

Hipertensión y proteinuria. Estrategias actuales de tratamiento

A. Liébana¹, J. Nieto², N.R. Robles³

¹ Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario de Jaén

² Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular. Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario. Ciudad Real

³ Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

Nefrología Sup Ext 2011;2(5):57-66

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11074

RESUMEN

La proteinuria se ha considerado, desde la publicación del estudio Modification of Diet in Renal Disease, como un predictor de evolución de la función renal, y se ha establecido como objetivo terapéutico para disminuir la pérdida de filtrado glomerular. La microalbuminuria es considerada como un indicador de nefropatía diabética y tiene importantes evidencias que la correlacionan con la morbimortalidad cardiovascular y con la evolución del daño renal, si bien no existe unanimidad en esta última apreciación y existen estudios con resultados contradictorios. No obstante, al margen de la polémica de su significado renal, debe considerarse un objetivo del tratamiento en el paciente hipertenso, y para ello contamos, fundamentalmente, con medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina que, al mismo tiempo que un efecto hipotensor, tienen un efecto antiproteinúrico más allá del producido por el descenso de la presión arterial. Para implementar dicho efecto en los casos no controlados, podemos recurrir a varias estrategias, como aumentar la dosis, usar terapias combinadas o asociar antialdosterónicos, si bien estas estrategias exigen una mayor atención a los posibles efectos adversos. Recientemente disponemos de otras medidas con posible efecto antiproteinúrico que han demostrado ser seguras, como la asociación de inhibidores directos de la renina, o bien los tratamientos con pentoxifilina y, más recientemente, el análogo de la vitamina D, paricalcitol, sin olvidar medidas tan eficaces por muchos motivos como la pérdida de peso, que abren nuevas perspectivas en el control de la proteinuria.

Palabras clave: Microalbuminuria. Proteinuria. Hipertensión arterial.

Correspondencia: Antonio Liébana Cañada
Servicio de Nefrología.
Complejo Hospitalario de Jaén.
Avda. Ejército Español, 10. 23007 Jaén.
aliebana@swin.net

Hypertension and proteinuria: current treatment strategies

ABSTRACT

Since the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study, the proteinuria is considered a marker of the progression of renal disease and its reduction as a therapeutic objective. Microalbuminuria is a marker for vascular damage in diabetic nephropathy and is associated to cardiovascular morbidity and mortality. In addition to these, might be associated to renal injury development. In the hypertensive patient, microalbuminuria is a strong and independent marker of increased cardiovascular risk, so its reduction should be a treatment goal. The renin-angiotensin system blockade reduces microalbuminuria beyond the hypotensor effect. If necessary, we can use others strategies for improving control of blood pressure and arresting organ damage: to increase dose, combination therapy in patients not responsive to monotherapy and adding up antialdosterone treatment, although adverse events are more frequent. Lately, we have other powerful agent with antiproteinuric effect as the direct renin inhibitor. Besides, pentoxifilin and the vitamin D analog paricalcitol have been associated to reduction of albuminuria. We shouldn't forget others strategies as weight loss to reduction of proteinuria.

Keywords: Microalbuminuria. Proteinuria. Arterial hypertension.

INTRODUCCIÓN

Desde hace varios años, particularmente desde la publicación del estudio *Modification of Diet in Renal Disease*¹ (MDRD),

en el que se demuestra la importancia del control de la proteinuria en la evolución de la insuficiencia renal crónica (ERC), aquélla se ha establecido como marcador de la evolución de la función renal y su control se considera un objetivo en el tratamiento de los pacientes con ERC.

La importancia del control de la proteinuria en la ERC es independiente de la causa etiológica y su significado como marcador de progresión y su valor pronóstico renal son incuestionables.

Desde la publicación de los trabajos de Mogensen y Viberti^{2,3} se le presta particular atención a la determinación de pequeñas cantidades de albúmina, no detectada por los métodos convencionales de determinación, lo que definimos como microalbuminuria (MA). Su presencia se asocia con la posible existencia de una nefropatía diabética (ND) y se convierte en un marcador de la nefropatía y de la evolución de la función renal del paciente diabético, estableciéndose su control como objetivo del tratamiento.

Posteriormente, han sido numerosos los trabajos que relacionan la MA con el pronóstico cardiovascular, tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos, particularmente hipertensos, aunque es controvertido, sin embargo, su significado como marcador de la evolución de la función renal en pacientes no diabéticos⁴. Esta consistente relación de la MA con el riesgo de mortalidad general y mortalidad cardiovascular motiva que, desde 2003, aparezca en las guías europeas de la Sociedad Europea de Hipertensión como factor de riesgo vascular y marcador de daño subclínico⁵.

Inciendo en este aspecto, recientemente se ha publicado un gran metanálisis⁶ realizado en población general, que incluye 21 estudios con un total de 1.235.182 pacientes. De éstos, en 14 estudios (106.872 pacientes) se había determinado el cociente albúmina/creatinina (CoA/C) y en siete estudios (1.128.310) se había medido la MA por tira reactiva; en todos se había calculado el filtrado glomerular (FG) estimado (FGe) por la ecuación 4 del estudio MDRD (MDRD-4). Del análisis de los datos se concluye que un FGe inferior a 60 ml/min/1,73 m² y un CoA/C superior a 10 mg/g son predictores independientes de mortalidad en la población general.

SIGNIFICADO DE LA MICROALBUMINURIA

El origen de la MA es discutido y no está correctamente establecido. Como teoría más extendida se considera que, de manera fisiológica, existe una eliminación de albúmina por glomérulo en cuantía de 1-2 mg/min, lo que supone una eliminación de unos 2 g/día, de los cuales en el túbulo proximal se reabsorbe el 99%; la cantidad de albúmina excretada es de unos 7 mg/día.

Para que aumente la cantidad de albúmina excretada, deben darse algunas condiciones que alteren el normal proceso de filtración, aumentando la permeabilidad del capilar glomerular para la misma. Esto puede producirse por alguna de estas tres circunstancias⁷: pérdida de la carga negativa de la pared del capilar glomerular secundaria a sustancias tóxicas, estrés oxidativo, citoquinas proinflamatorias, etc., que negativizan la carga de la superficie capilar, lo que permite el escape de albúmina a la orina. En segundo lugar, por aumento de presión intraglomerular secundaria a un mal ajuste hemodinámico por disfunción endotelial, que aumenta el tamaño del poro y permite la pérdida de albúmina y, finalmente, por una anomalía en los podocitos, de modo que se altera la homeostasis de la filtración y se produce un incremento de permeabilidad para la albúmina. También puede ocurrir que exista una incompetencia para la reabsorción tubular proximal de la albúmina filtrada, situación que se produce con frecuencia en presencia de hiperglucemia.

Determinar con precisión la alteración exacta que provoca microalbuminuria tiene una gran importancia. En el caso del diabético, la MA secundaria a la alteración de la reabsorción tubular provocada por hiperglucemia no tendría valor diagnóstico ni pronóstico en la ND. En el paciente no diabético si la MA se produce por una disfunción endotelial, estaríamos ante una alteración sistémica que se manifestaría en distintos órganos, entre ellos el riñón. Al contrario, si la MA se produce por una alteración podocitaria la causa sería exclusivamente renal y, en consecuencia, tendría el carácter de marcador de enfermedad renal.

Desde el punto de vista epidemiológico, estos conceptos son extremadamente importantes. La clasificación de la función renal establecida por las guías KDOQI define los estadios de ERC I y II por la presencia de signos de daño renal y FGe normal o ligeramente disminuido, pero por encima de 60 ml/min/1,73 m², y el signo de daño renal más predominante es la presencia de MA. Ésta es la única razón por la que se ha establecido el diagnóstico del 90% de los casos de ERC estadio I y del 87% de los diagnosticados de ERC estadio II. En el *US National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), realizado entre 1999 y 2004, la gran mayoría de las personas diagnosticadas tenían sólo MA en ausencia de alteración de la función renal o signos de nefropatía o lesión estructural⁴.

Trasladados estos datos a la población americana en el análisis del estudio NHANES 1999-2004, la prevalencia de ERC en la población de EE.UU. es de un 13,1%, con una prevalencia de estadios I y II del 1,3 y 2,4%, esto es, un 3,7% de la población norteamericana diagnosticada de ERC⁸.

En nuestro país, y según los datos que recogemos del estudio EPIRCE⁹, la prevalencia de ERC es del 9%, presentando es-

tadio I un 0,99% y estadio II un 1,3%, lo que supondría que un 2,2% de la población española diagnosticada de presentar una ERC lo es casi exclusivamente por la presencia de MA, sin tener ningún otro signo de enfermedad.

Dada la importancia desde el punto de vista epidemiológico de estos datos, deberíamos preguntarnos: ¿es realmente la MA un marcador de enfermedad renal?

Son numerosos los estudios epidemiológicos que ligan la MA a la evolución de la ERC, estableciéndose una relación entre la presencia de MA elevada y mala evolución del FG.

En un estudio poblacional, en el que se analiza a una población noruega de 65.589 adultos, con un período de seguimiento de 10 años y 124 episodios de enfermedad renal terminal (ERCT), se estudian los factores que predisponen al desarrollo de ésta. Tras realizar un análisis multivariante, los autores encuentran una relación lineal entre el grado de proteinuria y la posibilidad de desarrollar ERCT, existiendo esta correlación desde valores que consideramos como normoalbuminuria, CoA/C de 8,6 mg/g. La probabilidad de desarrollar ERCT entre los sujetos con MA y FGe >60 ml/min/1,73 m² fue 27 veces mayor que entre pacientes con normoalbuminuria y similar FGe. La reducción del FG magnifica el efecto de la MA sobre la función renal, de modo que en sujetos con FGe <60 ml/min y MA, aumentaba de 5,4 a 81 veces la posibilidad de desarrollar ERCT¹⁰, frente a los pacientes con FGe >60 ml/min/1,73 m².

Recientemente, se ha publicado un amplio estudio¹¹ sobre la población de Alberta (Canadá) que recoge a 920.985 adultos, con una media de seguimiento de 35 meses, a los que se le había determinado la MA por *dipstick* o por el cálculo del CoA/C en una muestra aislada de orina. Asimismo, se valoraba la función renal mediante el cálculo de FGe por la ecuación del MDRD-4. Se clasifica a los pacientes en normoproteinúricos, microproteinúricos o proteinúricos en función de los criterios establecidos, y se valoraba el deterioro de la función renal según los criterios KDOQI.

Se observa cómo los pacientes que tienen microalbuminuria, considerada como tal la presencia de un CoA/C entre 30 y 300 mg/g, presentan un mayor riesgo para todas las causas de mortalidad, para desarrollar infarto de miocardio o para tener un evento renal considerado como tal la necesidad de diálisis o duplicar los niveles de creatinina, con independencia del grado de función renal que tuviese el paciente. Este riesgo es considerablemente mayor en los pacientes cuando el grado de excreción urinaria se encuentra en niveles de proteinuria.

Asimismo, se observa una importante correlación inversa entre el FG y el riesgo de morbimortalidad cardiovascular o renal, para cualquier nivel de proteinuria, aumentando de manera considerable cuando confluyen ambas alteraciones.

Los pacientes con MA y función renal normal (FGe >60 ml/min/1,73 m²) tenían 1,5 más probabilidades de desarrollar ERCT y 2,8 más posibilidades de duplicar los niveles de creatinina que los que tenían una excreción de MA en niveles normales. Un descenso del FGe magnifica esta tendencia, particularmente en pacientes con FGe <44 ml/min/1,73 m². Cuando existe proteinuria el riesgo es considerablemente mayor, de modo que un paciente con FG normal y proteinúrico tiene 40 veces más posibilidades de desarrollar ERCT que si es normoalbuminúrico, y casi 14 veces más probabilidades de duplicar los niveles de creatinina.

Desde el punto de vista de mortalidad general y cardiovascular, el valor pronóstico de la proteinuria, entendida como tal un CoA/C mayor de 300 mg/g, es muy alto, hasta el punto de que tener proteinuria con función renal normal supone mayor riesgo de mortalidad y de desarrollar un infarto de miocardio, que tener una ERC grado 4.

Este alto valor pronóstico de la proteinuria también se manifiesta para la evolución de la función renal, de modo que la presencia de proteinuria con FGe normal tiene más riesgo de desarrollar un evento renal, que tener una ERC grado 3 con normoalbuminuria.

Estas evidencias en las que se observa la magnificación del riesgo que supone la presencia de MA y proteinuria hace que numerosos autores consideren que deben revisarse las guías KDOQI en este sentido. Recientemente ha aparecido una publicación en la que se propone una nueva clasificación de la ERC, considerando no sólo el grado de FG, sino también la presencia o no de proteinuria¹².

Dadas tan importantes evidencias, cabría pensar que una reducción de los niveles de proteinuria se correspondería, en consecuencia, con una significativa mejoría del riesgo cardiovascular y renal. Y aunque esto ocurre particularmente en ensayos realizados en población diabética, en pacientes con hipertensión arterial (HTA) no todas las evidencias desde el punto de vista renal son concluyentes.

En agosto de 2008 se publicaron los resultados renales del estudio ONTARGET¹³ (tabla 1), en el que se analiza la evolución de la función renal, comparando los tres grupos del estudio: telmisartán, ramipril y su combinación. Se valoran el descenso del FG, el parámetro combinado de muerte y evento renal, el desarrollo de un evento renal, la necesidad de diálisis aguda o crónica y los pacientes que duplican los niveles de creatinina. El comportamiento de ramipril y telmisartán es similar, salvo en el descenso del FG, que es mayor para telmisartán, siendo significativamente mayor el deterioro de la función renal en aquellos pacientes que reciben la combinación de telmisartán y ramipril, con mayor incidencia de eventos renales, efecto

Tabla 1. Resultados renales del estudio ONTARGET

	Ramipril	Telmisartán	Combinación	Ramipril frente a telmisartán	Monoterapia frente a combinación
Descenso FG	-2,82	-4,12	-6,11	0,0001	0,0001
Muerte + evento renal	13,4	13,4	14,5		0,037
Evento renal	2,03	2,21	2,49		0,038
Diálisis aguda	0,15	0,23	0,33		0,020
Todas las diálisis	0,56	0,6	0,71		0,133
Diálisis crónica	0,39	0,36	0,4		0,854
Duplican creatinina	1,63	1,81	1,95		0,11
Incremento de albuminuria	31	24	21	0,033	0,027
Riesgo nuevos MA	11,1	11,7	10,4		0,003
Progresan a proteinuria	2,12	1,77	1,61		0,019

MA: microalbuminuria; FG: filtrado glomerular expresado en ml/min. Resto de los datos expresados en porcentaje.

combinado de muerte más evento renal y necesidad de diálisis aguda.

Estos resultados se producen a pesar de que la combinación reduce significativamente más los niveles de proteinuria y también a pesar de que ramipril reduce de manera significativa más los niveles de proteinuria que telmisartán; es decir, no existe en este estudio una correlación del beneficio de la reducción de la proteinuria y la mejoría paralela en la función renal.

En abril de 2010 se publicó otro importante estudio, que es el grupo renal del ACCOMPLISH¹⁴ (tabla 2). Este estudio estaba diseñado para valorar dos combinaciones un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA): benazepril asociado con hidroclorotiazida (HCTZ) o asociado con amlodipino. Este estudio se interrumpió precozmente por los buenos resultados en mortalidad de la combinación benazepril más amlodipino, frente a benazepril más HCTZ. Se analizan pacientes que duplican los niveles de creatinina y pacientes que precisan diálisis, así como la velocidad de progresión de la ERC. Existió un menor deterioro de la función renal, medida por la duplicación de la creatinina, en el grupo benazepril más amlodipino frente a benazepril más HCTZ (el 2 frente al 3,7%; $p < 0,0001$), con una menor velocidad de progresión de la enfermedad renal (-0,88 ml/min/1,73 m² frente a 4,22 ml/min/1,73 m²; $p > 0,01$), que también se observaba en los pacientes que previamente tenían deteriorada la función renal.

Estos mejores resultados en la evolución de la función renal contrastan con los datos obtenidos en la evolución de la MA. En el grupo tratado con benazepril más amlodipino se observa un incremento de la excreción de MA (2,9%), mien-

tras que los tratados con benazepril más HCTZ disminuyen la excreción de MA (-26,8%). De igual manera, de los 2.207 pacientes con determinación basal de MA, una mayor proporción pasa a normoalbuminuria, entre los que toman la combinación benazepril más HCTZ que benazepril más amlodipino (el 41,7 frente al 68,3%) y esto mismo ocurre entre los 585 pacientes que presentaban niveles de excreción de albúmina en valores de proteinuria, entre los que es mayor la proporción de pacientes que volvieron a normoalbuminuria y MA en el grupo tratado con benazepril más HCTZ (el 49,7 frente al 89,6%).

Por tanto, no existe correlación entre la mejoría observada en la evolución de la MA y la que se obtiene en la evolución de la función renal, por lo que cabe plantearse el significado de la MA como marcador de función renal. Este debate está presente en la comunidad nefrológica, y en un reciente número del *American Journal of Nephrology* se publican un «Editorial» y dos artículos en los que se debate si la MA debe ser considerada o no como *endpoint* renal en los ensayos clínicos¹⁵⁻¹⁷.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Basadas en el bloqueo del sistema renina-angiotensina

No obstante estas consideraciones, reducir la MA debe ser un objetivo asociado al correcto control de la presión arterial (PA), que será el objetivo terapéutico primario en el tratamiento del paciente hipertenso con MA o con proteinuria y, en este sentido, disponemos de numerosas armas terapéuticas basadas, fundamentalmente, en el bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA).

Tabla 2. Resultados renales del estudio ACCOMPLISH

	Benazepril + amlodipino	Benazepril + hidroclorotiazida	p
Descenso FG	-0,88	-4,22	0,01
Muerte + evento renal	6,2	8,07	0,001
Evento renal	1,97	3,37	0,0001
Duplican creatinina	1,83	3,61	0,0001
Reducción proteinuria	-29	-63,8	0,0001
Reducción subgrupo con ERC	+2,9	-26,8	0,0001
Regresan de MA a normoalbuminuria	41,7	63,3	0,0016
Regresan de proteinuria a MA	49,7	89,6	0,0012

Tomada de referencia 14.

FG: filtrado glomerular expresado en ml/min. Resto de los datos expresados en porcentaje.

Se han publicado un importante número de trabajos en los que se ha valorado el efecto antiproteinúrico y renoprotector de los IECA, de modo que su uso como tratamiento de primera línea en todas las situaciones en las que existe un riesgo renal o una patología renal establecida es recomendado por todas las guías de práctica clínica⁵.

Menor evidencia del efecto antiproteinúrico existe con medicamentos de más reciente aparición, como son los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II). Un reciente metanálisis valora el efecto antiproteinúrico de los ARA II¹⁸, comparándolo con IECA y antagonistas del calcio (aCa). El efecto antiproteinúrico de los ARA II es similar al de los IECA y superior al efecto antiproteinúrico de los aCa, siendo su efecto antiproteinúrico independiente del descenso de la PA. El efecto antiproteinúrico de la combinación de IECA y ARA II es significativamente mayor que el que se obtiene con monoterapia, ya sea comparándolo con IECA o ARA II. En este metanálisis no se recogen los efectos secundarios.

El problema se nos plantea cuando, a pesar de emplear el bloqueo del SRA con dosis plenas de IECA o ARA II, no conseguimos reducir la proteinuria en la proporción que deseamos. Para implementar el bloqueo del SRA podemos usar dosis mayores de fármacos, lo que se ha dado en llamar dosis supramáxima, o bien buscar el efecto antiproteinúrico buscando el bloqueo a distintos niveles del SRA.

Dosis supramáxima

El empleo de altas dosis de IECA o ARA II está fundamentado en que con las dosis habituales de medicación que se em-

plean para el tratamiento de la HTA no se consigue sino un bloqueo parcial del efecto deseado, de modo que una dosis mayor podrá conseguir un mayor grado del bloqueo del sistema y, por tanto, lograr más efecto antiproteinúrico sin mayor descenso de la PA.

Existen varios estudios en los que se usan dosis elevadas de IECA o ARA II y sus características y resultados principales se recogen en la tabla 3. En general, los estudios incluyen a pocos pacientes; el más numeroso es el estudio ROAD¹⁹ que incluye a 360 pacientes y, salvo este estudio, con 3,7 años, y el estudio de Aranda, et al.²⁰, con dos años, todos son de corta duración. Los resultados refieren una uniformidad en el sentido de que el efecto antiproteinúrico aumenta en distinto grado con el incremento de la dosis de principio activo; cuando existe comparación entre IECA y ARA II el efecto antiproteinúrico es similar, y en el que hay comparación con la asociación, estudio VALERIA²¹, ésta se muestra más eficaz que la monoterapia. Se comunican pocos efectos secundarios, pero siempre existe el riesgo de hiperpotasemia, hipotensión y en uno de ellos (Rossing, et al.)²², de disminución del FG, mientras que en el estudio de Aranda, et al. la función renal está mejor preservada con dosis de 160 mg/día de telmisartán.

No obstante esta disparidad de resultados, la dosis supramáxima de IECA o ARA II parece cuestionable. En el estudio ROAD, en el que la dosis óptima se establece cuando se presenta alguna de estas complicaciones: hiperpotasemia, hipotensión o descenso mayor de un 30% del FG, las dosis medias que se terminan usando son de 20,8 mg de benazepril y 117,7 mg de losartán, esto es, dosis habituales y normales de uso en práctica clínica.

Tabla 3. Estudios en los que se han utilizado dosis supramáximas de IECA o ARA II en el tratamiento de la proteinuria

Estudio /autores	Principio activo	Comparativo	n y tiempo seguimiento	Objetivo	Resultados	Efectos adversos
VALERIA ²¹ / Menne	Lisinopril 40 mg	Valsartán 320 mg Valsartán 320 mg + Lisinopril 20 mg	n = 133 30 semanas	MA	Reducción: 41% lisinopril Reducción: 51% valsartán Reducción: 62% con la combinación	Hipotensión e hiperpotasemia en la combinación
ROAD ¹⁹ / Hou	Benazepril 10,20,40 mg Dosis media 20,8 mg Losartán 50-100-200 mg Dosis media 117,7 mg	Benazepril 10 mg Losartán 50 mg	n = 360 3,7 años	Evento renal Proteinuria	Reducción: 47% riesgo de evento renal Reducción proteinuria 38% frente a 50% Reducción: 47% riesgo de evento renal Reducción proteinuria: 41% frente a 53%	Hiperpotasemia 11 pacientes
Aranda ²⁰	Telmisartán	80 mg 160 mg (80 /12 horas)	n = 76 2 años	Crockcroft Proteinuria	68 cc/min a 50 cc/min. Reducción: 15% 68 cc/min a 74 cc/min Reducción: 40%	13,2% 15%
Rossing ²²	Irbesartán	300 mg 600 mg 900 mg	n = 57 2 meses	MA/FG	Reducción: 52% /4cc/min 49%/7 cc/min 59%/8 cc/min	
SMART ²³ / Burgess	Candesartán	16 mg 64 mg 128 mg	n = 269 30 semanas	Proteinuria	Reducción: 7,4% 22,2% 36,9%	Hiperpotasemia 11 pacientes

MA: microalbuminuria; FG: filtrado glomerular; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Doble bloqueo

Más prometedores son los resultados del bloqueo dual, a pesar de los resultados del estudio ONTARGET¹³. Es cierto que, en el grupo renal del estudio los resultados son peores con la asociación que con la monoterapia, pero cuando se analizan estos resultados se observa que el peso radica fundamentalmente en un incremento significativo de las diálisis agudas. El número total de diálisis, el número de pacientes que precisan de diálisis crónica y los pacientes que duplican los niveles de creatinina son similares en los tres grupos (tabla 1).

Debemos, pues, esperar los resultados de dos estudios en marcha, VALID²⁴ (finaliza en 2012 y compara benazepril, valsartán y su combinación) y VA NEPHRON D²⁵ (finaliza en

2013 y compara lisinopril, losartán y su combinación), específicamente diseñados para valorar el efecto antiproteínico y la evolución del FG, debiendo tener, mientras tanto, las precauciones que nos inspiran los resultados del ONTARGET.

Asociación de inhibidores directos de la renina

Otra posibilidad de implementar el bloqueo del SRA es utilizar de forma combinada ARA II e inhibidores directos de la renina (IDR), una nueva familia de medicamentos; sólo disponemos en la actualidad de aliskiren, que ha demostrado su efecto antiproteínico en un estudio frente a placebo en pacientes diabéticos tratados con losartán a dosis de 100 mg, a quienes se les añadían 300 mg de aliskiren. El objetivo prin-

cial del estudio era la reducción del cociente albúmina/creatinina. Se aleatorizaron 599 pacientes que fueron seguidos durante seis meses. En el grupo activo se obtuvo una reducción de la proteinuria del 20% y un 24,7% redujeron en más del 50% los niveles de proteinuria frente a un 12,5% de los que recibieron placebo²⁶; no se observaron efectos secundarios reseñables y el FG se mantuvo estable.

Nosotros tenemos una pequeña experiencia con este fármaco. A una población de 32 pacientes diabéticos con nefropatía diabética establecida con CoA/C de 1.002 mg/g y FGe de 47,8 ml/min/1,73 m², se le asociaban al tratamiento habitual, dosis plenas de ARA II, 300 mg de aliskiren. Tras un período de seguimiento de 20 semanas se obtuvo una reducción del 43% del CoA/C, con una reducción significativa de la PA (8 mmHg de PA sistólica [PAS]), manteniendo la tasa de FG estable²⁷.

Asociación con antagonista de la aldosterona

Otra posibilidad de tratamiento, en el paciente proteinúrico, es el uso de antagonista de la aldosterona. En una revisión sistemática²⁸ de 15 estudios publicados en los que se emplea la asociación de IECA o ARA II con antagonistas de la aldosterona, mayoritariamente espironolactona (sólo un estudio es realizado con eplerenona) se obtiene una reducción de la proteinuria en un rango comprendido entre el 15 y el 54%, observándose un descenso de la PA en el 40% de los estudios incluidos. Como efectos secundarios más llamativos se observan hiperpotasemia y reducción del FG, en el 25% de los estudios.

En un metanálisis²⁹ posterior en el que se recogen 11 estudios (991 pacientes), añadir un antagonista de la aldosterona al tratamiento convencional con IECA o ARA II supone un incremento del efecto antiproteinúrico del 20%, con respecto a la monoterapia, sin que se produzca una modificación significativa del FG. Hay una reducción significativa de la PA: 3,4/1,7 mmHg, y un mayor riesgo de hiperpotasemia, tres veces más, que frente a la monoterapia con IECA o ARA II.

En este metanálisis se diferencia el uso del antagonista específico, eplerenona, presentando reducción de la proteinuria, pero sin descenso de la PA ni aumento del riesgo de hiperpotasemia.

A pesar de estos resultados favorables en el control de la proteinuria, y aunque en modelos animales se ha visto que el empleo de espironolactona o eplerenona tiene un efecto antiinflamatorio y antioxidativo mejorando la proteinuria y el daño glomerular y tubular, desconocemos en la actualidad si los antagonistas de la aldosterona pueden mejorar la progresión de la enfermedad renal y su empleo no se recomienda salvo en casos seleccionados³⁰.

Tratamientos antiproteinúricos no basados en el sistema renina-angiotensina

Paricalcitol

Muy recientemente se ha abierto otra posibilidad de tratamiento de la proteinuria utilizando el análogo de la vitamina D: paricalcitol. Se han publicado los resultados del estudio VITAL³¹, realizado en 281 pacientes diabéticos con proteinuria medida por cociente albúmina/creatinina, en tratamiento con IECA o ARA II y que fueron aleatorizados a tres grupos: placebo, paricalcitol a dosis de 1 µg y paricalcitol a dosis de 2 µg, con un período de seguimiento de 24 semanas. El objetivo principal del estudio fue la reducción del cociente albúmina/creatinina y, el secundario, la proteinuria diaria y el número de pacientes en los que ésta desciende más del 15%.

La dosis de 2 µg de paricalcitol demuestra ser eficaz y superior al placebo, reduciendo un 18% el cociente albúmina/creatinina, un 25% la proteinuria de 24 horas, y un 55% de los pacientes consiguen descensos superiores al 15% del cociente albúmina/creatinina, frente a un 40% del grupo placebo. La reducción de la proteinuria fue precoz, cuatro semanas, y mantenida a lo largo del estudio. Un aspecto interesante de reseñar es que paricalcitol se mostró más eficaz en aquellos pacientes que tenían alta excreción urinaria de sodio, algo importante dado que es frecuente el escaso cumplimiento de la dieta y, además, el hecho de que los inhibidores de SRA muestran mayor resistencia de acción en estos pacientes.

La administración de paricalcitol a dosis de 2 µg produce, en las primeras cuatro semanas de tratamiento, un ligero descenso del FG (3 a 5 ml/min/1,73 m²; durante el estudio), se sugiere que por alteraciones del metabolismo de la creatinina inducida por el paricalcitol y de la PAS (3 a 9 mmHg), imputada a alteraciones hemodinámicas sistémicas secundarias a la activación de los receptores de la vitamina D.

Tanto la proteinuria como los valores de FG y PAS vuelven a los niveles iniciales tras la supresión del tratamiento con paricalcitol, lo que indica que el efecto sobre la proteinuria es real y reversible. Los efectos secundarios globales, así como los posiblemente relacionados con la medicación, fueron similares, por lo que se mostró el paricalcitol como un fármaco seguro.

Los efectos renoprotectores de la vitamina D, mediados por el efecto antiproliferativo, antifibrótico y de disminución de los niveles de TGF-β y de TACE (*tumour necrosis factor α converting enzyme*), justifican los efectos beneficiosos del paricalcitol y abren la posibilidad de uso en patologías donde necesitemos implementar el efecto del bloqueo del SRA³².

Pentoxifilina

La pentoxifilina también ha demostrado tener un efecto anti-proteinúrico tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos y es una interesante opción dada la frecuente asociación de enfermedad vascular periférica a otras manifestaciones de arteriosclerosis o diabetes. La pentoxifilina es un inhibidor de la fosfodiesterasa que, entre otras acciones, mejora la microcirculación capilar y disminuye la presión intracapilar. Ha sido ampliamente estudiada por un grupo español, el de Navarro, et al., y sus experiencias, junto con las de otros autores, se recogen en un metanálisis que se publicó en 2008³³ y que incluye un total de 10 estudios y 476 pacientes, con una media de seguimiento de seis meses. La pentoxifilina disminuye la proteinuria cuando se compara frente a placebo o a cuidados habituales en 278 mg/día. Cuando se compara con captopril, la reducción de la proteinuria es similar, mostrándose eficaz en aquellos pacientes con proteinuria, no en los que tienen niveles de excreción en rango de microalbuminuria. La pentoxifilina no posee ningún efecto sobre la PA ni hace descender el FG.

Un estudio posterior³⁴ analiza el efecto en la pentoxifilina durante 12 meses, en pacientes diabéticos y no diabéticos con proteinuria y ERC, tratados con losartán a dosis de 100 mg a quienes se les asocia pentoxifilina en dosis ajustada según el grado de función renal. Se obtiene una reducción del 38% de la proteinuria y una reducción de la excreción urinaria de mediadores de inflamación (TNF- α y MCP 1).

Tratamiento de la obesidad

Un aspecto muy importante en el control de la proteinuria es la colaboración que en su objetivo podemos conseguir con medidas higiénico-dietéticas como la reducción del peso.

La obesidad es una epidemia creciente dentro del mundo occidental: dos tercios de la población americana³⁵ tienen exceso de peso, de los que la mitad son obesos, y en España³⁶ más de la mitad de la población tiene peso excesivo: el 17% de los adultos tienen obesidad y más de un 37%, sobrepeso. La obesidad contribuye al daño renal por varios mecanismos: sobrestimulación simpática que activa el SRA, hiperfiltración y aumento de presión intraglomerular e inflamación, y aumento del estrés oxidativo provocado por la liberación de mediadores celulares de los adipocitos. La proteinuria está presente en la obesidad como signo de daño renal y cardiovascular, y la reducción del peso se acompaña de una reducción de los niveles de proteinuria.

En un metanálisis publicado en 2009³⁷, en los pacientes con ERC en los que se consigue una reducción de peso se

produce una disminución de la proteinuria; así, una media de reducción del peso de 3,67 kg/m² supone un descenso en la proteinuria de 1,31 g/24 horas y también un descenso de la PAS, sin que disminuya el FG, en un seguimiento de más de siete meses. Cuando se realiza cirugía bariátrica en pacientes con obesidad mórbida e hiperfiltración, la cirugía corrige la hiperfiltración (descenso del FG de 25 ml/min/1,73 m²), disminuye los niveles de PAS (22 mmHg) y reduce la microalbuminuria (66 mg/g cociente albúmina/creatinina).

En una reciente publicación³⁸ se valora, en una revisión sistemática, el efecto del descenso del peso en la proteinuria y en la función renal. En ocho ensayos controlados, que incluyen a 522 pacientes, la pérdida de peso tiene un efecto independiente del descenso de la PA en la reducción de la proteinuria; así, la pérdida de 1 kg de peso supone una reducción de 110 mg/día de proteinuria y de 1,1 mg de microalbuminuria, cualquiera que fuese el método por el que se obtenía la pérdida de peso. La cirugía bariátrica, igual que en el metanálisis anteriormente citado, conseguía disminuir la hiperfiltración con descenso del FG.

En conclusión, la proteinuria es un marcador de daño renal y de morbimortalidad cardiovascular y su control debe ser considerado como un objetivo deseable en el tratamiento del paciente hipertenso, aunque no en todos los trabajos exista un paralelismo entre reducción de los niveles de microalbuminuria y mejoría del daño renal.

El tratamiento de la proteinuria se basa en el bloqueo del SRA, que se puede intensificar aumentando dosis o combinando fármacos que actúen a distintos niveles de bloqueo. En ambos casos, prestaremos particular atención a los posibles efectos secundarios, particularmente hipotensión, hiperpotasemia y descenso del FG.

Recientemente, tenemos las evidencias de resultados favorables con otros medicamentos que no actúan directamente en el SRA y que pueden ayudar a controlar este importante marcador de daño renal, en particular en el paciente diabético.

Por último, el tratamiento de la proteinuria debe individualizarse para cada paciente, considerando íntegramente su patología, la respuesta al tratamiento y la presencia de otras comorbilidades asociadas.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:745-62.
2. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983;32(Suppl 2):64-78.
3. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982;1:1430-2.
4. Glasscock RJ. Is the presence of microalbuminuria a relevant marker of kidney disease? *Curr Hypertens Rep* 2010;12:364-8.
5. Cifkova R, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Heagerty AM, Kiowski W, et al. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003;21(10):1779-86.
6. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81.
7. Futrakul N, Sridama V, Futrakul P. Microalbuminuria a biomarker of renal microvascular disease. *Ren Fail* 2009;31(2):140-3.
8. Coresh J, Selvin E, Stevens L, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *JAMA* 2007;298(17):2038-47.
9. Otero A, De Francisco ALM, Gayoso P. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrologia* 2010;30(1):78-86.
10. Hemmelgarn B, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303(5):423-9.
11. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1069-77.
12. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, for the Alberta Kidney Disease Network. Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2011;154:12-21.
13. Mann JF, Schmieder RE, Moqueen M, on behalf of the ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53.
14. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, for the ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2010;375:1173-81.
15. Weira MR, Bakris GL. Should microalbuminuria ever be considered as a renal endpoint in any clinical trial? *Am J Nephrol* 2010;31:469-70.
16. Glasscock RJ. Should microalbuminuria ever be considered as a renal endpoint in any clinical trial? *Am J Nephrol* 2010;31:462-5.
17. Lambers Heerspink HJ, De Zeeuw D. Microalbuminuria ever considered as a renal endpoint in any clinical trial? *Am J Nephrol* 2010;31:458-61.
18. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30-48.
19. Hou FF, Xie D, Zhang X, Chen PY, Zhang W, Liang M. Renoprotection of optimal antiproteinuric doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1889-98.
20. Aranda P, Segura J, Ruilope LM, Aranda FJ, Frutos MA, López V, et al. Long-term renoprotective effects of standard versus high doses of telmisartan in hypertensive nondiabetic nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:1074-9.
21. Menne J, Farsang C, Deák L, Klebs S, Meier M, Handrock R, et al. Valsartan in combination with lisinopril versus the respective high dose monotherapies in hypertensive patients with microalbuminuria: the VALERIA trial. *J Hypertens* 2008;26(9):1860-7.
22. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005;68:1190-8.
23. Burgess E, Muirhead N, De Cotret PR, et al. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:893-900.
24. Preventing ESRD in Overt Nephropathy of Type 2 Diabetes. Available at: <http://clinicaltrials.marionegri.it>.
25. VA NEPHRON-D. Diabetes in nephropathy study. Available at: <http://clinicaltrials.gov/>.
26. Parving HH, Persson F, Lewis J, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-46.
27. Liébana A, Merino E, Gutiérrez P. Eficacia y seguridad de aliskiren en el tratamiento de la nefropatía diabética establecida. Zaragoza: XVI Reunión de la Sociedad Española de Hipertensión. Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial; 2010.
28. Bombardieri A, Kshirsagar A, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2008;51:199-211.
29. Navaneethan S, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(3):542-51.

30. Toto RD. Aldosterone blockade in chronic kidney disease: can it improve outcome? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:444-9.
31. De Zeeuw D, Montagu A, Agarwal R, Amdahl M. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:1543-51.
32. Thomas MC, Cooper ME. Into the light? Diabetic nephropathy and vitamin D. *Lancet* 2010;376:1521-2.
33. McCormick BB, Sydor A, Akbari A. The effect of pentoxifylline on proteinuria in diabetic kidney disease: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008;52:454-63.
34. Lin SL, Chen YM, Chiang VH. Effect of pentoxifylline in addition to losartan on proteinuria and GFR in CKD: A 12-month randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2008;52:464-74.
35. Flegal K, Carroll M, Ogden C, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 2010;303(3):235-41.
36. Encuesta Europea de Salud en España 2009. Instituto Nacional de Estadística. INEbase [Internet]. Available at: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p420&file=inebase&L=0>
37. Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F. Loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(10):1565-74.
38. Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S, Esmaeili A. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(4):1173-83.