

FORMULARIO DE DUDAS PARA LOS AUTORES

 ELSEVIER	Revista: SEMERG Referencia N°: 102021	Por favor, envíe un correo electrónico con su respuesta a: E-mail:
---	--	---

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 Haga clic en el enlace de Q para remitirse a su localización 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; width: fit-content; margin: 0 auto;"> Por favor, marque esta casilla o especifique su aprobación si no tiene correcciones que realizar en el archivo PDF <input style="float: right; margin-left: 20px;" type="checkbox"/> </div>	

Situación en el artículo	Dudas / comentarios Haga clic en el enlace de Q para remitirse a su localización Por favor, introduzca su respuesta o corrección en la línea correspondiente de la prueba

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

Muchas gracias por su colaboración.



Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



REVISIÓN

Fisiopatología renal y mecanismos farmacológicos de nefroprotección

J.L. Górriz^{a,*}, C. Górriz-Zambrano^b y V. Pallarés-Carratalá^c



^a Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario, Valencia. INCLIVA, Universitat de València, Valencia, España

^b CAP Sant Pere, ABS Reus 1, Reus, Tarragona, España

^c 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

KEYWORDS

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

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).

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 (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 imagen¹⁻².

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 mg/g o mg/mmol) en una muestra de orina aislada preferiblemente por la mañana¹⁻².

La ERC no solo muestra una elevada prevalencia, sino que se asocia a peores resultados en morbilidad, mortalidad y costes³⁻⁴.

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^{1,5,6}. A pesar de ser en gran medida prevenible y tratable, la prevalencia de la ERC y la mortalidad por ERC están aumentando⁵. 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 muerte⁶.

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 renal⁷. 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

Definición de qué es progresión renal, pero dado que la tasa fisiológica de progresión renal es un descenso del filtrado glomerular estimado (FGe) de $0,7-1 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{año}$ a partir de los 40 años¹⁻², 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 albuminuria¹⁻².

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	de hipertensión arterial (HTA) grave, peores circunstancias	147
122	progresión renal?	socioculturales y posibles factores genéticos ¹⁰ .	148
123	Factores de riesgo no modificables	Bajo peso al nacer	149
124	Edad	El bajo peso al nacer está asociado a un reducido número	150
125	La incidencia de ERC se incrementa con la eistro americano	de nefronas y al desarrollo posterior de ERC. De hecho, la	151
126	de ERC (USRDS) la incidencia de ERC en diálisis es de 117	pérdida adquirida de masa renal, experimental o clínica se	152
127	pacientes por millón en edades entre 4 años y aumenta	asocia a hipertensión glomerular e hiperfiltración. Por lo	153
128	progresivamente hasta una incidencia de más de mil pacien-	tanto, es un aspecto a considerar y a incluir en la historia	154
129	tes por millón en mayores de 65 años ⁸ . La etiología también	clínica ¹¹ .	155
130	cambia con la edad, siendo más frecuentes la nefroangioes-	Masa nefronal reducida	156
131	clerosis, la diabetes y la uropatía obstructiva en ancianos.	Habitualmente tenemos un millón de nefronas en cada	157
132	No obstante, existe cierta controversia con la edad como	riñón, pero esta cifra puede variar entre 500.000 y 1.500.00.	158
133	factor de progresión cuando se corrige por otros factores.	La masa nefronal reducida o el menor número de nefronas	159
134	Género	está en relación con el bajo peso al nacer y tener menos	160
135	Se ha descrito en estudios poblacionales como factor pronós-	número de nefronas, o a la pérdida de nefronas en el tiempo	161
136	tico independiente de padecer ERC; está claro como factor	por diversas patologías (evolución de la ERC, nefrotoxicidad,	162
137	de progresión en sí mismo, habiendo varias circunstancias	nefrectomía). Estas situaciones van a favorecer la hiperfil-	163
138	asociadas al sexo que son determinantes en la evolución del	tración de las nefronas restantes y favorecer la progresión	164
139	daño renal. No obstante, la realidad es que en todos los	renal.	165
140	registros de enfermedad renal el sexo masculino representa	Bajo nivel socioeconómico	166
141	aproximadamente al 60% de los pacientes en tratamiento	Los estudios epidemiológicos demuestran claramente que	167
142	renal sustitutivo ⁹ .	el bajo nivel social, cultural y económico se asocia	168
143	Raza	a peor salud. La enfermedad renal no escapa a estas	169
144	En Estados Unidos está demostrada una mayor incidencia	circunstancias ¹² .	170
145	en diálisis de la población afroamericana. Esta circunstan-	Factores genéticos	171
146	cia debe atribuirse, principalmente, a la mayor prevalencia	La realidad es que en la clínica detectamos <i>clusters</i> o agru-	172
		paciones familiares de pacientes con ERC sin identificar	173

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 progresión¹³.

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 glomeruloesclerosis¹⁴. 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 profibróticos¹⁴.

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 comorbilidades¹⁵. 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 mmHg¹⁶. 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 miogénico.** 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 miogénico 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 totalmente¹⁷⁻¹⁸. 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 normalidad¹⁹.

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 ERC²⁰.

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 hemodinámicos²¹.

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 renal²².

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^{20,23}.

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^{20,23}.

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 intersticial²⁴.

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 mortalidad²⁵. Por ello esta estrategia no se recomienda en las guías^{1,2,26}.

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 proteinuria²⁷. 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)²⁸. 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 albuminuria²⁹⁻³⁰. 499

444 En estudios clínicos se ha asociado a aumento en la 500
445 proteinuria y a mayor progresión renal²⁹. Recientes metaa- 501
446 nálisis han demostrado una clara relación entre tabaquismo 502
447 y progresión renal²⁹⁻³⁰. 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 dietas³¹. 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 aleatorizados³². 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 holístico³³. 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 472
473 se produce un ajuste de la dosis. Especialmente en situa- 474
475 ciones de la ERC oculta, cuando la creatinina es normal, 476
477 pero especialmente en ancianos, hay un FG reducido. En 478
479 otras ocasiones se produce daño renal agudo que puede 480
481 favorecer el daño renal crónico. En estos casos la nefro- 482
483 toxicidad viene condicionada por la toma continuada de 484
485 fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), 486
487 favorecidos por situaciones hemodinámicas agudas en las 488
489 que tienen un papel importante los diuréticos o los blo- 490
491 queadores del SRAA, sustancias potencialmente tóxicas o 491
492 episodios de lesión renal aguda, que disminuyen el FG y 492
493 aumentan el riesgo de lesión renal en un futuro². 493

483 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

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

509 Otros factores

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

517 Mecanismos de progresión de la enfermedad renal crónica

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

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

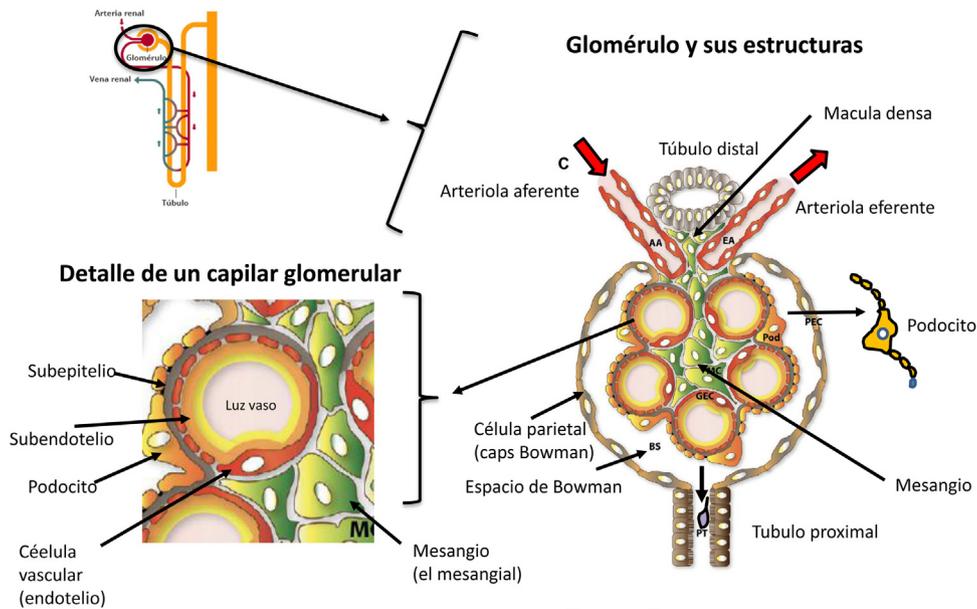


Figura 1 Esquema de las distintas estructuras de la nefrona.

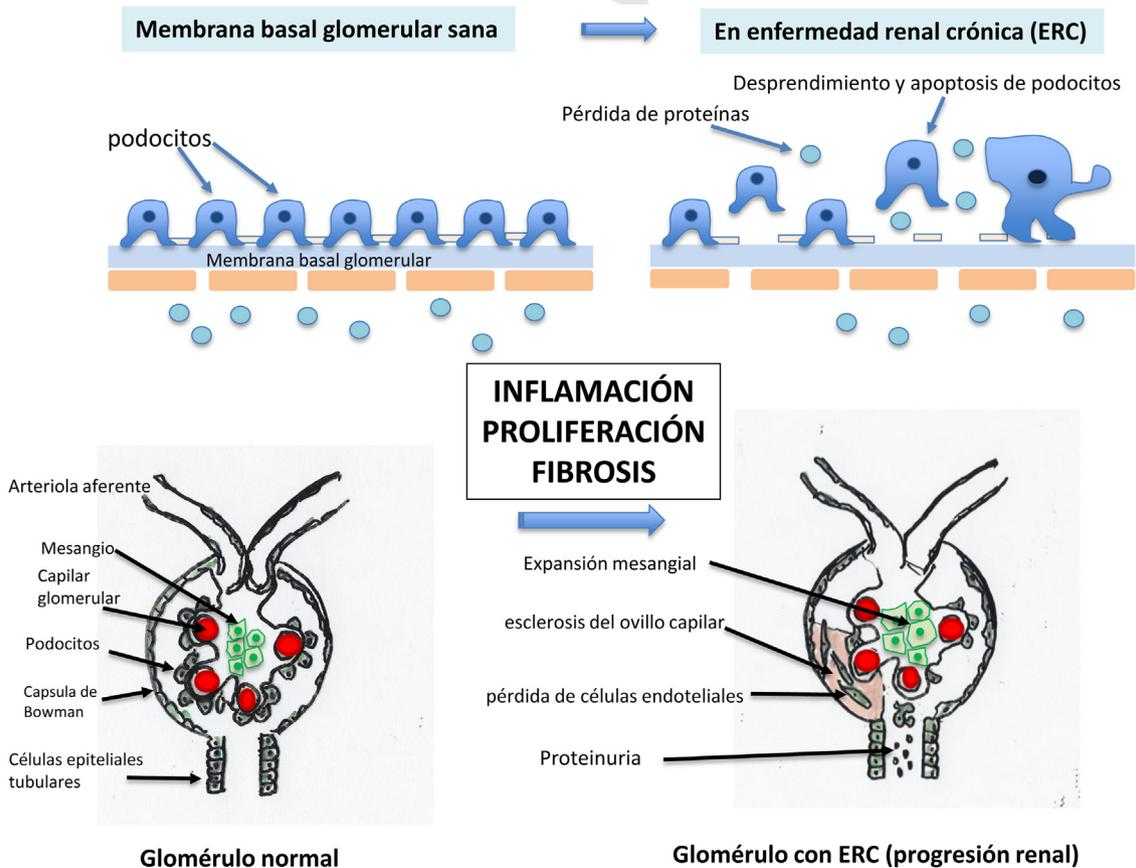


Figura 2 Corte histológico renal con hematoxilina-eosina que muestra glomérulos y túbulos en un riñón normal. Esquema de los compartimentos de la nefrona. Los glomérulos se muestran rodeados de un círculo negro. Los glomérulos constituyen el compartimento vascular de la nefrona. En el riñón normal el 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, PO₄, 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^{22,35}.

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^{22,35}.

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 endocapilar²².

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):

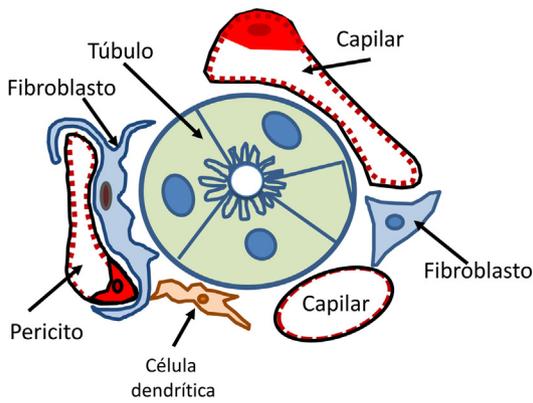
575 • *Fase de inflamación.* En primer lugar, bajo la influen-
576 cia de varios factores de riesgo como HTA, dislipidemia
577 y/o depósito de inmunocomplejos, las células residentes
578 en los glomérulos se lesionan y activan, siguiéndose de
579 una liberación de múltiples citocinas y quimiocinas, que
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 β1 (TGF-β1), el factor de crecimiento derivado
588 de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de fibro-
589 blastos (FGF), el factor de necrosis tumoral (TNF-α) e
590 interferón gamma (IFN-γ) 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 endoteliales²².

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 glomerular³⁶. 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 podocitos³⁵⁻³⁷
642 (fig. 3).

Túbulo e intersticio normal



Fibrosis túbulo-intersticial

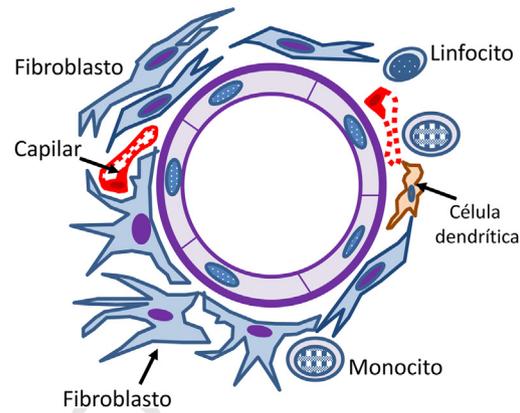


Figura 3 Esquema de los mecanismos de progresión renal: esclerosis glomerular.

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- α , 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- β . 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^{22,35,36}.

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 nefroangioesclerosis³⁵.

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 intersticio
711 y los espacios de los capilares peritubulares^{35,37}. 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.

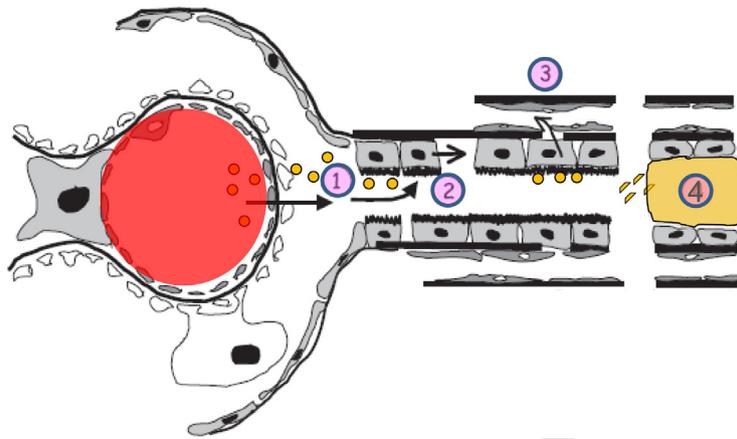


Figura 4 Cambios en el espacio túbulo-intersticial en el proceso de progresión de la enfermedad renal crónica. En la parte superior izquierda se muestran el túbulo y el intersticio normales. En la parte superior derecha se muestran los cambios relacionados con la progresión renal (inflamación, transformación 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 evidencias¹⁻².

- 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 guías¹⁻² 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 1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and
783 Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.*
784 2013;3:51-150.

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

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

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

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

800 6. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N,
801 McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life
802 lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes
803 of death: Reference and alternative scenarios for 2016-40 for
804 195 countries and territories. *Lancet.* 2018;392:2052-90.

805 7. Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, Shlipak MG, Sarnak MJ,
806 Stehman-Breen C, et al. Chronic kidney disease and the risk
807 of end-stage renal disease versus death. *J Gen Intern Med.*
808 2011;26:379-85.

809 8. U.S. Renal Data System. *USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas*
810 *of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the*
811 *United States.* Bethesda, MD: National Institute of Health,
812 National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease;
813 2012 [consultado 30 Dic 2022]. Disponible en: [https://ghdx.
814 healthdata.org/record/united-states-renal-data-system-
815 annual-data-report-2012](https://ghdx.healthdata.org/record/united-states-renal-data-system-annual-data-report-2012)

816 9. Shahinfar G, de Jong SPE. The rate of progression of
817 renal disease may not be slower in women compared with
818 men: A patient-level meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.*
819 2003;18:2047-53.

820 10. Norris K, Nissenson AR. Race, gender, and socioeconomic dis-
821 parities in CKD in the United States. *J Am Soc Nephrol.*
822 2008;19:1261-70.

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

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

828 Q5  13. Luttrupp K, Stenvinkel P, Carrero JJ, et al. Understanding the
829 role of genetic polymorphisms in chronic kidney disease. *Pediatr*
830 *Nephrol.* 2008;23:1941-9.

831 Q6  14. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, et al. Hyperfiltration in rem-
832 nant nephrons: A potentially adverse response to renal ablation.
833 *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1315-25.

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

838 16. Burke M, Pabbidi MR, Farley J, Roman RJ. Molecular mecha-
839 nisms of renal blood flow autoregulation. *Curr Vasc Pharmacol.*
840 2014;12:845-58.

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

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

846 19. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of neph-
847 ron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.*
848 2020;16:317-36.

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

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

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

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

862 24. Zhang F, Liu H, Liu D, Liu Y, Li H, Tan X, et al. Effects of RAAS
863 inhibitors in patients with kidney disease. *Curr Hypertens Rep.*
864 2017;19:72.

865 25. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end
866 points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.*
867 2012;367:2204-13. 

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

872 27. Morales E, Praga M. The effect of weight loss in obesity
873 and chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14:
874 170-6.

875 28. Yim HE, Yoo KH. Obesity and chronic kidney disease: Preval-
876 ence, mechanism, and management. *Clin Exp Pediatr.* 2021;64:
877 511-8.

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

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

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

887 32. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tom-
888 son C, et al., SHARP Investigators. The effects of lowering
889 LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients
890 with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal
891 Protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet.*
892 2011;377:2181-92.

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

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

899 35. Gorriz JL, Martinez-Castelao A. Proteinuria: Detection and role
900 in native renal disease progression. *Transplant Rev (Orlando).*
901 2012;26:3-13.

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

905 37. Eddy AA. Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Trans-*
906 *plant.* 2004;19:277-81.