sugerido que las dihidropiridinas clásicas podrían tener un efecto negativo sobre la proteinuria. La vasodilatación predominante de la arteriola aferente, facilitaría la hipertensión glomerular sobre todo en presencia de hipertensión sistémica. Este efecto se contrarrestaría con el uso simultáneo de bloqueantes del SRA, por su efecto vasodilatador sobre la arteriola eferente y si la PA sistémica se controla en cifras óptimas, por lo que podrían usarse como tercera línea tras los bloqueantes de SRA y los diuréticos para alcanzar el objetivo idóneo de PA. Por otra parte los calcioantagonistas no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) parecen tener un efecto antiproteinúrico independiente de su efecto antihipertensivo²³, aunque este efecto es poco marcado y en algunos estudios no se ha demostrado (PROCOPA), podría ser de utilidad sobre todo en los pacientes con intolerancia a IECA/ARA II o en aquellos que presentan hiperpotasemia con el uso de estos fármacos (fig. 1).

RECOMENDACIONES PARA PREVENIR LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. CONCLUSIÓN (tabla III)

Aunque el control de la proteinuria y de la PA son los pilares fundamentales del tratamiento de los pacientes con ERC

en la prevención del daño cardiovascular y renal progresivos, no debemos olvidar otras medidas terapéuticas destinadas a prevenir tanto el riesgo CV como renal y entre ellas: modificar los hábitos de vida poco saludables, corre-

gir el sedentarismo y la obesidad, evitar el consumo de tabaco y moderar el de alcohol, mejorar el control de la glucemia en diabéticos, controlar el metabolismo mineral y del ácido úrico, tratar la dislipemia y la anemia, evitar el uso de

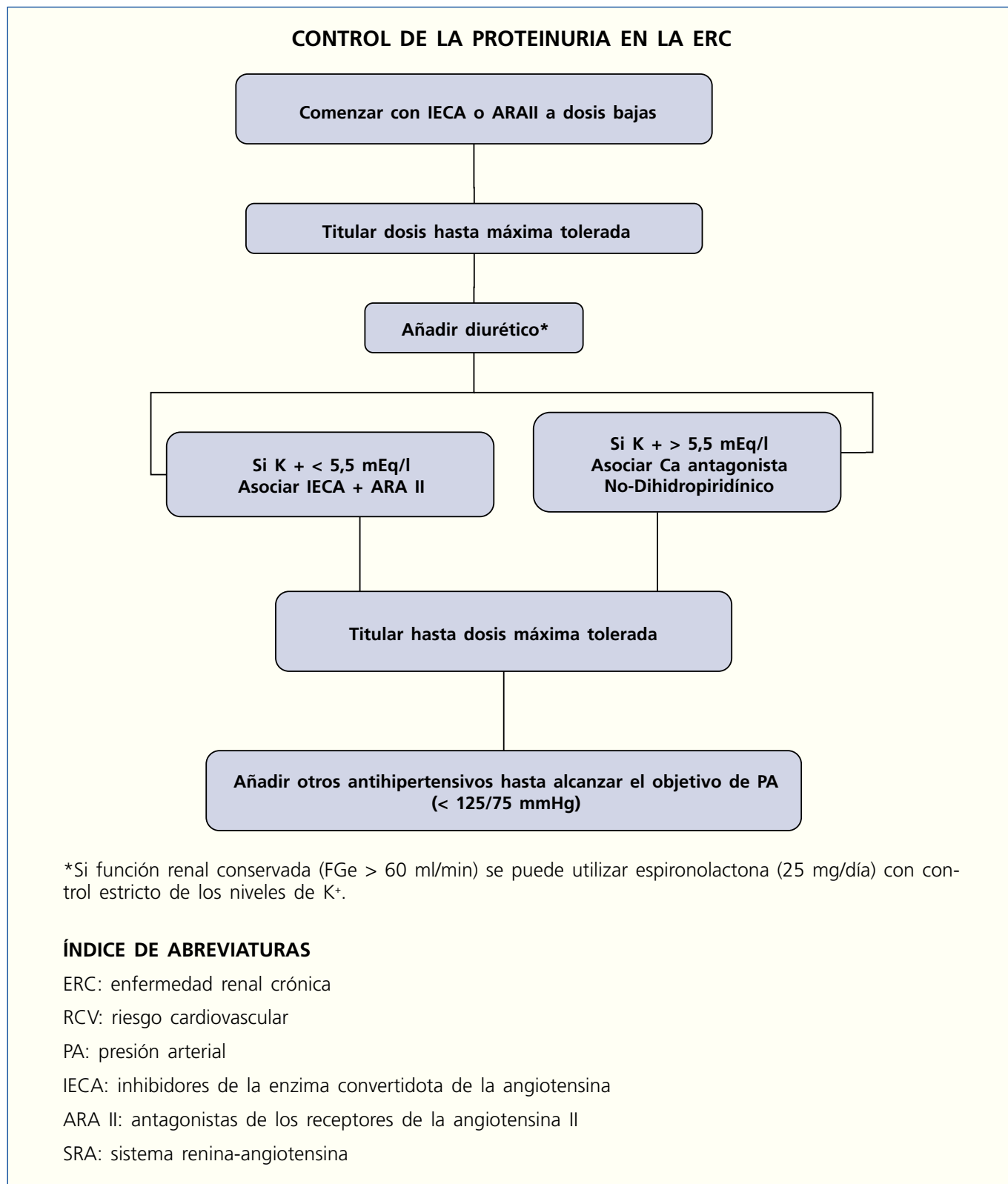


Figura 1. Algoritmo de tratamiento escalonado de la proteinuria según el grado de función renal y los niveles de potasio.

Tabla III. Otras recomendaciones encaminadas a prevenir la progresión de la ERC y el RCV en el paciente renal crónico

- Modificaciones del estilo de vida (Hábitos saludables):
 - Reducción de peso en caso de sobrepeso.
 - Abandono del tabaco.
 - Moderar el consumo de alcohol.
 - Evitar el sedentarismo/Aumento de la actividad física.
- Detección precoz de las nefropatías/referencia precoz al nefrólogo.
- Evitar agentes nefrotóxicos.
- Evitar/corregir descompensaciones agudas de la insuficiencia renal (deshidratación, obstrucciones urinarias, hipercalcemia etc.).

fármacos nefrotóxicos y detectar precozmente las descompensaciones agudas de la función renal y tratar sus causas (deshidratación, disfunción cardíaca, obstrucción del tracto urinario etc.).

BIBLIOGRAFÍA

1. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker LG, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-884.
2. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert IA, Hunsicker LG, for the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group: blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-762.
3. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula AW, England BK, Greene T, Kusek JW. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 51: 1908-1919.
4. Luño J, García de Vinuesa S, Gómez Campderá F, Lorenzo I, Rodríguez P, D'Allanese C, Rodríguez A, Valderrábano F. Factores pronósticos en la progresión de la enfermedad renal. *Nefrología* 1999; 19 (6): 523-531.
5. Haroun Mk, Jaar BG, Hoffman SC y cols. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington country. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2934-2941.
6. The Diabetes Control and Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Effect of intensive treatment of diabetes on the development and progresión of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1993; 329 (14): 979-986.
7. Hannedouche T, Albouze G, Chauveau P y cols. Effects of blood pressure and antihypertensive treatment on progression of advanced chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 131-135.
8. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsuzech W, Sowers J. Preserving renal function in adult with hipertensión and diabetes: a consensus approach, National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661.
9. Lhotta K, Rumpelt HU, König P y cols. Cigarette smoking and vascular pathology in renal biopsies. *Kidney Int* 2002; 61: 648-654.
10. Morales E, Valero MA, León M y cols. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 319.
11. GISEN. Randomized placebo-controlled trial effects of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-1863.
12. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, De Jong PE, De Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS. AIPRD Study Group: The role of blood pressure control, proteinuria and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244-252.
13. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with tipe 2 diabetes. *N Eng J Med* 2001; 345: 870-878.
14. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Eng J Med* 2001; 345 (12): 861-869.
15. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2001; 345: 851-860.
16. Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, Van Gilst WH, De Zeeuw D, Van Veldhuisen DJ, Gans ROB, Janssen WMT, Grobbee DE, De Jong PE for the PREVEND Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-1782.
17. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, De Zeeuw D, De Jong PE: Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agent: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963-1974.
18. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J for the Diabetics Exposed to telmisartan and enalapril Study Group: angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-1961.
19. Nakao N, Yosimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-124.
20. Palla R, Panichi V, Finato V, Parrini M, Andreini B, Bianchi AM, Giovannini L, Migliori M, Bertelli AA. Effect of increasing doses of lisinopril on proteinuria of normotensive patients with IgA nephropathy and normal renal function. *Int J Clin Pharmacol Res* 1994; 14 (1): 35-43.
21. Luño J, Barrio V, Goicoechea M, González C, García de Vinuesa S, Gómez F. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system in primary proteinuric nephropathies. *Kidney Int* 2003; 62 (Supl. 82): S47-S52.
22. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 70: 2116-2123.
23. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers on nephropathy progression. *Kidney Int* 2004; 65 (6): 1991-2002.