

LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL Y SU TRATAMIENTO ACTUAL. UNA REVISIÓN.

Miguel Rondón Nucete, Ana V. Rondón Guerra y Yadira Villarreal.

Unidad de Nefrología, Diálisis y Transplante Renal. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela. rondonm@ula.ve

Resumen

Se hace, una revisión actualizada de la insuficiencia renal crónica, haciendo hincapié en su patogenia y en la participación de las citoquinas y los factores de crecimiento en la progresión de la enfermedad renal. Se actualizan conceptos sobre los mediadores y favorecedores de la insuficiencia renal terminal y las medidas terapéuticas actuales y futuras para el tratamiento de la nefropatía crónica.

Palabras claves: Progresión de la insuficiencia renal crónica, citoquinas, factores de crecimiento, hipertensión arterial, proteinuria.

Abstract

The progression of renal disease and its present treatment. A review

An up-to-date revision of chronic renal failure is made emphasizing its pathogenesis and the participation of cytokines and growth factors in the development of renal disease. Concepts concerning mediators and factors favoring terminal renal failure and present and future therapeutic measures for the treatment of chronic nephropathy are updated.

Key words: Progression of chronic renal failure, cytokines, growth factors, hypertension, proteinuria.

INTRODUCCIÓN

La progresión de la enfermedad renal es un tema en permanente discusión y análisis por los nefrólogos, y en una publicación anterior ya se habían precisado algunos conceptos sobre este tema (Rondón et al 2001). El propósito de este trabajo es el de actualizar los procesos que afectan la progresión de la enfermedad renal una vez que la lesión renal se ha iniciado y las medidas terapéuticas adecuadas para retardar la progresión de esa enfermedad renal. La insuficiencia renal crónica (IRC) tiene como característica fundamental la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) y por tanto retención de los productos de desecho del metabolismo proteico (Yu 2003). La IRC es un problema de salud pública en nuestro país y en USA, en donde el 3% de la población adulta tiene niveles elevados de creatinina plasmática (Coresh et al. 2001). Esto supone grandes gastos en el tratamiento de esta afección renal, la cual sólo puede ser tratada en su etapa terminal mediante la diálisis y el transplante renal. Por tanto, parece lógico además del cuidado del paciente, tratar de

detener la progresión de la enfermedad renal y lograr economías presupuestarias muy necesarias en nuestros países.

Patogenia de la enfermedad renal.

La alteración de la función renal se asocia en mayor grado con lo extenso de la lesión tubulointersticial más que con la lesión histológica glomerular (Schainuck et al. 1970). La fibrosis intersticial se produce como consecuencia de un aumento en la síntesis y una disminución en la degradación de la matrix extracelular (ME). La ME modificada contiene en exceso componentes normales como son la fibronectina, la laminina, los proteoglicanos y el colágeno tipo IV (Yu 2003). Además de estas modificaciones histológicas, las alteraciones en la composición de la ME cambian las vías de interacción de otras células con la ME y así se afecta la regulación génica en respuesta a factores de crecimiento específicos (Yarwood et al. 2001).

La muerte celular fisiológica es un acontecimiento normal para la homeostasia tisular y es importante

para renovar las células innecesarias o lesionadas. En el caso de la enfermedad renal, el balance entre la proliferación celular y la apoptosis juega un papel crítico para mantener un número óptimo de células después de la agresión inicial (Savill 1999). En la IRC, existe una pérdida de la población de células residentes normales que se considera sea debida a la combinación de abundantes estímulos proapoptoicos y una disminución de los estímulos antiapoptoicos. Entre los primeros se encuentran el factor β transformador del crecimiento (TGF- β), el factor de necrosis tumoral (TNF), los FAS ligando (FasL) y el interferón. Además la ME normal inhibe la apoptosis, pero como ha sido reemplazada por una ME anormal, este efecto antiapoptoico se pierde (Sugiyama et al. 1998) y el resultado es una disminución de la población de células glomerulares y tubulares epiteliales normales. La infiltración del intersticio renal por los macrófagos se relaciona con el grado de disfunción renal (Hooke et al 1987), estas células amplían la respuesta al producir más citoquinas que a su vez promueven más fibrosis y apoptosis (Isbel et al. 2001). También los mastocitos o células cebadas han sido implicados en la progresión de la fibrosis intersticial, ya que se encontró una importante correlación entre estas células y la severidad de la fibrosis intersticial en pacientes con diferentes tipos de glomerulonefritis (El-Koraie 2001).

Mediadores y favorecedores de la lesión renal

Existen mediadores de la lesión renal los cuales perpetúan la disfunción nefrónica una vez que una agresión de suficiente intensidad haya ocurrido. En la tabla 1 se señalan los mediadores que son consecuencia de la lesión inicial (Yu 2003).

En estudios experimentales, fundamentalmente se informa que la hiperfiltración glomerular conduce a hipertensión glomerular, proteinuria e IRC progresiva (Hostetter 1981). Pacientes quienes han perdido más del 50% de la masa renal tienen un mayor riesgo de proteinuria e IRC (Novick 1991). Se considera que la esclerosis glomerular y la expansión del espacio intersticial contribuyen a disminuir el flujo sanguíneo tubular y así la hipoxia resultante favorece la liberación de citoquinas proinflamatorias y profibróticas (Bohle 1981). La proteinuria se origina como consecuencia de la hipertensión capilar glomerular y la alteración de la permeabilidad de la barrera glomerular.

Las proteínas que atraviesan la barrera glomerular son incorporadas a las células tubulares proximales por endocitosis. Al existir un exceso de proteínas en las células del túbulo proximal, se incrementa la enzima

convertidora de la angiotensina (ACE) intrarenal (Largo 1999) y también sea directamente o a través de los factores de transcripción (Mezzano 2001) existe una producción anormal de las citoquinas siguientes: ET-1, la proteína monocítica 1 quimiocaptante y RANTES (Regulador de la activación de las células T normalmente secretadas y expresadas) las cuales favorecen la fibrosis, apoptosis, la infiltración monocítica y así la lesión renal progresa. La rapidez con la cual disminuye la TFG es proporcional a la importancia de la proteinuria (The GISEN Group 1997).

Tabla 1 Mediadores que favorecen la progresión de la enfermedad renal.

Hemodinámicos
Hipoxia
Proteinuria
Hipertensión Arterial
Activación del complemento
Angiotensina II
Factor de crecimiento de los fibroblastos tipo 2
Factor de crecimiento del tejido conectivo
RANTES (Regulador de la activación de las células T normalmente secretadas y expresadas)
Factor de crecimiento epidermal
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
Factor de las células stem
Trombospodina
Vasopresina
Factor α de necrosis tumoral
Factor 1 insulinosimil
Factor estimulador de macrófagos
Interleuquina 1
Interleuquina 4
Quimioquinas

Además intervienen en la progresión de la lesión renal la hipertensión arterial, la activación del complemento, la angiotensina II y otros mediadores químicos (Tabla 1) es decir factores de crecimiento y citoquinas como por ejemplo el factor beta transformador del crecimiento (TGF- β). Este último se considera como la más importante de las citoquinas que favorecen la fibrosis al permitir el depósito de nueva ME y disminuir su degradación y además facilita la infiltración por monocitos/macrófagos, la transformación de las células tubulares en miofibroblastos y la apoptosis de los podocitos (Schiffer 2001).

Otra sustancia que participa en la progresión de la lesión renal es el óxido nítrico, al menos en modelos animales ya que su inhibición origina proteinuria,

hipertensión arterial y disminución de la TFG independientemente de los niveles renales de la angiotensina II y al bloquearse los receptores de la angiotensina II se previenen esos efectos (Verhagen 1999). La aldosterona, que se encuentra elevada en pacientes en IRC puede originar hipertensión arterial, proteinuria y así la glomeruloesclerosis se desarrolla y esta situación se mejora con una combinación de bloqueadores de los receptores de la angiotensina y de inhibidores de la enzima de conversión (Greene 1996). Experimentalmente se ha demostrado que el sistema de las endotelinas y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas también participan en la progresión de la lesión renal al permitir el desarrollo de glomeruloesclerosis, daño tubulointersticial y acumulación de colágeno (Ostendorf 2001). Así como existen mediadores para la progresión de la enfermedad renal se señalan también factores predisponentes que se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Factores predisponentes que influyen en la progresión de la IRC.

Polimorfismo del Gen de la ACE * Tabaco Raza Diabetes Mellitus Sexo masculino Hiperlipidemia Drogas ilícitas Factores prenatales

*Enzima convertidora de la angiotensina

A continuación se señalan algunos de ellos. El polimorfismo del gen de ACE es un factor que predispone a la progresión de la enfermedad renal, ya que en un fragmento de 287 pares de bases en el intron 16 del gen ACE puede estar presente (el alelo I) o ausente (el alelo D). La presencia del alelo D se asocia con niveles elevados de ACE mientras que el alelo I está asociado con el efecto opuesto. Esto es igual para la ACE sistémica o intrarenal (Miziuri et al. 2001).

El uso del cigarrillo se encuentra asociado con la progresión de la neuropatía diabética, enfermedad renal primaria y la hipertensión arterial severa (Regalado, 2000). La elevación de los niveles de la endotelina-1 (ET-1), la aceleración de la aterosclerosis y la nefropatía isquémica pueden contribuir. Se ha encontrado que los pacientes de raza negra tienen un riesgo aumentado de IRC independientemente de otros factores (Klag 1997). Los pacientes masculinos con diabetes tienen una alta incidencia de IRC atribuidas a causas no diabéticas,

aún después de ser apareados por edad, raza, nivel socioeconómico, presión arterial, colesterol e historia de enfermedad coronaria (Brancati 1997). La hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia pueden promover proteinuria y lesión tubulointersticial a través de la producción de los radicales libres de oxígeno, inhibición del óxido nítrico, la modulación del crecimiento y la proliferación mesangial, la infiltración por monocitos y estimulación de la liberación de citoquinas y de los factores de crecimiento (Stevenson 2001).

Existe una asociación directa entre el bajo peso al nacer y la IRC y es aplicable a todas las razas. La reserva funcional renal baja y la hipertensión capilar compensatoria que resultan de este bajo peso pueden teóricamente acelerar la progresión de la lesión renal. Sin embargo no está claro si el bajo peso al nacer puede por sí mismo incrementar la incidencia de IRC ya que la hipertensión y la diabetes se asocian también con un retardo del crecimiento intrauterino (Lopes 1995; Hardy et al. 2003).

Tratamiento de la enfermedad renal crónica

Las opciones terapéuticas para retardar la progresión de la enfermedad renal se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Opciones terapéuticas para retardar la progresión de la enfermedad renal.

Tratamiento de la enfermedad renal primaria Control de la hipertensión arterial Tratamiento de la proteinuria Referencia temprana al Nefrólogo Otras medidas: Restricción proteica en pacientes seleccionados Tratamiento de la hiperlipidemia Uso de la eritropoyetina Absorbentes de los metabolitos proteicos
--

Se ha observado, que aún en la neuropatía diabética establecida y si el paciente luego del transplante de páncreas es normoglicémico, al menos por 10 años las lesiones histológicas renales se resuelven (Fioretto 1998). Además, el relaxin, el cual disminuye la infiltración por macrófagos y la fibrosis intersticial independientemente de factores hemodinámicos, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y los antagonistas de la aldosterona, experimentalmente son útiles en el manejo de la IRC establecida (Remuzzi et al. 2000, Epstein 2001). El tratamiento agresivo de la hipertensión arterial origina una progresión lenta de la IRC y este beneficio se asocia con la importancia de la

proteinuria de base (Klahr et al. 1994) y se ha comprobado que en la neuropatía por diabetes mellitus tipo 1, un estricto control de la presión arterial independientemente del uso de los IACE disminuye la proteinuria (Lewis et al 1999). En el caso de diabéticos con nefropatía diabética y proteinuria superior a 1 gramo en 24 horas la presión arterial media (PAM) debe ser inferior a 90 mm de Hg (Peterson et al. 1995). El tratamiento de la proteinuria es esencial. Para el manejo de la misma han sido propuestos los IACE, los inhibidores de los receptores de la angiotensina (ARBs), los bloqueadores de los canales del calcio, los betabloqueantes y la restricción proteica. En clínica se utilizan corrientemente los IACE y los ARBs, ya que estas drogas dilatan la arteriola eferente, así disminuye la hipertensión glomerular y la proteinuria (Imanishi et al. 1997) y al parecer el efecto antiproteinúrico de los IACE y los ARBs es semejante (Mogensen et al. 2000). La restricción proteica es útil, segura y no produce hipoalbuminemia ni malnutrición (Aparicio et al. 2001). El tratamiento de la hiperlipidemia es fundamental y se utilizarán las estatinas las cuales además de su efecto hipolipemiente pueden mejorar la progresión de la enfermedad renal al regular la expresión del TGF- β (Kim et al. 2000). Otras modalidades terapéuticas son: el uso de antagonistas de la aldosterona, la eritropoyetina y los captadores de los metabolitos de las proteínas, cuyos resultados hasta ahora son prometedores. Experimentalmente se estudian los bloqueadores de las citoquinas y sustancias vasoactivas como el PDGF, las endotelinas, el factor de crecimiento epidermal y las quimioquinas (Vielhauer et al. 2002). La referencia oportuna al nefrólogo es necesaria ya que se disminuye la morbilidad del paciente en IRC y se prepara mejor al paciente para los tratamientos de suplencia: la diálisis y el trasplante renal.

REFERENCIAS

- Bohle A, von Gise H, Mackensen-Haen S et al. 1981. The obliteration of the postglomerular capillaries and its influence upon the function of both glomeruli and tubuli: functional interpretation of morphologic findings. *Klin. Wochenschr.* 59: 1043-1051.
- Brancati FL, Whelton PK, Randall BL et al. 1997. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men screened for MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA.* 278: 2069-2074.
- Coresh J, Wei L, McQuillan G, et al. 2001. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States. *Arch. Intern. Med.* 161: 1207-1216.
- El-Koraie AF, Baddour NM, Adam AG et al. 2001. Role of stem cell factor and mast cell in the progression of chronic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 60: 167-172.
- Hooke DH, Gee DC, Atkins RC. 1987. Leukocyte analysis using monoclonal antibodies in human glomerulonephritis. *Kidney Int.* 31: 964-972.
- Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG et al. 1981. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am. J. Physiol.* 241: F85-F93
- Isbel NM, Hill PA, Foti R et al. 2001. Tubules are the major site of M-CSF production in experimental kidney disease: correlation with local macrophage proliferation. *Kidney Int.* 60: 614-625.
- Rondón Nucete M, López P. 1999. La progresión de la enfermedad renal. Una revisión. *MedULA* 5: 32-39.
- Yu HT. 2003. Progression of chronic renal failure. *Arch. Intern. Med.* 163: 1417-1429.
- Schainuck LI, Striker GE, Cutler RE et al. 1970. Structural-functional correlations in renal diseases, II: the correlations. *Hum. Pathol.* 1:631-641.
- Yarwood SJ, Woodgett JR. 2001. Extracellular matrix composition determines the transcriptional response to epidermal growth factor receptor activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98: 4472-4477.
- Savill JH. 1999. Regulation of glomerular cell number by apoptosis. *Kidney Int.* 56: 1216-1222.
- Sugiyama H, Kashihara N, Maeshima Y et al. 1998. Regulation of survival and death of mesangial cells by extracellular matrix. *Kidney Int.* 54: 1188-1196.
- Novick AC, Gephardt G, Guz B et al. 1991. Long-term follow-up after partial removal of a solitary kidney. *N. Engl. J. Med.* 325: 1058-1062.
- Largo R, Gomez-Garre D, Soto K et al. 1999. Angiotensin-converting enzyme is upregulated in the proximal tubules of rats with intense proteinuria. *Hypertension.* 33: 732-739.
- Mezzano SA, Barria M, Droguett MA et al. 2001. Tubular NF- κ B and AP-1 activation in human proteinuric renal disease. *Kidney Int.* 60: 1366-1377.
- The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologic in Nefrologia). 1997. Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet.* 349: 1857-1863.
- Sciffer M, Bitzer M, Roberts IS et al. 2001. Apoptosis in podocytes induced by TGF- β and Smad7. *J. Clin. Invest.* 108: 807-816.

- Verhagen AMG, Braam B, Boer P et al. 1999. Losartan-sensitive renal damage caused by chronic NOS inhibition does not involve increased renal angiotensin II concentrations. *Kidney Int.* 56: 222-231.
- Greene E, Kren S, Hostetter TH. 1996. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J. Clin. Invest.* 98: 1063-1068.
- Ostendorf T, Kunter U, Grone HJ et al. 2001. Specific antagonism of PDGF prevents renal scarring in experimental glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 12: 909-918.
- Miziuri S, Hemmi H, Kumandomidou H et al. 2001. Angiotensin-converting enzyme (ACE) I/D genotype and renal ACE gene expression. *Kidney Int.* 60: 1124-1130.
- Regalado M, Yang S, Wesson DE. 2000. Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am. J. Kidney Dis.* 35: 687-694.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL et al. 1997. End-stage renal disease in African-American and white men: 16-year MRFIT finding. *JAMA.* 277: 1293-1298.
- Stevenson FT, Shearer GC, Atkinson DN. 2001. Lipoprotein-stimulated mesangial cell proliferation and gene expression are regulated by lipoprotein lipase. *Kidney Int.* 59: 2062-2068.
- Lopes AA, Port FK. 1995. The low birth weight hypothesis as a plausible explanation for the black/white differences in hypertension, non-insulin-dependent diabetes, and end-stage renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 25: 350-356.
- Hardy R, Kuh D, Langenberg C et al. 2003. Birthweight childhood social class, and change in adult blood pressure in the 1946 British birth cohort. *The Lancet.* 362: 1178-1183.
- Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE et al. 1998. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N. Engl. J. Med.* 339: 69-75.
- Remuzzi G, Benigni A. 2000. Repairing renal lesions: will VEGF be the builder? *Kidney Int.* 58: 2594-2595.
- Epstein M. 2001. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinic implications. *Am. J. Kidney Dis.* 37: 677-688.
- Klahr S, Levey A, Beck G et al. 1994. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of diet in Renal Disease Study Group. *N. Engl. J. Med.* 330: 877-884.
- Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ. 1999. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 34: 809-817.
- Peterson JC, Adler SH, Burkart JM et al. 1995. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *Ann. Inter. Med.* 13: 754-762.
- Imanishi M, Yoshioka K, Okumura M et al. 1997. Mechanism of decreased albuminuria caused by angiotensin converting enzyme inhibitor in early diabetic nephropathy. *Kidney Int. Suppl.* 63: S198-S200.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. 2000. Randomized controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ.* 321: 1440-1444.
- Aparicio M, Chauveau P, Combe C. 2001. Are supplemented low-protein diets nutritionally safe? *Am. J. Kidney Dis. Suppl.* 2. 37: S71-S76.
- Kim SI, Kim HJ, Han DC, Lee HB. 2000. Effect of lovastatin on small GTP binding proteins and on TGF- β_1 and fibronectin expression. *Kidney Int. Suppl.* 77: S88-S92.
- Vielhauer V, Anders HJ, Schlöndorff D. 2002. Le rôle des chimiokines et de leurs récepteurs dans l'initiation et la progression des maladies rénales. In: Lesavre P, Drueke T, Legendre C, Niaudet P (Eds). *Actualités Néphrologiques Jean Hamburger. Flammarion Médecine-Sciences. Paris.* pp159-178.