

La progresión de la insuficiencia renal

J. Montoliu y X. M. Lens

Servicio de Nefrología. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida.

Durante años, los nefrólogos hemos aceptado la noción de que una vez alcanzado un cierto grado de insuficiencia renal crónica, ésta progresa inexorablemente hacia la uremia terminal, aunque hayan cesado los mecanismos que la pusieron en marcha inicialmente. Sin embargo, en la última década ha existido un considerable interés en elucidar los mecanismos que condicionan la progresión de insuficiencia renal, con la finalidad última de hallar mecanismos terapéuticos que permitan detener este proceso. Aparte de su obvia importancia científica, este tema tiene importantes repercusiones sociales y económicas. En España, casi 2.000 enfermos inician cada año programas de diálisis o trasplante, con un costo anual aproximado de dos millones de pesetas por caso. Esto justifica sobradamente los esfuerzos que se realizan para intentar comprender los mecanismos de la progresión y consecuentemente hallar opciones terapéuticas lógicas y eficaces.

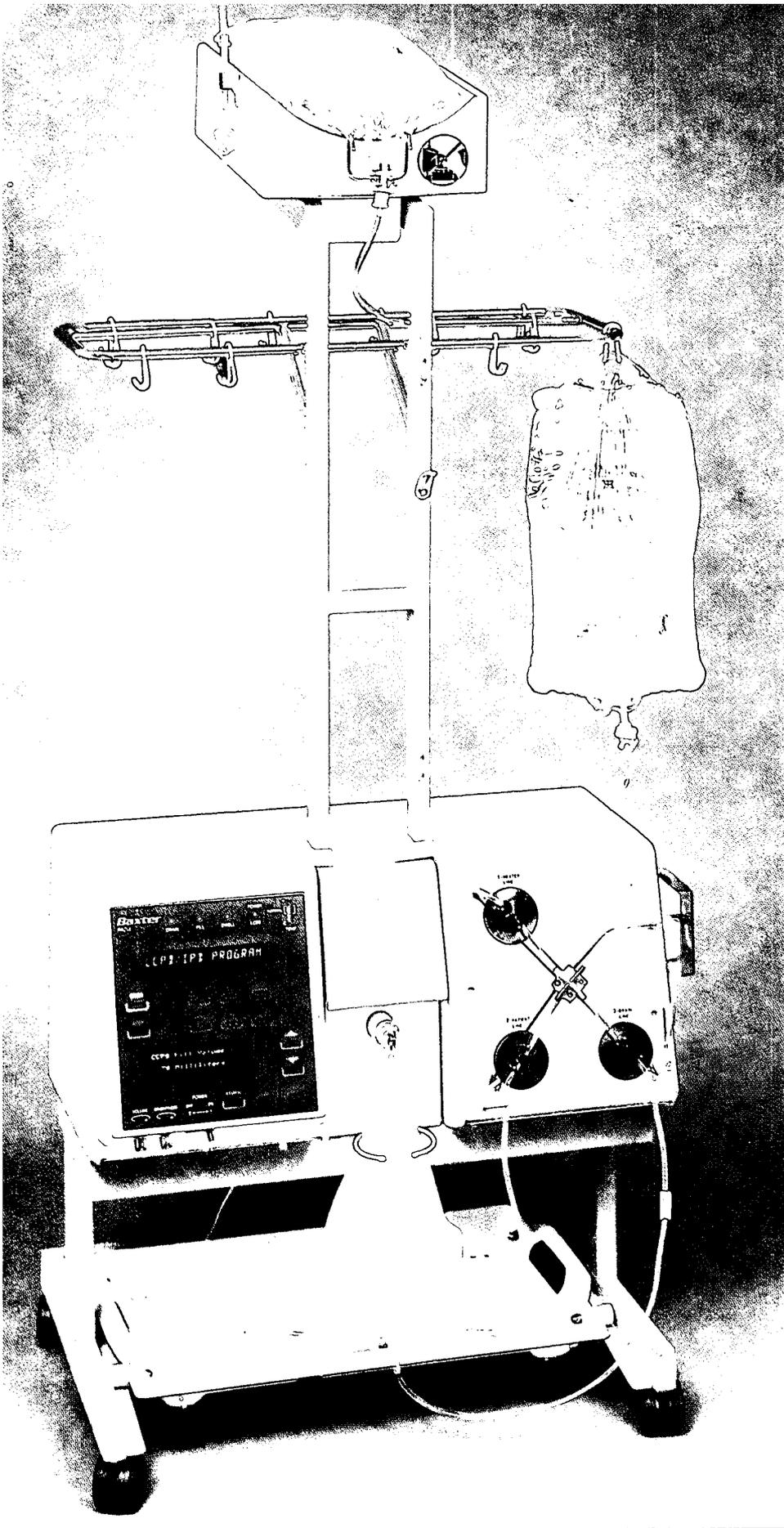
La primera cuestión a dilucidar es cuál es el método más adecuado para seguir la evolución de la insuficiencia renal. Se suelen usar medidas secuenciales de la creatinina plasmática y sobre todo el ritmo de progresión que indica la relación entre el tiempo y el inverso de la creatinina plasmática. El aclaramiento de creatinina, como sabemos, puede verse alterado por errores en la recogida de orina y por variaciones sustanciales de día a día en la eliminación de creatinina¹. Por otra parte, existen datos recientes que indican que tanto los aclaramientos de creatinina secuenciales como las pendientes del inverso de creatinina en relación al tiempo pueden contener errores importantes, tanto por exceso como por defecto, debido principalmente a cambios en la secreción tubular de creatinina en casos individuales^{2,3}. Por este motivo, algunos autores desaconsejan el uso de medidas de creatinina para estimar la progresión de la insuficiencia renal⁴ y recomiendan utilizar aclaramientos urinarios de marcadores no radiactivos como la inulina o el yodotalamato, o radiactivos, como el propio yodotalamato marcado con I^{125} o I^{131} o el ^{99m}Tc DTPA, que dan resultados más exactos⁴. Sin embargo, estas últimas técnicas son más engorrosas y no están al alcance de todos, por lo

que muchas unidades siguen basándose en el método del inverso de la creatinina.

Estructuralmente, el resultado final de la lesión glomerular progresiva es la glomerulosclerosis segmentaria y focal, a menudo también con esclerosis glomerular global. Los datos derivados de diversos estudios experimentales sugieren que diferentes mecanismos patogénicos pueden llevar a este estadio final. De entre todos ellos, quizás el mejor estudiado sea el de la alteración de la hemodinámica glomerular. La esencia de esta teoría es que después de que un número importante de nefronas hayan sido destruidas por cualquier patología, las restantes estarían hiperperfundidas, con el consiguiente aumento en la presión hidrostática capilar, hiperfiltración, lesión glomerular y esclerosis final del glomérulo⁵. La hipertensión arterial es otro factor importante a considerar. Mientras está bien establecido que en la hipertensión «primaria» severa o acelerada, el adecuado control tensional resulta a menudo en mejoras sustanciales de la función renal^{6,7}, éste no es el caso cuando la hipertensión es secundaria a la propia enfermedad renal. Contrariamente a un concepto muy arraigado, no existen datos convincentes de que a más presión arterial mayor rapidez de progresión. Por el contrario, hay diversos trabajos en los que no se ha hallado correlación entre tensión arterial media y progresión de la insuficiencia renal^{4,8,9}. En cambio, un mecanismo olvidado durante mucho tiempo ha vuelto a cobrar reciente actualidad. Se trata de la hiperlipemia que frecuentemente acompaña a diversas enfermedades renales. En los últimos años, varios estudios han demostrado que la hiperlipemia *per se* puede ser un factor de riesgo para la progresión de la insuficiencia renal, independientemente de los cambios hemodinámicos glomerulares¹⁰. Se ha sugerido que, dada la gran similitud entre las propiedades de la célula mesangial renal y la célula endotelial arterial, la glomerulosclerosis podría ser un proceso análogo a la arteriosclerosis. La célula mesangial, al igual que la endotelial, tiene receptores para las lipoproteínas y puede incorporar lípidos en su interior, que desembocarían en la glomerulosclerosis¹¹. Moorhead, en el último Congreso Internacional de Nefrología de Tokio, revisó magistralmente el papel de los lípidos en las enfermedades renales¹².

En la gran mayoría de enfermedades glomerulares es un hecho conocido que la proteinuria intensa es un signo de mal pronóstico, y actualmente se reconoce a la proteinuria como uno de los determinantes de progresión de la insuficiencia renal en todo tipo de nefropa-

Correspondencia: Dr. Jesús Montoliu Durán.
Servicio de Nefrología.
Hospital Arnau de Vilanova.
Rovira Roure, 80.
25006 Lleida.



PAC-Xtra

*Amplía el
tratamiento
de la diálisis
peritoneal*

- TIDAL
- CCPD
- IPD
- NIPD

BAXTER, S.A.
Gremis, 7
46014 - Valencia
Teléf.: (96) 386 08 00

Baxter

MADRID
(91) 747 02 00
425 06 17

BARCELONA
(93) 330 40 54
215 01 42

SEVILLA
(95) 451 60 67

BILBAO
(94) 671 30 27

LAS PALMAS
(928) 22 99 48

LA CORUÑA
(981) 10 03 52



Tiene los ojos
de su madre,
la sonrisa
de su padre

y un riñón
trasplantado...

Para muchos, un trasplante todavía tiene algo de milagroso. ¿Pero se repite un milagro decenas de millares de veces?

Los avances y la colaboración de diferentes campos de la Medicina han logrado que pacientes gravemente enfermos hayan conseguido disfrutar de una vida activa y satisfactoria gracias a un trasplante.

Y a ello ha contribuido SANDIMMUN,[®] abriendo una nueva era en la inmunosupresión. Los trasplantes de riñón, hígado y corazón se han convertido en una opción más segura y más real para miles de pacientes.

SANDIMMUN,[®]
el compañero vital
en el trasplante.



SANDOZ SAE
Apartado 708. Barcelona

Composición: Solución (vía oral): 1 ml = 100 mg de Ciclosporina (DCI). Concentrado para perfusión i.v.: 1 ml = 50 mg de Ciclosporina (DCI). **Indicaciones:** *Trasplante de órganos:* Como inmunosupresor, bien solo o asociado a corticosteroides, para prevenir el rechazo del injerto en los trasplantes de riñón, hígado, páncreas, corazón y pulmón. Puede utilizarse en pacientes que previamente han recibido otros agentes inmunosupresores. *Trasplante de médula ósea:* Para prevenir el rechazo del injerto en el trasplante de médula ósea y en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped. **Contraindicaciones:** No debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a la Ciclosporina. El concentrado para perfusión i.v. no debe usarse en pacientes con historia de hipersensibilidad al Cremophor EL (aceite de ricino polioxietilado), excipiente utilizado en la elaboración de esta forma del preparado. **Precauciones:** La Ciclosporina debe ser usada exclusivamente por médicos con experiencia en trasplantes de órganos o de médula ósea y en tratamientos inmunosupresores. El seguimiento de los pacientes se hará en centros asistenciales debidamente equipados para ello y que cuenten con personal sanitario experimentado. El personal facultativo que intervenga en los tratamientos con Ciclosporina deberá estar familiarizado con las características del medicamento y las posibles complicaciones del tratamiento. **Interacciones:** Se recomienda evitar la administración simultánea de Ciclosporina con: antibióticos sistémicos, aminoglucósidos, anfotericina B, trimetoprim, ketoconazol, fenitoína, rifampicina, isoniazida y sulfadimidina. **Efectos secundarios:** El efecto secundario potencialmente más importante es el deterioro reversible y dosis-dependiente de la función renal. Con cierta frecuencia aparecen: hipertricosis, temblor, alteraciones hepáticas, hipertrofia gingival y trastornos gastrointestinales. **Presentación.** Solución oral envases con 50 ml. P.V.P. 30.542,-. Concentrado para perfusión i.v.: Envase con 10 ampollas de 1 ml. P.V.P. 4.796,-. Envases con 10 ampollas de 5 ml. P.V.P. 22.311,-.

Dadas las indicaciones del producto: trasplantes de órganos y de médula ósea, y la necesidad del seguimiento de los pacientes en centros asistenciales especialmente equipados, se incluye solamente una ficha técnica resumida.

tías^{4, 13, 14}. En un trabajo propio hemos hallado que la proteinuria intensa es un elemento de mal pronóstico en la nefroangiosclerosis «benigna», independientemente del grado de control de la tensión arterial¹⁵. También la puesta en marcha de la cascada de la coagulación puede producir trombosis intraglomerular y contribuir al empeoramiento de la función renal¹⁶ en modelos experimentales, pero la evidencia de este mecanismo en el hombre es escasa. Finalmente, existen autores que opinan que una reducción del contenido de fósforo de la dieta reduce la velocidad del deterioro renal progresivo¹⁷, independientemente de la ingesta proteica y actuando a través de un hipotético mecanismo como podría ser un descenso de la hiperfiltración glomerular, una inhibición de las células inflamatorias o una menor precipitación de cristales de fosfato cálcico en el tejido renal.

El fin último del conocimiento de los mecanismos de progresión de la insuficiencia renal consiste en hallar posibilidades lógicas de intervención terapéutica. La más antigua es la restricción proteica en la dieta, que parece tener un efecto beneficioso sobre la evolución de la insuficiencia renal, pero existen todavía dudas sobre la intensidad de la restricción proteica conveniente, sobre en qué momento evolutivo debe empezarse, sobre si hay que añadir un suplemento de aminoácidos esenciales o cetoácidos análogos, y especialmente sobre las consecuencias que ello pueda tener en el estado nutricional de pacientes crónicos y debilitados¹⁸. La posibilidad de una intervención medicamentosa se inicia en 1985 con el uso de inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina en enfermos diabéticos¹⁹. La base de su uso consistiría en que reducen la hipertensión intraglomerular. Existen una notable cantidad de estudios de su uso en la nefropatía diabética, que han sido revisados recientemente²⁰. La mayoría de ellos son estudios a corto plazo con un número limitado de pacientes, pero parece existir una tendencia a retrasar la evolución de la insuficiencia renal en este grupo de pacientes; sin embargo, estos resultados son preliminares y deben ser confirmados en estudios prospectivos controlados randomizados y de mayor tamaño, que actualmente están en curso. Otros medicamentos, como el diltiazem, también han mostrado en estudios recientes un efecto beneficioso sobre la proteinuria masiva asociada con la diabetes mellitus²¹ y en la actualidad están en curso ensayos clínicos comparando la eficacia del enalapril y el nitrendipino para retrasar la evolución de la nefropatía diabética. Con posterioridad, el uso de los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) para modificar la evolución de la insuficiencia renal se ha extendido a otras nefropatías no diabéticas, habiéndose comprobado que reducen la proteinuria²² y existiendo indicios de que pueden obtener la disminución progresiva de filtrado glomerular²³. De nuevo, su mecanismo probable de acción sea reducir la presión hidráulica transglomerular²⁰. Aunque algunos autores presentan a los IECA como la panacea que significará el fin de la uremia terminal²⁴, lo cierto es

que los datos son sólo preliminares y hoy en día estamos muy lejos de conseguir este objetivo. Conviene además prestar atención al posible desarrollo de hiperpotasemia por inhibición de la aldosterona en enfermos con función renal comprometida. Los antagonistas del calcio se están evaluando actualmente como alternativa a los IECA, pero es aún pronto para establecer conclusiones al respecto²⁵.

La implicación de los lípidos en la progresión de la insuficiencia renal ofrece la posibilidad de intervenir con hipolipemiantes. Esta es un área con grandes perspectivas de futuro, puesto que ya existen estudios experimentales que demuestran que la lovastatina mejora el desarrollo de glomerulosclerosis y uremia en el síndrome nefrótico con hipercolesterolemia²⁶.

Bibliografía

1. Walser M: Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *J Par Ent Nutr*, 11:73S-78S, 1987.
2. Walser M, Drew HH y Lafrance DD: Creatinine measurements often yield false estimates of progression in chronic renal failure. *Kidney Int*, 34:412-418, 1988.
3. Walser M, Drew HH y Lafrance DD: Reciprocal creatinine slopes often give erroneous estimates of progression of renal failure. *Kidney Int*, 36 (suppl 27):S73-S80, 1989.
4. Walser M: Progression of chronic renal failure in man. *Kidney Int*, 37:1195-1210, 1990.
5. Brenner BM, Meyer TW y Hostetter TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med*, 307:652-659, 1982.
6. Mroczek WJ, Davidov M, Gavrilovich L y Finnerty F: The value of aggressive therapy in the hypertensive patient with azotemia. *Circulation*, 40:893-90, 1969.
7. Mamdany BH SY Lim V, Mahurkar SD, Katz AI y Dunea G: Recovery from prolonged renal failure in patients with accelerated hypertension. *N Engl J Med*, 291:1343-1344, 1974.
8. Steinvinkel P, Alvestrand A y Bergström J: Factors influencing progression in patients with chronic renal failure. *J Int Med*, 226:183-188, 1989.
9. Fröhling PT, Kurpki F, Kokot F, Vetter K, Kaschube I y Lindenau K: What are the most important factors in the progression of renal failure? *Kidney Int*, 36 (suppl 27):S106-S109, 1989.
10. Keane WF, Kasiske BL y O'Donnell MP: Lipids and progressive glomerulosclerosis: a model analogous to atherosclerosis. *A J Nephrol*, 8:261-271, 1988.
11. Diamond J y Karnovsky MJ: Focal and segmental glomerulosclerosis. Analogies to atherosclerosis. *Kidney Int*, 33:917-924, 1988.
12. Moorhead JF: Lipid mediated renal disease. En: *Nephrology*, editado por Davison AM. Baillière-Tindall, Londres (en prensa, 1991).
13. Walser M: Weighted least squares regression analysis of factors contributing to progression of chronic renal failure. *Contrib Nephrol*, 75:127-133, 1989.
14. Williams PS, Fass G y Bone JM: Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild/moderate chronic renal failure. *Quart J Med*, 67:343-354, 1988.
15. Montoliu J, Torras J, Campistol JM, Darnell A, Panadés MJ y Ramos J: Proteinuria intensa e insuficiencia renal en la nefroangiosclerosis «benigna». *Nefrología* (en prensa).
16. Klahr S, Heifits M y Purkerson ML: The influence of anticoagulation on the progression of experimental renal disease. En: Mitch WE, Brenner BM, Stein JH (eds.). *The progressive nature of renal disease*. New York, Churchill Livingstone, pp. 45-64, 1986.

17. Lumlertgul D, Burke TJ, Guillum DM, Alfrey AC, Harris DC, Hammond WS y Schrier RW: Phosphate depletion arrests progression of chronic renal failure independent of protein intake. *Kidney Int*, 29:658-666, 1986.
18. El Nahas MM y Coles GA: Dietary treatment of chronic renal failure. Ten unanswered questions. *Lancet*, 1, 597-600, 1986.
19. Taguma Y, Kitamoto Y y Futaki G: Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetes. *N Engl J Med*, 313:1617-1620, 1985.
20. Keane WF, Anderson S, Aurell M, De Zeeuw D, Narins RG y Povar G: Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency. Current experience and future directions. *Ann Intern Med*, 111:503-516, 1989.
21. Bakris GL: Effects of diltiazem of lisinopril on massive proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 112:707-708, 1990.
22. Heeg JE, De Jong PE, Van Der Hem GK y De Zeeuw D: Reduction of proteinuria by angiotensin converting enzyme inhibition. *Kidney Int*, 32:78-83, 1987.
23. Reisch C, Mann J y Ritz E: Conversion enzyme inhibitors in the antihypertensive treatment of patients with renal failure. *Dtsch Med Wochenschrift*, 33:1249-1252, 1987.
24. Feig PU y Rutan GH: Angiotensin converting enzyme inhibitors: The end of end-stage renal disease? *Ann Intern Med*, 111:451-453, 1990.
25. Zucchelli P y miembros del Estudio Cooperativo: Comparison of calcium-channel blocker and ACE inhibitor therapy in the progression of renal failure. Abstracts of the EDTA-European Renal Association 27th Congress, Viena, Austria, p. 92, 1990.
26. Harris KPG, Purkerson ML, Yates J y Klahr S: Lovastatin ameliorates the development of glomeruloclerosis and uremia in experimental nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*, 15:16-23, 1990.

Agradecimientos

El autor agradece la ayuda de la señora María Teresa Plana en la preparación del manuscrito.

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto SM 90-003 de la Dirección General de Investigación Científica y Técnica.