

# Nefritis Lúpica: Progresión No Inmunológica y Estrategias de Renoprotección

Sergio Mezzano A. y Claudio Aros E.

Unidad de Nefrología, Instituto de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile

## INTRODUCCIÓN

La Nefritis Lúpica (NL) es considerada una enfermedad renal crónica (ERC) y puede ser causa de insuficiencia renal terminal producto de mecanismos de daño inmunológico bien definidos, como también de mecanismos no inmunológicos que derivan en gran medida de pérdida de la masa nefronal secundaria a exacerbaciones inflamatorias y la consecuente fibrosis resultante. Esto lleva a la activación de mecanismos intrarrenales hemodinámicos y no hemodinámicos que hacen progresar la enfermedad independientemente del daño inicial.<sup>1</sup>

El propósito de este artículo es revisar algunos aspectos epidemiológicos de la Nefritis Lúpica como ERC, los mecanismos no primariamente inmunológicos que pueden intervenir en su progresión, tanto hemodinámicos como no hemodinámicos, con énfasis en la proteinuria, compromiso tubulointersticial y activación del sistema renina-angiotensina intrarrenal.

Finalmente se presentan algunas recomendaciones para prevenir o retardar su progresión a la insuficiencia renal.

## LA IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO Y LA NUEVA PROPUESTA DE CLASIFICACIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA

Hasta la fecha se ha clasificado la histología de NL basados en la clasificación publicada en 1982 con el auspicio

de la Organización Mundial de la Salud y revisada en 1995. Sin embargo, múltiples estudios clinicopatológicos han puesto en evidencia la necesidad de mejorar la categorización y terminología de la NL.

Con el respaldo de la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal, recientemente se ha propuesto una clasificación mejorada. Con estos objetivos se realizó una conferencia de consenso en la Universidad de Columbia, Nueva York, el año 2002, en la que patólogos renales, nefrólogos y reumatólogos convinieron en formular una clasificación revisada de la NL. Se propuso que las clases I y II sean utilizadas para el compromiso puramente mesangial (I, depósitos inmunes mesangiales sin hiper celularidad; II, depósitos inmunes mesangiales con hiper celularidad); clase III para la glomerulonefritis focal (con compromiso < 50% del número total de glomérulos) con subdivisiones para lesiones activas y escleróticas; clase IV para glomerulonefritis difusa (con compromiso > 50% del número total de glomérulos) sea con compromiso de carácter segmentario (clase IV-S) o global (clase IV-G), también con subdivisiones para lesiones activas y escleróticas; la clase V corresponde a la nefropatía membranosa lúpica; y la clase VI, para lesiones esclerosantes avanzadas (> 90% de glomeruloesclerosis global). Las combinaciones de glomerulonefritis proliferativa y membranosa (clases III y V o clases IV y V) debieran reportarse individualmente en el diagnóstico. Si bien la clasificación se basa fundamentalmente en los hallazgos glomerulares, el diagnóstico también debiera incluir una descripción del grado y extensión del compromiso vascular y tubulointersticial.<sup>2</sup>

El principal objetivo de esta nueva clasificación es estandarizar las definiciones, enfatizar las lesiones clínicamente relevantes y estimular reportes que sean uniformes y reproducibles entre diferentes centros. Un reporte preciso de los hallazgos en la biopsia renal en forma detallada

Correspondencia:  
Dr. Sergio Mezzano A.  
Laboratorio de Nefrología, Universidad Austral de Chile,  
Servicio de Medicina, Hospital Clínico Regional de Valdivia  
Simpson 850, Valdivia, Chile  
Fono-Fax: ++56 63 215890 / E-mail: smezzano@uach.cl  
Proyecto FONDECYT: 1040163

y organizada es un requerimiento esencial para facilitar una clara comunicación con el clínico. Por estas razones se debe hacer una descripción detallada, cualitativa y cuantitativa de todos los hallazgos, resumiendo en el diagnóstico la clase de NL, porcentaje de glomérulos con lesiones activas severas (necrosis fibrinoide, crecientes) y glomérulos con otras lesiones crónicas activas. También deben reportarse en el resumen diagnóstico la extensión, severidad y tipo de daño vascular (depósitos vasculares, trombos, vasculitis, esclerosis) y tubulointerstitial (atrofia tubular, inflamación intersticial y fibrosis).<sup>2</sup>

Se proponen marcadores de actividad y cronicidad a los cuales se les puede aplicar un score semicuantitativo.

Toda esta información así presentada permite, además de tomar decisiones terapéuticas más adecuadas, comparar de un modo más objetivo la evolución de cada paciente y hacer comparaciones entre pacientes.

## EVOLUCIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA

La nefropatía lúpica (NL) puede afectar hasta el 60% de los pacientes adultos, sea al inicio o en algún momento de la evolución de la enfermedad, y corresponde a uno de los modelos clásicos de enfermedad glomerular mediada por la formación y depósito de complejos inmunes. La presencia de enfermedad renal es el predictor más importante de morbilidad y mortalidad. La biopsia juega un rol muy importante al precisar el síndrome clínico-patológico y establecer los grados relativos de inflamación activa y daño crónico.<sup>3</sup>

El pronóstico de los pacientes con NL proliferativa severa ha mejorado considerablemente en las últimas décadas. En series recientes se ha reportado una supervivencia de más de 90% a 10 años. La mejoría en los tratamientos inmunosupresores, y el mejor manejo de las complicaciones, tales como las infecciones y la hipertensión, han contribuido a estos resultados. Sin embargo, la evolución a largo plazo de la NL está menos definida. Pese a existir una tendencia general a la mejoría progresiva de la sobrevida renal a largo plazo, diversos investigadores han reportado tasas diferentes de falla renal.<sup>4,5</sup>

El tratamiento inmunosupresor representa sólo uno de muchos factores que pueden afectar la evolución de la función renal a largo plazo, y la incidencia de falla renal se ha usado frecuentemente como *end-point* en diferentes estudios, que evalúan distintas modalidades terapéuticas. Sin embargo, dada la naturaleza progresiva del deterioro de la función renal muchas veces se requiere de un prolongado seguimiento en años para evaluar resultados entre diversas modalidades terapéuticas.

Si bien un tratamiento inmunosupresor eficaz puede ser de máxima importancia en el pronóstico vital del paciente, el pronóstico renal, a su vez, es determinado por la influencia de diferentes factores. Entre éstos, la extensión del daño parenquimatoso pre y postterapia de inducción, el control de la presión arterial y el número y severidad de las recidivas renales, determinan el porcentaje de tejido renal funcionante.

La rápida inducción de la remisión es muy importante en el tratamiento de la NL severa, con el objetivo de lograr la preservación de una masa renal crítica y con ello prevenir el daño renal progresivo. Si bien la remisión se define sobre la base de criterios clínicos y de laboratorio, debe destacarse que la persistencia de proteinuria o de compromiso de la función renal postterapia puede ser manifestación de daño parenquimatoso irreversible.<sup>4,5</sup>

Una vez que se ha producido un daño irreversible del parénquima renal, con una disminución crítica en el número de nefronas, ya no existe una curación definitiva y asistimos a la presencia de una ERC de etiología lúpica con o sin presencia de síndrome urinario. Estando el trasplante renal muy limitado por la disponibilidad de órganos, la mejor estrategia en el momento actual parece ser concentrar nuestros esfuerzos en el conocimiento de los mecanismos moleculares que llevan a la progresión y en las estrategias de prevención de la progresión (renoprotección).<sup>6</sup>

## DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y SUS FASES

Cuando se habla de ERC se han usado términos poco precisos que han causado confusión. Con el fin de introducir una terminología uniforme, la *National Kidney Foundation* (NKF-USA), en su Iniciativa para la Mejoría de los Resultados Globales en las Enfermedades Renales (*Kidney Disease Improving Global Outcomes* – KDIGO) ha propuesto recientemente una definición formal para la ERC (Tabla 1).<sup>7,8</sup> Esta terminología ha facilitado la estandarización de las comunicaciones médicas y los estudios de mapeo de poblaciones, estimulando la prevención, tratamiento oportuno y calidad de la atención de la ERC.

Las guías de KDIGO recomiendan el uso de “enfermedad renal crónica” para referirse a todo el espectro de la enfermedad que ocurre luego del inicio del daño renal. La severidad del síndrome resultante está representada en un esquema de etapificación que se extiende desde el daño renal con función conservada (fase 1) hasta el nivel de insuficiencia renal que requiere tratamiento de sustitución renal (fase 5).

La ERC se define como la presencia de un daño renal estructural con VFG normal o levemente reducida (VFG 60-90 mL), independientemente de la etiología subyacente. El daño estructural potencialmente progresivo puede ser evidenciado por un estudio de imágenes no invasivo, por un estudio histológico, o por la persistencia de alteraciones en el examen de orina, particularmente la presencia de albuminuria, por un plazo de tres meses o más (Tabla 1).<sup>4</sup>

De acuerdo a esta clasificación, una VFG menor a 60 mL corresponde a una Insuficiencia Renal Crónica (IRC), sin requerir evidencia adicional de daño renal estructural. Este punto de corte fue seleccionado debido a que representa el 50% o más de disminución de la función renal normal de un adulto joven, además de la evidencia que demuestra que la morbimortalidad aumenta a medida que la VFG disminuye bajo 60 mL. Los pacientes con VFG entre 60 y 89, si no hay evidencia de daño estructural, no se definen como portadores de IRC.<sup>7</sup>

Para determinar la VFG se recomienda el uso de la VFG estimada de acuerdo a la fórmula de Cockcroft-Gault o la fórmula del Estudio de Modificación de la Dieta en Enfermedades Renales (MDRD).<sup>9</sup> Para optimizar la estimación de la VFG existen iniciativas a nivel global para estandarizar la medición de creatinina sérica.

**TABLA 1.**  
**DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

1. Daño renal por  $\geq$  tres meses, definido por anomalías estructurales o funcionales del riñón, con o sin disminución de la VFG, manifestado por:

- Anormalidades anatómicas o histopatológicas, o
- Marcadores de daño renal, incluyendo anomalías sanguíneas o urinarias, o anomalías en exámenes imagenológicos

2. VFG  $<$  60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> por  $>$  tres meses, con o sin daño renal

Tomado de National Kidney Foundation KD: Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39(suppl 1): S1-S266.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En años recientes las ERC han adquirido las proporciones de una verdadera epidemia a nivel global. Múltiples estudios en diferentes países han puesto en evidencia esta realidad.

En EE.UU. el número de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) que requieren tratamiento sustitutivo renal con diálisis o trasplante ha aumentado más de tres veces en las últimas dos décadas, llegando a una incidencia de 334 pacientes por millón de habitantes. Se estima, de acuerdo a las tendencias demográficas, que en el año 2030 habrá en EE.UU. aproximadamente 2,2 millones de pacientes con IRCT que requerirán diálisis o trasplante.<sup>10</sup> Los costos asociados a esta situación serán insostenibles, aun para países desarrollados. Tendencias similares se han comunicado en otras regiones.

En Chile la realidad es similar, observándose un aumento sostenido en la incidencia y prevalencia de pacientes con IRCT en diálisis. De acuerdo a la XXV Cuenta de Diálisis Crónica en Chile, en el 2005 existían casi 11.000 pacientes en hemodiálisis, con una prevalencia de 685 por millón de población, habiendo aumentado en 2,4 veces en los últimos 10 años, siendo las causas más frecuentes de ingreso a hemodiálisis crónica la diabetes (33 %) y la hipertensión arterial (13%).<sup>11</sup>

El lupus eritematoso sistémico (LES) representa un pequeño porcentaje de los pacientes en diálisis: 1,6% en 2005 con un total de 147 pacientes.<sup>11</sup> Sin embargo, si bien la nefritis lúpica (NL) puede no tener un gran impacto en la población total de pacientes en terapia de sustitución renal, el manejo óptimo de esta patología puede disminuir significativamente el riesgo de llegar a una situación que para el paciente individual y su familia representa una verdadera catástrofe.

Los pacientes con IRCT representan la punta del iceberg y en EE.UU. se ha estimado que al menos 8 millones de personas tienen una velocidad de filtración glomerular (VFG) disminuida en grado moderado (ERC fase 3, VFG 30-59 mL/min) a severo (ERC fase 4, VFG 15-29 mL/min)<sup>7</sup> (Figura 1), lo cual tiene una importancia relevante no sólo por el riesgo de desarrollar una IRCT, sino también porque esta condición se asocia a un importante aumento de la morbimortalidad cardiovascular.<sup>12</sup>

En un estudio reciente que evaluó más de un millón de personas, se observó que con valores de VFG inferiores a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, el riesgo de muerte, de eventos cardiovasculares y de hospitalizaciones aumenta paralelamente con la disminución del filtrado glomerular.<sup>12</sup>

Muchos pacientes con NL que no han llegado a trata-

miento de sustitución renal tienen función renal deteriorada o proteinuria persistente, con el consiguiente riesgo aumentado de llegar a una IRCT o de presentar eventos cardiovasculares.

En Chile, la prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC), con VFG entre 15 y 59, era de un 5,9%, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud 2003 del Ministerio de Salud; sin embargo, esta encuesta no investigó las causas de estos hallazgos.<sup>13</sup>

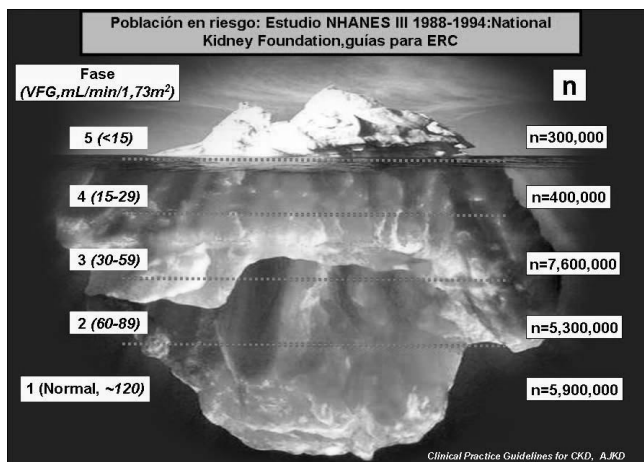


Figura 1. Prevalencia de la enfermedad renal crónica en sus diferentes fases en Estados Unidos según el estudio NHANES III.

## CONCEPTO DE PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y MECANISMOS INVOLUCRADOS

En la práctica clínica, ocasionalmente vemos que algunas enfermedades renales progresan rápidamente a la IRCT (Fase 5); sin embargo, esto no es lo habitual. La mayoría de las nefropatías progresan durante un largo período, frecuentemente de varios años, hacia la pérdida definitiva de la función renal, independientemente del daño inicial.

En 1952, R. Platt observó que al remover el 80% de la masa renal en ratas de experimentación, ocurría una hipertrofia de las nefronas remanentes. Este hallazgo lo interpretó como un mecanismo de adaptación para compensar la pérdida funcional renal.<sup>14</sup>

En 1982, B. Brenner y cols. introdujeron el concepto de que la naturaleza progresiva de la pérdida funcional renal se debe a cambios hemodinámicos compensatorios que ocurren a nivel glomerular, principalmente hipertensión e hiperfiltración glomerular en las nefronas remanentes, lo que conlleva a un daño sostenido en dichas neuronas.<sup>15</sup>

En 1986, T. Bertani y cols. destacaron la importan-

cia del daño tubulointersticial asociado a la proteinuria, sugiriendo que las proteínas filtradas desde el glomérulo al túbulo renal pueden tener toxicidad intrínseca, contribuyendo a la progresión del daño renal.<sup>16</sup> Ello venía a confirmar, además, que el daño tubulointersticial es un mejor predictor de progresión de la enfermedad renal y compromiso funcional que la presencia de glomeruloesclerosis (Figura 2).

Desde hace más de dos décadas los nefrólogos han definido la progresión de la ERC como la pérdida progresiva de la VFG a una velocidad mayor que la fisiológica, que correspondería a 1 mL por año en adultos mayores de 40 años. El deterioro progresivo va asociado a una sustitución del parénquima renal por tejido fibroso, involucrando una progresiva glomeruloesclerosis, nefrosclerosis y fibrosis tubulointersticial.

Independientemente de la etiología que causa el daño renal, la pérdida nefronal desencadena respuestas adaptativas en las nefronas remanentes que llevan a hipertensión e hiperfiltración glomerular ya comentadas, filtración de proteínas al espacio urinario con proteinuria, activación del sistema renina-angiotensina (SRA) intrarrenal, activación tubular con daño tubulointersticial, transdiferenciación de células epiteliales tubulares a miofibroblastos y finalmente fibrosis del parénquima renal con pérdida definitiva de la función (Figura 2).<sup>17, 18</sup>

La fibrosis tubulointersticial, como está dicho, tiene un rol central en la progresión de la ERC, y es así como la severidad del daño tubulointersticial se correlaciona mejor que la severidad de glomeruloesclerosis con la pérdida de función renal.

Hay mucha evidencia experimental en la literatura que muestra que la presencia y magnitud de la proteinuria y la activación del SRA intrarrenal son factores clave en el daño tubulointersticial.<sup>18</sup> En nuestro laboratorio hemos obtenido evidencia directa de la participación de los mecanismos mencionados en nefropatías progresivas en humanos.<sup>19, 20</sup>

En las enfermedades glomerulares la proteinuria persistente determina una activación tubular de los factores de transcripción nuclear kappa B (NF-κB) y proteína activada 1 (AP-1), que participan en la transcripción de genes proinflamatorios (MCP-1, RANTES, osteopontina) y profibrogénicos (TGF-β, PDGF), que determinan un proceso inflamatorio que conduce a fibrosis del intersticio (Figura 2). Linfocitos CD4, CD8 y monocito/macrófagos CD68 son los componentes principales del infiltrado inflamatorio.<sup>19, 20</sup> Según evidencia reciente, este infiltrado además puede participar en la génesis de la hipertensión sal-sensible y en la retención hidrosalina.<sup>21, 22</sup> La síntesis de colágeno, elemento central en la fibrosis renal, deriva en un porcentaje importante de los miofibroblastos que

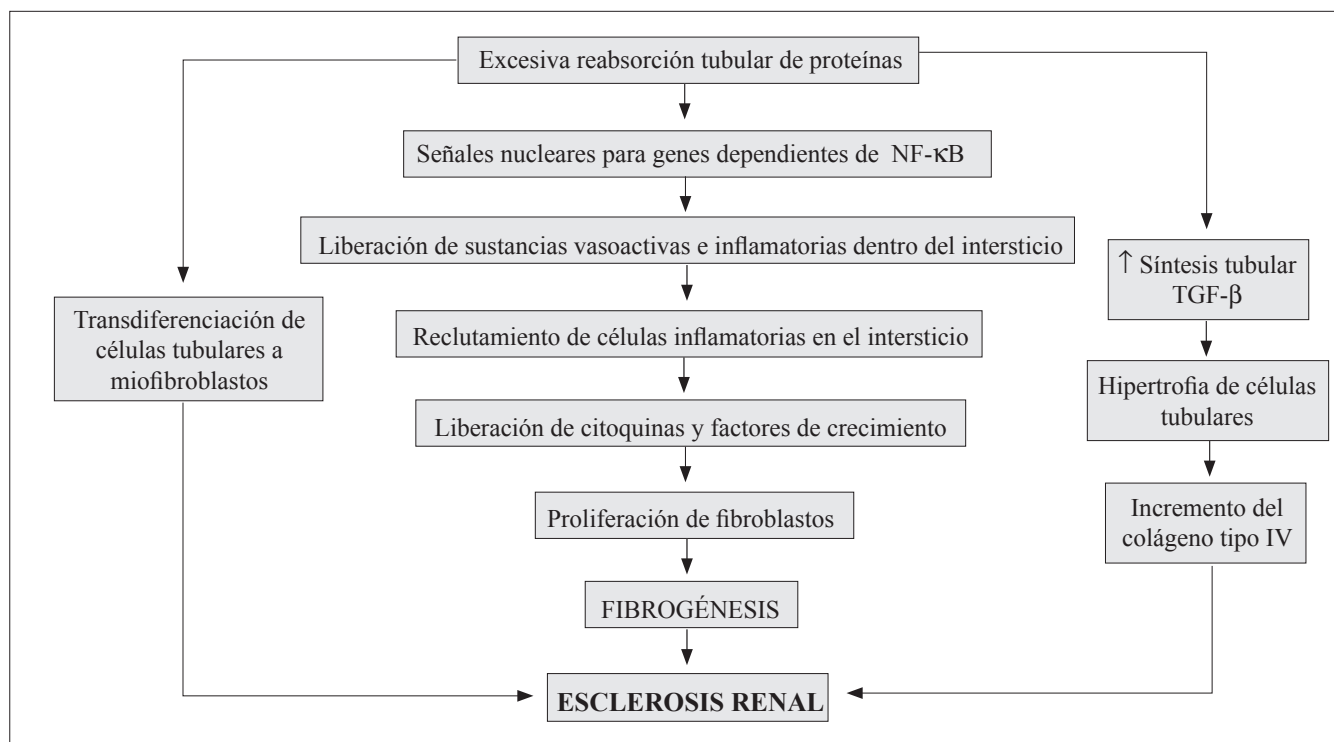


Figura 2. Mecanismos activados por el tráfico tubular de proteínas que conducen a la esclerosis renal.

resultan de la transdiferenciación o cambio fenotípico de las células epiteliales tubulares en células mesenquimáticas miofibroblásticas. Se reconoce al TGF-β como el principal inductor de esta transdiferenciación (Figura 3).

Por otra parte, la angiotensina II (Ag II) tiene un rol clave en la progresión de la ERC. Además de participar en los cambios hemodinámicos intraglomerulares y en las alteraciones en la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular, que contribuyen a incrementar la proteinuria, la Ag II se ha asociado directamente en la génesis del daño tubulointersticial y la fibrosis, comportándose como una genuina citoquina profibrótica y proinflamatoria.<sup>23, 24</sup> La activación del SRA intrarrenal desempeña un rol principal en estos procesos y, por otra parte, la proteinuria *per se* puede activar la generación intrarrenal de Ag II, perpetuando dicha activación. También se ha observado que la Ag II puede inducir activación del factor de transcripción NF-κB en células tubulares renales y así participar como citoquina proinflamatoria (Figura 3).<sup>23, 24</sup>

En nefropatía membranosa idiopática y secundaria progresiva, en asociación con proteinuria persistente, hemos observado una activación selectiva del SRA intrarrenal asociada a una sobreexpresión de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) a nivel del ribete en cepillo de los túbulos proximales, y una neoinducción de ECA en células miofibroblásticas del intersticio renal, par-

ticularmente en sitios de daño tubulointersticial (Figura 3). Paralelamente, se ha evidenciado expresión de Ag II en células tubulares y células infiltrantes inflamatorias.<sup>20</sup> Similares hallazgos, pero de mayor magnitud, se han observado en diabéticos con macroalbuminuria.<sup>24</sup>

En estos mismos pacientes también hemos observado activación tubular de NF-κB, sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias (MCP-1, RANTES, osteopontina) e infiltrado inflamatorio tubulointersticial, confirmando que la proteinuria y la activación del SRA intrarrenal son los principales agentes involucrados en el daño tubulointersticial.<sup>19, 25</sup>

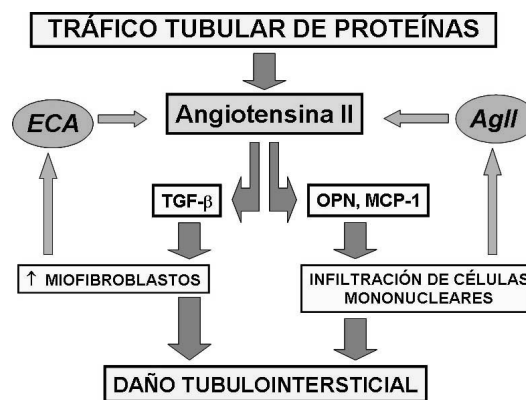


Figura 3. Tráfico tubular de proteínas, activación del sistema renina-angiotensina intrarrenal y respuestas proinflamatorias y profibrogénicas (Mezzano et al.).

## CÓMO RETARDAR LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La mejoría en los tratamientos inmunosupresores para el lupus en las últimas décadas ha permitido conseguir remisiones rápidas y completas en la mayoría de los pacientes con nefritis lúpica (NL), lo que ha mejorado significativamente el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, el beneficio de otras medidas terapéuticas “no específicas” cobra importancia relevante a la luz del conocimiento que se tiene referente a la naturaleza progresiva de la enfermedad renal, cualquiera sea su etiología. Estas medidas incluyen el tratamiento agresivo de la hipertensión, el control de la proteinuria, y el buen manejo de los factores de riesgo cardiorrenal, como lo son la hiperlipidemia, el tabaco, el sobrepeso, entre otros.

En nefropatías progresivas la hipertensión arterial es un factor de riesgo mayor, como también un factor de progresión. Se ha establecido una fuerte correlación entre la magnitud del control de la presión arterial y la velocidad de declinación de la función renal: a mejor control de la presión arterial, mejor es la preservación de la filtración glomerular. Es así como el tratamiento de la hipertensión sistémica fue la primera intervención que demostró reducir en forma significativa la velocidad de progresión de la ERC, siendo aún el eje central de las estrategias de renoprotección. Esto ha sido ampliamente demostrado en numerosos estudios en pacientes con ERC de diversa etiología, tanto diabéticos como no diabéticos.<sup>26, 27</sup> Por otra parte, no se debe olvidar que la hipertensión arterial es un factor de riesgo cardiovascular mayor en pacientes con ERC. El pronóstico a largo plazo de los pacientes con lupus se ensombrece sustancialmente cuando aparecen complicaciones cardiovasculares, por lo que un tratamiento vigoroso de la hipertensión en pacientes con NL parece particularmente importante.

En la última década la proteinuria se ha reconocido como uno de los factores de riesgo de progresión más importantes. Es un predictor pronóstico renal fuerte e independiente, ya que al reducir la proteinuria se observa una menor velocidad de declinación de la función renal.<sup>28</sup>

Además de ser un predictor, también es un mecanismo que contribuye al daño renal progresivo que finalmente termina en la falla renal. Por otra parte, la proteinuria no sólo es una expresión del daño renal y es de utilidad en predecir la evolución, sino que además en múltiples estudios se ha asociado a un incremento significativo del riesgo cardiovascular.<sup>29</sup>

Por ello se ha instituido el concepto de renoprotección, siendo las principales medidas recomendadas el control farmacológico de la presión arterial y la reducción de la proteinuria.

Estudios multicéntricos han demostrado la eficacia de algunas intervenciones terapéuticas. El bloqueo del SRA mediante inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de receptor de angiotensina tipo 1 (ARA) es muy útil en el control de la presión arterial y en la reducción de la proteinuria;<sup>30</sup> sin embargo, estos fármacos, a igual control de presión arterial, son capaces de reducir la proteinuria más efectivamente que los antihipertensivos convencionales.

En el estudio AIPRI, con el uso de benazepril se observó una reducción de 53% en el riesgo de duplicar la creatinemia basal; sin embargo, debido a que los niveles de presión arterial logrados no fueron iguales entre el grupo de tratamiento y el grupo control, no se pudo atribuir todo el efecto benéfico a un efecto específico de la inhibición del SRA, independientemente de la reducción de la presión arterial.<sup>31</sup> En el estudio REIN (*Ramipril Efficacy In Nephropathies*) realizado en pacientes con nefropatías proteinúricas no diabéticas, los niveles de control de presión arterial fueron similares entre los grupos, observándose un deterioro de la función renal significativamente menor en el grupo que usó ramipril, especialmente en los pacientes que en condiciones basales presentaban una proteinuria mayor de 3 gramos o un mayor compromiso basal de la función renal;<sup>32</sup> Un metaanálisis (estudio AIPRID) que evaluó 11 tratamientos randomizados y controlados con un total de 1.860 pacientes, 938 con IECA y con un seguimiento promedio de 2,2 años, evidenció que la inhibición del SRA redujo el riesgo de duplicar la creatinemia basal o de llegar a una ERC fase 5 en 30% (riesgo relativo 0,7).<sup>33</sup>

Se ha propuesto el uso de la asociación de IECA con ARA con el fin de lograr un bloqueo más completo del SRA. Varios estudios pequeños habían mostrado su beneficio en cuanto a una mayor reducción de la proteinuria y de la presión arterial;<sup>34</sup> sin embargo, el estudio COOPERATE, en el cual más de la mitad de los pacientes tenían una enfermedad glomerular como causa primaria de su ERC, confirmó que el efecto protector renal a largo plazo también es superior con respecto a la monoterapia.<sup>35</sup>

Dos estudios publicados recientemente también han demostrado la utilidad del bloqueo del SRA en la NL.<sup>36, 37</sup>

Un estudio retrospectivo evaluó los efectos sobre la función renal y la proteinuria del tratamiento con IECA y/o ARA en 14 pacientes con NL quiescente y proteinuria persistente > 1 g/día. Luego de un período de tratamiento de 52,1 + 35,7 meses la proteinuria y la albuminemia mostraron una mejoría significativa. En algunos pacientes se observó una mejoría en la pendiente de declinación de la función renal.<sup>36</sup>

Otro estudio evaluó el uso de ARA en pacientes con NL refractaria y proteinuria persistente. Se estudió a 12 pacientes que fueron tratados por seis meses con losartán o candesartán. La proteinuria disminuyó en el 83% de los pacientes, con una disminución promedio de 2.530 (mg prot/gr creat) a 459 mg/g (P = 0,03). También se observó mejoría en la albuminemia, disminución de la colesterolmia y mejor control de la hipertensión. Los autores concluyen que la adición de ARA podría ser un tratamiento seguro y efectivo en NL con proteinuria persistente a pesar del tratamiento concomitante con corticosteroides e inmunosupresores.<sup>37</sup>

Los efectos benéficos de los IECA y los ARA han sido demostrados ampliamente también en nefropatía diabética.<sup>38-43</sup>

Basándose en estudios clínicos de intervención, observacionales y epidemiológicos, se han reconocido otros factores que pueden incidir en la progresión. El exceso de ingesta de proteínas, la hiperlipidemia y el tabaquismo aceleran la pérdida de función renal, por lo que la reducción en las proteínas de la dieta, el control de la hiperlipidemia y la suspensión del tabaco se han considerado parte integral del protocolo de manejo multifactorial de prevención de la progresión de la enfermedad renal crónica.<sup>44-46</sup>

La Tabla 1 resume los principales estudios randomizados de intervención en relación a la prevención de la progresión.

## RECOMENDACIONES

Sobre la base de la evidencia mostrada anteriormente, en los últimos años se han desarrollado recomendaciones sobre las cuales se ha establecido consenso.

En nefropatías diabéticas como no diabéticas se aplican las siguientes recomendaciones:

1. El control de la hipertensión arterial debe ser estricto, con valores menores a 130/80 mmHg. Si existe proteinuria, los valores deben ser menores a 125/75 mmHg.
2. La inhibición del SRA es otra intervención fundamental, especialmente en pacientes proteinúricos, con el claro objetivo, además de controlar la presión arterial, de reducir la proteinuria a valores menores a 300 mg/día.
3. El tratamiento combinado con IECA y ARA estaría indicado cuando con monoterapia y un óptimo control de la hipertensión, el paciente persiste con proteinuria mayor de 1 gramo/día.

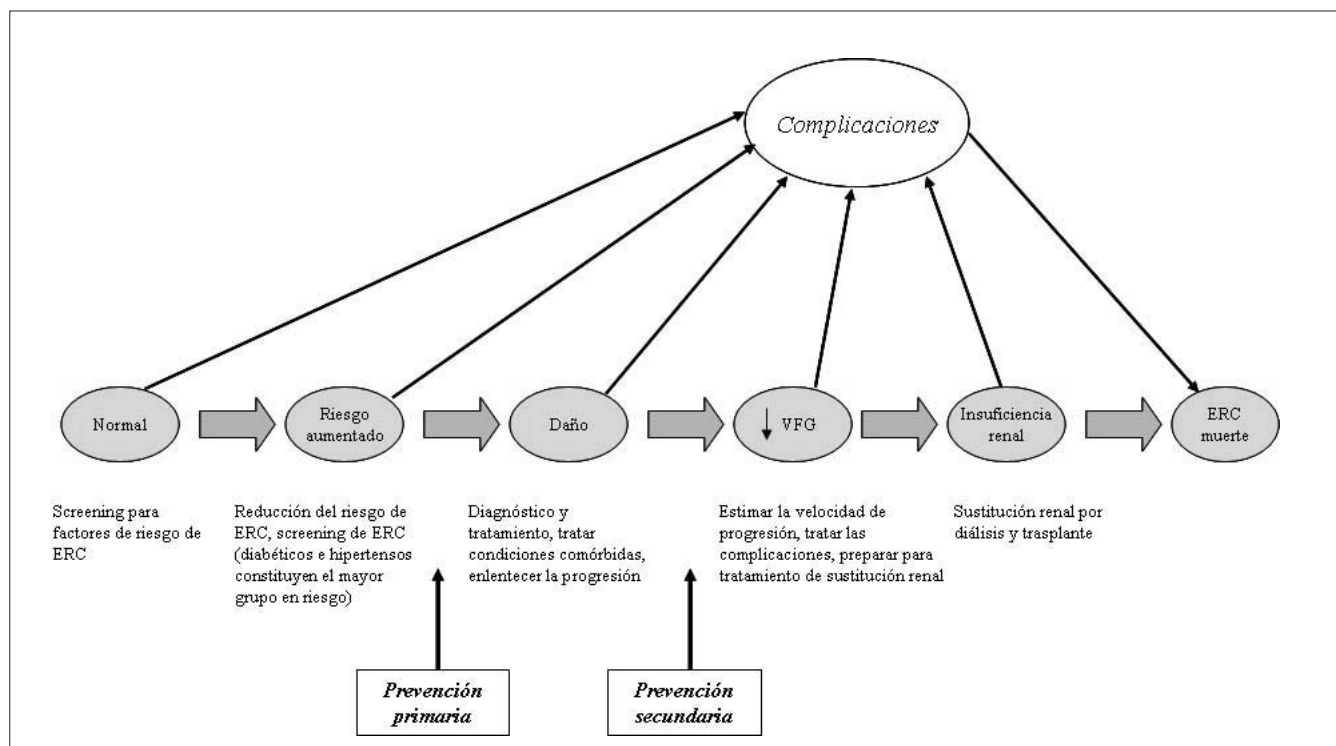


Figura 4. Manejo clínico de la enfermedad renal crónica en sus diferentes fases. Tomado de National Kidney Foundation KD: Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39:S1-S6.

4. Tratar la dislipidemia, alcanzando valores de LDL inferiores a 100 mg/dL (2,6 mmol/L) tanto para reducir el riesgo de progresión como el riesgo de eventos cardiovasculares.
5. La reducción de la ingesta proteica a valores de 0,6 a 0,8 g/kg/día de proteínas de alto valor biológico es otra medida que puede ser útil.
6. Si bien no existen estudios de intervención respecto a la suspensión del tabaco, ésta podría ser una de las medidas de más alto impacto en reducir la progresión, además de su efecto benéfico en disminuir significativamente los eventos cardiovasculares.
7. Otras medidas que podrían ser de utilidad son el control del peso corporal, realizar ejercicio físico y reducir la ingesta de sal y alcohol.
8. En el caso de la diabetes, el objetivo es la euglicemia, recomendándose valores de hemoglobina glicosilada normales (menores de 7%).

Las recomendaciones para el manejo clínico de la ERC en sus diferentes fases se resumen en la Figura 4.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Remuzzi G y Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339:1448-56.
2. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:241-50.
3. Cameron JS. Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:413-24.
4. Houssiau FA. Management of Lupus Nephritis: An Update. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2694-704.
5. Chan TM. Preventing renal failure in patients with severe lupus nephritis. *Kidney Int* 2005; 67(suppl 94):S116-S119.
6. Mezzano S y Aros C. Enfermedad renal crónica: clasificación, mecanismos de progresión y estrategias de renoprotección. *Rev Méd Chile* 2005; 133:338-48.
7. National Kidney Foundation KD. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(suppl 1):S1-S266.
8. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt K-U, Levin A, Levin N et al. The burden of kidney diseases: Improving global outcomes. *Kidney Int* 2004; 66:1310-4.
9. Levey AS. Nondiabetic kidney disease. *N Engl J Med* 2002; 347:1505-11.
10. U.S. Renal Data System. USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD, National Institutes of Health, 2003, pp 1-560.
11. Poblete H. XXV Cuenta de hemodiálisis crónica (HDC) en Chile (al 31/VIII/2005). Sociedad Chilena de Nefrología. Registro de Diálisis 2005.
12. Go SA, Chertow GM, Fan D, MC Culloch CE, Hsu CH-Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-305.
13. Encuesta Nacional de Salud 2003. Disponible en <http://www.minsal.cl/ici/destacados/Folleto%20FINAL.pdf>
14. Platt R. Structural and functional adaptation in renal failure. *BMJ* 1952; i; 1372-7.
15. Brenner BM, Meyer TW, 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* 1982; 307:652-9.
16. Bertani T, Cuttillo F, Zoja C, Brogginini M, Remuzzi G. Tubulointerstitial lesions mediate renal damage in adriamycin glomerulopathy. *Kidney Int* 1986; 30:488-96.
17. Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 2001; 38:635-8.
18. Ruggenenti P, Aros C, Remuzzi G. Renin-angiotensin system, proteinuria, and tubulointerstitial damage. *Contrib Nephrol* 2001; 135:187-99.
19. Mezzano SA, Droguett MA, Burgos ME, Ardiles LG, Aros CA, Caorsi I, et al. Overexpression of chemokines, fibrogenic cytokines, and myofibroblasts in human membranous nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57:147-58.
20. Mezzano SA, Aros CA, Droguett A, Burgos ME, Ardiles LG, Flores CA et al. Renal angiotensin II up-regulation and myofibroblast activation in human membranous nephropathy. *Kidney Int* 2003; (suppl 86); S39-S45.
21. Rodríguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Interstitial inflammation, sodium retention, and the pathogenesis of nephrotic edema: a unifying hypothesis. *Kidney Int* 2002; 62:1379-84.
22. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodríguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346:913-23.
23. Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Lorenzo O, Esteban V, Blanco J, Mezzano S et al. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int* 2002 (Suppl 82); S12-S22.
24. Mezzano S, Droguett A, Burgos ME, Ardiles LG, Flores CA, Aros CA et al. Renin-angiotensin system activation and interstitial inflammation in human diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; (suppl 86); S64-S70.
25. Mezzano S, Aros C, Droguett A, Burgos ME, Ardiles L, Flores C et al. NF-kappaB activation and overexpression of regulated genes in human diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2505-12.
26. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983; 8335:1175-9.
27. Kes P y Ratkovic-Gusic I. The role of arterial hypertension in progression of renal failure. *Kidney Int* 1996 (suppl 55); S72-S74.
28. 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; 123:754-62.
29. De Zeeuw D. Albuminuria, not only a cardiovascular/renal risk marker, but also a target for treatment? *Kidney Int* 2004; 66:S2-S6.
30. Aros C y Remuzzi G. The renin-angiotensin system in progression, remission and regression of chronic nephropathies. *J Hypertens* 2002; 20 (suppl 3); S45-S53.
31. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-45.
32. The Gisen Group. Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
33. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease: A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135:73-87.
34. Campbell R, Sangalli F, Perticucci E, Aros C, Viscarra C, Perna A et al. Effects of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. *Kidney Int* 2003; 63:1094-103.



35. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): A randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:117-24.
  36. Tse KC, Li FK, Tang S, Tang CS-O, Lai KN, Chan TM. Angiotensin inhibition or blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria. *Lupus* 2005; 14:947-52.
  37. Kanda H, Kubo K, Tateishi S, Sato K, Yonezumi A, Yamamoto K, Mimura T. Antiproteinuric effect of ARB in lupus nephritis patients with persistent proteinuria despite immunosuppressive therapy. *Lupus* 2005; 14:288-92.
  38. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-62.
  39. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB 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.
  40. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH 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.
  41. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen R, Arner P 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.
  42. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351:1952-61.
  43. Ruggenti P, Fassi A, Parvanova-Ilieva A, Bruno S, Petrov-Iliev I, Brusegan V et al for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351:1941-51.
  44. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW et al. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330:877-84.
  45. Samuelsson O, Mules H, Knight-Gibson C, Attman PO, Kron B, Larsson R et al. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1908-15.
  46. Remuzzi G. Cigarette smoking and renal function impairment. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:807-13.
-