

El futuro del tratamiento de la enfermedad renal crónica

ALM de Francisco

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Valdecilla. Santander

Nefrología 2010;30(1):1-9

De todos es conocido que la prevalencia de enfermedad renal crónica aumenta progresivamente, y todos los registros de todos los países que poseen datos demuestran un continuo crecimiento del número de pacientes que necesitan tratamiento sustitutivo de la función renal. Las consecuencias desde el punto de vista social y económico son muy importantes y no podemos estar muy contentos con la morbilidad y mortalidad de los pacientes con enfermedad renal en estadio terminal que continúa siendo inaceptablemente elevada^{1,2}. Las razones de esta elevada mortalidad son muy diferentes, pero hay que incluir un aumento muy importante en la edad de los pacientes que reciben este tratamiento, una restauración tanto con hemodiálisis como con diálisis peritoneal de sólo 15 a 20 ml/min de la función renal, y una importante comorbilidad asociada. A pesar de los avances que se han realizado en la hemodiálisis (biocompatibilidad de membranas, membranas de alto flujo, aumento de la frecuencia de las sesiones, control de la calidad del agua, entre otros) y en la diálisis peritoneal (disminución del riesgo de infecciones, introducción de la cicladora, etc.) no ha habido una clara mejoría en la evolución de los pacientes.

Entonces, si después de tantos años hemos mejorado tan poco, ¿qué nos espera en el futuro para el remplazamiento de la función renal? Este artículo intenta puntualizar cuáles son las futuras posibilidades para enfrentarse a la insuficiencia renal, tanto con técnicas sustitutivas como con la hemodiálisis, la diálisis peritoneal o el trasplante renal (o creación de nuevos órganos), como la posibilidad de regresión de la enfermedad renal crónica antes de la pérdida total de la función renal.

HEMODIÁLISIS: RIÑONES PORTABLES O IMPLANTABLES

Como hemos comentado, la situación de los pacientes en hemodiálisis, en líneas generales, se traduce en un gran sacrifi-

cio para los pacientes y las familias, especialmente derivados de la mala calidad de vida y de la necesidad de desplazarse a los centros de diálisis tres veces o más por semana. Además, la alta mortalidad (semejante a la del carcinoma metastásico de mama, a la del carcinoma de colon o a la del cáncer de próstata) obliga a avanzar hacia técnicas diferentes.

El hecho de se haya evidenciado una mejoría con diálisis frecuente y prolongada tanto en la calidad de vida como en control de la anemia, control de la tensión, hospitalizaciones, reducción de medicamentos (como, por ejemplo, antihipertensivos o quelantes del fósforo), mejoría del apetito, mejoría en el control del volumen, reducción de la morbilidad, etc., dirige la investigación actual hacia aquel tipo de técnicas en las que el tratamiento sea continuado.

Es cierto que la diálisis peritoneal continua ambulatoria podría, de alguna forma, acercarse, y de hecho lo hace, al tratamiento continuado. Aunque en muchos centros es una técnica implantada ya desde hace muchos años, sin embargo, el porcentaje de pacientes no es superior al 10-15% de los que se encuentran en diálisis y, además, existe una tremenda caída con el tiempo debido a la pérdida de la capacidad de ultrafiltración o de difusión del peritoneo, que es insuficiente en muchos casos cuando la función renal residual desaparece.

Los requerimientos de las nuevas tecnologías de diálisis, por tanto, se basan en los siguientes objetivos:

1. Funcionamiento continuo.
2. Eliminación de solutos de peso molecular como lo hace el riñón.
3. Eliminación de agua y solutos según las necesidades del paciente.
4. Biocompatible.
5. Portable o mejor implantable.
6. De bajo coste.
7. Seguro.

En la actualidad, dentro de las perspectivas de futuro, se encuentran cuatro modelos posibles que pudieran alcanzar estos objetivos: HNF (Human Nephron Filter), técnicas de microfluidos, WAK (Wearable Artificial Kidney) y RAD (Bioartificial Renal Assist Device).

Correspondencia: ÁLM de Francisco
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Valdecilla. Santander.
martinal@unican.es

Human Nephron Filter (HNF)

Nisenson et al.^{3,4} han propuesto este modelo como una innovación en el tratamiento de la insuficiencia renal. El HNF consiste en dos membranas que trabajan en serie dentro de un recipiente. La primera membrana se llama membrana G y es similar a la membrana glomerular de la nefrona. Utiliza transporte convectivo para producir un ultrafiltrado de plasma que contiene solutos que se acercan al peso molecular de la albúmina. La segunda membrana se denomina membrana T y reproduce las funciones del túbulo. Está fabricada mediante ingeniería molecular y constituida por poros de diferentes tamaños y angulaciones; cada uno de dichos poros permite una selección dependiente del soluto, de suerte que entre solutos con el mismo peso molecular unos son desechados y otros no. Poros con el radio similar se diseñan para tener diferentes propiedades de transporte selectivo. El ultrafiltrado formado una vez que la sangre contacta con la membrana G contiene solutos deseables y no deseables. Al pasar a la membrana T, ésta rechaza los no deseables y deja pasar los solutos deseables, ya que cada uno de sus poros discrimina, según el diseño, entre lo que ha de mantenerse y lo que ha de eliminarse. La sangre fluye a un flujo de 100 ml/min y no se usa dializado en este sistema.

Existen importantes diferencias entre las membranas construidas con ingeniería molecular y las membranas de polímeros habituales. Aquéllas tienen un número predeterminado del tamaño de los poros con interacciones específicas que le permiten selectividad en el transporte. Por el contrario, las membranas convencionales de polímeros son mucho más gruesas, producen transporte no selectivo de los solutos y tienen tamaños de los poros muy diferentes.

El HNF puede ser portable, con el filtro incluyendo las membranas G y T y, asimismo, adosando al cinturón una batería de alta capacidad y una bolsa de residuos con un acceso vascular convencional o usando las diferentes variedades de acceso percutáneo.

Diálisis sin membrana: técnicas de los microfluidos

La tecnología de los microfluidos se basa en el flujo paralelo de dos corrientes en un canal único. Dos líquidos (p. ej., la sangre y una solución de PBS) circulan en una forma laminar, uno junto al otro sin ninguna mezcla turbulenta y sin estar separados físicamente por una membrana. Bajo esas circunstancias ocurre la difusión, de suerte que pequeñas partículas (como los iones, las pequeñas proteínas y numerosas moléculas y muchos fármacos) tienden a difundirse rápidamente del lado de mayor concentración al de menor concentración, mientras que las grandes moléculas y las partículas, como las células, tienden a difundirse sólo mínimamente. Leonard et al.^{5,6} han propuesto que la técnica de microfluidos es una nueva ciencia de posible aplicación en el

campo de la hemodiálisis. En la actualidad existen prototipos de filtros H que permiten, simplemente por gravedad, facilitar la difusión de pequeñas moléculas desde la sangre hasta el líquido de diálisis y es posible que, en el futuro, la construcción de múltiples cámaras de microfluidos pueda ser de aplicación clínica y que permitan una miniaturización del riñón artificial y la obtención de un riñón portable. No obstante, queda aún un tiempo importante de investigación para resolver problemas como la ultrafiltración y la retención de albúmina.

Wearable Artificial Kidney (WAK)

Gura et al.^{7,8} desarrollaron un aparato de hemodiálisis portátil basado en un dializador de alto flujo de 0,6 m² de polisulfona. Consta de un circuito en el que se encuentra el compartimento sanguíneo con la línea arterial que envía la sangre al dializador y vuelve al paciente, y el compartimento del dializado donde el líquido de diálisis entra en el dializador y después circula por una serie de sorbentes, donde es regenerado y al que se le añade bicarbonato. Hay también una serie de bombas miniatura que regulan la anticoagulación y la ultrafiltración.

Davenport et al.⁹ estudiaron a 8 pacientes que se encontraban en hemodiálisis, a los que colocaron ese riñón portable durante 4-8 horas. Los pacientes recibieron heparina para la anticoagulación. No hubo importantes cambios cardiovasculares ni efectos adversos. El flujo sanguíneo medio fue de 58 ml/min, con un flujo de dializado de 47 ml/min y con un aclaramiento medio de creatinina de 20,7 ml/min. En 2 casos se produjo una coagulación del circuito al reducir la dosis de heparina.

Es evidente que el prototipo es aún muy incipiente, que son necesarios ensayos más numerosos y a más largo plazo para confirmar la seguridad y la eficacia del tratamiento, pero tiene la potencialidad de convertirse en un método para alcanzar una diálisis más frecuente en los pacientes con insuficiencia renal avanzada.

Bioartificial Renal Assist Device (RAD)

Basándose en el hecho de que existen una serie de células progenitoras que regeneran el epitelio tubular después de necrosis tubular o fracaso renal agudo de cualquier etiología, Humes et al.¹⁰ fueron capaces de seleccionar este tipo de población celular y en geles de colágeno formar elementos similares a los túbulos con factores de crecimiento programados. Introdujeron una matriz de fijación dentro de un capilar de polisulfona, rellenándolo de células progenitoras. En el espacio extracapilar añadieron medio de cultivo con factores de crecimiento que facilitarían la expansión y diferenciación de las células hasta formar una capa que rellenó la su-

perficie interna del capilar, por lo que en realidad fabricaron un túbulo bioartificial.

Hasta ese momento el tratamiento de reemplazo de la función renal en el fracaso renal agudo solamente conseguía reemplazar la eliminación de solutos de pequeño peso molecular y el volumen, pero sin restaurar las propiedades metabólicas y las funciones endocrinas del riñón, que residen en elementos celulares del mismo.

Desarrollaron un aparato de circulación extracorpórea con un filtro de hemofiltración que contiene $0,5 \text{ A1} \times 10^8$ células del túbulo renal humano en el interior de las fibras capilares. En estudios preclínicos demostraron que estas células retenían las propiedades de transporte metabólicas y endocrinas en animales urémicos¹¹ y, asimismo, mejoraba la disfunción multiorgánica en el shock séptico por gramnegativos en amplias series de animales^{12,13}.

Tumlin et al.¹⁴ han estudiado, en un plazo no superior a 72 horas, si el tratamiento con RAD mejora la supervivencia de los pacientes con fracaso renal agudo al compararlo con el tratamiento de reemplazo continuo en un estudio multicéntrico aleatorizado controlado que afectaba a 58 pacientes con fracaso renal agudo que requirieron diálisis. Cuarenta pacientes recibieron una hemofiltración venovenosa asociada con el RAD y 18 solamente reemplazamiento continuo de la función renal. El objetivo primario fue la mortalidad a los 28 días y otros objetivos fueron la mortalidad a los 90 y a los 180 días, el tiempo de recuperación de la función renal, el tiempo de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos, el tiempo total de hospitalización y la seguridad. En el día 28, la mortalidad fue del 33% en el grupo RAD y del 61% en el grupo que recibió tratamiento renal sustitutorio continuo. También encontraron una mejor supervivencia en el día 180 en el grupo RAD con un riesgo de mortalidad del 50% respecto al grupo de reemplazamiento continuo. Asimismo, con el tratamiento con RAD se produjo una rápida recuperación de la función renal y fue mejor tolerado.

En la actualidad este avance tecnológico se encuentra en la preparación de fase 3 aleatorizado multicéntrico para evaluar su efecto terapéutico de una forma más consistente. Existen múltiples publicaciones a las que puede acudir el lector interesado¹⁵⁻¹⁹.

DIÁLISIS PERITONEAL: VIWAK PD

El Vicenza Wearable Artificial Kidney for Peritoneal Dialysis (ViWAK PD) es un prototipo inicial que busca una mayor confortabilidad para los pacientes que reciben diálisis peritoneal, una técnica que, aunque es la técnica domiciliaria más importante, aún tiene barreras importantes, como el tiempo diario de duración de la técnica, con limitaciones para la vida normal.

Ronco et al.²⁰ han desarrollado el sistema ViWAK PD, que tiene como objetivo la realización de diálisis peritoneal continua ambulatoria con algunas maniobras solamente por la mañana y por la tarde, y dejando libre al paciente durante el día y por la noche. El método consiste en: 1) un catéter de doble luz peritoneal; 2) una línea de salida del dializado; 3) una bomba de pequeño tamaño; 4) un circuito para regeneración del dializado con cuatro cartuchos en paralelo de una mezcla de carbón activo y resinas; 5) un filtro para protección microbiológica; 6) una línea de entrada del líquido de diálisis, y 7) un ordenador de muy pequeño tamaño como control remoto.

El sistema permite un aclaramiento semanal de 100 a 110 litros y consiste en un llenado de la cavidad con 2 litros de solución. A las 2 horas se produce una activación de la recirculación de líquido de diálisis a una velocidad de 20 ml/min durante 10 horas. Tras parar la recirculación se añade glucosa si es necesario ultrafiltrar y a las 2 horas se vacía y se añade icodestrina para la noche si fuera preciso. Este sistema puede ser una posible alternativa a la APD o DPCA, al reducir el tiempo dedicado a los intercambios y mejorar la eficacia de la técnica y la rehabilitación del paciente.

En definitiva, las técnicas anteriormente expuestas se basan en la evolución de la tecnología en los últimos años, que ha hecho posible reducir el tamaño y el peso de los instrumentos necesarios. Esperemos que en el futuro la miniaturización consiga mejorar el tratamiento de la sustitución de la función renal con diálisis permitiendo un tratamiento más continuo y, por consiguiente, más fisiológico. Queda, lógicamente, un paso aún muy importante: el perfeccionamiento del acceso vascular que por desgracia está aún muy lejos del lugar preferente de investigación que debería ya ocupar en el momento actual.

TRASPLANTE RENAL

En este contexto de los avances en el tratamiento de las enfermedades renales, hablaremos de xenotrasplante y de medicina regenerativa. Los avances referidos al aumento en el *pool* de donantes, los nuevos inmunosupresores, la investigación sobre la disfunción del riñón trasplantado, y especialmente la tolerancia tanto en la identificación de biomarcadores que puedan predecir que un paciente está o no en un estado de tolerancia, como el desarrollo de estrategias terapéuticas para inducir la tolerancia, no serán incluidos.

Xenotrasplante

El xenotrasplante utilizando riñones de cerdo pudiera resolver el problema de la escasez de donantes. En los últimos 20 años se ha progresado mucho en los mecanismos inmunológicos del modelo cerdo-primate no humano y nos encontramos cerca ya de los ensayos clínicos.

Los resultados del trasplante de riñones de cerdo a primates no humanos antes de 1998 producían un rechazo hiperagudo por la existencia de anticuerpos preformados preferentemente anti-GAL, un constituyente antigénico de la pared vascular del cerdo, conduciendo la activación del complemento y una coagulación intravascular y trombosis²¹. En el año 2000 el grupo de Cambridge alcanzó una supervivencia de hasta 78 días en monos cynomolgus²² empleando riñones de cerdo transgénico para proteínas regulatorias del complemento humano (hDAF). Se había conseguido, por tanto, evitar el rechazo hiperagudo pero, sin embargo, continuaba perdiéndose el injerto por la presencia de rechazo agudo humoral. Al parecer ello se producía por la presencia de anticuerpos no anti-GAL²³. Sin embargo, cuando se conseguía prevenir este rechazo agudo humoral se hacía aún más obvia la presencia de microangiopatía trombótica y de alteraciones en la coagulación.

En la actualidad, las direcciones futuras del estudio del xenotrasplante pueden resumirse en las siguientes²⁴:

1. Nuevos agentes inmunosupresores.
2. Identificación de antígenos no GAL en el cerdo.
3. Estudio de la disregulación de la coagulación entre los cerdos y los primates.
4. Resolver el problema de la coagulación actuando sobre los cerdos transgénicos con un gen anticoagulante o anti-trombótico o retirándoles genes procoagulantes.
5. Desarrollo de tolerancia donante-específica.
6. Mejora en el estudio de la fisiología para algún tipo de órganos.
7. Estudio de la infección de especies cruzadas (xenozoonosis).
8. Minimizar el riesgo de los retrovirus porcinos endógenos.
9. Consolidación y mejora de las regulaciones éticas y sociales.

Medicina regenerativa

El riñón tiene un potencial de regeneración a través de las células epiteliales tubulares, que es lo que ocurre en parte en la insuficiencia renal aguda. Sin embargo, en la enfermedad renal crónica, el riñón no posee el potencial de autorregulación y es necesario el desarrollo completo de riñón de nuevo.

Para conseguir un riñón regenerado es necesario que las técnicas que se apliquen consigan una estructura precisa del riñón, un riñón que produzca orina, y que crezca sin necesidad o con mínima inmunosupresión.

Discutiremos cuatro posibilidades para conseguir un riñón de nuevo:

1. Riñón embrionario (metanefros).
2. Células madre embrionarias.
3. Trasplante nuclear.
4. Embriones xenogénicos.

Riñón embrionario (metanefros)

El metanefros es el precursor renal que se origina durante la quinta semana de gestación en los humanos o hacia el día 12 en el desarrollo embrionario de la rata.

Rogers et al.²⁵ implantaron metanefros de ratas en el peritoneo de ratas no inmunosuprimidas. Estos metanefros de 15 días hacia las 6 semanas después de la implantación habían aumentado de tamaño, se habían vascularizado gracias al aporte de vasos por la rata receptora (ausencia de rechazo hiperagudo) y habían formado túbulos y glomérulos maduros. Se practicó una unión del uréter del metanefros a un riñón propio que fue extirpado y 4 semanas después de la ureteroureterostomía se extirpó el riñón contralateral. El riñón trasplantado produjo orina y las ratas así trasplantadas aumentaron su vida media. Estos resultados convierten en razonable la posibilidad del empleo de metanefros de embriones muy tempranos como fuente potencial de riñón para ser regenerado y resolver el problema de la escasez de donantes. Osafune et al.²⁶ aislaron una población concreta de células del mesénquima metanéfrico suficientes para formar el riñón completo, lo que sugiere la posibilidad de crear un riñón de una única célula madre procedente del mesénquima metanéfrico.

Células madre embrionarias

Se trata de células pluripotentes no diferenciadas, aisladas de la capa interna del blastocito, que tienen la capacidad de diferenciarse en células de diferentes tipos: mesodérmicas, endodérmicas y ectodérmicas, dependiendo de las condiciones de cultivo. Se trata, por consiguiente, de células que poseen una posibilidad potencial de regeneración tisular. No existen datos publicados que describan la formación de un riñón completo procedente de células madre embrionarias, pero varios grupos han demostrado que las células madre pueden diferenciarse en estructuras renales cuando se inyectan a ratas inmunosuprimidas.

Daremos simplemente algunos ejemplos. Así, Vigneau et al.²⁷, con una combinación de diferentes condiciones de cultivo y selección, y especialmente prediferenciando las células madre embrionarias *in vitro* hacia la línea deseada fueron capaces de generar una población pura de progenitores de túbulos proximales capaces de integrarse en nefronas normales sin producir teratoma (que es uno de los problemas principales de estas técnicas). Después de 7 meses consiguieron, con una simple inyección en riñones de ratas recién nacidas, esa integración, aunque no en glomérulos. Sin embargo, todo ese tipo de células pueden provocar una respuesta inmunológica. Kunter et al.²⁸ inyectando en el riñón células madre mesenquimales de rata consiguieron una preservación de la función renal en un modelo de glomerulonefritis progresiva en la rata, pero con una complicación a largo plazo que fue una diferen-

ciación inadecuada de estas células madre mesenquimales en adipocitos que se acompañaban de esclerosis glomerular.

Trasplante nuclear

Se trata de la introducción de un núcleo de una célula de donante en un ovocito sin núcleo para generar un embrión con un mapa genético similar al del donante.

Lanza et al.²⁹ intentaron crear una unidad que eliminara el problema de la respuesta inmunológica. Generaron un riñón histocompatible para trasplante de órganos. Usaron la técnica de trasplante nuclear, en el cual fibroblastos dérmicos aislados de una vaca adulta se transfirieron a ovocitos bovinos enucleados e implantados en receptores. Un aparato renal lleno de células metanéfricas clonadas fue trasplantado a la vaca de la cual fueron extraídos los fibroblastos. Sorprendentemente producía orina, lo que apunta a la posibilidad de que se puede hacer un trasplante nuclear para una regeneración renal sin el riesgo de la inmunosupresión a largo plazo.

Estamos, pues, cerca de conseguir estos hechos ideales de un riñón regenerado artificialmente: estructura renal precisa, producción de orina y crecimiento sin inmunosupresión.

Embriones xenogénicos como fábrica de órganos

Durante el desarrollo de metanefros se expresa un factor neurotrófico derivado de célula glial (GDNF) para iniciar el desarrollo, por lo que las células madre mesenquimales que expresan GDNF probablemente se diferencien en las estructuras renales si se colocan en el lugar adecuado.

Yokoo et al.^{30,31} inyectaron células madres mesenquimales humanas en el lugar de la formación del metanefros y, detrás cultivar el embrión, se disecaron los metanefros que fueron cultivados posteriormente. Después comprobaron que si lo que inyectaban eran células mesenquimales que expresan GDNF podían generar nefronas completas. No obstante, para conseguir una nefrona funcional era necesario tener una integración vascular y para ello trasplantaron los metanefros en el peritoneo de ratas, consiguiendo que aumentaran de tamaño y desarrollaran una estructura renal similar a lo ya expresado anteriormente en los trabajos de Roger²⁵. Recogieron orina en los uréteres y observaron también la producción de eritropoyetina³². Concluyeron que las células madre humanas mesenquimales pudieran, en el futuro, reemplazar a la función renal.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Personalmente considero que uno de los grandes avances que encontraremos en el futuro, además de lo ya comenta-

do, es cómo nos enfrentaremos a la enfermedad renal crónica. Y aquí hay tres conceptos cuya discusión es importante: freno a la progresión, regresión de la esclerosis y, finalmente, humanización y reducción del coste social de la enfermedad renal crónica.

Freno a la progresión

Hoy en día, en la clínica diaria, cuando nos enfrentamos a un paciente con enfermedad renal crónica el objetivo fundamental es frenar su progresión. Existen numerosas publicaciones sobre cada uno de los pasos que deben controlarse en los pacientes para conseguir este objetivo y, lógicamente, en este artículo sobre el futuro no nos vamos a referir a ellos, pero sí resumir cómo se ha demostrado la existencia de un freno en la progresión³³, con las siguientes medidas: control de la presión arterial, control de la proteinuria, control de la diabetes, bloqueo del sistema renina-angiotensina doble o triple, inhibición de la renina, restricción de las proteínas de la dieta (dudoso), empleo de estatinas (por confirmar), utilización de paricalcitol (también por confirmar), control de la anemia (no claramente demostrado todavía), reducción de la obesidad, supresión del tabaco y prevención del empleo de medicación nefrotóxica.

Regresión

La cuestión de si una enfermedad renal crónica puede presentar una regresión es enormemente compleja. Se han realizado numerosos estudios en humanos en los que se ha observado, en el mejor de los casos, un entecimiento en la velocidad de disminución de la función renal³⁴⁻³⁷. Hay, no obstante, estudios experimentales en los que parece conseguirse una regresión, lo que probablemente significa que los mecanismos patogénicos son diferentes entre el animal y el hombre.

En la progresión de la enfermedad renal destacan los siguientes factores:

1. Factores paracrinos: angiotensina 2, endotelina, factores de crecimiento.
2. Factores metabólicos: proteinuria, hiperglicemia, dislipemia, estrés oxidativo, hipoxia.
3. Factores genéticos.
4. Factores hemodinámicos: hipertensión arterial, hipertensión glomerular, *shear stress*.
5. Factores celulares: transición epiteliomesenquimal, miofibroblastos.
6. Factores inflamatorios: citoquinas, quemoquinas, *Toll like receptors*.

De todos ellos, la angiotensina 2 es el elemento diana, el más importante para conseguir una regresión de la fibrosis renal, pero en el humano ello sólo no es suficiente.

Existen muchos datos experimentales con los que se ha conseguido revertir la enfermedad renal crónica suprimiendo el sistema renina-angiotensina (RAS). Independientemente de que la insuficiencia renal se haya producido con un modelo de envejecimiento o de inhibición del óxido nítrico, o con nefrectomía, o a través de la inducción de diabetes, lo cierto es que, en la mayoría de los estudios la regresión se obtuvo mediante el mecanismo del bloqueo del RAS³⁸.

Así pues, la regresión de la enfermedad renal crónica experimental conseguida en roedores no ha podido ser reproducida en humanos. En este caso es cierto que la angiotensina 2 desempeña un papel muy importante en el desarrollo de la enfermedad renal, debido a sus múltiples acciones, independientemente del desarrollo de hipertensión y del balance de sodio. La angiotensina 2 participa en casi todo aquello que tiene que ver con la enfermedad vascular y muchas otras acciones que se van demostrando cada día. Este bloqueo es, pues, necesario, pero los datos clínicos apuntan, como hemos comentado, que no es suficiente. Es preciso continuar identificando otros elementos diana adicionales y actuar con tratamientos sobre ellos. Entre los tratamientos que se han realizado para observar la regresión de las lesiones renales se encuentran los siguientes^{33,38}:

1. Agentes antiinflamatorios y entre ellos el TAK 603, la rapamicina o el inhibidor del (NF) kappa beta. Parece que la inhibición de la inflamación puede ser beneficiosa si se realiza de forma muy temprana en el desarrollo de la enfermedad renal crónica, pero a largo plazo su efecto es limitado.
2. Antagonistas del TGF beta: se trata de un factor que se considera el mayor activador de la síntesis de matriz extracelular y, por consiguiente, de la producción de fibrosis. Entre los agentes propuestos para bloquear la acción fibrogenética de TGF beta se encuentran la proteína morfogénica del hueso (BMP7) o el factor de crecimiento hepatocitario (HGF). Otros medicamentos antifibróticos que inhiben el TGF beta son el IN1130 o el Tranilast, que inhibe la liberación de TGF beta del interior de células como fibroblastos y macrófagos.
3. Inhibidores de los receptores del factor de crecimiento tirosinquinasa.
4. Inhibidores de la señal intracelular como, por ejemplo, el inhibidor del p38MAPK una proteínquinasa que se ha estudiado en la nefropatía crónica del injerto renal, o la inhibición de la proteínquinasa C, que hasta el momento ha dado resultados no valorables
5. Antagonismo de la aldosterona. Se trata de un importante agente profibrogénico en la fibrosis miocárdica, menos conocido en la progresión de la enfermedad renal, aunque los datos por el momento no confirman esta posibilidad³⁹.
6. Activación de los receptores de kinina y, consecuentemente, inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina.
7. Estatinas: en acción independiente de la reducción del colesterol. Su acción beneficiosa se ha demostrado en algunos animales; el tratamiento con rosuvastatina tiene un efecto renoprotector en la morfología y en la inflamación, con reducción en la actividad de la matriz metaloproteínasa independientemente de la presión arterial⁴⁰.
8. Inhibidores de los receptores de colágeno.
9. Agentes que degradan la matriz extracelular. Existen datos de laboratorio que indican que la activación de la matriz metaloproteínasa desempeña un papel beneficioso contra el desarrollo de fibrosis renal inducida por deficiencia de óxido nítrico⁴¹.

En conclusión, respecto a la regresión de la enfermedad renal crónica en la mayoría de los estudios, ésta se obtuvo bloqueando o antagonizando la acción del RAS. Aparecerán seguramente en el futuro una lista de mediadores de esta acción profibrogenética de la angiotensina 2 pero, en cualquier caso, lo que sí que parece claro es que si algún día se consigue algún efecto beneficioso en humanos será con la instauración de un tratamiento muy temprano, antes de que se alcance el punto de no retorno de la insuficiencia renal.

Preservación de la integridad endotelial

El riñón tiene una superficie endotelial muy importante y recientemente se ha dado mucha importancia al daño vascular que produce isquemia del tejido renal y progresión de la enfermedad renal crónica. Por consiguiente, la preservación de la integridad vascular y de la pared endotelial no solamente previene los acontecimientos cardiovasculares asociados con la enfermedad renal crónica sino que también es un aspecto muy importante para el freno de la progresión de la enfermedad renal. Las células endoteliales del árbol vascular responden a señales como las hormonas endocrinas o paracrinas, las citoquinas y factores del crecimiento, toxinas exógenas y endógenas, incluyendo los factores de riesgo vascular tradicionales y no tradicionales. Por otra parte, el endotelio también responde a cambios reológicos y hemodinámicos. No obstante, de todos ellos, el estrés oxidativo y la inflamación son los elementos más importantes que producen disfunción endotelial y vascular en los pacientes con enfermedad renal crónica.

Aunque tradicionalmente se pensó que las células endoteliales dañadas eran reemplazadas por células vecinas que se introducían en el área endotelial lesionada, hoy sabemos que existen unas células denominadas células progenitoras endoteliales (EPC) que provienen de las células madre hematopoyéticas y que contribuyen a la reparación vascular e incluso a la regeneración vascular. Se sabe, con datos experimentales, que la infusión o la inyección de estas células progenitoras madre mejoran la función cardíaca después del infarto de miocardio y favorecen el flujo sanguíneo en los modelos de isquemia periférica⁴². Teóricamente estas células progenitoras endoteliales favorecerían la reendotelización y la neovascularización, aunque en los estudios realizados hasta el momento la capacidad de diferenciarse en tejidos

renales es muy limitada, así que hay que buscar otros caminos alternativos para mejorar la reparación vascular y la regeneración en la enfermedad renal crónica.

Los diferentes estudios de las células progenitoras endoteliales en la enfermedad renal crónica han demostrado que existen anomalías en el número y en la función en estos pacientes, que la capacidad de reendotelización *in vivo* de estas células progenitoras está afectada en los pacientes con diabetes tipo 2 y que esta reducción en la función de estas células en la enfermedad renal crónica se mejora con la diálisis o con el trasplante renal⁴³⁻⁴⁵. Existen también unos caminos farmacológicos para mejorar la capacidad regenerativa de las EPC en la enfermedad renal crónica. Así, se ha demostrado una mejoría en el número y en la capacidad funcional de las EPC con rosiglitazona en diabéticos⁴⁶, eritropoyetina⁴⁷, bloqueantes del receptor de la angiotensina⁴⁸ o estatinas⁴⁹.

Así pues, el daño endotelial que asocia la progresión de la enfermedad renal crónica con la enfermedad cardiovascular puede intentar controlarse mediante la reparación-regeneración a través de dos posibilidades: tratamiento farmacológico para mejorar la disregulación de las EPC y terapia celular. Sin embargo, en este campo la significación fisiológica y los riesgos a largo plazo, concretamente la mala diferenciación o la transformación inadecuada, no son claros en este momento.

Humanización y reducción del coste social de la enfermedad renal crónica

En el año 2008 cerca de 45.000 personas en España, es decir, alrededor de 1.000 por millón de población, estaban en tratamiento renal sustitutivo, cifra que se estima que casi se duplicará en los próximos 10 años debido al envejecimiento progresivo de la población y al aumento en la prevalencia de otros procesos crónicos como la diabetes mellitus. Lo mismo ocurre en el mundo desarrollado, donde a pesar de que la incidencia va estabilizándose la prevalencia de pacientes que reciben tratamiento sustitutivo de la función renal, bien sea con la modalidad de diálisis o trasplante renal, continúa también avanzando de forma considerable hasta alcanzar cifras de 2.200 casos por millón de población en el año 2008 en Taiwán y 1.900 en Japón o 1.650 en EE.UU.¹. Es alarmante este crecimiento de la prevalencia, que puede desequilibrar los servicios sanitarios de algunos países en el futuro⁵⁰.

Al igual que ocurre en el resto de los países desarrollados, en España la población que inicia diálisis está envejeciendo de forma asombrosa. Así, según el Registro Español de Enfermos Renales del año 2007, con una población incidente de 125/millón de media, la cifra de pacientes mayores de 75 años es de 405 casos por millón de población⁵¹. Muchos de estos casos mayores de 75 años presentan tres o más comorbilidades y tienen expectativas de vida muy escasas. La cuestión ética ha de plantearse con valentía: ¿diálisis para todo el mundo?

Los países desarrollados, en el momento actual, no tienen limitaciones para la aplicación de tratamiento renal sustitutivo. Esta situación permite que, con frecuencia, no se evalúe de forma adecuada la idoneidad del tratamiento en cada paciente concreto y, sin embargo, es evidente que no todos los pacientes se benefician de igual forma de este tratamiento. Tenemos por delante reflexiones éticas muy importantes con nuestros pacientes y sus familiares que afortunadamente en España se encuentran ya en nuestra revista NEFROLOGÍA⁵²⁻⁵⁴. Algunos estudios que analizan retrospectivamente la supervivencia de pacientes mayores de 75 años en clínicas de prediálisis con enfermedad renal crónica en estadio 5 encuentran que la ventaja de la diálisis se reduce sustancialmente por la comorbilidad y la cardiopatía isquémica en particular⁵⁵. Un acercamiento realmente práctico a este tema es el realizado por Couchoud et al.⁵⁶ quienes, con una graduación simple de comorbilidades, predicen el pronóstico a corto plazo en pacientes mayores de 75 años que inician diálisis. Ello puede ayudar a tomar una decisión clínica racional en la discusión con pacientes y familiares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. US Renal Data System. Disponible en: <http://www.usrds.org/>
2. Kjellstrand CM, Evans RL, Petersen RJ, et al. The «unphysiology» of dialysis: A major cause of dialysis side effects? *Kidney Int* 1975;(Supl 2):30-4.
3. Nissenson AR, Ronco C, Pergamit G, et al. The human nephron filter: Continuously functioning, implantable artificial nephron system. *Blood Purif* 2006;23:269-74.
4. Nissenson AR, Ronco C, Pergamit G, et al. Continuously functioning artificial nephron system: The promise of nanotechnology. *Hemodial Int* 2005;9:210-7.
5. Leonard EF, West AC, Shapley NC, Larsen MU. Dialysis without membranes: How and why? *Blood Purif* 2004;22:92-100.
6. Leonard EF, Cortell S, Vitale NG. Membraneless dialysis-is it possible? *Contrib Nephrol* 2005;149:343-53.
7. Gura V, Beiza M, Ezon C, Polaschegg HD. Continuous renal replacement therapy for end-stage renal disease: the wearable artificial kidney (WAK). *Contrib Nephrol* 2005;149:325-33.
8. Gura V, Beizai M, Ezon C, Rambod E. Continuous renal replacement therapy for congestive heart failure: the wearable continuous ultrafiltration system. *Am Soc Artif Inter Organs J* 2006;52:59-61.
9. Davenport A, Gura V, Ronco C, Beizai M, Ezon C, Rambod E. A wearable haemodialysis device for patients with end-stage renal failure: a pilot study. *Lancet* 2007;370:2005-10.
10. Humes HD, MacKay SM, Funke AJ, Buffington DA. Tissue engineering of a bioartificial renal tubule assist device: in vitro transport and metabolic characteristics. *Kidney Int* 1999;55(6):2502-14.
11. Humes HD, Buffington DA, MacKay SM, Funke AJ, Weitzel WF. Replacement of renal function in uremic animals with a tissue-engineered kidney. *Nat Biotechnol* 1999;17(5):451-5.
12. Fissell WH, Lou L, Abrishami S, Buffington DA, Humes HD. Bioartificial kidney ameliorates gram-negative bacteria-induced

- septic shock in uremic animals. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(2):454-61.
13. Humes HD, Buffington DA, Lou L, et al. Cell therapy with a tissue-engineered kidney reduces the multipleorgan consequences of septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:2421-8.
 14. Tumlin J, Wali R, Williams W, et al. Efficacy and safety of renal tubule cell therapy for acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(5):1034-40.
 15. Humes HD, Fissell WH, Weitzel WF, et al. Metabolic replacement of kidney function in uremic animals with a bioartificial kidney containing human cells. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1078-87.
 16. Tiranathanagul K, Eiam-Ong S, Humes HD. The future of renal support: High-flux dialysis to bioartificial kidneys. *Crit Care Clin* 2005;21:379-94.
 17. Humes HD, Weitzel WF, Bartlett RH, et al. Initial clinical results of the bioartificial kidney containing human cells in ICU patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004;66:1578-88.
 18. Humes HD, Weitzel WF, Fissell WH. Renal cell therapy in the treatment of patients with acute and chronic renal failure. *Blood Purif* 2004;22:60-72.
 19. Fissell WH, Dyke DB, Weitzel WF, et al. Bioartificial kidney alters cytokine response and hemodynamics in endotoxin-challenged uremic animals. *Blood Purif* 2002;20:55-60.
 20. Ronco C, Fecondini L. The Vicenza wearable artificial kidney for peritoneal dialysis (ViWAK PD). *Blood Purif* 2007;25:383-8.
 21. Shimizu A, Yamada K. Pathology of renal xenograft rejection in pig to non-human primate transplantation. *Clin Transplant* 2006;20(Suppl 15):46-52.
 22. Cozzi E, Bhatti F, Schmoedel M, Chavez G, Smith KG, Zaidi A, et al. Long-term survival of non-human primates receiving life-supporting transgenic porcine kidney xenografts. *Transplantation* 2000;70:15-21.
 23. Chen G, Sun H, Yang H, Kubelik D, Garcia B, Luo Y, et al. The role of anti-non-GAL antibodies in the development of acute humoral xenograft rejection of hDAF transgenic porcine kidneys in baboons receiving anti-gal antibody neutralization therapy. *Transplantation* 2006;81:273-83.
 24. Ekser B, Rigotti P, Gridelli B, Cooper DK. Xenotransplantation of solid organs in the pig-to-primate model. *Transpl Immunol* 2009;21(2):87-92.
 25. Rogers S, Lowell JA, Hammerman NA, Hammerman MR. Transplantation of developing metanephroi into adult rats. *Kidney Int* 1998;54:27-37.
 26. Osafune K, Takasato M, Kispert A, Asashima M, Nishinakamura R. Identification of multipotent progenitors in the embryonic mouse kidney by a novel colony-forming assay. *Development* 2005;133:151-61.
 27. Vigneau C, Polgar K, Striker G, et al. Mouse embryonic stem cell-derived embryoid bodies generate progenitors that integrate long-term into renal proximal tubules in vivo. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1709-20.
 28. Kunter U, Rong S, Boor P, et al. Mesenchymal stem cells prevent progressive experimental renal failure but maldifferentiate into glomerular adipocytes. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(6):1754-64.
 29. Lanza RP, Chung HY, Yoo JJ, et al. Generation of histocompatible tissues using nuclear transplantation. *Nat Biotech* 2002;20:689-96.
 30. Yokoo T, Ohashi T, Shen JS, et al. Human mesenchymal stem cells in rodent whole-embryo culture are reprogrammed to contribute to kidney tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:3296-300.
 31. Yokoo T, Fukui A, Ohashi T, et al. Xenobiotic kidney organogenesis from human mesenchymal stem cells using a growing rodent embryo. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1026-34.
 32. Yokoo T, Fukui A, Matsumoto K, et al. Generation of transplantable erythropoietin-producer derived from human mesenchymal stem cells. *Transplantation* 2008;85:1654-8.
 33. Hsu C, Schieppati A. Chronic Kidney Disease and Progression. *ASN: Nephrology Self-Assessment Program*, 2006;5:6.
 34. Vilayur E, Harris DC. Emerging therapies for chronic kidney disease: what is their role? *Nat Rev Nephrol* 2009;5(7):375-83.
 35. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
 36. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
 37. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
 38. Chatziantoniou C, Dussaule JC. Is kidney injury a reversible process? *Curr Opin Nephrol* 2008;17:76-81.
 39. Kramer AB, Van der Meulen EF, Hamming I, et al. Effect of combining ACE inhibition with aldosterone blockade on proteinuria and renal damage in experimental nephrosis. *Kidney Int* 2007;71:417-24.
 40. Gianella A, Nobili E, Abbate M, et al. Rosuvastatin treatment prevents progressive kidney inflammation and fibrosis in stroke-prone rats. *Am J Pathol* 2007;170:1165-77.
 41. Boffa JJ, Ying L, Placier S, et al. Regression of renal vascular and glomerular fibrosis: Role of angiotensin II receptor antagonism and metalloproteinases. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1132-44.
 42. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, et al. Intracoronary bone marrow derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1210-21.
 43. De Groot K, Bahlmann FH, Sowa J, et al. Uremia causes endothelial progenitor cell deficiency. *Kidney Int* 2004;66:641-6.
 44. De Groot K, Bahlmann FH, Bahlmann E, et al. Kidney graft function determines endothelial progenitor cell number in renal transplant recipients. *Transplantation* 2005;79:941-5.
 45. Schlieper G, Hristov M, Brandenburg V, et al. Predictors of low circulating endothelial progenitor cell numbers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:261-8.
 46. Sorrentino SA, Bahlmann FH, Besler C, et al. Oxidant stress impairs in vivo reendothelialization capacity of endothelial progenitor cells from patients with type 2 diabetes mellitus: restoration by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone. *Circulation* 2007;116:163-73.
 47. Bahlmann FH, De Groot K, Spandau JM, et al. Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells. *Blood* 2004;103:921-6.
 48. Bahlmann FH, De Groot K, Mueller O, et al. Stimulation of endothelial progenitor cells: a new putative therapeutic effect of angiotensin II receptor antagonists. *Hypertension* 2005;45:526-9.

49. Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005;111:2356-63.
50. Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(Suppl 1):S37-40.
51. <http://www.senefro.org/>
52. Sánchez Tomero JA. Planificación anticipada e inicio de diálisis. *Nefrología* 2009;29(4):285-7.
53. Sarrías Lorenz X, Bardón Otero E, Vila Paz ML. El paciente en prediálisis: toma de decisiones y libre elección terapéutica. *Nefrología* 2008;28(3):119-22.
54. Tejedor A, De las Cuevas X. Cuidado paliativo en el paciente con enfermedad renal crónica avanzada (grado 5) no susceptible de tratamiento dialítico. *Nefrología* 2008;28(3):123-5.
55. Murtagh FE, Marsh JE, Donohoe P, et al. Dialysis or not? A comparative survival study of patients over 75 years with chronic kidney disease stage 5. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(7):1955-62.
56. Couchoud C, Labeeuw M, Moranne O, et al, French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) registry. A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(5):1553-61.