



Factores predictivos en la progresión de la enfermedad renal

J. Luño, S. García de Vinuesa, F. Gómez-Campderá, I. Lorenzo, P. Rodríguez, C. Dall'Anese, A. Rodríguez y F. Valderrábano

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

RESUMEN

Analizamos los factores pronósticos en la evolución a la insuficiencia renal terminal (IRT) en un estudio prospectivo en 613 pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC): aclaramiento de creatinina (CCr) entre 25 y 70 ml/min, durante un seguimiento de dos años (media de 21 ± 5 meses). Las causas más frecuentes de enfermedad renal fueron: glomerulonefritis (GNC), nefropatía intersticial crónica (NIC), enfermedad vascular renal (EVR), nefropatía diabética (ND), insuficiencia renal no filiada (IRNF) y enfermedad poliquística del adulto (EPQ). La edad media fue 64 ± 14 años y el CCr 47 ± 12 ml/min. Analizadas las principales variables en un modelo de regresión logística, se observó que la función renal al inicio, así como la presión arterial media (TAM), el sexo varón y la proteinuria eran variables independientes predictivas de la progresión a IRT. La supervivencia renal (punto final: diálisis, trasplante o fallecimiento) fue más baja en los pacientes diagnosticados de GNC, ND y EPQ. El estudio por separado de cada uno de los factores predictivos de progresión a IRT demostró que la supervivencia renal actuarial mediante el test de logrank fue significativamente peor en los pacientes con proteinuria superior a 1 g/día que en los que tenían menor proteinuria (64% vs 93% $p = 0,0001$). Igualmente, los enfermos con hipertensión arterial (HTA) mal controlada, tuvieron peor pronóstico que los enfermos con presión arterial (TA) mejor controlada, aunque esta peor supervivencia fue únicamente significativa para los pacientes con mal control de la presión arterial sistólica (TAS). La evolución fue significativamente peor en los pacientes con proteinuria superior a 1 gr/día y mal control de la TAS. En conclusión, el tipo de enfermedad causal condiciona la evolución a IRT de la enfermedad renal crónica, sobre la que actúan la hipertensión y proteinuria como potentes factores de progresión. La intervención en el control de estos factores probablemente conseguiría prevenir la IRT en un porcentaje significativo de pacientes.

Palabras clave: **Insuficiencia renal crónica. Factores de progresión de la enfermedad renal. Hipertensión arterial. Proteinuria.**

Recibido: 23-IV-99.
En versión definitiva: 6-IX-99.
Aceptado: 9-IX-99.

Correspondencia: Dr. José Luño
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Gregorio Marañón
Dr. Esquerdo, 46
28007 Madrid

PROGNOSTIC FACTORS IN RENAL DISEASE PROGRESSION (1465/99)

SUMMARY

We have analysed the prognostic factors in progression of renal disease in a prospective study of 613 patients with chronic renal failure with initial creatinine clearance (CrC) between 25 and 70 ml/min (mean 47 ± 12 ml/min) during a follow-up period of two years (median 21 ± 5 months). The most frequent primary renal diseases were chronic glomerulonephritis (CGN), chronic interstitial nephropathies (CIN), renal vascular disease (RVD), diabetic nephropathy (DN) and polycystic kidney disease (PKD). The mean age was 64 ± 14 years. All clinical variables were analysed in a regression model of multivariate analysis. We found that baseline CrC, mean arterial pressure (MAP), male sex, and proteinuria were independent variables predicting progression of renal failure. The actuarial renal survival rate (end points: dialysis, renal transplant or death) was lower in those patients with CGN, DN and PCK. When the renal survival curve was analysed for each individual factor separately, the log-rank test showed significantly shorter renal survival in patients with proteinuria greater than 1 g/day than in those with lesser proteinuria (64% vs 93%, $p = 0.0001$) and patients with severely higher arterial hypertension (HTN) had worse renal prognosis than those with better controlled HTN though this difference was significant only for patients with uncontrolled systolic blood pressure (SBP). Among patients with proteinuria greater than 1 g/day prognosis was significantly poorer for those with uncontrolled SBP at all levels of proteinuria.

In conclusion, the type of primary renal disease and proteinuria are the major determinants of progression of chronic renal disease but progression was also faster in males and those with uncontrolled SBP. Intervention to control proteinuria and hypertension will probably prevent the rapid progression to end stage renal disease in a substantial number of patients.

Key words: **Chronic renal failure. Factors in progression. Progression of renal disease. Proteinuria. Arterial hypertension. End stage renal disease.**

INTRODUCCION

Independientemente de cuál sea la causa inicial de la IRC, existen una serie de factores que contribuyen a la progresión de esta IRC. Una vez que se pierde una cantidad crítica de masa renal se desarrolla la IRC, que progresa a velocidad variable hasta la IRT¹, y para prevenir el deterioro y evolución a la IRT es necesario identificar los factores implicados en esta progresión. En primer lugar, destaca la propia evolución natural de la nefropatía primaria causante de la IRC; sin embargo, existen claras evidencias de que la IRC progresa a pesar de que se haya detenido el proceso inicialmente responsable, y se han implicado a otros diversos factores que pueden acelerar la progresión a la IRT².

Clásicamente se ha considerado a la hipertensión mal controlada y a la elevada ingesta de proteínas como los principales factores responsables de la aceleración en la progresión de la IRC^{3,4}. Sin embargo,

la importancia determinante de estos factores en la progresión de la IRC no ha conseguido ser claramente demostrada en recientes estudios controlados, en los que la intervención terapéutica con dieta de restricción baja en proteínas y el control de la TA mediante tratamiento con drogas antihipertensivas no ha sido capaz de modificar sustancialmente la progresión de la IRC, sobre todo en las fases más avanzadas de la misma^{5,6}. Además, la progresión a la IRC se puede detener espontáneamente en algunos pacientes, en los cuales no se ha podido demostrar objetivamente qué factores puedan ser responsables de esta remisión⁷. Estos hechos marcan la importancia que supone la identificación de aquellos factores que puedan favorecer la progresión a la IRC, independientemente del daño renal producido por la enfermedad primaria, y que nos permitirán la intervención terapéutica sobre los mismos para así evitar o retrasar en la medida de lo posible la necesidad de tratamiento renal sustitutivo.

Por ello, el objetivo de este estudio es analizar los factores pronósticos en la evolución a la IRT en una amplia cohorte de pacientes atendidos para estudio y tratamiento por IRC en una consulta de nefrología clínica durante un período de dos años, en el que se estudiaron las curvas de supervivencia renal actuarial y se analizó en un modelo de regresión logística los principales parámetros clínicos al inicio del estudio con la intención de identificar aquellos factores que pudieran predecir la progresión a la IRT.

MATERIAL Y METODOS

Estudiamos prospectivamente a 613 pacientes con IRC, que tenían al inicio del estudio un CCr entre 25 y 70 ml/min, durante un seguimiento medio de 21 ± 5 meses. La edad de los pacientes osciló entre 18 y 85 años (media 64 ± 14 años). El 52% eran varones y el 48% mujeres. Las causas más frecuentes de enfermedad renal fueron: NIC incluyendo pielonefritis crónica en 109 pacientes, EVR en 97, GNC en 96, ND en 89 (diabetes tipo II en 78 y diabetes tipo I en 11). IRNF en 99. EPQ del adulto en 32, lupus eritematoso en 17, vasculitis en 16, nefropatías congénitas en 13 y debido a otras variables causas 45 pacientes.

A todos los pacientes se les recomendó el cumplimiento de una dieta hiposódica que contuviera entre 30 a 40 kilocalorías y 1 g de proteínas por kg y día. En los pacientes con hipertensión arterial HTA (TA superior a 140/90 mmHg) se indicó tratamiento antihipertensivo, con el objetivo de mantener la TA por debajo de esas cifras y exigiendo un control más estricto en los pacientes que tuvieran proteinuria. Para evitar la progresión de la osteodistrofia renal se administró carbonato cálcico oral para mantener el calcio plasmático entre 9 y 10 mg/dl y calcitriol oral en aquellos pacientes con cifras de PTH superior a 200 pg/ml. Igualmente se indicó tratamiento con hidróxido de aluminio oral si a pesar del tratamiento con carbonato cálcico los niveles de fósforo estaban por encima de 7 mg/dl. A los enfermos con anemia y cifras de Hb inferiores a 9,5 g/dl se les indicó tratamiento con eritropoyetina subcutánea en dosis variable comenzando con una dosis de 50-70 mg/kg/semana.

En todos los pacientes, y como mínimo dos veces al año, se midió: TA sistólica (TAS), TA diastólica (TAD) y TA media (TAM), frecuencia cardíaca, creatinina plasmática, colesterol, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL, calcio (Ca), fósforo (P), PTH (hormona paratiroidea) y hemoglobina (Hb). Igualmente se recogía la orina de 24 horas para determinar proteinuria y aclaramiento de Cr (CCr).

El tratamiento antihipertensivo requirió un fármaco en el 48% de los pacientes, dos fármacos en el

35% y tres o más fármacos en el 17% de los pacientes. El fármaco antihipertensivo más empleado en monoterapia fue inhibidor de la enzima de conversión (IECA) que se utilizó en el 47% de los pacientes seguidos de calcio antagonista en el 30%, diurético en el 17%, betabloqueante en el 5%, antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA) en 4%, doxazosina en el 2% y otros fármacos en el 5% de los pacientes. De los 163 pacientes que recibieron tratamiento combinado con dos fármacos, la combinación más frecuentemente utilizada fue diurético más IECA que recibieron 69 pacientes seguido de diurético más calcio antagonista en 27 casos, e IECA más calcio antagonista que se empleó en 26 casos, recibiendo el resto otras variadas combinaciones.

ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa R-Sigma Babel de Horus Hardware. Las curvas de supervivencia actuarial se han realizado utilizando como punto final la necesidad de diálisis, trasplante renal o la muerte, mediante el método de Kaplan-Meier. Para el análisis de la significación entre curvas de supervivencia actuarial se ha empleado el método log-rank. Se ha utilizado la *t* de Student para comparar la significación entre las medias. Y se han realizado análisis estándar de regresión univariable y coeficientes de correlación R de Pearson's para analizar la correlación entre las diversas variables, para posteriormente realizar un análisis de regresión logística múltiple para seleccionar las variables independientes significativamente asociadas con la evolución a la IRT. Se consideró que había significación estadística cuando el valor de probabilidad (P) era menor de 0,05.

RESULTADOS

En la tabla I se expresan los datos clínicos y bioquímicos de todos los pacientes al inicio del estudio y comparativamente entre las diversas nefropatías. En dicha tabla se puede observar que la edad de los enfermos afectados de GNC y de EPQ del adulto es significativamente menor que la edad del grupo total. Sin embargo, la edad de los pacientes con EVR es significativamente más elevada. El porcentaje de varones es significativamente mayor en los enfermos con GNC y sobre todo en los enfermos con ND y EVR. La proteinuria es significativamente mayor en los pacientes con GNC y ND y más baja en los pacientes con EPQ o EVR. El patrón lipídico es peor en los pacientes con

Tabla I. Datos clínicos bioquímicos. Comparación entre distintas nefropatías

	NIC	GNC	EPQA	IRNF	Diabetes	EVR
Edad	67 ± 12	57 ± 15**	54 ± 14**	68 ± 14	64 ± 12	71 ± 9*
% varones	47%	60%*	52%	55%	67%*	67%*
CR	3,2 ± 2,3	2 ± 0,9	2,4 ± 0,95	2,8 ± 1,8	2,2 ± 0,8	1,96 ± 0,6
CCR	35 ± 18**	47 ± 14	42,4 ± 13	35,3 ± 16**	40 ± 12	45 ± 12,6
Proteinuria	0,8 ± 1,2	3,2 ± 3,2*	0,41 ± 1,1**	0,45 ± 0,8**	4,5 ± 3,9*	0,2 ± 0,5**
Colesterol	223 ± 46	250 ± 60	225 ± 34	226 ± 45	242 ± 55	225 ± 36
Triglicéridos	141 ± 82	136 ± 65	158 ± 99	136 ± 66	156 ± 79	148 ± 86
COL-HDL	50 ± 15	50 ± 14	47 ± 15	47 ± 13	47 ± 13	45 ± 12,5
COL-LDL	148 ± 41	172 ± 53*	151 ± 36	155 ± 62	164 ± 42*	151 ± 31
Calcio	9,5 ± 0,6	9,3 ± 0,6	9,65 ± 0,6	9,5 ± 0,6	9,2 ± 0,6**	9,6 ± 0,5
Fósforo	3,9 ± 1,1	3,8 ± 0,8	3,8 ± 1,25	3,7 ± 0,94	3,9 ± 0,7	3,4 ± 0,7
PTH	171 ± 176	102 ± 111	128 ± 79	138 ± 163	107 ± 88	97 ± 86
HB	13,3 ± 2	14 ± 2	13,8 ± 1,77	13,2 ± 1,8	13,3 ± 2	14,2 ± 1,7
TAM	103 ± 10	104 ± 12	104 ± 11	101 ± 11	107 ± 13*	107 ± 12*

Abreviaturas: ver texto. *significativamente mayor y ** significativamente menor ($p < 0,05$).

ND que también presentan un mayor grado de hipocalcemia. La TA estaba significativamente más elevada en los enfermos con ND y EVR y no existen diferencias en el CCr al inicio del estudio salvo en el grupo de pacientes con NIC que iniciaron el estudio con una cifra media de CCr discretamente inferior a la media del grupo total de enfermos.

De los 613 pacientes que comenzaron el estudio, en 598 (97%) se pudo obtener datos al finalizar el período de seguimiento, y de ellos en 80 (13%) fue necesario iniciar tratamiento con diálisis a lo largo del período de seguimiento. Durante el estudio fallecieron 12 pacientes (2%).

En los análisis de regresión lineal simple realizados se encontró una correlación directa y significativa entre la disminución del CCr a lo largo del estudio y las cifras de proteinuria, TA, triglicéridos, P y PTH y una correlación inversa con la cifra de CCr al inicio del estudio, y los valores de colesterol HDL, Ca y Hb.

En un análisis de regresión logística múltiple se estudiaron estas variables (CCr, proteinuria, colesterol, triglicéridos, colesterol LDL, colesterol HDL, Ca, P, Hb, TAM y PTH) en determinantes realizadas al

inicio del estudio, así como la edad y el sexo de los pacientes para identificar las variables independientes predictivas del punto final (diálisis o fallecimiento) en un análisis multivariable. Encontramos, como se puede observar en la tabla II que la función renal al inicio, la pertenencia al sexo varón, la proteinuria y la presencia de hipertensión, eran variables independientes predictivas de la progresión a la IRT.

En la figura 1 se dibujan las curvas de supervivencia renal actuarial a lo largo de los dos años de seguimiento dependiendo de la enfermedad causante de la IRC y en ella se puede observar que la supervivencia renal en los pacientes con GNC y ND, es significativamente peor que la de los pacientes diagnosticados de NIC o de EVR. También los pacientes con EPQ del adulto tienen una peor supervivencia, aunque no llega a alcanzar niveles de significación estadística debido al escaso número de pacientes afectados de EPQ.

En la figura 2 se puede observar la supervivencia renal comparando los enfermos con proteinuria inferior y superior a 1 g/día y los que tienen la TAS

Tabla II. Factores predictivos en la progresión a insuficiencia renal terminal

Variable	Coficiente	ES	T	PR	RR Stand.
Función renal	-0,48	0,06	7,61	< 0,0001	
Varón	0,97	0,37	2,58	0,009	1,62
Proteinuria	0,12	0,05	2,30	0,02	1,47
Hipertensión	1,23	0,58	2,11	0,03	1,58

Análisis de regresión logística múltiple. Variables independientes predictivas de la progresión a IRT. RR: razón de verosimilitud estandarizada de alcanzar tratamiento renal sustitutivo.

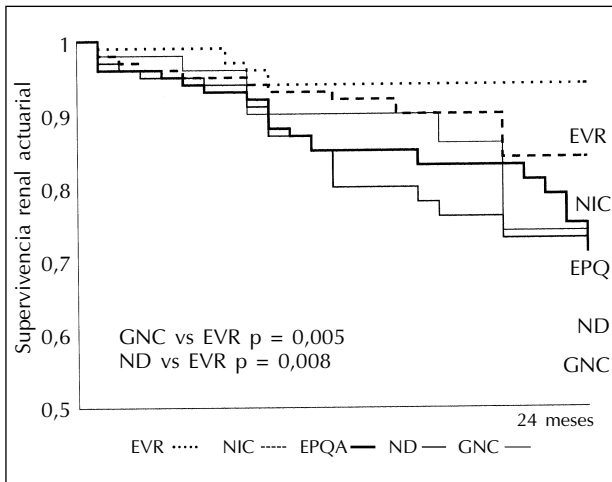


Fig. 1.—Supervivencia renal actuarial dependiendo de la enfermedad causal de la insuficiencia renal crónica. Abreviaturas: ver texto.

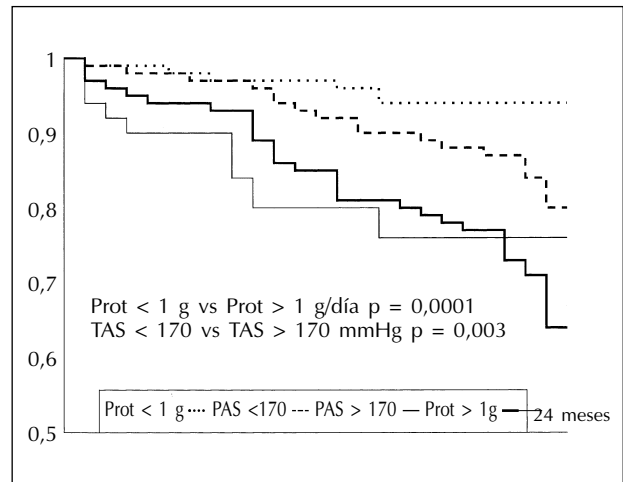


Fig. 2.—Supervivencia renal actuarial dependiendo de la proteinuria en g/día y de la presión arterial sistólica (TAS).

inferior a 170 con los que la tienen igual o superior a 170 mmHg, y se puede ver en ella que los enfermos que excretan por la orina menos de 1 g de proteína diario tienen una supervivencia renal significativamente superior que los pacientes con mayor proteinuria. La TA también es un factor de progresión a la IRT, menos potente que la proteinuria y aunque no hemos conseguido demostrar significación estadística en las curvas de supervivencia actuarial en los enfermos con TAM controlada (TAM < 105 mm de Hg) comparativamente con los que tenían valores de TAM > 105 mm de Hg, sin embargo como se puede ver también en la figura 2, sí que existe peor supervivencia renal actuarial significativa en los pacientes con la TAS no controlada (TAS igual o superior a 170 mm de Hg) comparativamente con los que presentan TAS < 170 mm de Hg (fig. 2). La supervivencia renal actuarial era significativamente peor en los enfermos con proteinuria superior a 1 g/día cuando la TAS era igual o superior a 170 mm de Hg (fig. 3). Esta peor supervivencia se mantiene en todos los niveles de proteinuria: $p = 0,001$ en los enfermos con proteinuria entre 1 y 2 g al día, $p = 0,004$ en los enfermos con proteinuria entre 2 y 3 g al día, y $p = 0,009$ en los que tenían más de 3 g de proteinuria, lo que quizá pudiera indicar el peor pronóstico de la TAS que de la TAD en la progresión del daño renal crónico. Si analizamos la supervivencia renal dependiendo del grado de proteinuria, separando los pacientes en cuatro grupos (proteinuria menor de 1 g/día, proteinuria entre 1 y 2 g/día, proteinuria entre 2 y 3 g/día y proteinuria mayor de 3 g/día), los datos gráficamente expresados en la figura 4 demuestran que la tendencia de

la supervivencia renal es a disminuir en relación con el incremento de la proteinuria. Aunque la diferencia de supervivencias (log-rank) no es significativa cuando se comparan los pacientes con proteinuria menor de 1 g/día con los que excretan entre 1 y 2 g/día de proteinuria ($p = 0,08$), ni entre los que presentan mayor proteinuria entre 2-3 g/día con respecto a los que presentaban proteinuria > 3 g/día.

Debido a que en los análisis de regresión logística múltiple observamos que la pertenencia al sexo varón es una variable independiente predictiva de la progresión a la IRT, también se analizaron las curvas de

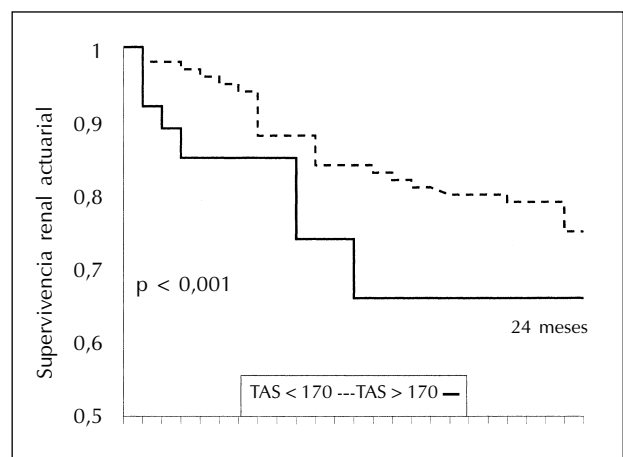


Fig. 3.—Supervivencia renal actuarial en los pacientes con proteinuria superior a 1 g al día, comparando los pacientes con TAS igual o superior a 170 mm de Hg con los pacientes que presentan cifras menores de TAS.

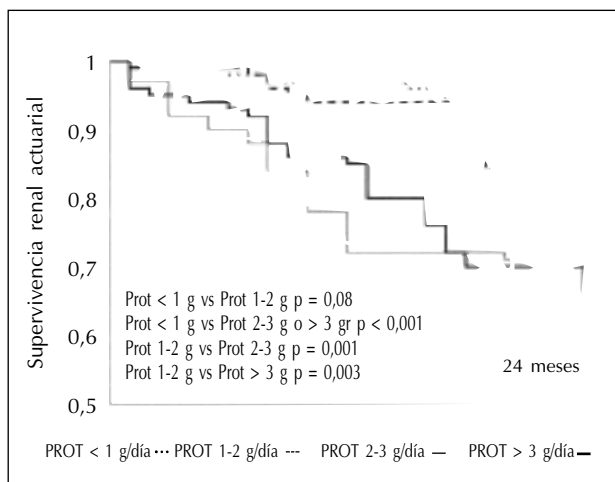


Fig. 4.—Supervivencia renal actuarial dependiendo de la severidad de la proteinuria. En cuatro grupos: proteinuria < 1 g/día; proteinuria entre 1-2 g/día; proteinuria entre 2-3 g/día y proteinuria > 3 g/día.

supervivencia renal actuarial dependiendo del sexo en aquellas nefropatías que progresan con mayor rapidez a la IRT, como son la GNC, ND y EPQ. En todas ellas, los varones evolucionan más rápidamente a la IRC que las mujeres, supervivencia renal en el EPQ de 63% vs 89% y de 68% vs 76% en la GNC, aunque estos datos de supervivencia actuarial a los dos años de seguimiento únicamente son significativos en el caso de la ND (67% vs 85%, p = 0,03).

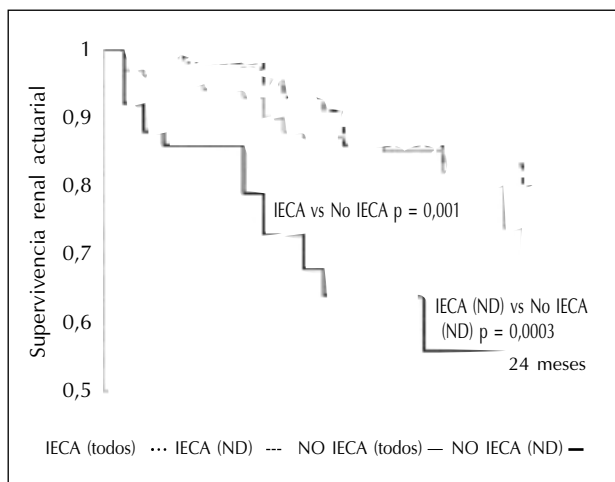


Fig. 5.—Supervivencia renal actuarial dependiendo del tratamiento o no con fármacos inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA). En dos poblaciones: todos los pacientes y pacientes con nefropatía diabética (ND).

Tabla III. Proteinuria y presión arterial media relación con la progresión a IRT

	Progresan a IRT		No progresan a IRT	
	Proteinuria	TAM	Proteinuria	TAM
EPQ	0,6 ± 0,5	104 ± 9	0,4 ± 0,4	103 ± 10
ND	7,4 ± 4,6*	107 ± 13*	4,3 ± 3,7*	105 ± 9*
GNC	4 ± 2,6	104 ± 10	3 ± 2,8	102 ± 12
	4,2 ± 3,7 *	106 ± 11	1,8 ± 3	103 ± 15

Abeviaturas: ver texto. Proteinuria (g/día). TAM (mm de Hg), *p < 0,05.

Otro factor importante a analizar en la progresión a la insuficiencia renal terminal es el tratamiento con fármacos antihipertensivos no sólo por su efecto sobre el control tensional, sino también porque algunos de ellos, sobre todo los bloqueantes del sistema renina angiotensina (SRA) como los IECA, asocian un efecto antiproteinúrico y protector renal independiente del control de la TA⁸⁻⁹. En la figura 5 se puede observar la supervivencia renal a lo largo de los dos años de seguimiento comparando los pacientes que estaban en tratamiento o no con IECA, tanto en los enfermos diabéticos como en todos los pacientes. De ella se podría deducir que este efecto protector de los IECA es mayor en los enfermos con ND (p = 0,0003).

En la tabla III se pueden observar los valores medios de proteinuria y de TAM en los pacientes afectados de las tres enfermedades que progresan más rápidamente a la IRT (ND, GNC y EPQ) comparando los pacientes que progresan (necesitan diálisis o trasplante) a lo largo del estudio con el grupo de pacientes que no progresan a la IRT.

DISCUSION

Desgraciadamente la mayor parte de las enfermedades causantes de IRC no suelen tener tratamientos efectivos desde el punto de vista etiológico. Entre las causas más frecuentes de IRC, las lesiones de ND una vez establecida son difícilmente reversibles¹⁰ y no existen estudios controlados que hayan demostrado claramente efectos beneficiosos del tratamiento inmunosupresor en la mayor parte de las GNC¹¹, tampoco es posible el tratamiento de la EPQ del adulto y aunque el estricto control de la TA ha demostrado ser efectivo en prevenir la progresión de la IRC secundaria a hipertensión arterial¹², no parece claro que el estricto control tensional sea capaz de hacer regresar las lesiones establecidas de nefroangioesclerosis. Sin embargo,

existen amplios estudios que demuestran que una vez establecida la IRC, la progresión a la IRC terminal depende en gran parte de factores hemodinámicos y metabólicos, que pueden ser independientes de la propia causa que condujo a la pérdida de la masa crítica renal que desencadena el proceso¹³. La hipertensión sistémica e intraglomerular parecen ser los efectores principales de este proceso¹⁴ que junto al efecto tóxico renal del tráfico glomerular de proteínas inducen tanto el daño estructural glomerular como túbulo intersticial¹⁵. Por ello es importante el poder indentificar aquellos factores que puedan predecir una mayor rapidez de progresión a la IRC (factores de progresión) para actuar sobre ellos y así poder evitar o al menos retrasar la progresión a la IRT.

De acuerdo con nuestros datos, el tipo de enfermedad causal y la severidad de la proteinuria son los factores que condicionan con más fuerza la progresión de la IRC. Otros factores de progresión serían la hipertensión arterial y el sexo varón. La rapidez de progresión a la IRT está, en primer lugar, claramente influenciada por la etiología de la enfermedad renal primaria y así los pacientes con GNC y ND tienen una significativa menor supervivencia renal que los enfermos con EVR o NIC. También parecen tener una peor supervivencia los pacientes afectados de EPQ del adulto, aunque debido al escaso número de pacientes este dato no es significativo en nuestra serie, aunque sí en otros relevantes estudios controlados con mayor número de pacientes¹⁶⁻¹⁷. El peor pronóstico de estas patologías es concordante con los datos observados en otros estudios, la ND una vez establecida, está clásicamente considerada como una enfermedad de rápida progresión a la IRC¹⁸. El Estudio Cooperativo del Norte de Italia que excluía enfermos diabéticos encuentra una peor evolución en la EPQ y GNC¹⁶ y el Estudio Americano Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) demuestra que la EPQ como causa de IRC es un importante factor predictivo de progresión a IRT¹⁷. Otro factor, lógicamente esperado, que predice la rapidez de progresión es la función renal previa.

En nuestro trabajo, el factor predictor más potente de progresión a la IRT es la proteinuria. La supervivencia renal depende claramente de la severidad de la proteinuria, y es progresivamente peor cuanto mayor es la excreción urinaria de proteínas. Este factor es lo suficientemente potente como para oscurecer el efecto negativo de otros factores de progresión como la HTA, aunque en los enfermos con importante proteinuria el mal control de la TAS (cifras iguales o superiores a 170 mm de Hg), empeora significativamente el pronóstico. Esta significación

pronóstica negativa de la proteinuria es más significativa en la ND que en el resto de patologías, lo que quizá pueda ser debido también al propio hecho de que la ND es la nefropatía que cursa con mayor proteinuria. El hecho de que la severidad de la proteinuria predice la rapidez de progresión a la IRT coincide con los resultados del MDRD y con los otros estudios, tanto en pacientes no diabéticos¹⁶ como diabéticos¹⁹, aunque con los datos obtenidos en este trabajo no podemos discriminar si este hecho puede ser debido únicamente a que la proteinuria es un buen marcador de la actividad de la enfermedad, o además es responsable del deterioro progresivo a través de mecanismos tóxicos que aceleran el daño túbulo-intersticial²⁰. También se ha demostrado que la intervención terapéutica para disminuir la excreción urinaria de proteínas con o sin control de la TA, es capaz de mejorar la supervivencia renal de los pacientes con IRC^{19,21}.

Se ha sugerido que la proteinuria por sí misma pueda contribuir de modo importante a la progresión del daño renal a través de varios mecanismos²², ya sea por toxicidad mesangial, sobrecarga tubular del exceso de proteínas filtradas o debido a la toxicidad específica de determinadas proteínas filtradas por el glomérulo como la transferrina por sí mismas o a través de la inducción en la producción y liberación de citoquinas²³. El mecanismo propuesto por Remuzzi es que el acúmulo de proteínas en los endolisosomas y en el retículo endoplásmico de las células tubulares proximales, debido a la excesiva reabsorción tubular de las proteínas filtradas, producirá la activación de la transcripción de los genes que codifican sustancias inflamatorias, citoquinas y endotelina, lo que provoca proliferación de fibroblastos y una reacción inflamatoria intersticial asociada a incremento en la síntesis de matriz extracelular, lo que producirá un progresivo daño túbulo-intersticial²⁰ que es mejor predictor del progresivo deterioro de la filtración glomerular que el daño estructural glomerular incluso en las nefropatías glomerulares²⁴.

El otro factor de progresión es la HTA. Clásicamente se ha considerado a la TA elevada como un importante factor de riesgo de progresión en las enfermedades renales. Sin embargo, y de acuerdo con nuestros datos, la HTA es un factor de progresión menos potente que la proteinuria. Los pacientes que al inicio del estudio presentan cifras más elevadas de TA tienen mayor riesgo de progresión a la IRT y además la supervivencia renal actuarial es menor en los enfermos con la TA sistólica mal controlada. La evidencia del efecto de la HTA en la progresión de la IRC parte del estudio MDRD, en el que se pudo constatar que los pacientes con proteinuria superior a 1 g

al día, tenían mayor rapidez de progresión a la IRT cuando la TA estaba por encima de 125/75 mm de Hg, por lo que en ellos sería conveniente el estricto control tensional por debajo de estas cifras, como ya recomienda a partir de este trabajo el Sexto Informe del JNC²⁵. También en nuestro estudio hemos observado que la HTA es un factor de riesgo añadido a la proteinuria en la progresión de la enfermedad renal, aunque únicamente para la TAS, y así no hemos encontrado diferencias en la supervivencia renal en los pacientes con proteinuria superior a 1 g al día en relación con las cifras de TAM, pero sí encontramos que la supervivencia renal actuarial era significativamente peor en los enfermos con mayor proteinuria en todos los niveles cuando la TAS era igual o superior a 170 mm de Hg. Este dato incide en el peor pronóstico del mal control de la TAS que de la TAD, ya señalado en otros estudios, y que obligaría a un estricto control de la TAS para evitar o minimizar el riesgo de la HTA sobre la progresión de la enfermedad renal²⁵.

Los datos obtenidos en este estudio demuestran que el sexo varón también es un factor de riesgo en la progresión a la IRT, sobre todo en aquellos tipos de enfermedad renal que más rápidamente progresan, como la ND, GNC y EPQ. Esta peor evolución de los pacientes renales varones ha sido también encontrada en otros estudios tanto para la GNC como para la EPQ, ND o también en la EVR, sin que esté muy claro en la actualidad la causa de esta más rápida evolución a la IRT de los pacientes varones²⁶⁻²⁸.

El resto de parámetros analizados en los análisis de regresión univariable (como el patrón lipídico, los niveles de calcio, fósforo o de PTH) no han demostrado ser variables independientes predictivas de progresión a la IRT al menos en este estudio, aunque tanto la hiperlipidemia²⁹ como los depósitos de calcio³⁰ o el mayor grado de hiperparatiroidismo han sido factores implicados en la progresión de la IRC en varios estudios.

El efecto protector renal de determinados antihipertensivos como los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) a través no sólo de su efecto antihipertensivo, sino también de su efecto antiproteinúrico como bloqueante de los efectos tisulares de la angiotensina: hipertensión intraglomerular y el estímulo en la producción y liberación de factores de crecimiento como el TGF-beta y otras citoquinas³¹, nos hizo analizar la supervivencia renal de nuestros pacientes, dependiendo de que estuvieran o no en tratamiento con IECA, y así pudimos observar que los enfermos que estaban en tratamiento con estos fármacos tenían una mejor supervivencia renal que los enfermos que estaban en tratamiento con otros antihipertensivos, sin que hayamos encontrado diferencias en las cifras de TA.

En conclusión, la severidad de la proteinuria, la HTA y el sexo varón son variables independientes predictivas de la progresión a la IRT. Una vez establecida la IRC, las enfermedades renales que progresan más rápidamente son la GNC, la ND y también la EPQ. La proteinuria es el factor de progresión a la IRT más potente, sin que en la actualidad, y con estos datos, se pueda definir el mecanismo causal del daño renal asociada a la proteinuria que pudiera estar en relación tanto con una mayor actividad de la enfermedad de base como con la toxicidad renal producida por la acumulación tubular del exceso de proteínas filtradas. La HTA es otro factor de riesgo en la progresión a la IRT, aunque parece menos relevante que la proteinuria, sin embargo, la hipertensión sistólica es un factor de riesgo que empeora claramente la supervivencia renal en los pacientes con proteinuria importante. El bloqueo del SRA con IECA disminuye la velocidad de progresión de la enfermedad renal, tanto en los pacientes con nefropatía diabética como en otro tipo de nefropatías, aunque este efecto protector parece más relevante en los enfermos diabéticos. Por ello es necesario en los pacientes con IRC el control de la proteinuria y el estricto control de la TA. La TAS parece ser un factor de riesgo más potente que la TAD, por lo que debe de ser mejor controlada, sobre todo en los pacientes con severa proteinuria. La intervención para controlar ambos factores (proteinuria e HTA), sobre todo en los pacientes varones, quizá pudiera prevenir la progresión a la IRT en un porcentaje significativo de pacientes. En este sentido, los fármacos que pueden ser más útiles serían aquellos agentes antihipertensivos que además de actuar sobre la HTA tengan efecto antiproteinúrico, como los bloqueantes del SRA (IECA o ARA). Se necesitan estudios controlados a largo plazo que permitan evaluar la utilidad de estos fármacos en la prevención de la progresión de la enfermedad renal, debido a su efecto antiproteinúrico, incluso en los pacientes sin HTA o con la TA controlada.

BIBLIOGRAFIA

1. Klarh S, Schreiner G, Ichikawa I: Thre progression of renal disease. *N Engl J Med* 318: 1657-1666, 1988.
2. Jacobson HR, Klarh S: Chronic renal failure: pathophysiology and management. *Lancet* 338: 419-423, 1991.
3. Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA, Charlwood RA, Kincaid-Smith PS: The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 321: 177-1777, 1989.
4. Alvestrand A, Gutiérrez A, Buchi A, Bergström J: Reduction of blood pressure retards the progression of chronic renal failure in man. *Nephrol Dial Transplant* 3: 624-631, 1988.
5. Williams PS, Stevens ME, Fass G, Irons L, Bone JM: Failure of dietary proteins and phosphate restriction to retard the rate

- of progression of chronic renal failure: a prospective randomized controlled trial. *Q J Med* 81: 837-855, 1991.
6. Klahr S, Levey AS, Beck GJ: The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330: 877-884, 1994.
 7. El Nahas AM, Coles GA: Dietary treatment of chronic renal failure: ten unanswered questions. *Lancet* 1: 597-600, 1986.
 8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329: 1456-1461, 1993.
 9. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH: Antiproteinuric effect of blood pressure lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1963-1970, 1995.
 10. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339: 2: 69-75, 1998.
 11. Cattran DC: Evidence-based recommendations for the management of glomerulonephritis. *Kidney Int Supl.* 70: S1-S56, 1999.
 12. González-Albarrán O, García Robles R, Ruilope LM: Therapeutic implications and new perspectives for essential hypertension and renal damage. *Kidney Int* 54 (Supl. 68): S46-S50, 1998.
 13. Rose BD: Secondary factors and progression of renal failure. Up to date in nephrology and hypertension. Vol. 6, nº 3. Editado por BD Rose, 1998.
 14. Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 23: 647-655, 1983.
 15. Burton C, Harris KPG: The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 27: 765-770, 1996.
 16. Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, Alberti D, Graziani G, Buccianti G, Redaelli B, Giangrande A: Proteinuria and blood pressure as casual components of progression to end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 11: 461-467, 1996.
 17. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A en representación del Modification of Diet in Renal Disease Study Group: Predictors of the progression of renal disease in the modification of diet in renal disease study. *Kidney Int* 51: 1908-1919, 1997.
 18. Biesenbach G, Janko O, Zazgornik J: Similar rate of progression in the predialysis phase in type I and type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1097-1102, 1994.
 19. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH: Reduction in albuminuria predicts diminished progression in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 45 (Supl.): S145-S150, 1994.
 20. Remuzzi G, Perna A, Benigni A: Proteins abnormally filtered throughout glomerular capillary have an intrinsic renal toxicity. *Contrib Nephrol* 118: 164-172, 1996.
 21. Apperloo AJ, De Zeeuw D, De Jong PE: Short term antiproteinuric response to antihypertensive treatment predicts long term GFR decline in patients with non diabetic renal disease. *Kidney Int* 45 (Supl. 45): S174-S178, 1994.
 22. Burton C, Harris KPG: The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 27: 765-770, 1996.
 23. Wang Y, Chen J, Chen L: Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in proximal tubule cells by urinary protein. *J Am Soc Nephrol* 8: 1537, 1997.
 24. Nath KD: Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 10: 1-7, 1992.
 25. The Sixth Report fo the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Int Med* 157: 2413-2446, 1997.
 26. Stenwinkel P, Alverstrand A, Bergstrom J: Factors influencing progression in patients with chronic renal failure. *J Intern Med* 226: 183-188, 1989.
 27. Gretz N, Zeir M, Geberth S, Strauch M, Ritz E: Is gender a determinant for evolution of renal failure? A study of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 14: 178-183, 1989.
 28. Jungers P, Hannedouche T, Itakura Y, Albouze G, Descamps Latscha B, Man NK: Progression rate to end stage renal failure in non-diabetic kidney diseases: a multivariate analysis of determinant factors. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1353-1360, 1995.
 29. Keane WF: Lipids and the kidney. *Kidney Int* 46: 910-916, 1994.
 30. Giménez LF, Solez K, Walker WG: Relation between renal calcium content and renal impairment in 246 human renal biopsies. *Kidney Int* 31: 93-98, 1987.
 31. Kagami S, Border W, Miller DE, Noble NA: Angiotensin II stimulates extracellular matrix synthesis through induction of transforming growth factor beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 93: 2431-2436, 1994.