

NEFROLOGÍA Básica 2

Capítulo

7

SINDROME NEFRÓTICO

Capítulo
7

SÍNDROME NEFRÓTICO

SÍNDROME NEFRÓTICO.

Carlos Eduardo Arcos Sanz.

Médico Especialista en Medicina Interna y Nefrología.

DEFINICIÓN.

Es un síndrome clínico definido por la concurrencia de proteinuria mayor de 3,5 gramos/1,73 m² en 24 horas, albúmina sérica inferior a 3.0 gr/dL, hiperlipidemia, lipiduria y edema periférico. Su presencia es patognomónica de una entidad patológica que afecta el glomérulo y que puede ser debida a enfermedades sistémicas (ej. Diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico entre otras) y a enfermedades primarias o idiopáticas, es decir, que afectan de manera única o preferencial al riñón (ej. Nefropatía membranosa idiopática, enfermedad de cambios mínimos).

ETIOLOGÍA.

La patología glomerular tiene una distribución diferencial teniendo en cuenta principalmente edad y grupo racial. En los adultos se encuentran patologías sistémicas subyacentes como la diabetes mellitus, amiloidosis o lupus eritematoso sistémico, como etiología de alrededor del 30% del síndrome nefrótico. El resto está relacionado con desórdenes renales primarios es decir idiopáticos.

Las glomerulopatías primarias más comunes son la nefropatía membranosa, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, enfermedad de cambios mínimos y la glo-

merulonefritis membranosa proliferativa. Antes de los 10 años de edad el 90% de síndromes nefróticos se debe enfermedad de cambios mínimos, entre adultos jóvenes afro descendientes se detecta una frecuencia relativa mayor de glomeruloesclerosis focal y segmentaria de hasta el 50% de los casos y en general en un 30% de los adultos jóvenes de todas las razas. La nefropatía membranosa idiopática es la principal causa de síndrome nefrótico en adultos mayores, y en ancianos la amiloidosis. Comparaciones históricas indican que la glomeruloesclerosis focal y segmentaria ha incrementado en frecuencia y la glomerulonefritis membranosa proliferativa ha disminuido entre los adultos.

Cabe anotar que, en ocasiones se puede presentar proteinuria superior a 3.5 gr/24h sin la constelación de hallazgos clínicos, de laboratorio y complicaciones de un síndrome nefrótico “completo”, pero que generalmente se estudian de manera conjunta dado que ambas situaciones comparten similar etiología.

La enfermedad de cambios mínimos puede presentarse en adultos en asociación con el uso de medicamento como anti inflamatorios no esteroideos, oro, litio, rifampicina, AINEs, o ser una manifestación para neoplásica de enfermedad de Hodgkin entre otras lesiones tumorales. Igualmente la glomeruloesclerosis focal y segmentaria se desarrolla en el contexto de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, abuso de drogas ilícitas intravenosas, nefropatía por reflujo, reacción idiosincrática a AINEs, obesidad severa y lesión cicatrizal de una lesión glomerular previa. También la nefropatía membranosa se encuentra asociada a infecciones nefritogénicas como hepatitis B, hepatitis C y sífilis, al igual

que desordenen inmunológicos como lupus, enfermedad mixta del tejido conectivo y crioglobulinemia

Es decir estos patrones histopatológicos no son exclusivos de las enfermedades glomerulares idiopáticas o primarias y pueden ser encontrados como una de las manifestaciones renales de una enfermedad o condición sistémica. De esta manera cobra relevancia los antecedentes clínicos del paciente y los estudios de laboratorio pertinentes para cada caso.

FISIOPATOLOGÍA.

PROTEINURIA:

La excreción urinaria normal de proteínas es menor de 150 mg en 24 horas, aunque se a sugerido aceptable hasta 300 miligramos, y que corresponden a 20 – 30 mg de albúmina, 10 a 20 mg de proteínas de bajo peso molecular que se filtran libremente por el glomérulo y 40 a 60 mg de proteínas de secreción tubular como la proteína de Tamm-Horsfall e inmunoglobulina A. Un valor superior a 300 mg en orina recolectada en 24 horas, o relación proteínas totales en orina a creatinuria en muestra espontánea de orina en miligramo a miligramo (cociente mg/mg) superior a 0,3 es anormal y se denomina proteinuria.

Por otro lado, el concepto de micro albuminuria hace referencia a un presencia incrementada de albúmina en orina en valores entre 30 a 300 mg en la recolección de orina en 24 horas o análogamente a una relación (cociente) entre albuminuria y creatinuria de 30 a 300 miligramos/gramo en muestra ocasional de orina. Esta medición es de utilidad para identificar diabéticos e hipertensos crónicos a riesgo de desarrollar nefropatía.

Causas de proteinuria son:

- A. Alteraciones en la barrera de filtración glomerular (endotelio fenestrado, membrana basal glomerular y diafragma hendido entre los pies de los podocitos).
- B. Aumento en la concentración plasmática de proteínas filtrables por una barrera de filtración glomerular normal (proteinuria por sobreflujo)
- C. Disminución de la reabsorción tubular (tubulopatías)
- D. Aumento en la excreción de proteínas tubulares estructurales (necrosis tubular aguda).

Valores de proteinuria mayores de 3.5 gramos/1.73 m^2 en orina de 24 horas generalmente corresponden a proteinuria de origen glomerular; su mecanismo fisiopatológico no está del todo claro y se plantean varias hipótesis, que no son excluyentes entre sí, y que incluyen la pérdida de la carga fija aniónica de la barrera glomerular, alteraciones estructurales y funcionales de los podocitos, sus pedicelos y del diafragma de hendidura; que generan una filtración incrementada de ma-

cromoléculas a través de la pared del capilar glomerular, siendo la albúmina la principal proteína urinaria detectada, pero otras proteínas plasmáticas también se encuentran como proteínas fijadoras de vitamina D, transferrina y factores inhibidores de la coagulación. Esto da cuenta de algunas de las alteraciones nutricionales, metabólicas y hematológicas que se observan en el síndrome nefrótico.

Proteinuria por sobre flujo, ocurre en el mieloma múltiple, en donde hay un exceso de producción de cadenas ligeras de inmunoglobulinas, las cuales sobrepasan a la cadenas pesadas por elevada producción clonal tumoral, esta gran masa de proteínas filtradas sobrepasa los mecanismos de reabsorción en los túbulos. Se debe sospechar su presencia cuando la tirilla reactiva del uro análisis es negativa para albúmina a pesar de encontrarse proteinuria positiva en el test de orina de 24 horas o por otros métodos diagnósticos (ej. Test de ácido sulfo salicílico en orina que detecta todas las proteínas en orina)

Patologías tubulares e intersticiales generalmente se caracterizan por proteinuria en un rango inferior a 2 gramos en orina de 24 horas, a este umbral comúnmente se le denomina proteinuria sub nefrótica. En este último caso hay pérdida de la capacidad para la absorción tubular permitiendo que en orina se reflejen las proteínas que normalmente son reabsorbidas, siendo principalmente proteínas de bajo peso molecular como albúmina, B2 microglobulina, enzimas, apoproteínas y cadenas ligeras de inmunoglobulinas.

HIPOALBUMINEMIA.

Definida como valores de albúmina inferior a 3 g/dl, es consecuencia de las pérdidas renales por proteinuria (albuminuria) y a su catabolismo tubular renal incrementado que superan la capacidad de los mecanismos de transcripción de la síntesis hepática. La caída de los niveles de albúmina, también se ven influenciados por factores como la edad, estado nutricional previo y lesión renal subyacente. La respuesta sintética hepática puede generar un incremento desproporcionado de proteínas que no se pierden en orina, generalmente moléculas de alto peso molecular, lo cual es importante al considerar otros aspectos como la hiperlipidemia e hipercoagulabilidad.

EDEMA.

La generación del edema se explica por medio de dos teorías: la clásica o hipovolémica y la teoría de expansión de volumen o hipervolémica. Con la primera teoría o mecanismo se indica que al presentarse una caída de la presión oncótica plasmática como consecuencia de la hipoalbuminemia, se genera una pérdida de fluido desde el espacio intravascular hacia al intersticio en virtud de los postulados de la ley de Starling del capilar. Esta pérdida del fluido intravascular es censada por los mecanismos contra reguladores como hipovolemia produciendo una activación del sistema renina – angiotensina – aldosterona, estimulándose la retención de sodio y agua en el túbulo contorneado proximal y distal, mediado también por la estimulación del tono simpático y la

liberación de hormona anti diurética, mecanismo por el cual se busca contrarrestar el bajo volumen plasmático efectivo, pero que sólo logra un empeoramiento del edema dado que la caída persistente de la presión oncótica capilar conduce este líquido “rescatado” en su mayoría hacia el intersticio.

En la teoría de expansión de volumen o hipervolemia se plantea un defecto intrínseco o primario de la nefrona distal, caracterizado por una incapacidad para excretar sodio explicado por una exagerada actividad de los canales epiteliales de sodio (ENaC) en la membrana luminal y bombas de NaK-ATPasas en la membrana basolateral que se relaciona con la disfunción tubular generada por el efecto tóxico de la proteinuria en el túbulo, o por la presencia de células inflamatorias en el intersticio, o por la presencia de un factor circulante de posible origen linfocitario, lo que induce expansión de volumen y supresión de la actividad del sistema renina – angiotensina – aldosterona y vasopresina, con tendencia a hipertensión y resistencia del riñón al péptido natriurético atrial. Así el edema es generado por la asociación de hipervolemia, aumento de la presión hidrostática capilar y en presencia de reducción de la presión oncótica (por hipoalbuminemia) que favorece la salida de líquido al intersticio. Tal vez la teoría hipervolemica se acepta mejor en la actualidad, pero probablemente, la teoría hipovolemica explica de manera satisfactoria el edema presentado en niños con enfermedad de cambios mínimos y pacientes con severa hipoalbuminemia.

HIPERLIPIDEMIA.

La hiperlipidemia es una condición que define el síndrome nefrótico. Se caracteriza por alteraciones del perfil lipídico tales como hipercolesterolemia e hipertriglicéridemia con valores incrementados de lipoproteínas de baja, intermedia y muy baja densidad (LDL, ILD y VLDL) y elevaciones en lipoproteína(a) (Lp(a)). Adicionalmente las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se encuentran bajas o en niveles normales, lo cual genera un perfil altamente aterogénico que puede explicar, en parte, el elevado riesgo cardiovascular de los paciente con síndrome nefrótico, sin desestimar la influencia de la hipercoagulabilidad, hipertensión arterial y deterioro de la función renal que son frecuentes en estos pacientes, y sin duda relevantes como factores que influyen en un pronóstico adverso cardiovascular.

Entre los mecanismos que explican esta alteración metabólica se encuentran la incrementada síntesis hepática de LDL, VLDL y lipoproteína(a) en respuesta a la hipoalbuminemia y la consecuente caída en la presión oncótica, también hay alteraciones en la funcionalidad de la lipoproteína lipasa periférica que se traduce en un incremento de VLDL y triglicéridos, además de las pérdidas urinarias de HDL, así como por alteraciones en otras diversas enzimas como la elevación en la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa y la reducción la colesterol 7 α -hidroxilasa implicadas en la biosíntesis y el catabolismo del colesterol respectivamente.

El manejo farmacológico de la hiperlipidemia en síndrome nefrótico representa un reto clínico, tanto por su di-

ficultad como por la controversia que tiene respecto de su impacto en el riesgo cardiovascular y de progresión de la enfermedad renal, situaciones en las cuales no hay consenso respecto de su beneficio. En todo caso los fármacos más comúnmente utilizados con las estatinas y los agentes secuestradores de sales biliares (colestiramina) solos en combinación lográndose reducciones de colesterol total y de LDL de entre el 10 al 45%, con menor impacto en la reducción de triglicéridos. También se ha usado fibratos y el ácido nicotínico, aunque las alteraciones del perfil lipídico indican que son las estatinas los fármacos de elección.

Una vez el síndrome nefrótico entra en remisión también se resuelven las alteraciones del perfil lipídico. Y las metas de colesterol LDL debe ser de menos de 70 mg/dl dado que la enfermedad renal crónica es considerada un “equivalente coronario” requiriéndose un exigente control de sus cifras.

HIPERCOAGULABILIDAD.

Los niveles séricos de múltiples factores procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos se ven alterados en el síndrome nefrótico, con un efecto neto que favorecen los fenómenos trombo - embólicos tanto venosos como arteriales. Esto se explica por las pérdidas urinarias de antitrombina III, proteína C, S, factores de la coagulación IX, XI, XII junto con los valores incrementados de fibrinógeno, activador del plasminógeno tisular y un aumento en la agregabilidad plaquetaria. Todo empeorado por fenómenos como hemoconcentración, estasis venosa, inmovilidad, procesos infecciosos y uso de esteroides, o la activación de la cascada de la coagulación por inmuno complejos.

Entre las numerosas causas de síndrome nefrótico solo algunas pocas condiciones se asocian consistentemente con un incremento significativo del riesgo de trombo embolismo, entre esas se incluyen la nefropatía membranosa (primaria y secundaria), glomerulonefritis membranosa proliferativa, enfermedad de cambios mínimos y amiloidosis.

La frecuencia de complicaciones trombóticas es variable entre los adultos, con episodios clínicos hasta en un 10 a 26% de los pacientes con síndrome nefrótico, en donde se evidencian eventos clínicamente detectables de trombosis venosa profunda de los miembros inferiores, trombosis de la vena renal ya sea aguda o crónica pudiendo estar ambas situaciones asociadas a embolismo pulmonar. La probabilidad de dichos eventos se ve incrementada en una relación inversa al descenso de albúmina sérica siendo máxima cuando la concentración de esta cae por debajo de 2 a 2.5 g/dL.

Los reportes de eventos de trombosis venosa profunda y/o trombosis de arteria renal en síndrome nefrótico varían ampliamente. En nefropatía membranosa el riesgo reportado se encuentra entre un 1.9 a 60%, amplio rango que se debe a los resultados de diferentes métodos para establecer el diagnóstico de trombosis de vena renal. Con frecuencia la trombosis de vena renal es asintomática y se descubre en estudios de tamizaje o se diagnostica en el contexto de otro evento trombo embólico.

También se encuentran anomalías en los estudios pulmonares de ventilación perfusión que son sugestivos de embolismo pulmonar en 10% de los pacientes asintomáticos o hasta en un 20% de los pacientes con trombosis de vena renal y síndrome nefrótico.

El tratamiento de los eventos tromboticos o embolicos en los pacientes con síndrome nefrótico no difiere del manejo de dichas situaciones en la población general, pues se usa anticoagulación "secuencial" con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular y posteriormente warfarina oral. La duración del tratamiento para prevenir recurrencias es desconocida pero probablemente es igual a la duración del estado nefrótico.

No hay consenso respecto a la utilidad de búsqueda activa de trombosis de vena renal en pacientes con síndrome nefrótico asintomáticos, utilizando métodos como ultrasonografía doppler o angiografía por tomografía (angioTAC). En pacientes con alto riesgo como aquellos con glomerulonefritis membranosa y síndrome nefrótico severo con nivel sérico de albúmina de 2 a 2.5 g/dl un estudio positivo podría ser indicación para anticoagulación. Un estudio negativo no es útil con respecto de la decisión de recomendar anticoagulación profiláctica.

La anticoagulación profiláctica de pacientes con síndrome nefrótico sin eventos tromboticos, pero con la presunción clínica de un riesgo incrementado de eventos trombo embolicos es materia de controversia, por lo cual su pertinencia debe ser el resultado de un enfoque individualizado y por tanto no es una conducta que se deba generalizar sin tener en cuenta sus posibles efectos adversos. Indicaciones podrían ser pacientes con síndrome nefrótico severo (proteinuria mayor a 8 gramos), albúmina sérica menor a 2.0 g/dl, y con nefropatía membranosa. El INR debe mantenerse entre 1.8 a 2.0 y la terapia debe continuarse tanto como persista el estado nefrótico.

FALLA RENAL AGUDA.

Las alteraciones hemodinámicas, metabólicas, hematológicas propias de síndrome nefrótico pueden generar deterioro en la función renal, y se presenta falla renal aguda en estos pacientes por varios mecanismos: 1. Depleción del volumen efectivo circulante generando falla renal aguda pre renal o incluso necrosis tubular aguda. 2. Trombosis bilateral de vena renal. 3. Efectos adversos de la terapia farmacológica como nefritis intersticial aguda y respuesta hemodinámica a los inhibidores del eje renina angiotensina aldosterona. 4. Edema intrarenal con compresión tubular. 5. Cambio de patrón histológico hacia una variedad de glomerulopatía rápidamente progresiva. Adicionalmente, también existe la probabilidad de que se genere daño renal irreversible y progresivo (enfermedad renal crónica), cuyo riesgo es directamente proporcional a la persistencia y magnitud de la proteinuria, siendo significativo en pacientes con valores superiores de 5 gr/día, lo cual se relaciona con la severidad del proceso patológico renal subyacente y además que la proteinuria es por si misma tóxica para las células tubulares y las células del intersticio renal.

MANEJO DEL EDEMA EN SÍNDROME NEFRÓTICO.

La experiencia clínica sugiere que el reposo en cama puede incrementar la diuresis, quizá por redistribución de líquidos desde los tejidos periféricos hacia el espacio intravascular incrementando el flujo plasmático renal. En todo caso la resolución del edema debe ser lenta, dado que una rápida diuresis resulta en hipovolemia e hipotensión con el consecuente deterioro de la función renal.

Es de fundamental importancia la restricción del sodio dietario y dado que los pacientes con síndrome nefrótico tienen una incrementada retención de sodio generando concentraciones de sodio urinario extremadamente bajas de hasta 10 mmol/día, no es factible disminuir la ingesta de sodio hasta esos niveles, por tanto los pacientes con edema periférico deben ser tratados con una restricción moderada del sodio dietario de aproximadamente 2 gramos de sal al día junto con diuréticos. Una ganancia adicional de la restricción de sodio es la potenciación del efecto anti proteinúrico de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Los diuréticos tiazídicos pueden ser suficientes en paciente con edema leve y tasa de filtración glomerular mayor a 30 ml/minuto. Los diuréticos ahorradores de potasio (triamterene, amiloride, o espironolactona) son útiles en quienes presentan hipopotasemia, debiéndose usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal, por último los diuréticos del asa, como furosemida, son comúnmente usados en edema nefrótico moderado a severo.

La terapia diurética puede ser de menor eficacia en paciente con nefrosis debido a una conjunción de factores que generan en una capacidad fisiológica disminuida para excretar sodio. Además se observa con frecuencia una resistencia relativa a los diuréticos, lo cual se atribuye a una disminución de la disponibilidad del fármaco en el sitio activo en el reborde en cepillo de la célula tubular renal. Esto es de mayor relevancia con los diuréticos del asa, cuya acción podría estar inhibida por su unión a la albúmina presente en el lumen tubular. El efecto neto es que la dosis de furosemida intravenosa requiera ser incrementada hasta 80 - 120 mg cada 6 horas, y en los pacientes que no responden se requiere la adición de tiazida, diurético retenedor de potasio o inhibidor de anhidrasa carbónica para bloquear la reabsorción de sodio en varios sitios de la nefrona y sobrepasar la resistencia a los diuréticos.

También durante el estado nefrótico severo la absorción gastrointestinal de los diuréticos es errática, debido al edema de la pared intestinal, de tal manera que se hace necesario el uso intravenoso de estos fármacos ya sea en bolos o en infusión continua.

Se ha sugerido que la diuresis puede ser incrementada por medio de la infusión de la mezcla del diurético de asa en albúmina pobre en sal, con lo cual se crea un complejo albúmina-diurético que teóricamente podría incrementar las concentraciones tubulares del diurético mejorando su eficacia, no obstante esto no ha sido probado de manera contundente. La infusión de albúmina

incrementa de manera transitoria el volumen plasmático y podrían ser de utilidad en casos de depleción de volumen, pero debido a la rápida excreción de la albúmina, su beneficio es de corta duración y por otro lado puede generar edema pulmonar

En casos de edema severo complicado con edema pulmonar y asociado a una tasa de filtración glomerular reducida son útiles las técnicas de ultrafiltración extracorpórea con técnicas de reemplazo renal con diálisis intermitente o las técnicas de hemofiltración continuas.

MANEJO DE LA PROTEINURIA E HIPERTENSIÓN EN SÍNDROME NEFRÓTICO.

La hipertensión arterial es un factor de riesgo modificable y su manejo óptimo es de alta relevancia para preservar la función renal, este tópico tiene importancia debido a la frecuencia incrementada de hipertensión arterial en el contexto de la enfermedad glomerular y la enfermedad renal crónica.

La restricción de sal y el uso de diuréticos deben ser la primera línea de manejo pues la retención de sodio y la sobrecarga de volumen son elementos fundamentales en su fisiopatología.

Como la hipertensión, la hiperfiltración glomerular, el daño renal y la proteinuria están estrechamente interrelacionadas, es esencial también considerar el efecto de la proteinuria en el contexto de la progresión de la enfermedad renal crónica. Estudios poblacionales han identificado a la proteinuria como otro factor de riesgo independiente para enfermedad renal crónica terminal y en general para mortalidad en adultos sanos, y en adultos con enfermedades renales de origen diabético y no diabético, por tanto la excreción urinaria de proteínas es claramente predictiva del pronóstico renal

Por otro lado, importantes estudios (MDRD trial) nos han indicado que en pacientes con proteinuria superior a 1 gr/día se obtienen mejores desenlaces con cifras de tensión arterial inferiores a 125/75 mm Hg, en contraposición a cifras de tensión arterial (TA) menos exigentes (TA < 140/90)

Por esta razón el manejo farmacológico se debe enfocar en alcanzar dichos valores por medio de un juicio seguimiento y adecuación de la terapia. Existe una gran experiencia clínica, teórica y experimental que soporta el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) y de los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI) como la terapia de primera elección. Son fármacos de probada eficacia en disminuir la proteinuria en diversas glomerulopatías, incluida la nefropatía diabética, su efecto no sólo se fundamenta en su mecanismo hemodinámico o hipotensor pues se presenta también en pacientes normotensos y este tiene lugar tiempo después de su efecto antihipertensivo. Estos fármacos actúan disminuyendo la presión capilar hidrostática intraglomerular y previniendo el desarrollo de la glomérulo esclerosis focal y segmentaria mediada hemodinámicamente, también disminuyen la for-

mación de mediadores inflamatorios como el factor de crecimiento transformador beta 1 (TGF-β1) y reducen el estrés oxidativo lo cual tiene relación en la progresión de la fibrosis renal.

El bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona con inhibidores de la ECA asociado a ARAII ha sido postulado en mejorar los desenlaces clínicos en enfermedad renal crónica siendo superior a monoterapia por una mayor reducción de proteinuria que cualquiera de los agentes por sí solo, este argumento se debe tener en cuenta en el manejo de proteinuria como meta más que las cifras de tensión arterial y el uso de regímenes con dosis supra terapéuticas, las cuales pueden dar lugar a marcados efectos colaterales.

Aunque los inhibidores de la ECA y los ARAII inhiben el sistema renina - angiotensina - aldosterona, no disminuyen de forma eficaz los niveles de aldosterona, por lo que la adición de un antagonista de la aldosterona constituye una estrategia de tratamiento efectiva y segura que puede tener una acción clínica beneficiosa al adicionarlos a la terapia con iECA y/o ARAII en pacientes con ERC y proteinuria sean o no diabéticos. El interés actual en el bloqueo de aldosterona deriva fundamentalmente de sus posibles efectos antifibróticos. Se ha observado que en pacientes con ERC estadio I-III y proteinuria persistente a pesar de recibir dosis máximas de inhibidores de ECA y/o ARAII, los antagonistas de la aldosterona pueden reducir la proteinuria. Por tanto, estos fármacos - espironolactona y epleronona - pueden añadirse en dosis bajas con vigilancia estrecha del potasio sérico durante el tratamiento y por tanto su adición parece eficaz en los pacientes con ERC con TFG >30 ml/min/1.73 m² con proteinuria e hipertensión.

Con respecto del uso de los inhibidores directos de renina como el aliskireno, se ha demostrado eficacia de este en la reducción de proteinuria en combinación con losartan en nefropatía diabética, aunque se desconoce, por el momento, el efecto de este agente en desenlaces finales clínicos como la preservación de la función renal en pacientes con ERC.

Se dispone de muchos otros agentes que no antagonizan el sistema renina - angiotensina - aldosterona, los cuales son útiles para el control de cifras de TA. Los bloqueantes de los canales de calcio del tipo dihidropirimidínicos (nifedipino, amlodipino) no tiene un efecto anti proteinúrico, por el contrario pueden promover la proteinuria, y deben ser administrados únicamente en combinación con antagonistas del sistema renina - angiotensina - aldosterona para optimizar el control de la TA. Por otro lado los bloqueantes de los canales de calcio del tipo no dihidropirimidínicos (diltiazem y verapamilo) tienen efectos anti proteinúricos y podrían por tanto ser intrínsecamente nefro protectores. Similar efecto tiene los β - bloqueadores dado la activación adrenérgica incrementada en los pacientes con enfermedad renal crónica, por tanto exhiben una buena actividad anti hipertensiva y un efecto anti proteinúrico casi comparable los inhibidores de la ECA.

La vitamina D tiene un importante efecto regulador en el sistema renina angiotensina aldosterona, pues

la expresión de mRNA de renina puede ser reducido por el uso de la vitamina D activada. Estudios clínicos han evaluado la eficacia del paracalcitol oral (un análogo de la vitamina D activada), en el manejo de proteinuria en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3 y 4 que padecían además hiperparatiroidismo secundario, demostrando una reducción significativa en la proteinuria medida por la tira reactiva del uroanálisis en comparación contra un placebo. Esto fue independiente del bloqueo del eje RAA con inhibidores de la ECA o de ARAII, postulándose que son los mecanismos directos de modulación de la vitamina D en inflamación, proliferación de células mesangiales y de las células proximales renales quienes dan cuenta de su efecto benéfico, desplegando propiedades inmunomoduladoras, anti-inflamatorias y anti ateroscleróticas. No obstante, para su uso se debe tener en cuenta los niveles de calcio y fósforo séricos, pues con valores de calcio corregido superiores 10.2 mg/dl y de fósforo de 4.6 mg/dl se deben suspender todas las formas de terapia con vitamina D, al igual que el seguimiento de los valores de parathormona molécula intacta (PTHi) para evitar un descenso de los mismos por debajo de los rangos propuestos en las guías internacionales para cada etapa de la ERC.

Los anti inflamatorios no esteroideos (AINEs) tienen un beneficio, dado que disminuyen la proteinuria alterando la hemodinamia glomerular y la permeabilidad de la membrana basal glomerular, su beneficio debe ser sopesado de frente al riesgo de inducir falla renal agu-

da, retención de sal y agua, hipercaliemia y resistencia a los diuréticos. Por estas circunstancias los AINEs son raramente utilizados en este contexto.

También se recomienda la ingesta de 1 g/kg/día de proteínas de alto valor biológico en paciente con función renal normal, y en caso que exista enfermedad renal crónica con deterioro de la tasa de filtración glomerular es recomendable una restricción moderada de proteínas de 0.6 g/kg/día adicionando suplementos de aminoácidos e incrementado el aporte calórico a 35 kcal/kg/día. En pacientes con hipoalbuminemia no se recomiendan las dietas hiperproteicas ya que generan hiperfiltración glomerular con consecuencias deletéreas en la función renal. No obstante las dietas con restricción de proteínas en general pueden generar malnutrición, lo cual es un importante factor predictor de mortalidad en pacientes con ERC, de esta manera es importante el seguimiento periódico de los niveles de albúmina para evitar su deterioro.

La máxima reducción del riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica parece ser asociada con una reducción de proteinuria a menos 300 mg/mt² por día, pero la evidencia que soporta el manejo farmacológico agresivo de la proteinuria está actualmente basada en análisis posteriores de los resultados de estudios que no usaron la reducción de la proteinuria como la medida de intervención primaria, por tanto deben realizarse estudios clínicos que evalúen el beneficio potencial de un control intensificado de la proteinuria en el pronóstico de la enfermedad renal crónica.

REFERENCIAS.

1. **KRAUSE MW, FONSECA V, SHAH V.;** Combination inhibition of the renin–angiotensin system: is more better? *Kidney International*. 80, 245–255 (2011).
2. **WÜHL, E, SCHAEFER, F.;** Managing kidney disease with blood-pressure control. *Nat. Rev. Nephrol.* 7, 434–444 (2011)
3. **TEITELBAUM I, KOOIENGA L.;** Nephrotic Syndrome versus Nephritic Syndrome. En: *Lerma E, Berns J, Nissenson A. CURRENT Diagnosis & Treatment Nephrology & Hypertension*. 2009. McGraw-Hill, p. 211 – 216.
4. **FLOEGE J, FEEHALLY J.;** Introduction to Glomerular Disease: Clinical Presentations. En: *Floege J, Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology. Fourth Edition*. Saunders. 2010, p. 193 – 2007.
5. **DONCKERWOLCKE, R. A. M. G. CAMERON, J.S.;** The nephrotic syndrome: management, complications, and pathophysiology. En: *Davison A, Cameron J, Grunfeld JP, Ponticelli C. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3rd Edition*. 2005. Oxford University Press, p. 415 – 437.
6. **NACHMAN P. JENNETTE J. FALK R.;** Primary Glomerular Disease. En: *Brenner B, Rector F, Living S. Brenner & Rector's the Kidney, 8th Edition*. Saunders, 2007. v.1, p. 987 – 1066-
7. **SCHNAPER H. ROBSON A. KOPP J.;** Nephrotic Syndrome: Minimal Change Nephropathy, Focal Segmental Glomerulosclerosis, and Collapsing Glomerulopathy. En: *Schrier, Robert W. Diseases of the Kidney & Urinary Tract, 8th Edition*. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. v.2, p. 1585 – 1672.
8. **ALCÁZAR R. EGIDO J.;** Síndrome nefrótico: fisiopatología y tratamiento general. En: *Avendaño. L. H. Nefrología clínica. 2da. Edición. Editorial Panamericana. 2003.*
9. **NAVANEETHAN SD, NIGWEKAR SU, SEHGAL AR, STRIPPOLI GF.;** Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:542-51.
10. **BECKER GJ, HEWITSON TD, CHRYSOSTOMOU A.;** Aldosterone in clinical nephrology—old hormone, new questions. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2316-21.
11. **S. BIANCHI, R. BIGAZZI, V. M. CAMPESE.;** Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney International* 2006; 70: 2116-2123
12. **DEL VECCHIO L, PROCACCIO M, VIGANÒ S, CUSI D.;** Mechanisms of Disease: the role of aldosterone in kidney damage and clinical benefits of its blockade. *Nature clinical practice nephrology* 2007; 3: 42 – 49.
13. **AGARWAL R ET AL.;** Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney Disease. *Kidney International*, Vol. 68 (2005), pp. 2823–2828