

*Luis A. Juncos, Arnaldo Lopez-Ruiz,
Luis I. Juncos*

Palabras clave

Nefropatía hipertensiva, daño renal progresivo, factores de progresión.

Abreviaturas utilizadas

SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
SNS: Sistema Nervioso Simpático
ERC: enfermedad renal crónica
IGF-1: Factor de crecimiento insulínico 1
PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas
VEGF: Factor de crecimiento vaso- endotelial
TNF α : Factor de necrosis tumoral α
TGF- β : Factor de crecimiento transformante β
PAI-1: Inhibidor del activador del Plasminógeno
PPAR- γ : Receptor activado por el proliferador peroxisómico tipo gamma
NF κ - β : Factor nuclear kappa-beta
ON: óxido nítrico
MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1

Síntesis Inicial

La insuficiencia renal crónica es secundaria a la reducción de la masa renal producida por una variedad de noxas entre las cuales la hipertensión arterial y la diabetes son etiologías dominantes.

La disminución del filtrado glomerular y los cambios compensatorios que lesionan progresivamente la función remanente se asocian con factores no modificables (genética, edad, sexo) y modificables (hábitos higiénico-dietéticos, hipertensión, etc.). En este proceso participan factores pro-inflamatorios y vasoactivos así como el sistema nervioso simpático y fundamentalmente el sistema renina angiotensina.

La hipertrofia de las nefronas remanentes y la hiperfiltración de proteínas plasmáticas cierran un círculo vicioso que conduce al fallo renal terminal.

INTRODUCCIÓN

Un gran número de enfermedades renales, incluyendo la nefrosclerosis inducida por hipertensión, afectan al riñón en forma focal dejando indemne una variable proporción del tejido. Para evitar la acumulación de productos metabólicos que causan la uremia, las nefronas sobrevivientes asumen la función de los glomérulos dañados a través de cambios adaptativos que eventual e inexorablemente conducen a su propia destrucción.

La cubeta en la fig. 67-1 es una representación esquemática de un organismo animal en el que cada día se incorporan metabolitos, por ingestión o síntesis tisular. Como ejemplo se utiliza la urea, aunque podría ser el sodio, el

potasio, la creatinina, o cualquier otra molécula que se sintetiza o se incorpora regular y diariamente al organismo. En un adulto normal con una ingesta proteica diaria de 1 gramo por kilo de peso corporal, se generan unos 45 gramos de urea que el riñón deberá eliminar (único órgano capaz de hacerlo). En la fig. 67-1A, 10 grifos en la base de la cuba realizan la excreción de urea. Para mantener el balance se deben cumplir dos condiciones: 1) cada tubo debe tener un diámetro adecuado y 2) el nivel en el tanque debe ser suficiente como para ejercer la presión necesaria que empuje a la urea a través de cada grifo. Este nivel en plasma se denomina "carga de filtrado". Cada grifo simboliza un 10% de la función renal.

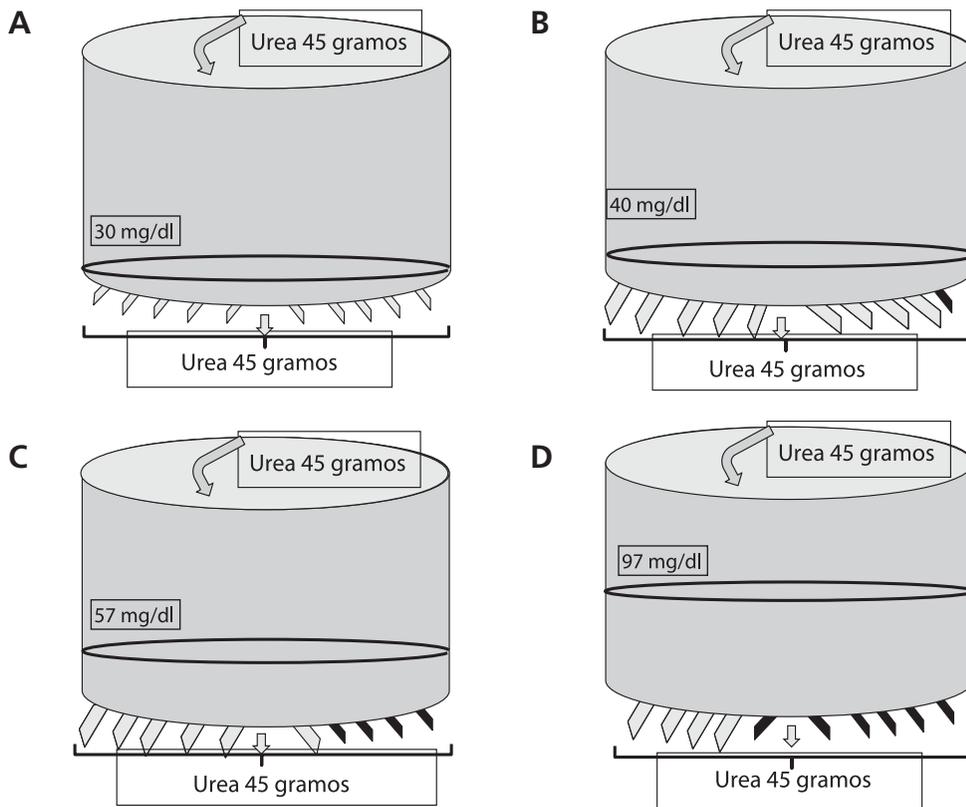


Figura 67-1. Representación esquemática del balance corporal de la urea. El panel **A** representa un ingreso (producción) de 45 gm de urea. Los grifos en la base de la cubeta eliminan igual cantidad y el nivel en el tanque representa la concentración normal de urea. Panel **B** muestra 1 grifo ocluido. Los tubos (grifos) de salida se hipertrofian y en el tanque (sangre) hay solo un mínimo aumento del nivel. Panel **C** muestra ahora 4 grifos ocluidos. Más hipertrofia glomerular y un aumento muy moderado del nivel del líquido (urea) en la cubeta permiten mantener el balance. Panel **D** muestra ahora 6 grifos (60%) ocluidos. Los grifos de salida sanos son sólo 40% y la hipertrofia es mínima, por lo que el nivel en el tanque se eleva más marcadamente.

Imaginemos una enfermedad renal que destruye el 10% de la función (fig. 67-1B). Para poder mantener el balance, el riñón recurre a las dos variables responsables de la excreción del metabolito en el tanque: 1) los “grifos” (glomérulos) que no están dañados se agrandan para ejercer menos resistencia y 2) el nivel en el tanque aumenta (aumento de carga de filtrado en los grifos remanentes). Esto es precisamente lo que ocurre en la ERC: la uremia se eleva levemente y los glomérulos se hipertrofian anatómicamente y funcionalmente.

En la fig. 67-1C más grifos dejan de funcionar (40%). Los remanentes (60%), asumen ahora la excreción que realizaban los que han sido destruidos. Para mantener el balance, los grifos vuelven a agrandarse (hipertrofia) y también sube el nivel en el tanque. Hasta aquí los cambios glomerulares han sido substanciales, razón por la cual los cambios en el nivel del tanque (nivel de uremia) no han sido importantes todavía. Existe un límite en la capacidad hipertrofica glomerular y si la enfermedad continua progresando, se hace necesario intensificar el segundo mecanismo (elevar los niveles de urea) para mantener el balance. Nótese que un paciente con sólo 10% de la función renal, excreta la misma cantidad de urea que una persona con función normal (fig. 67-2A). La diferencia entre función normal y cualquier nivel de fallo renal está en el nivel o carga que se necesita (oferta al glomérulo) para excretar la

urea (o cualquier metabolito) y mantener el balance. Ese nivel es cada vez más alto debido a los límites en la capacidad hipertrofiante glomerular (fig. 67-2B). Son estas altas cargas de filtrado las principales responsables de las manifestaciones urémicas.

El modelo propuesto en la fig. 67-1 y 67-2 se ajusta a la realidad anatómica y funcional del riñón crónicamente enfermo en el que se observan nefronas atroficas junto a nefronas anatómicamente y funcionalmente hipertroficadas. El fenómeno no es inocuo e implica elevación del flujo sanguíneo y de la presión y permeabilidad capilar glomerular. En este particular, estos cambios hemodinámicos glomerulares resultan del balance de las resistencias ejercidas por las arteriolas aferentes y eferentes. Por ejemplo, el aumento del tono de la arteriola eferente resulta en un aumento de la presión capilar glomerular con la consecuente hiperfiltración. El resultante hipertránsito de macromoléculas genera hipertrofia, la cual contribuye a la fibrosis progresiva de los glomérulos. (fig. 67-3).¹ En diversos modelos experimentales se ha demostrado que existe correlación directa entre presión glomerular, hipertrofia y progresión de la enfermedad renal. Durante la hipertensión arterial, la hipertrofia y subsecuente fibrosis glomerular responden a la inducción intrarrenal de factores de crecimiento (IGF-1, PDGF, VEGF), pro-inflamatorios (interleucinas, TNF α , TGF- β , PAI-1), factores de trans-

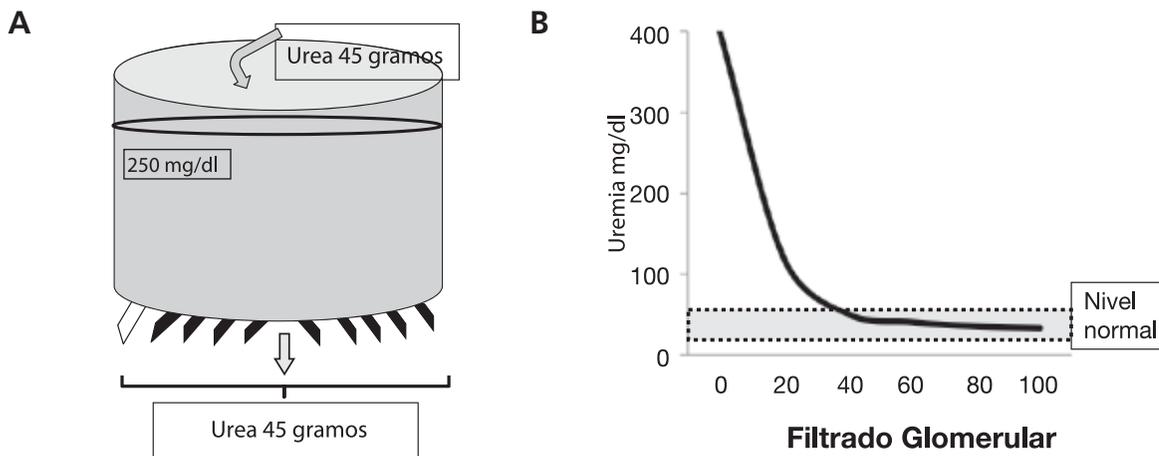


Figura 67-2. La cubeta a la izquierda (A) representa la situación en una enfermedad renal crónica avanzada con sólo un 10% de función renal. La hipertrofia glomerular ya no compensa la pérdida de función renal y la carga de filtrado (nivel en el tanque) es muy alta. La figura a la derecha (B) muestra la relación entre uremia y filtrado glomerular. La hipertrofia glomerular permite mantener los niveles de uremia hasta que la función ha disminuido más del 50%. Con menos de 50% de la función, la uremia aumenta en forma progresiva. Pequeños cambios de función cuando la función es menos del 20% produce enormes cambios en niveles de uremia.

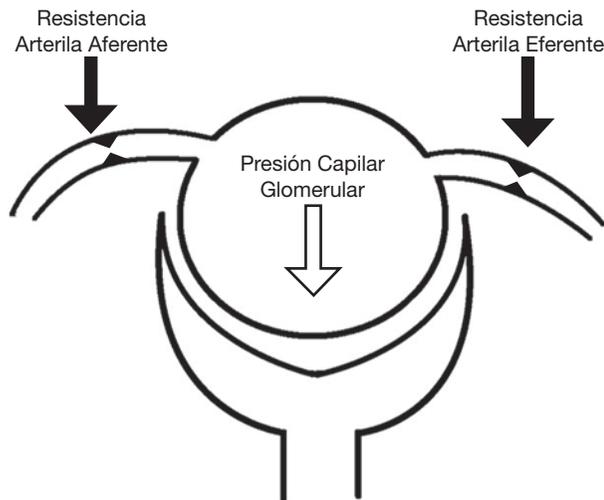


Figura 67-3. Representación esquemática de un glómulo y sus arteriolas. Constricción aferente se asocia con disminución de la presión intraglomerular mientras que la constricción eferente aumenta la presión glomerular y de este modo aumenta la filtración de macromoléculas (proteinuria)

cripción (PPAR- γ , factor NF κ - β) y péptidos vasoactivos (angiotensina II, endotelina-1).² Actualmente, se acepta que los cambios hipertróficos anteceden el desarrollo de esclerosis glomerular.

Es importante destacar que cuando el glómulo se enferma lo hace como unidad; es decir, los túbulos acompañan los cambios. En la medida que cada glómulo aún indemne aumenta la filtración, el túbulo proximal, el asa de Henle y el túbulo distal también aumentan la reabsorción lo cual se refleja en una reducción de la fracción excretada de sodio. En parte esto podría resultar de la bien demostrada disminución en la respuesta a los péptidos natriuréticos. En realidad el mecanismo es aun más complejo e involucra la activación del SRAA, el SNS, el incremento del estrés oxidativo intra-

renal y la resultante reducción en la biodisponibilidad de factores citoprotectores como el ON. De una u otra manera, todos estos factores contribuyen a alterar los mecanismos de auto-regulación que protegen al riñón.¹

FACTORES QUE PROMUEVEN EL DAÑO RENAL PROGRESIVO.

Factores no modificables

Edad y Sexo

La edad influye fuertemente en la progresión de la nefropatía hipertensiva y por esta razón, las personas de edad avanzada con valores de presión arterial elevados exhiben un acelerado deterioro del filtrado glomerular y mayor daño renal. En la mayoría de los estudios epidemiológicos y metaanálisis que evalúan insuficiencia renal crónica, las mujeres presentan una progresión más lenta del daño renal comparado con los hombres).³

Raza y Genética

Para cualquier causa de enfermedad renal terminal, los pacientes de raza negra exhiben una acelerada progresión del deterioro de la tasa de filtrado glomerular. Asimismo, la incidencia y prevalencia de nefropatía diabética e hipertensiva es mayor en afroamericanos y en nativos americanos en comparación a caucásicos. El mecanismo propuesto para estas diferencias podría incluir factores genéticos, menor número de nefronas, mayor susceptibilidad a la sal, el estilo de vida y diferencias socioeconómicas. Recientes estudios sugieren que variaciones genéticas en el locus del gen MYH9 o variaciones en la secuencia de nucleótidos del gen APOL1 podrían explicar el inicio precoz y la rápida progresión de la glomerulosclerosis focal y segmentaria en afroamericanos

así como también la rápida progresión de nefropatía hipertensiva a una fase terminal. Nuevos estudios también sugieren que polimorfismos de un único nucleótido en los genes TCF7L2 y MTHFS están asociados con la progresión del daño renal.^{4,5}

Factores modificables

Hipertensión (Auto-regulación y nefrosclerosis)

El incremento de la presión arterial genera una respuesta constrictora en la arteriola aferente que tiene como objetivo prevenir el daño que se produciría si ese aumento de presión se transmitiera al lecho capilar. Como consecuencia, el flujo sanguíneo renal permanece constante.⁶ En este proceso participan dos mecanismos: a) *un reflejo miogénico* en la arteriola aferente que la contrae cuando la presión arterial media aumenta o la dilata cuando la presión arterial media disminuye, y b) *un efecto de retroalimentación tubuloglomerular* que refuerza los cambios en la arteriola aferente, que se regula de acuerdo a la concentración de sal en la macula densa y que depende de factores como el ON, angiotensina II y la adenosina. La angiotensina II provee soporte constrictor adicional sobre la arteriola aferente para regular el filtrado glomerular.

La vasoconstricción arteriolar aferente observada cuando la presión arterial sistémica se eleva, es una respuesta totalmente hemodinámica modulada inicialmente por factores derivados del endotelio y susceptible de agotamiento. Esta función protectora, es eventualmente reemplazada por cambios histológicos que no dependen de la constricción del músculo liso vascular. En consecuencia, la reducción crónica de la luz vascular, es progresivamente sustituida por hipertrofia del músculo liso y eventualmente fibrosis de la pared vascular. Esto constituye la nefrosclerosis hipertensiva. El proceso de protección se convierte en un cuadro de fibrosis glomerular progresiva, la cual evoluciona inexorablemente a la insuficiencia renal, al menos que la hipertensión sea controlada. Por esta razón, si bien los agentes disponibles pueden modificar favorablemente la hemodinamia glomerular, el “*sine qua non*” de la protección renal es en primer lugar, el buen control de los valores elevados de presión arterial.

De esta manera, el aumento de la presión arterial causa hipertrofia y fibrosis del músculo liso de la arteriola aferente (nefrosclerosis) y luego fibrosis de los capilares glomerulares, lo cual ocurre cuando el aumento de la presión sistémica se transmite al ovillo glomerular. En ambos casos se aplica la Ley de Laplace ($T=P \times R$). Es decir, el aumento del diámetro vascular aumenta la tensión de la pared y de este modo genera cambios endoteliales que facilitan la esclerosis glomerular.

Ingesta de Sodio

Interesantemente, la reducción de la ingesta de sal desacelera la progresión de la enfermedad renal en varios modelos ex-

perimentales. Estos efectos beneficiosos de la restricción de sal no sólo podrían estar relacionados a un mejor control de la presión arterial sino también a la supresión de un efecto directo de la sal incluyendo activación de enzimas renales pro-oxidantes (NADPH oxidasa), incremento de interleucinas pro-fibroticas (TGF- β 1) y activación del SRAA intrarrenal.⁷

Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

El SRAA juega un rol central en la evolución de la ERC. Este concepto está refrendado por estudios que demuestran la estabilización e incluso la reversión de las características progresivas de la enfermedad cuando el sistema es inhibido farmacológicamente. El concepto es refrendado por estudios en ratones knock-out para algunos de los componentes del SRAA. Estos efectos deletéreos se deben no solamente a las acciones hemodinámicas de la angiotensina II (constricción predominante de la arteriola eferente y aumento secundario de la presión capilar glomerular) sino también a sus efectos pro-oxidativos, inflamatorios y proliferativos.⁸

La aldosterona también ejerce efectos que promueven inflamación, estrés oxidativo y fibrosis independientemente de sus acciones pro-hipertensivas. En modelos experimentales, se ha demostrado que la aldosterona aumenta la síntesis de MCP-1, TGF- β 1 y PAI-1 los cuales promueven la infiltración renal por macrófagos CD68, empeoran la proteinuria y aceleran la fibrosis. Los antagonistas de la aldosterona no sólo disminuyen la proteinuria sino que también potencian el efecto de los inhibidores de la enzima convertidora y los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina.⁹

Sistema Nervioso Simpático

El aumento de la actividad del SNS en la ERC se expresa en los niveles plasmáticos elevados de catecolaminas y en el aumento de la sensibilidad a la norepinefrina. Esta hiperactividad simpática resulta de señales aferentes que parten del riñón enfermo y se anulan con la nefrectomía bilateral.¹⁰ Sin embargo, el trasplante renal también la corrige. La estimulación simpática sistémica produce retención salina y activación del SRAA que a su vez, estimula al SNS. Toda esta hiperactividad del SNS en la ERC agrava el daño aumentando la presión arterial y la proteinuria. La rizotomía dorsal que secciona fibras nerviosas aferentes, disminuye la progresión de la enfermedad renal. El rol del SNS en el desarrollo y mantenimiento de la hipertensión arterial ha sido revaluado recientemente con el advenimiento de técnicas de denervación a través de un catéter que secciona las fibras simpáticas en las arterias renales.

Oxido nítrico y estrés oxidativo

Una serie de evidencias indican que en la ERC disminuye la disponibilidad de ON, debido a menores niveles de arginina, incremento de radicales superóxido a nivel intrarrenal y a la acumulación de dimetilarginina asimétrica. Modelos

experimentales muestran que la inhibición de la síntesis de ON incrementa la actividad intrarrenal del SRAA, el estrés oxidativo (superóxido) y promueve la glomerulosclerosis.¹¹ En pacientes con ERC avanzada, el incremento de los radicales superóxido a nivel renal promueve la síntesis de endotelina-1 y a su vez aumenta la actividad simpática que contribuye a una mayor vasoconstricción renal con la consecuente retención de sal.

Renalasa

Esta es una monoamina oxidasa soluble secretada por el riñón que participa en el metabolismo de las catecolaminas circulantes. Se expresa predominantemente en el glomérulo y en el túbulo proximal. Aunque en el plasma humano normal es fácilmente detectable, en pacientes con ERC avanzada se encuentra disminuida o incluso ausente.^{10,12} Su ausencia podría contribuir a aumentar la actividad del SNS. Anormalidades en la actividad de esta enzima se han asociado con hipertensión resistente, hipertrofia ventricular y disfunción diastólica.

FACTORES ASOCIADOS CON DAÑO RENAL PROGRESIVO

Proteinuria

La proteinuria predice una evolución desfavorable en la ERC. En este particular, los inhibidores de la enzima convertidora reducen la proteinuria y limitan el deterioro funcional reduciendo la hipertensión capilar glomerular y las dimensiones de los poros en la membrana basal.

Acido Úrico

La hiperuricemia podría contribuir al incremento de la presión arterial y al daño renal de forma independiente. El mecanismo propuesto radica en la activación de SRAA por parte del ácido úrico y posiblemente a través de la activación directa del SNS.

Experimentalmente, la hiperuricemia causa disfunción endotelial, inflamación intersticial, proliferación y estrés oxidativo.¹³ El uso de terapias enfocadas en reducir la síntesis de ácido úrico (allopurinol) ha demostrado eficacia en reducir la presión arterial en pacientes adolescentes con hipertensión estadio 1 y cifras de ácido úrico mayores a 6 mg/dl.¹³

Obesidad

El sobrepeso y obesidad se asocian con aumento de la actividad del SRAA y del SNS, lo cual sería capaz de inducir o exacerbar la hipertensión. Además, ambos mecanismos se potencian promoviendo una menor excreción de sodio.¹⁴ Datos experimentales demuestran que el tejido adiposo sería capaz de sintetizar péptidos hormonales (leptina, resistina), interleucinas pro-inflamatorias (TNF α , IL-6, MCP-1) y

componentes del SRAA (angiotensinógeno, angiotensina-II) que contribuyen y perpetúan el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la vasoconstricción renal. En contraposición, péptidos con función vasodilatadora y citoprotectora como la adiponectina se encuentran reducidos en modelos experimentales de obesidad mórbida y enfermedad renal avanzada. Creciente evidencia muestra una asociación directa entre la obesidad y el progresivo deterioro de la función renal en pacientes con ERC. Diversos datos muestran que la reducción del peso corporal contribuye a disminuir la presión arterial sistólica y la albuminuria.¹⁴

Hiperlipidemia

Se presenta con frecuencia en la ERC y puede también promover progresión de la enfermedad. La hiperlipidemia activa la proliferación mesangial, la síntesis de factores quimiotácticos de los macrófagos y estimula el estrés oxidativo.

Hiperfosfatemia

La retención de fosfatos facilita la precipitación de fosfato cálcico en el intersticio renal, lo cual produce una reacción inflamatoria, con fibrosis intersticial.

Anemia

Algunas evidencias sugieren que la corrección de la anemia de la insuficiencia renal podría disminuir la progresión de la ERC. Se ha propuesto también que hipoxia crónica tubulointersticial, no relacionada a la anemia, puede ser un mecanismo de progresión. La hipoxia conduciría a apoptosis y trans-diferenciación de células mesenquimatosas que inducen fibrosis con ulterior aumento de la hipoxia. Se genera así un círculo vicioso que induce más progresión hacia la insuficiencia renal.

Acidosis metabólica

La acumulación de amonio y otros radicales ácidos activa directamente el sistema del complemento, promueve el estrés oxidativo y aumenta la síntesis de endotelina-1 contribuyendo al daño tubulointersticial. La terapia alcalina (bicarbonato de sodio) ha sido propuesta recientemente para disminuir la injuria renal en pacientes con nefropatía hipertensiva.¹⁵

En resumen, en la ERC el balance del sodio se mantiene a expensas de una retención inicial que expande el espacio extracelular. Para restablecer el balance a expensas de tal retención, se requiere que la presión arterial se eleve (diuresis por presión) por efectos hemodinámicos y estructurales en los que participan el SRAA, el SNS y varias hormonas y autacoides. La disfunción renal así producida produce cambios funcionales adaptativos que conducen a la pérdida progresiva de las nefronas remanentes.

Bibliografía sugerida

1. Fogo AB. Glomerular hypertension, abnormal glomerular growth, and progression of renal diseases. *Kidney Int Suppl* 2000; 75:S15–S21
2. Klahr S, Morrissey JJ. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283:F861–F875
3. US Renal Data system. *USRDS 2007. Annual data report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States*, Bethesda, Md: National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases; 2007. Available at www.usrds.org
4. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD y col. Association of trypanolytic apo L1 variants with kidney disease in african americans. *Science* 2010; 329:841–845
5. Köttgen A, Hwang SJ, Raper E y col. TCF7L2 Variants associate with CKD. Progression and renal function in Population-Based cohorts. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19; 1989–1999
6. Navar LG. Renal autoregulation: perspectives from whole kidney and single nephron studies. *Am J Physiol* 1978; 234:F357–F3.
7. Fiore MC, Jimenez PM, Cremonuzzi D, Juncos LI, García NH. Statins reverse renal inflammation and endothelial dysfunction induced by chronic high salt intake. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;301: F263–F270
8. Kellner D, Chen J, Richardson I y col. Angiotensin receptor blockade decreases fibrosis and fibroblast expression in rat model of unilateral ureteral obstruction. *J Urol* 2006; 176:806–812
9. Epstein M. Aldosterone blockade: an emerging strategy for abrogating progressive renal disease. *Am J Med* 2006; 119:912–919
10. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD y col. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 1912–1918
11. Attia DM, Ni ZN, Boer P y col. Proteinuria is preceded by decreased nitric oxide synthesis and prevented by a NO donor in cholesterol-fed rats. *Kidney Int* 2002; 61: 1776–1787
12. Li G, Xu J, Wang P y col. Catecholamines regulate the activity, secretion, and synthesis of renin. *Circulation* 2008; 117: 1277–1282
13. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300; 924–932
14. Hall JE, Da Silva AA, do Carmo SJM y col. Obesity induced hypertension: Role of sympathetic nervous system, leptins and melanocortins. *J Biol Chem* 2010; 285: 17271–17276
15. Goraya N, Simoni J, Jo C, Wesson DE. Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2012; 81:86–93