


## FORMULARIO DE DUDAS PARA LOS AUTORES

|   |  |   |
|---|--|---|
| <br>ELSEVIER | <b>Revista:</b> SEMERG<br><br><b>Referencia N°:</b> 102021 | <b>Por favor, envíe un correo electrónico con su respuesta a:</b><br><br><b>E-mail:</b> |
|---|--|---|

Estimado/a autor/a,

Le rogamos que revise detenidamente la prueba que le enviamos y marque en el lugar apropiado de la prueba (usando, por ejemplo, la herramienta de anotación en pantalla en el documento PDF), o bien envíenos un texto aparte detallando los cambios necesarios. Por tal de publicar su artículo con la mayor celeridad posible, agradeceremos que nos envíe sus correcciones en 48 horas.

En caso de que las correcciones afecten a las ilustraciones, por favor, consulte las instrucciones en: <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

En el caso que durante la preparación de su manuscrito hubiera surgido alguna duda o comentario, podrá encontrarlos en el listado que aparece a continuación y señalados en el margen de la prueba. Haga clic en el enlace de ‘Q’ para ser remitido a su localización en la prueba.

| Situación en el artículo   | Dudas / comentarios <b>Haga clic en el enlace de Q para remitirse a su localización</b><br>Por favor, introduzca su respuesta o corrección en la línea correspondiente de la prueba  |
|--|--|
| Q1   | Por favor, confirme que nombre (givenname) y apellido/s (surname) están identificados correctamente. Los colores distintos indican si se ha etiquetado como nombre o apellido. Tenga en cuenta que la adecuada identificación es fundamental para la correcta indexación del artículo.   |
| Q2   | La mejor forma de cumplir con las políticas de financiación es declarar la entidad financiadora de su investigación y la beca recibida. No hemos localizado en su manuscrito ninguna referencia a la financiación de su investigación. Confirme que es correcto, por favor. Si usted quisiera declarar una entidad financiadora de su investigación, por favor, indique el nombre completo de la entidad, el país y los IDs de la beca en el texto de su artículo. |
| Q3   | Por favor, revise la expresión «edades entre y 44años». Falta la primera cifra.  |
| Q4   | Por favor, confirme la grafía «permselectividad». ¿Es «permeabilidad selectiva»?   |
| Q5   | Por favor, inserte, antes de et al, el nombre de los autores que faltan hasta 6. En caso de que sean 6 o menos, incluya todos los autores y elimine “et al”.   |
| Q6   | Por favor, inserte, antes de et al, el nombre de los autores que faltan hasta 6. En caso de que sean 6 o menos, incluya todos los autores y elimine “et al”.   |
| Q7   | Por favor, inserte, antes de et al, el nombre de los autores que faltan hasta 6. En caso de que sean 6 o menos, incluya todos los autores y elimine “et al”.   |
| Q8   | Por favor, inserte, antes de et al, el nombre de los autores que faltan hasta 6. En caso de que sean 6 o menos, incluya todos los autores y elimine “et al”.   |
| Q9   | Por favor, inserte, antes de et al, el nombre de los autores que faltan hasta 6. En caso de que sean 6 o menos, incluya todos los autores y elimine “et al”.   |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; display: inline-block;">           Por favor, marque esta casilla o especifique su aprobación si no tiene correcciones que realizar en el archivo PDF           <input style="margin-left: 20px;" type="checkbox"/> </div> |  |

| <b>Situación en el artículo</b> | <b>Dudas / comentarios <a href="#">Haga clic en el enlace de Q para remitirse a su localización</a><br/>Por favor, introduzca su respuesta o corrección en la línea correspondiente de la prueba</b> |
|---------------------------------|--|
|                                 |  |

### **Problemas con los archivos electrónicos**

En ocasiones los archivos originales de texto o de imágenes no se pueden abrir o procesar correctamente. En caso de que los archivos de su artículo hayan presentado estos problemas, hemos procedido de la siguiente manera:

Escaneado del texto (total o parcial)      Teclado del texto (total o parcial)      Escaneado de las ilustraciones

Muchas gracias por su colaboración.



# Medicina de Familia SEMERGEN

[www.elsevier.es/semergen](http://www.elsevier.es/semergen)



## REVISIÓN

# Fisiopatología renal y mecanismos farmacológicos de nefroprotección

J.L. Górriz<sup>a,\*</sup>, C. Górriz-Zambrano<sup>b</sup> y V. Pallarés-Carratalá<sup>c</sup>



<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario, Valencia. INCLIVA, Universitat de València, Valencia, España

<sup>b</sup> CAP Sant Pere, ABS Reus 1, Reus, Tarragona, España

<sup>c</sup> Unidad de Vigilancia de la Salud, Unión de Mutuas, Castellón. Departamento de Medicina, Universitat Jaume I, Castellón, España

Recibido el 27 de enero de 2023; aceptado el 29 de enero de 2023

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad renal crónica;  
Progresión renal;  
Proteinuria;  
Bloqueo del sistema renina angiotensina;  
Fibrosis intersticial;  
Nefroangiosclerosis

**Resumen** Son varios los factores de riesgo que pueden afectar la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC). La hipertensión arterial, la proteinuria, la obesidad, la hipertensión intraglomerular, el tabaco y el control metabólico en la diabetes mellitus son los principales factores de riesgo de progresión modificables.

En la progresión de la ERC participan muchos procesos celulares que se originan en compartimentos específicos del riñón, compartimento vascular con nefroangiosclerosis y compartimento tubulointersticial con fibrosis y atrofia tubulointersticial, pudiendo haber imbricación entre ambos mecanismos.

Dada la implicación de tantos factores de riesgo y tantas vías patogénicas en la progresión de la ERC, la mejor esperanza para retrasar o prevenir la progresión de la ERC reside en un enfoque terapéutico combinado y multidisciplinar, basado en las evidencias existentes y que actúe sobre todos estos procesos y vías desde el punto mecanístico, y sobre un proceso global que es el riesgo cardiovascular y renal para mejorar el pronóstico de los pacientes.

© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

### KEYWORDS

Chronic kidney disease;  
Renal progression;  
Proteinuria;  
Renin angiotensin system blockade;  
Interstitial fibrosis;  
Nephroangiosclerosis

### Renal pathophysiology and pharmacological mechanisms of nephroprotection

**Abstract** Several risk factors may affect the progression of chronic kidney disease (CKD). Arterial hypertension, proteinuria, obesity, intraglomerular hypertension, smoking and metabolic control in diabetes mellitus are the main modifiable risk factors for progression.

The progression of CKD involves many cellular processes that originate in specific compartments of the kidney, the vascular compartment with nephroangiosclerosis and the tubulointerstitial compartment with fibrosis and tubulointerstitial atrophy, and there may be overlap between both mechanisms.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jlgorritz@uv.es](mailto:jlgorritz@uv.es) (J.L. Górriz).

@jlgorritz

<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2023.102021>

1138-3593/© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

Cómo citar este artículo: J.L. Górriz, C. Górriz-Zambrano and V. Pallarés-Carratalá, Fisiopatología renal y mecanismos farmacológicos de nefroprotección, Medicina de Familia. SEMERGEN, <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2023.102021>

Given the involvement of so many risk factors and so many pathogenic pathways in the progression of CKD, the best hope for delaying or preventing the progression of CKD lies in a combined and multidisciplinary therapeutic approach, based on the existing evidence and acting on all these processes and pathways from the mechanistic point of view, and on a global process that is cardiovascular and renal risk to improve the prognosis of patients.  
© 2023 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen).

## Importancia de la enfermedad renal crónica

### Importancia de la enfermedad renal crónica y progresión renal

La enfermedad renal crónica (ERC) es un importante problema de salud pública a nivel mundial, y afecta a más del 10% de la población española. Se asocia a elevada comorbilidad, a mal pronóstico, así como a un gran consumo de recursos en el sistema sanitario.

La organización internacional KDIGO define la ERC por la presencia, durante un periodo superior a 3 meses, de alteraciones de estructura o función renal con consecuencias para la salud, independientemente de la causa, y que se manifiestan por una reducción en el filtrado glomerular ( $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) y/o por la presencia de daño renal, albuminuria, alteraciones en el sedimento, biopsia renal o pruebas de imagen<sup>1-2</sup>.

La última clasificación KDIGO CKD de 2012, junto con las guías de la S.E.N., recomiendan detallar la causa de la ERC y clasificar en seis categorías relacionadas con la tasa de filtración glomerular (G1 a G5, con G3 dividida en 3a y 3b), pero también en base a tres niveles de albuminuria (A1, A2 y A3), cada uno evaluado de acuerdo con la relación albúmina-creatinina urinaria (en  $\text{mg/g}$  o  $\text{mg/mmol}$ ) en una muestra de orina aislada preferiblemente por la mañana<sup>1-2</sup>.

La ERC no solo muestra una elevada prevalencia, sino que se asocia a peores resultados en morbilidad, mortalidad y costes<sup>3-4</sup>.

A nivel mundial, alrededor del 10% al 12% de la población general tiene ERC, lo que implica que esto involucra a 850 millones de personas<sup>1,5,6</sup>. A pesar de ser en gran medida prevenible y tratable, la prevalencia de la ERC y la mortalidad por ERC están aumentando<sup>5</sup>. El estudio *Global Burden of Disease* proyecta que, en todo el mundo, para 2040, la ERC se convertirá en la quinta causa más común de muerte<sup>6</sup>.

La ERC puede progresar, llegando a necesitar terapia sustitutiva renal mediante diálisis o trasplante. Pero en el abordaje de este problema no solo se trata de evitar la progresión renal, sino que simultáneamente se deben utilizar tratamientos que reduzcan las complicaciones cardiovasculares, ya que los pacientes con ERC tienen seis veces más probabilidades de fallecer por enfermedad cardiovascular que de requerir tratamiento sustitutivo renal<sup>7</sup>. Por ello el abordaje de los pacientes con ERC se deberá rea-

lizar mediante la prevención y la detección de los factores de riesgo cardiovascular y progresión renal, así como evitar los fármacos y las situaciones potencialmente nefrotóxicas y la iatrogenia.

El objetivo de este artículo es analizar los factores de progresión renal, los mecanismos fisiopatológicos de progresión y su implicación con las evidencias actuales en nefroprotección.

### Definición de progresión renal

función de qué es progresión renal, pero dado que la tasa fisiológica de progresión renal es un descenso del filtrado glomerular estimado (FGe) de  $0,7\text{-}1 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{año}$  a partir de los 40 años<sup>1-2</sup>, se considera que un paciente presenta progresión renal si presenta un descenso del FGe  $> 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{año}$  o  $> 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  en 5 años. Además, también se puede considerar progresión cuando se avanza hacia una categoría de las guías KDIGO superior o más grave tanto en el FGe como en la albuminuria<sup>1-2</sup>.

La progresión renal tiene una variabilidad individual, y especialmente una variabilidad en relación con la etiología de la ERC. Las nefropatías muy proteínúricas, especialmente la glomerulonefritis y la ERC de la diabetes mellitus, tienen una mayor progresión renal. En cambio, otras etiologías tienen una progresión renal más lenta. Entre ellas mencionamos las nefropatías intersticiales (infecciones urinarias crónicas, nefrotoxicidad crónica, nefropatía por AINE, etc.) o enfermedad vascular, relativamente estable y con buen control de los factores de progresión renal, siendo clave en estos pacientes evitar la iatrogenia.

### Factores de progresión renal

Son muchos los factores que pueden influir en la progresión renal. Entre ellos podemos distinguir factores de susceptibilidad, como los genéticos, la raza, el sexo o el bajo peso al nacer, todos ellos no modificables, factores iniciadores de la lesión renal (mal control metabólico en la diabetes o de la presión arterial) y otros factores de progresión (hipertensión arterial, obesidad). Sobre estos últimos sí hay posibilidad de actuar (tabla 1).

**Tabla 1** Factores de progresión en la enfermedad renal crónica

| Factores de progresión                           | Susceptibilidad | Iniciación | Progresión |
|--|-----------------|------------|------------|
| <i>Demográficos (no modificables)</i>            |                 |            |            |
| Edad avanzada                                    | +               |            |            |
| Sexo (varón)                                     | +               |            |            |
| Raza (negra, otras minorías étnicas)             | +               |            | +          |
| Masa nefronal reducida                           | +               |            | +          |
| Bajo peso al nacer                               | +               |            |            |
| Bajo nivel socioeconómico                        |                 | +          | +          |
| <i>Hereditarios (no modificables)</i>            |                 |            |            |
| Historia familiar de ERC                         | +               |            |            |
| Historia familiar de enfermedad genética renal   |                 | +          |            |
| <i>Factores sistémicos</i>                       |                 |            |            |
| Mal control metabólico (en diabéticos)           | +               | +          | +          |
| Obesidad   | +               | +          | +          |
| Hipertensión arterial (control no óptimo)        | +               |            | +          |
| <i>Lesión renal</i>                              |                 |            |            |
| Lesión renal aguda                               |                 | +          | +          |
| Toxinas, fármacos nefrotóxicos (sobre todo AINE) |                 | +          | +          |
| Tabaquismo                                       |                 |            | +          |
| Problemas urológicos (infección, obstrucción)    |                 | +          | +          |
| <i>Factores relacionados con la dieta</i>        |                 |            |            |
| Elevada ingesta de proteínas                     | +               |            | +          |

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ERC: enfermedad renal crónica.

121 **¿Cómo actúan los factores de riesgo en la**  
122 **progresión renal?**

123 **Factores de riesgo no modificables**

124 **Edad**

125 La incidencia de ERC se incrementa con la eistro americano  
126 de ERC (USRDS) la incidencia de ERC en diálisis es de 117  
127 pacientes por millón en edades entre 4 años y aumenta  
128 progresivamente hasta una incidencia de más de mil pacien-  
129 Q3 tes por millón en mayores de 65 años<sup>8</sup>. La etiología también  
130 cambia con la edad, siendo más frecuentes la nefroangioes-  
131 clerosis, la diabetes y la uropatía obstructiva en ancianos.  
132 No obstante, existe cierta controversia con la edad como  
133 factor de progresión cuando se corrige por otros factores.

134 **Género**

135 Se ha descrito en estudios poblacionales como factor pronós-  
136 tico independiente de padecer ERC; está claro como factor  
137 de progresión en sí mismo, habiendo varias circunstancias  
138 asociadas al sexo que son determinantes en la evolución del  
139 daño renal. No obstante, la realidad es que en todos los  
140 registros de enfermedad renal el sexo masculino representa  
141 aproximadamente al 60% de los pacientes en tratamiento  
142 renal sustitutivo<sup>9</sup>.

143 **Raza**

144 En Estados Unidos está demostrada una mayor incidencia  
145 en diálisis de la población afroamericana. Esta circunstan-  
146 cia debe atribuirse, principalmente, a la mayor prevalencia

de hipertensión arterial (HTA) grave, peores circunstancias  
socioculturales y posibles factores genéticos<sup>10</sup>.

**Bajo peso al nacer**

El bajo peso al nacer está asociado a un reducido número  
de nefronas y al desarrollo posterior de ERC. De hecho, la  
pérdida adquirida de masa renal, experimental o clínica se  
asocia a hipertensión glomerular e hiperfiltración. Por lo  
tanto, es un aspecto a considerar y a incluir en la historia  
clínica<sup>11</sup>.

**Masa nefronal reducida**

Habitualmente tenemos un millón de nefronas en cada  
riñón, pero esta cifra puede variar entre 500.000 y 1.500.00.  
La masa nefronal reducida o el menor número de nefronas  
está en relación con el bajo peso al nacer y tener menos  
número de nefronas, o a la pérdida de nefronas en el tiempo  
por diversas patologías (evolución de la ERC, nefrotoxicidad,  
nefrectomía). Estas situaciones van a favorecer la hiperfil-  
tración de las nefronas restantes y favorecer la progresión  
renal.

**Bajo nivel socioeconómico**

Los estudios epidemiológicos demuestran claramente que  
el bajo nivel social, cultural y económico se asocia  
a peor salud. La enfermedad renal no escapa a estas  
circunstancias<sup>12</sup>.

**Factores genéticos**

La realidad es que en la clínica detectamos *clusters* o agru-  
paciones familiares de pacientes con ERC sin identificar

genes, síndromes concretos o alteraciones genéticas que determinen una patología. Generalmente, muchos de estos pacientes los hemos considerado como ERC de origen no filiado. Hemos avanzado mucho, pero todavía estamos lejos de conocer profundamente este aspecto en la ERC. Las nuevas técnicas de diagnóstico genético que han avanzado tanto en las últimas décadas probablemente nos van a ayudar en este aspecto.

Los factores genéticos juegan un papel importante en la ERC y su progresión. Los estudios de asociación del genoma completo (*Genome-Wide Association Studies* [GWAS]) han identificado ciertos *loci* del complejo mayor de histocompatibilidad que afectan la tasa de progresión de la ERC. Se cree que los pacientes con enfermedades monogénicas, como la poliquistosis renal autosómica dominante, que tienen el genotipo PKD1 (mutación de la policistina PKD1), tienen peor pronóstico que otros. La progresión de la ERC también puede verse influida por polimorfismos de genes que codifican mediadores putativos de la cicatrización renal, incluidos los que codifican el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Se ha avanzado mucho en detección del gen APOL1 implicado en la progresión renal en negros afroamericanos, o en mutaciones de los podocitos (podocitopatías) implicadas en glomeruloesclerosis segmentaria y focal progresiva, o en el estudio de genes candidatos a la diabetes y a la enfermedad renal progresiva, o mutaciones del gen de la renina o de la uromodulina, que progresivamente nos van aclarando aspectos genéticos de la ERC y sus implicaciones en la progresión<sup>13</sup>.

## Factores de riesgo modificables

### Hipertensión arterial sistémica e hipertensión glomerular

La HTA sistémica es una causa importante, una consecuencia y una característica de presentación de la ERC. Está presente en más del 75% de los pacientes con ERC y es una de las principales causas de enfermedad renal terminal en el mundo, la segunda causa principal en Estados Unidos y en Europa después de la diabetes. Algunos estudios experimentales y epidemiológicos han demostrado que la hipertensión sostenida contribuye significativamente a la progresión de la ERC.

Existe fuerte evidencia que vincula la progresión de la ERC con la hipertensión sistémica en la enfermedad renal diabética y no diabética. La presión arterial (PA) es clave en el tratamiento de la ERC. Se cree que la transmisión de la HTA sistémica a los lechos capilares glomerulares y la hipertensión glomerular resultante contribuyen a la progresión de la glomeruloesclerosis<sup>14</sup>. Además, varios estudios de experimentación han demostrado un efecto de la HTA en el estrés mecánico en varias células glomerulares. El aumento de la presión de perfusión causa aumentos en la tensión de la pared y el volumen glomerular, lo que resulta en el estiramiento de las células glomerulares. Estas respuestas celulares al estrés mecánico conducen a la glomeruloesclerosis y a estados profibróticos<sup>14</sup>.

Los parámetros de PA que se correlacionan con la tasa de progresión de la ERC incluyen todo tipo de mediciones de

la PA (ambulatoria o en consulta, diurna, nocturna, casual o mediante monitorización ambulatoria de 24 horas).

Recientemente las guías KDIGO para el manejo de la HTA en pacientes con ERC han sugerido, igual que en la población general, niveles objetivo menores de 120 mmHg de sistólica utilizando la medición estandarizada de la PA e individualizando según la presencia de comorbilidades<sup>15</sup>. Los beneficios obtenidos en los estudios con estas cifras de PA probablemente estén relacionados con una disminución en la presión intraglomerular.

### ¿Cuáles son los mecanismos de beneficio renal de la reducción de la presión arterial en estos pacientes?

El glomérulo tiene una estructura única, con una arteriola tanto aferente como eferente, que permite la modulación de la perfusión y la presión glomerular sin el correspondiente cambio de la PA sistémica. De manera que ante un aumento de la PA, el glomérulo desarrolla unos mecanismos de protección para evitar la transmisión de la presión hacia el interior del mismo y su microvasculatura.

En el riñón sano, estos procesos de autorregulación mantienen constantes el flujo de sangre renal y la presión capilar intraglomerular a pesar de fluctuaciones en la PA sistémica entre 80 y 170 mmHg<sup>16</sup>. Esto se consigue a través de mecanismos intrínsecos (activación simpática) y extrínsecos (reflejo miógeno y *feedback* túbulo-glomerular):

- **Activación simpática.** Es un mecanismo intrínseco. La activación simpática (vasoconstricción de la arteriola aferente) se produce a través de la innervación de la arteriola aferente, y se pone en marcha en condiciones fisiológicas para redistribuir el flujo sanguíneo a los tejidos y también para preservar el exceso de transmisión de PA al glomérulo. Por ejemplo, al hacer deporte el flujo sanguíneo va a los músculos y al corazón. En estas situaciones se produce vasoconstricción de la arteriola aferente y disminuye el filtrado glomerular (FG) para permitir la distribución del flujo sanguíneo a áreas prioritarias. También interviene en la insuficiencia cardíaca produciendo vasoconstricción de la arteriola aferente para preservar el flujo en órganos como el corazón (coronarias) y el cerebro.
- **Reflejo miógeno.** Ante un incremento de la PA y su intento de transmisión de dicha presión al glomérulo se produce una contracción del esfínter o de la vasculatura preglomerular, que habitualmente se contrae o dilata en respuesta a incrementos o decrementos en la PA sistémica. En el riñón dañado, el reflejo miógeno está alterado y ocasiona una inadecuada autorregulación de la presión intraglomerular, de manera que la capacidad de prevenir la transmisión de la PA sistémica al interior de la circulación glomerular se pierde parcial o totalmente<sup>17-18</sup>. De esta manera, la presión intraglomerular cambia proporcionalmente con los cambios en la PA sistémica hasta tal punto que en algunos casos existe una correlación lineal entre el cambio en la PA sistémica y la presión intraglomerular. Por el contrario, si la PA media cae, se produce la dilatación de la arteriola aferente para permitir un aumento del flujo sanguíneo y el mantenimiento de una presión capilar glomerular y FGe.
- **Feedback túbulo-glomerular.** Es un mecanismo de nefroprotección que se relaciona con la función de la mácula



densa y las células yuxtaglomerulares. En condiciones que aumentan el flujo sanguíneo renal (HTA, hipervolemia y aumento de la carga de sodio), y por lo tanto el filtrado glomerular, se produce una mayor llegada de cloruro de sodio a la mácula densa en el túbulo distal. Cuando las células del aparato yuxtaglomerular (situadas en la mácula densa, en contacto con el túbulo distal) detectan este aumento de la carga de cloruro sódico, median la vasoconstricción de la arteriola aferente a través de la secreción de adenosina. Como resultado hay una disminución en el flujo sanguíneo glomerular, una disminución en la presión capilar glomerular y un retorno del FG a la normalidad<sup>19</sup>.

Ello supone un importante mecanismo de nefroprotección, que en los últimos tiempos se ha conocido mejor por ser uno de los principales mecanismos de protección hemodinámica de los inhibidores de cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). Tras la administración de los iSGLT2 existe una menor reabsorción de sodio en el túbulo proximal, llegando una mayor carga de sodio a la mácula densa y reestableciendo este *feedback* túbulo-glomerular, induciendo una vasomodulación o vasoconstricción de la arteriola aferente que disminuye la presión dentro del glomérulo y contribuye mediante mecanismo hemodinámico a la nefroprotección.

Por el contrario, cuando hay una hipotensión o disminución en el flujo sanguíneo glomerular, hay una disminución en el suministro de cloruro de sodio a las células de la mácula densa. Para mantener el FG constante se produce una dilatación de la arteriola aferente, un aumento del flujo sanguíneo glomerular, un aumento de presión capilar glomerular y un retorno del FG a la normalidad. Este mecanismo funciona más lentamente que el mecanismo miogénico, pero es crítico para el mantenimiento del FG en condiciones que provocan cambios en la presión intraarteriolar.

### Proteinuria

Numerosos estudios en pacientes con enfermedades renales diabéticas y no diabéticas confirman que la proteinuria marcada (o albuminuria grado A3) se asocia con una tasa más rápida de progresión de la ERC<sup>20</sup>.

Es más probable que la albuminuria o la proteinuria sean un marcador de lesión glomerular o de fibrosis tubulointersticial, que una causa de la ERC progresiva porque reflejan la gravedad del daño renal subyacente. La proteinuria es el resultado de la permeabilidad alterada de la barrera de filtración glomerular, causada por factores hemodinámicos y no hemodinámicos<sup>21</sup>.

En condiciones normales la barrera capilar de filtración glomerular está intacta e impide el paso de proteínas al espacio urinario. En condiciones patológicas se rompe este equilibrio y aparece una cantidad variable de albúmina y otras proteínas en el túbulo renal. En modelos experimentales se ha demostrado que la reabsorción activa por parte del túbulo de estas proteínas filtradas por el glomérulo induce lesiones histológicas en lisosomas con rotura lisosomal. A medida que se va reabsorbiendo un mayor grado de proteínas, y de forma continua, el fenotipo de las células epiteliales tubulares va cambiando a tipo mesenquimal con un infiltrado celular intersticial que es mayor cuanto

mayor sea el grado de proteinuria, apareciendo finalmente zonas de fibrosis intensa. Se ha comprobado que las células del epitelio tubular tienen receptores específicos para muchas sustancias proinflamatorias y vasoactivas que pasan a la luz tubular en situaciones de proteinuria. Igualmente se ha demostrado que la presencia de proteinuria estimula la síntesis de numerosas citocinas, compuestos vasoactivos y factores de crecimiento que suponen un estímulo para la fibrosis renal<sup>22</sup>.

En la mayoría de los estudios, el mayor grado de proteinuria o la escasa respuesta de la misma a las terapias aplicadas ha sido el más potente predictor de la evolución de la enfermedad renal tanto diabética como no diabética. Por ello, uno de los objetivos principales de la nefroprotección se basa en la reducción de la albuminuria/proteinuria.

### Sistema renina-angiotensina-aldosterona

En la ERC, el vínculo entre la hipertensión arterial sistémica, la proteinuria, la albuminuria y la enfermedad cardiovascular probablemente está mediado por cambios en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

Los estudios experimentales y clínicos han implicado al SRAA en la patogenia de la hipertensión, la proteinuria y la fibrosis renal a lo largo del curso de la ERC. En consecuencia, las intervenciones dirigidas a la inhibición del SRAA han resultado eficaces para retardar la progresión de la ERC<sup>20,23</sup>.

La angiotensina II es el principal efector del SRAA y ejerce su efecto vasoconstrictor predominantemente sobre las arteriolas postglomerulares, aumentando así la presión hidrostática glomerular y la ultrafiltración de proteínas plasmáticas, efectos que pueden contribuir a la aparición y a la progresión del daño renal crónico. La angiotensina II también puede contribuir directamente a acelerar el daño renal al mantener el crecimiento celular, la inflamación y la fibrosis. Las intervenciones que inhiben la actividad del SRAA son renoprotectoras y pueden retrasar o incluso detener la progresión de las nefropatías crónicas. Estos datos han motivado que el tratamiento con bloqueadores del SRAA sea casi universal de los pacientes con ERC proteinúrica y/o diabética<sup>20,23</sup>.

Los bloqueadores de SRAA actúan dilatando la arteriola eferente y disminuyendo así la presión dentro del glomérulo. Pero además de disminuir la hiperactividad del SRAA, este grupo farmacológico actúa reduciendo la proteinuria y otras acciones mediadas por la angiotensina II así como las fuerzas de estrés endotelial, previniendo la fibrosis intersticial<sup>24</sup>.

La combinación de IECA y antagonistas de los receptores AT1 (ARA II) podría tener una ventaja teórica, al permitir un mayor bloqueo de las acciones de angiotensina II mientras se mantiene la disponibilidad local preferencial del receptor AT2. Pero en animales de experimentación no resultó en un beneficio adicional en la glomeruloesclerosis comparado con terapia de un solo fármaco con control similar de la PA. Y además, en ensayos clínicos dicha combinación utilizada en pacientes de elevado riesgo vascular se ha asociado a elevado riesgo de hipercalcemia y a mayor mortalidad<sup>25</sup>. Por ello esta estrategia no se recomienda en las guías<sup>1,2,26</sup>.

### Obesidad

La obesidad y el sobrepeso son factores conocidos de progresión renal, aunque la mayoría de los estudios sobre el

410 impacto nefroprotector de la pérdida de peso son retrospec- 467  
411 tivos o prospectivos, pero con solo estudios observacionales 468  
412 de un solo brazo. En pacientes con obesidad (con y sin diabe- 469  
413 tes), la pérdida de peso induce una reducción significativa 470  
414 de la proteinuria<sup>27</sup>. 471

415 Los factores a través de los cuales se establece una posi- 472  
416 ble relación entre la obesidad y la progresión renal son 473  
417 factores hemodinámicos (hiperfiltración, aumento de lesión 474  
418 de los podocitos, glomerulomegalia, aumento en la reab- 475  
419 sorción de sodio y en la actividad simpática, y aumento de 476  
420 la actividad del SRAA), factores metabólicos (aumento de 477  
421 la resistencia a la insulina, inflamación, estrés oxidativo, 478  
422 disregulación de adipocinas y alteración del metabolismo 479  
423 lipídico) y lipotoxicidad (excesiva acumulación de grasa 480  
424 perirrenal, disfunción mitocondrial y aumento de la toxici- 481  
425 dad tubular de los ácidos grasos libres)<sup>28</sup>. 482

### 426 Tabaco

427 El tabaquismo es un reconocido factor de riesgo cardiovascu- 483  
428 lar, y se propone como factor independiente de riesgo renal, 484  
429 aunque sus mecanismos no están establecidos. El tabaco 485  
430 causa aumento de la PA y vasoconstricción a nivel hemo- 486  
431 dinámico renal con disfunción endotelial (disminución de la 487  
432 disponibilidad de óxido nítrico y vasodilatación dependiente 488  
433 de las células endoteliales e hiperplasia de las células de la 489  
434 íntima). Además, se ha asociado a incremento de la pro- 490  
435 ducción de citocinas y marcadores inflamatorios. Por otra 491  
436 parte, el tabaco contiene glicotoxinas, que pueden inducir 492  
437 rápidamente la formación de productos finales de glicación 493  
438 avanzada tanto *in vivo* como *in vitro*, que aumentan la per- 494  
439 meabilidad vascular y promueven los cambios vasculares 495  
440 patológicos de la enfermedad renal. Y finalmente, fumar 496  
441 se ha relacionado con la resistencia a la insulina en suje- 497  
442 tos diabéticos como no diabéticos, siendo este un predictor 498  
443 independiente de ERC y albuminuria<sup>29-30</sup>. 499

444 En estudios clínicos se ha asociado a aumento en la 500  
445 proteinuria y a mayor progresión renal<sup>29</sup>. Recientes metaa- 501  
446 nálisis han demostrado una clara relación entre tabaquismo 502  
447 y progresión renal<sup>29-30</sup>. Debe considerarse uno de los más 503  
448 importantes factores de riesgo remediables, y por ello la 504  
449 abstinencia al tabaco es una recomendación prioritaria en 505  
450 la ERC. 506

### 451 Lípidos

452 Es bien conocido que la dislipemia conlleva un efecto 507  
453 adverso sobre el árbol vascular en general. Las alteraciones 508  
454 lipídicas se asocian a modulación de la esclerosis glomerular 509  
455 en ratas. Además, se ha detectado progresión de las lesio- 510  
456 nes renales cuando se añade un exceso de colesterol en las 511  
457 dietas<sup>31</sup>. A pesar de estos datos y de que varios estudios 512  
458 observacionales han mostrado una asociación entre los nive- 513  
459 les de colesterol LDL y una mayor progresión renal, no se ha 514  
460 podido demostrar este beneficio en la progresión renal en 515  
461 estudios aleatorizados<sup>32</sup>. En cualquier caso, la evaluación 516  
462 y la intervención terapéutica para el control de la dislipo- 517  
463 mia en el paciente renal son preceptivas, dado el elevado 518  
464 riesgo cardiovascular que presenta el paciente con ERC, y 519  
465 las estatinas deben formar parte de la terapia de abordaje 520  
466 holístico<sup>33</sup>. 521

### Nefrotoxicidad

467 La nefrotoxicidad es uno de los factores de iniciación y 468  
469 progresión de la ERC. Los pacientes pueden presentar ERC 470  
471 sin que se conozca en muchos casos, y en ocasiones no 471  
472 se produce un ajuste de la dosis. Especialmente en situa- 472  
473 ciones de la ERC oculta, cuando la creatinina es normal, 473  
474 pero especialmente en ancianos, hay un FG reducido. En 474  
475 otras ocasiones se produce daño renal agudo que puede 475  
476 favorecer el daño renal crónico. En estos casos la nefro- 476  
477 toxicidad viene condicionada por la toma continuada de 477  
478 fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), 478  
479 favorecidos por situaciones hemodinámicas agudas en las 479  
480 que tienen un papel importante los diuréticos o los blo- 480  
481 queadores del SRAA, sustancias potencialmente tóxicas o 481  
482 episodios de lesión renal aguda, que disminuyen el FG y 482  
483 aumentan el riesgo de lesión renal en un futuro<sup>2</sup>. 483

484 El riñón es particularmente vulnerable a la acción de 484  
485 fármacos y toxinas, ya que es el órgano que recibe mayor 485  
486 irrigación por gramo de tejido y es la principal vía de elimi- 486  
487 nación de fármacos y de sus metabolitos, siendo susceptible 487  
488 a la nefrotoxicidad de los fármacos o de combinaciones de 488  
489 los mismos, especialmente cuando se dan ciertas situaciones 489  
490 hemodinámicas, especialmente de hipoperfusión renal. 490

491 Los mecanismos de nefrotoxicidad actúan sobre el glo- 491  
492 mérulo o sobre los túbulos. Las nefrotoxinas actúan sobre 492  
493 los vasos sanguíneos renales produciendo una disminución 493  
494 del flujo sanguíneo renal. Por otra parte, actúan sobre los 494  
495 túbulos produciendo necrosis celular y obstrucción tubular, 495  
496 favoreciendo el *backleak* o escape de líquido desde la luz 496  
497 tubular. Todo ello produce como resultado una reducción en 497  
498 el FG. En estas circunstancias, una disminución del FG va a 498  
499 favorecer la isquemia tubular y consecuentemente la nefro- 499  
500 toxicidad por acúmulo de ciertos fármacos potencialmente 500  
501 nefrotóxicos cuando se reduce el FG (por ejemplo, el litio). 501  
502 En otras ocasiones, como en el caso de los contrastes, se 502  
503 produce toxicidad medular con isquemia de esta por vaso- 503  
504 constricción de la arteriola aferente con hipoxia de las áreas 504  
505 renales peor perfundidas, como es la médula renal. Además 505  
506 de estos mecanismos de toxicidad renal indirecta, algunas 506  
507 sustancias tienen un efecto directo tóxico tubular (tenofo- 507  
508 vir, aminoglucósidos) o por precipitación del fármaco en los 508  
509 túbulos (aciclovir)<sup>34</sup>. 509

### 509 Otros factores

510 Otros factores se han asociado también a progresión renal, 510  
511 pero precisan más estudios para demostrar evidencias de 511  
512 su implicación, tales como el estado de la microbiota, el 512  
513 síndrome metabólico, la resistencia a la insulina, la hipe- 513  
514 ruricemia, la acidosis metabólica, la anemia, el abuso de 514  
515 alcohol y los remedios a base de hierbas, plomo y otros 515  
516 metales pesados. 516

### 517 Mecanismos de progresión de la enfermedad renal crónica

518 Una vez conocidos los factores de riesgo para la progresión 519  
519 de la ERC analizaremos a través de qué mecanismos celu- 520  
520 lares y moleculares se produce la progresión de la ERC que 521  
521 lleva a la insuficiencia renal terminal. 522

522 En la [figura 1](#) se muestran las estructuras de la nefrona de 523  
523 forma esquemática para poder entender los cambios que se 524



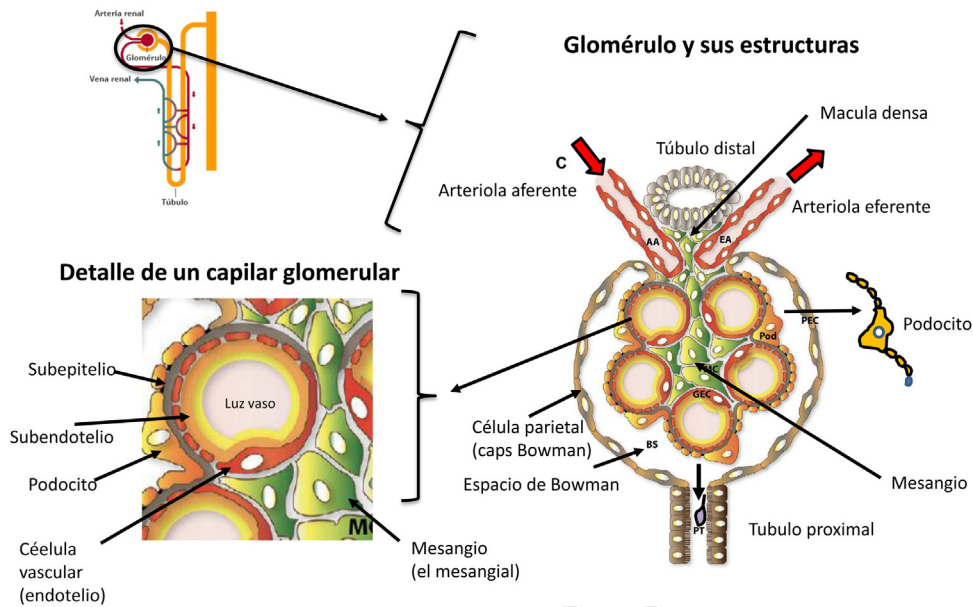


Figura 1 Esquema de las distintas estructuras de la nefrona.

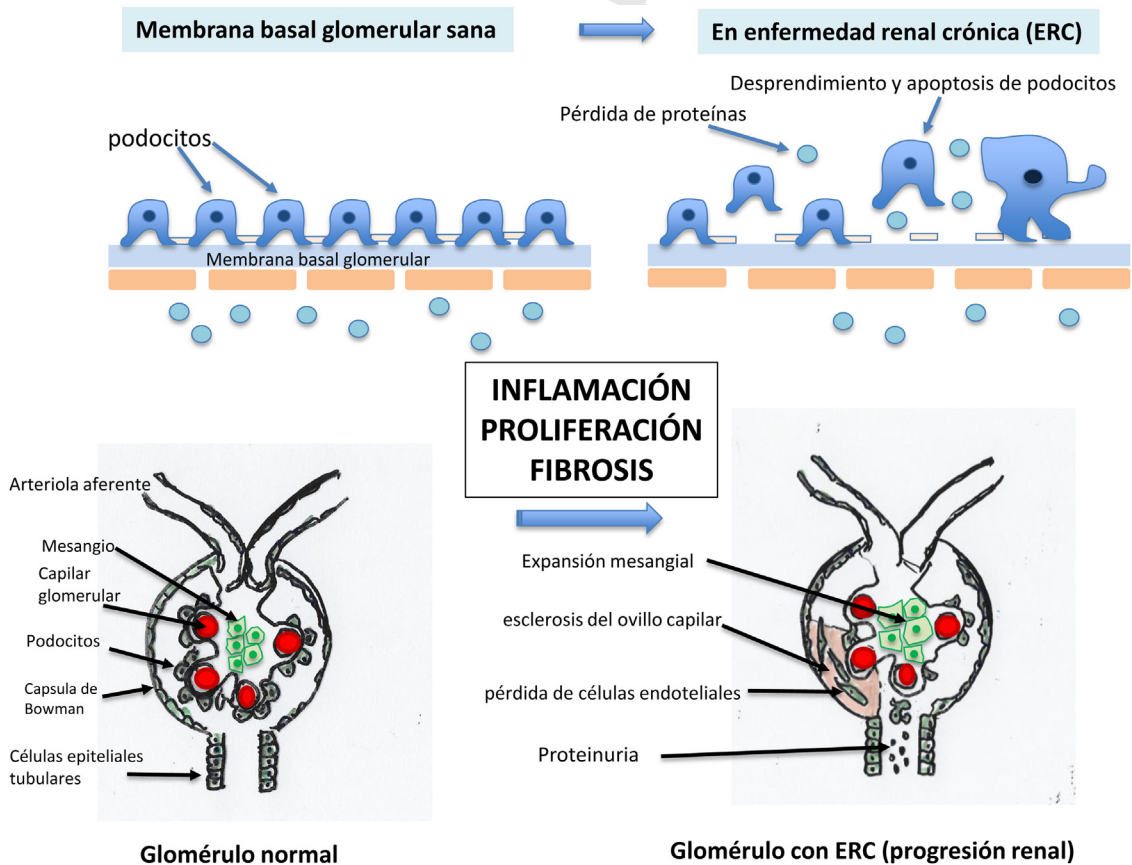


Figura 2 Corte histológico renal con hematoxilina-eosina que muestra glomérulos y túbulos en un riñón normal. Esquema de los compartimentos de la nefrona. Los glomérulos se muestran rodeados de un círculo negro. Los glomérulos constituyen el compartimento vascular de la nefrona. En el riñón normal el espacio que hay entre los glomérulos está constituido por túbulos que no dejan espacio entre ellos (espacio virtual). Se muestra un ejemplo en la parte superior derecha de la imagen, extrapolable a toda la muestra. El espacio que ocupan todos los túbulos es el compartimento túbulo-intersticial.

525 producen mediante los mecanismos de progresión renal. De  
526 una manera esquemática podemos definir que el riñón tiene  
527 dos compartimentos: compartimento vascular o glomerular  
528 y compartimento túbulo-intersticial, y ambos se encargan de  
529 realizar las funciones del riñón (fig. 2). Estas funciones inclu-  
530 yen los mecanismos hemodinámicos de regulación vascular,  
531 flujo renal e hipertensión arterial, regulación del metabo-  
532 lismo hidroelectrolítico y de iones divalentes (Ca, PO<sub>4</sub>, Mg),  
533 regulación del equilibrio ácido-base, excreción de produc-  
534 tos nitrogenados, reabsorción de sustancias a nivel tubular,  
535 síntesis de calcitriol, eritropoyetina, renina y catabolismo  
536 de insulina y PTH.

537 La lesión del compartimento vascular o glomerular por  
538 progresión renal dará lugar a inflamación, mostrando histo-  
539 lógicamente adherencias extracapilares, fibrosis y esclerosis  
540 glomerular con obliteración del ovillo vascular, reducción  
541 progresiva de la superficie de filtración glomerular y pérdida  
542 de nefronas<sup>22,35</sup>.

543 La lesión intersticial se inicia mediante inflamación,  
544 aumento de producción de angiotensina II y desconexión del  
545 *feedback* túbulo-glomerular, mostrando en la histología un  
546 infiltrado celular mononuclear y aumento de la matriz extra-  
547 celular, y la vasculatura renal muestra esclerosis y pérdida  
548 de capilares en el intersticio cortical con isquemia pericapi-  
549 lar tubular, finalizando con fibrosis y atrofia tubular.

550 El resultado de ambas lesiones es la esclerosis de las  
551 nefronas y la insuficiencia renal terminal<sup>22,35</sup>.

## 552 Mecanismos de lesión glomerular. 553 Glomeruloesclerosis

554 Las enfermedades glomerulares involucran procesos en área  
555 endocapilar, extracapilar o mixtos. Los procesos confinados  
556 al compartimento endocapilar generalmente no se conside-  
557 ran de gran relevancia en la progresión de la ERC progresiva.  
558 Por el contrario, las alteraciones en el compartimento extra-  
559 capilar, en particular las alteraciones que involucran a los  
560 podocitos, preparan el escenario para la glomeruloesclero-  
561 sis progresiva, la inflamación tubulointersticial, la fibrosis  
562 y la atrofia tubular. Los podocitos son las células epitelia-  
563 les de soporte a nivel renal que rodean al capilar y forman  
564 parte de la barrera de filtración glomerular interdigitán-  
565 dose entre ellos para retener proteínas y evitar su paso a  
566 la orina. Estos procesos extracapilares que vamos a descri-  
567 bir a continuación pueden ocurrir *de novo* o como extensión  
568 de procesos patobiológicos que residían inicialmente en el  
569 compartimento endocapilar<sup>22</sup>.

570 La glomeruloesclerosis se caracteriza por un aumento  
571 en la acumulación de matriz mesangial y obliteración de  
572 los capilares glomerulares. El mecanismo patogénico subya-  
573 cente de la glomeruloesclerosis es aún más complicado y se  
574 puede dividir en varias fases distintivas (fig. 2):

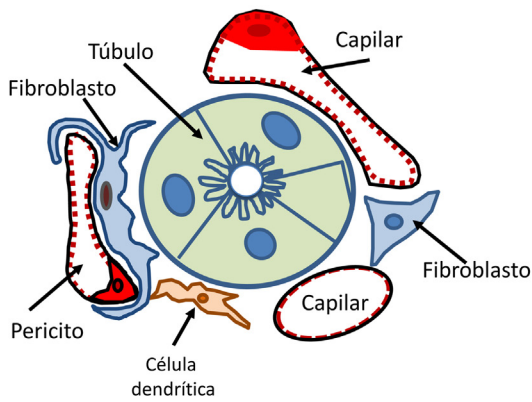
575 • *Fase de inflamación*. En primer lugar, bajo la influen-  
576 cia de varios factores de riesgo como HTA, dislipidemia  
577 y/o depósito de inmunocomplejos, las células residentes  
578 en los glomérulos se lesionan y activan, siguiéndose de  
579 una liberación de múltiples citocinas y quimiocinas, que  
580 atraen a los monocitos, a los linfocitos, a los neutrófilos  
581 y a otros tipos de células inflamatorias, que migran y se  
582 acumulan en el sitio de la lesión.

583 • *Fase de proliferación*. En segundo lugar, estas células  
584 infiltrantes acompañadas de células intrínsecas producen  
585 además múltiples citocinas y factores de crecimiento,  
586 incluida la angiotensina II, el factor de crecimiento trans-  
587 formante  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), el factor de crecimiento derivado  
588 de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de fibro-  
589 blastos (FGF), el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) e  
590 interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) para inducir el colapso y la obli-  
591 teración capilar, la pérdida de podocitos y la activación de  
592 las células del epitelio parietal de la cápsula de Bowman.  
593 • *Fase de fibrosis*. El proceso final es la fibrogénesis, que  
594 incluye la producción de nuevos componentes de matriz  
595 extracelular para reemplazar el tejido dañado, lo que pro-  
596 porciona un andamiaje para el cierre, la remodelación y  
597 la reparación de heridas. Por lo tanto, la glomeruloes-  
598 clerosis refleja principalmente la lesión, la proliferación  
599 y la producción de matriz de los podocitos por parte de  
600 las células mesangiales, así como el daño y la disfunción  
601 endoteliales<sup>22</sup>.

602 Todo este mecanismo afecta a las siguientes áreas de la  
603 nefrona:

604 • *Lesión de los podocitos*. El podocito es uno de los tipos  
605 de células más importantes para la barrera de filtración  
606 glomerular. El podocito y su diafragma de hendidura son  
607 la estructura principal de la barrera de filtración glo-  
608 merular. Los podocitos estabilizan la barrera de filtración  
609 glomerular a través de la producción de moléculas que  
610 constituyen la membrana basal glomerular, del mante-  
611 nimiento de la estructura de la membrana o diafragma  
612 de filtración y mantienen viable la célula endotelial. Los  
613 podocitos lesionados por diversos factores de riesgo (ya  
614 sea diabetes, hipertensión arterial o glomerulonefritis)  
615 sufren un desprendimiento y apoptosis, que es una lesión  
616 irreversible y que provoca una pérdida permanente.  
617 Debido a que los podocitos son células con diferenciación  
618 terminal, no pueden proliferar. El área de la membrana  
619 basal glomerular (MBG) está inicialmente cubierta por  
620 el podocito, pero al lesionarse esta queda expuesta. En  
621 estas áreas de la membrana basal glomerular expuestas o  
622 «desnudas de podocitos» se pueden adherir células epite-  
623 liales parietales. Este escenario conduce a la formación  
624 de adherencias o sinequias entre la membrana basal glo-  
625 merular y las células parietales, que se reconocen como  
626 algunos de los primeros signos de glomeruloesclerosis seg-  
627 mentaria (fig. 3). La extensión de las sinequias conduce a  
628 la pérdida de proteínas al espacio de Bowman, y en pri-  
629 mer lugar a la aparición de albuminuria/proteinuria, y al  
630 colapso y esclerosis del ovillo capilar asociado con pérdida  
631 de células endoteliales, lo que se asocia a la formación  
632 de semilunas y esclerosis. Estas proteínas derivadas de  
633 la filtración mal dirigida quedan atrapadas dentro del  
634 espacio de Bowman, lo que finalmente provoca la pro-  
635 gresión a la esclerosis global y la obsolescencia del ovillo  
636 glomerular<sup>36</sup>. Además, se produce una lesión de la barrera  
637 diafragmática de la membrana basal glomerular, con un  
638 mayor borramiento de los podocitos, una mayor lesión  
639 estructural en la membrana basal y un mayor grado de  
640 proteinuria. Esto va seguido de cambios en el citoesque-  
641 leto de la MBG, con pérdida y apoptosis de podocitos<sup>35-37</sup>  
642 (fig. 3).

### Túbulo e intersticio normal



### Fibrosis túbulo-intersticial

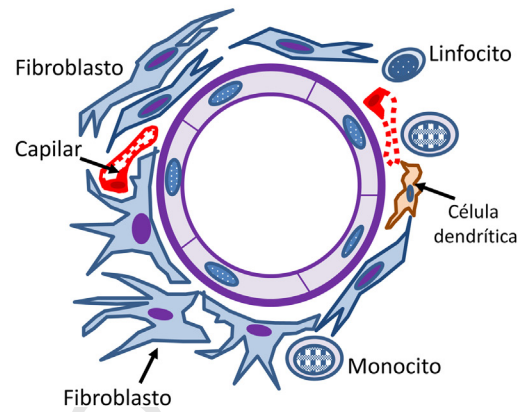


Figura 3 Esquema de los mecanismos de progresión renal: esclerosis glomerular.

643 • **Expansión mesangial.** Las células mesangiales son células  
644 con función de sostén entre las asas capilares glomeru-  
645 lares, que son elementos contráctiles y tienen un papel  
646 activo en la regulación de la filtración glomerular. Estas  
647 células responden a varias señales para contraerse y rela-  
648 jarse, principalmente a la angiotensina II, gracias a lo  
649 cual regulan el flujo en los capilares intraglomerulares  
650 y con ello la filtración glomerular. Ante la presencia  
651 de inmunocomplejos circulantes, como por ejemplo en  
652 las glomerulonefritis, o por efecto de otras sustancias  
653 metabólicas o vasopresoras, las células mesangiales se  
654 activan con producción y activación del complemento y  
655 otros mediadores inflamatorios, como los prostanoide-  
656 s, el factor activador de plaquetas (PAF), las especies re-  
657 activas de oxígeno, las citocinas como IL-6, TNF- $\alpha$ , CSF-1  
658 y las quimiocinas. Los inmunocomplejos, como los que  
659 implican la IgA, se depositan en el mesangio con activa-  
660 ción simultánea del complemento. En respuesta a estos  
661 inmunocomplejos aberrantes, las células mesangiales se  
662 activan y producen varios mediadores de la inflamación,  
663 como quimiocinas, citocinas y factores de crecimiento,  
664 como las células mesangiales bFGF, PDGF y TGF- $\beta$ . Esto  
665 da lugar a la proliferación de células mesangiales y a la  
666 expansión de la matriz mesangial, que son las primeras  
667 fases de la progresión en distintas patologías, como en  
668 las glomerulonefritis o en la ERC de la diabetes. Estas  
669 lesiones producen un círculo vicioso nocivo de entrada  
670 de macromoléculas en el mesangio que aceleran aún más  
671 la producción de mediadores inflamatorios, cambios en  
672 la permeabilidad y transmisión de lesión a los podoci-  
673 tos colindantes y aparición de proteinuria. En la diabetes  
674 mellitus esa activación también se produce por los pro-  
675 ductos de glicación avanzada. La progresión de estas  
676 lesiones en la diabetes mellitus da lugar a los nódulos de  
677 Kimmestiel-Wilson<sup>22,35,36</sup>.

### Mecanismos de lesión intersticial. Fibrosis tubulointersticial

680 Los mecanismos de lesión tubulointersticial han ido ganando  
681 la atención en los últimos años, ya que se ha observado que

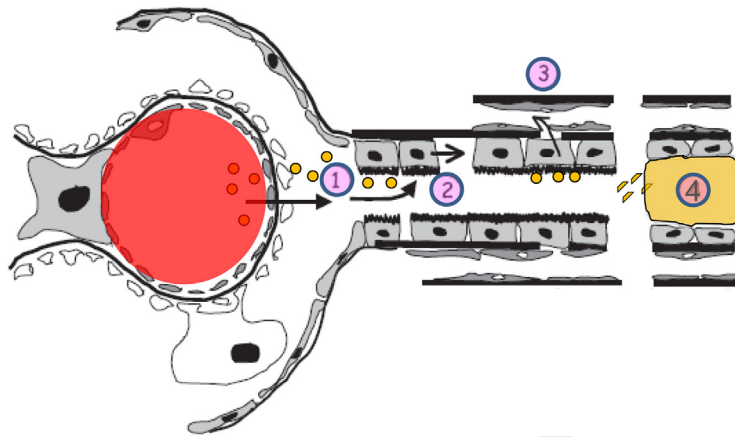
681 la severidad de los cambios tubulointersticiales en la biop-  
682 sia renal se correlaciona mejor con el pronóstico renal que  
683 las alteraciones histológicas glomerulares detectadas en la  
684 nefroangioesclerosis<sup>35</sup>.

685 Las células tubulares renales tienen la capacidad de  
686 actuar como células presentadoras de antígenos y expre-  
687 sar así moléculas de adhesión y mediadores inflamatorios,  
688 citocinas y factores de crecimiento. También responden a  
689 angiotensina II y a otros estímulos aumentando la producción  
690 de matriz extracelular. Todos estos estímulos producen una  
691 transformación de las células tubulares con activación de los  
692 fibroblastos del intersticio renal que proliferan e invaden  
693 los espacios peritubulares y periglomerulares induciendo  
694 mayor producción de matriz extracelular que se acumula  
695 en el intersticio renal con la transformación y la prolifera-  
696 ción de miofibroblastos. Este proceso es ayudado e instigado  
697 por células inflamatorias, principalmente monocitos y célu-  
698 las inmunitarias residentes, incluidas las células dendríticas  
699 (fig. 4).

700 Si esta inflamación intersticial y la proliferación de la  
701 matriz extracelular continúan sin control, inevitablemente  
702 se produce fibrosis.

703 Por otra parte, y para perpetuar la lesión, ante la  
704 presencia de proteinuria, las células tubulares respon-  
705 den mediante la producción de mediadores inflamatorios y  
706 matriz extracelular: síntesis de quimiocinas (MCP-1, RAN-  
707 TES) que reclutan monocitos, células T e interleucinas  
708 que atraen neutrófilos y moléculas promotoras de fibro-  
709 sis. El daño a la membrana basal tubular facilita el paso  
710 de productos derivados de los túbulos hacia el intersti-  
711 cio y los espacios de los capilares peritubulares<sup>35,37</sup>. Este  
712 mecanismo puede considerarse como un *link* entre lesión  
713 glomerular, la proteinuria y la fibrosis tubulointersticial,  
714 produciéndose el círculo vicioso de la progresión renal  
715 (fig. 4).

716 Como consecuencia de estos mecanismos se produce  
717 finalmente la fibrosis intersticial, que junto con la esclerosis  
718 glomerular derivada de los mecanismos de glomeruloescle-  
719 rosis antes mencionados produce la disminución del FG,  
720 que finalmente conduce a la insuficiencia renal termi-  
721 nal.



**Figura 4** Cambios en el espacio túbulo-intersticial en el proceso de progresión de la enfermedad renal crónica. En la parte superior izquierda se muestran el túbulo y el intersticio normales. En la parte superior derecha se muestran los cambios relacionados con la progresión renal (inflamación, transformación de células tubulares, proliferación de matriz extracelular, activación de los fibroblastos, disminución de pericitos y densidad capilar y fibrosis). En la parte inferior se muestra el efecto de la toxicidad tubular de las proteínas filtradas por el glomérulo mediante los siguientes pasos: 1. Aparición de albuminuria/proteinuria. 2. Activación de las células tubulares para sintetizar mediadores inflamatorios. 3. El daño de la membrana basal tubular facilita el paso de mediadores inflamatorios hacia el intersticio y los capilares peritubulares. 4. En la nefrona distal los cilindros de proteínas pueden obstruir el flujo urinario, además de producir daño inflamatorio.

## Estrategias para la nefroprotección y mecanismos de beneficio

Aunque hasta ahora han sido escasas las herramientas disponibles para la nefroprotección, en los últimos años nuevos ensayos clínicos y terapias farmacológicas se han añadido al arsenal terapéutico de la nefroprotección. En base a los mecanismos fisiopatológicos anteriormente citados, a continuación se describen las estrategias de nefroprotección a seguir en los pacientes con ERC o con riesgo de aparición de la misma, estrategias basadas en evidencias<sup>1-2</sup>.

- Control de factores de riesgo cardiovascular. Incluye el control óptimo de la PA, con cifras de PA sistólica de 120 mmHg si se tolera, uso de estatinas en pacientes con ERC para conseguir los niveles de colesterol LDL aconsejados por las guías<sup>1-2</sup> y medidas generales de estilo de vida (evitar el tabaquismo, dieta sana con poca sal, ejercicio físico).
- Maximización del bloqueo del SRAA, utilizando a ser posible dosis plena y dieta hiposódica. Si se precisa, se puede maximizar el efecto asociando diuréticos.
- Optimizar el control glucémico en diabéticos (para intentar conseguir HbA1c < 6,5% sin hipoglucemias). En diabéticos, utilización de hipoglucemiantes que hayan demostrado beneficio cardiovascular y renal (iSGLT2 y/o AR GLP1).
- Administración de iSGLT2 para el tratamiento de la ERC diabética y no diabética. En este momento solo está aprobada dapagliflozina para el tratamiento de la ERC no diabética.
- Finerenona en pacientes con ERC y diabetes mellitus tipo 2 si no hay contraindicación por la cifra de potasio y FGe.
- Evitar la dieta hiperproteica en la ERC.

- Prevención de la nefrotoxicidad. Evitar nefrotóxicos, minimizar a ser posible el uso de contrastes yodados intravenosos, ajustar fármacos a la función renal y detección de situaciones de deterioro renal de carácter funcional o hemodinámico.
- Control de complicaciones de la ERC (anemia, déficit de hierro, hiperparatiroidismo secundario, acidosis metabólica).

## Financiación

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Actualización en el tratamiento de la enfermedad renal crónica», que ha sido patrocinado por AstraZeneca.

## Conflicto de intereses

JLG ha participado en *advisory boards* de Boehringer-Ingelheim, AstraZeneca, Bayer y Novo Nordisk; ha impartido conferencias para AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Esteve, Bayer, Eli Lilly and Company, Astellas y Novo Nordisk, y ha recibido ayudas para la investigación de AstraZeneca.

VPC ha recibido subvenciones/apoyo a la investigación: FIS ISCIII-AES-2018/003116 (ESCARVAL-Genero); Grant AZ Agora Study, ESR-17-12871 (fundación SEMERGEN), así como honorarios por consultorías/ponencias de Laboratorios Servier, MSD, Daiichi-Sankyo, Novartis, Almirall, Sanofi, Pfizer, Viartis, Boehringer-Ingelheim, GSK, AstraZeneca, Esteve, Menarini, TEVA, Ferrer, Rovi, Vifor Pharma, VISO.

CG no declara conflicto de intereses.



Bibliografía

781

782  
783  
784  
785  
786  
787  
788  
789  
790  
791  
792  
793  
794  
795  
796  
797  
798  
799  
800  
801  
802  
803  
804  
805  
806  
807  
808  
809  
810  
811  
812  
813  
814  
815  
816  
817  
818  
819  
820  
821  
822  
823  
824  
825  
826  
827  
828  
829  
830  
831  
832  
833  
834  
835  
836  
837  
838  
839  
840  
841  
842

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:51-150.

2. Garcia Maset R, Bover J, Segura de la Morena J, Goicoechea M, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2022;42:233-64.

3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-305.

4. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:1803-5.

5. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet.* 2020;395:709-33.

6. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: Reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet.* 2018;392:2052-90.

7. Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, Shlipak MG, Sarnak MJ, Stehman-Breen C, et al. Chronic kidney disease and the risk of end-stage renal disease versus death. *J Gen Intern Med.* 2011;26:379-85.

8. U.S. Renal Data System. *USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States.* Bethesda, MD: National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; 2012 [consultado 30 Dic 2022]. Disponible en: <https://ghdx.healthdata.org/record/united-states-renal-data-system-annual-data-report-2012>

9. Shahinfar G, de Jong SPE. The rate of progression of renal disease may not be slower in women compared with men: A patient-level meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:2047-53.

10. Norris K, Nissenson AR. Race, gender, and socioeconomic disparities in CKD in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1261-70.

11. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Hallan S, Iversen BM. Low birth weight increases risk for endstage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:151-7.

12. Ward MM. Socioeconomic status and the incidence of ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:563-72.

13. Luttrupp K, Stenvinkel P, Carrero JJ, et al. Understanding the role of genetic polymorphisms in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1941-9.

14. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: A potentially adverse response to renal ablation. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1315-25.

15. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99:559-69.

16. Burke M, Pabbidi MR, Farley J, Roman RJ. Molecular mechanisms of renal blood flow autoregulation. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12:845-58.

17. Palmer BF. Impaired renal autoregulation: implications for the genesis of hypertension and hypertension-induced renal injury. *Am J Med Sci.* 2001;321:388-400.

18. Palmer BF. Disturbances in renal autoregulation and the susceptibility to hypertension induced chronic kidney disease. *Am J Med Sci.* 2004;328:330-43.

19. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:317-36.

20. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1917-28.

21. Guan Y, Breyer MD, Olson JL, et al. Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int.* 1982;22:112e126.

22. Agarwal A, Nath KA. Pathophysiology of chronic kidney disease progression: Organ and cellular considerations. En: *Chronic Renal Disease.* 2nd edition Elsevier; 2020. p. 263-78.

23. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REINfollow-up trial Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril efficacy in nephropathy. *Lancet.* 1998;352:1252-6.

24. Zhang F, Liu H, Liu D, Liu Y, Li H, Tan X, et al. Effects of RAAS inhibitors in patients with kidney disease. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19:72.

25. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367:2204-13.

26. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99:559-69.

27. Morales E, Praga M. The effect of weight loss in obesity and chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14:170-6.

28. Yim HE, Yoo KH. Obesity and chronic kidney disease: Prevalence, mechanism, and management. *Clin Exp Pediatr.* 2021;64:511-8.

29. Orth SR, Stöckmann A, Conrad C, Ritz E, Ferro M, Kreuzer W, et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int.* 1998;54:926-31.

30. Xia J, Wang L, Ma Z, Zhong L, Wang Y, Gao Y, et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:475-87.

31. Fogo AB. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:2011-22.

32. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al., SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377:2181-92.

33. Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019;290:140-205.

34. Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:457-68.

35. Gorritz JL, Martinez-Castelao A. Proteinuria: Detection and role in native renal disease progression. *Transplant Rev (Orlando).* 2012;26:3-13.

36. Ren J, Dai C. Pathophysiology of Chronic Kidney Disease in Chronic Kidney Disease. *Diagnosis and Treatment.* Singapore: Springer Nature; 2020. p. 13-33.

37. Eddy AA. Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:277-81.

843  
844  
845  
846  
847  
848  
849  
850  
851  
854  
855  
856  
857  
860  
861  
862  
863  
864  
865  
868  
869  
870  
871  
872  
873  
874  
875  
876  
877  
878  
879  
880  
881  
882  
883  
884  
885  
886  
887  
888  
889  
890  
891  
892  
893  
894  
895  
896  
897  
898  
899  
900  
901  
902  
903  
904  
905  
906