

ENFERMEDAD RENAL PROGRESIVA

Dras. Norma Delgado y Laura C. López

Se denomina **enfermedad renal progresiva** (ERP) al lento proceso que ocurre luego de producirse una disminución de unidades nefronales mayor al 50% y que lleva a las nefronas remanentes sanas a la glomerulosclerosis. La ERP se caracteriza por ser solapada, de larga evolución y provocada por numerosos y similares mecanismos fisiopatológicos independientes de la lesión renal primaria, la cual puede estar resuelta (síndrome urémico hemolítico, obstrucción de las vías urinarias etc.). Se explica así el deterioro progresivo que se desencadena luego de una enfermedad renal de la cual el paciente se recupera con clínica y laboratorios normales y años más tarde desarrolla hipertensión arterial, proteinuria y caída del filtrado glomerular. La nefrología actual se preocupa por prevenir o retardar la progresión de la ERP a través de la comprensión de los mecanismos que la desencadenan y del desarrollo de estrategias dirigidas a la corrección de los diferentes factores de riesgo. Pero es el pediatra quien juega un rol de importancia pues es el que lleva a cabo la prevención primaria a través de la detección precoz de la patología renal y la consulta oportuna al especialista.

FISIOPATOLOGIA

En 1982 Brenner desarrolla la **teoría** de la adaptación de la función y de la estructura de la nefrona sana para mantener las demandas excretoras. Esta **hiperfiltración** de las nefronas provoca alteraciones funcionales, hemodinámicas y estructurales con hipertensión intraglomerular, hipertrofia del glomérulo e hiperplasia de la matriz mesangial^{1,2}.

El aumento de la presión intraglomerular es la llave que produce progresiva esclerosis en un círculo vicioso que se perpetúa a sí mismo pues cada

nefrón perdido llevará a mayor flujo y presión glomerular de las nefronas remanentes aumentando la injuria. (Figura 1).

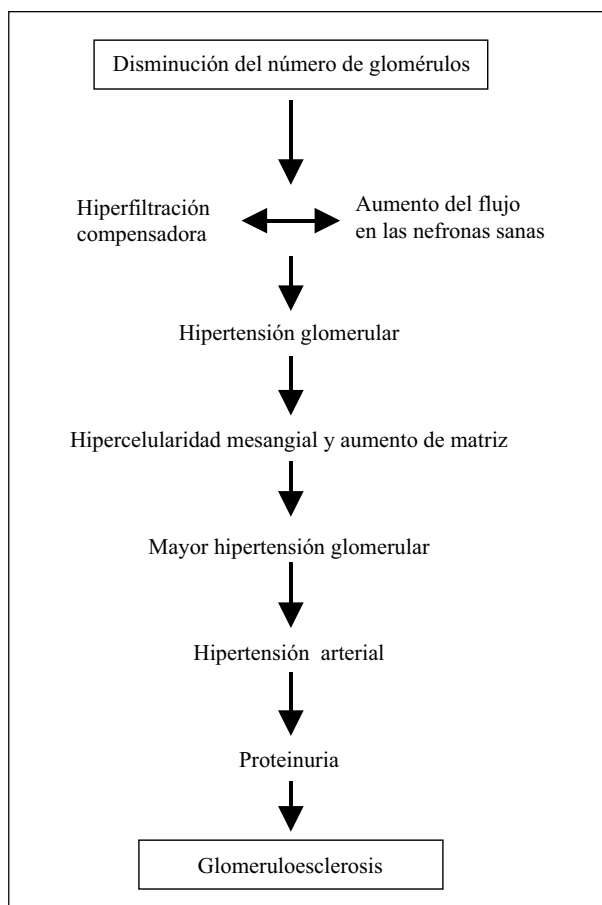


Figura 1: Enfermedad renal progresiva. Brenner BM.²

La **hipertensión intraglomerular** provoca un fuerte estímulo del sistema renina-angiotensina-al-

dosterona (SRAA) con aumento de **angiotensina II** (Ang II) potente vasoconstrictor que provoca **hipoxia** secundaria con mayor proliferación celular, aumento de matriz extracelular y efecto directo sobre los factores de crecimiento celular (Figura 2). La angiotensina II produce mayor expresión del transforming growth factor β (TGF- β) y del factor activador del plasminógeno (FAP-1) que son potentes productores de fibrosis por estimular la síntesis de matriz extracelular e inhibir su degradación. Por lo tanto la angiotensina II actuaría a través del aumento de la presión intraglomerular por vasoconstricción de la arteriola eferente y por efecto directo sobre los macrófagos, factores de crecimiento, proteinuria y aumento de la aldosterona, estableciéndose así un proceso cíclico de hipoxia persistente y constante fibrinogénesis con progresiva esclerosis glomerular, atrofia tubular y fibrosis intersticial. (Figura 3)^{3,4,5,6}.

La respuesta renal a la injuria está mediada por una amplia variedad de **citoquinas y factores de crecimiento**. Hasta hace 10 años se conocían 2 sistemas que participaban en la progresión de la enfermedad renal: el SRAA, que provoca aumento de la angiotensina II y el sistema de las prostaglandinas, con acción vasodilatadora. Actualmente el mayor conocimiento de los numerosos **mediadores de la inflamación** ha permitido clasificar a los **factores de crecimiento y citoquinas**⁷ en 4 grupos:

1) Moléculas proinflamatorias:

- Productos de la activación del complemento (C5a, C5b-9).
- Citoquinas proinflamatorias (IL-1, TNF- α , γ -interferón).
- Quemoquinas (IL-8).
- Osteopontina (protege a la célula de la apoptosis).

2- Sustancias vasoactivas:

- Vasoconstrictoras (angiotensina II, endotelina 1, tromboxano).
- Vasodilatadoras (óxido nítrico, prostaglandinas).

3- Factores de crecimiento/sustancias promotoras de matriz:

- Proliferación: IGF-1, PDGF, bFGF.
- Estimulantes de matriz: TGF- β .

4- Proteasas de la matriz extracelular.

- Metaaloproteinasas.
- Inhibidores de las metaaloproteinasas.

También se ha encontrado correlación directa entre el agrandamiento glomerular y la progresión hacia la esclerosis glomerular. La hipertrofia glomerular (debida al aumento de la matriz extracelular, al aumento del número de células y al mayor tamaño de las mismas) es un signo temprano de evolución hacia la esclerosis⁸.

Estos mecanismos no dependen exclusivamente de la hipertensión glomerular, se deben considerar

además la acción directa de las sustancias mediadoras, la proteinuria, la hiperlipidemia, la aldosterona, etc.

La **proteinuria** es un excelente marcador de enfermedad renal pero también es un importante factor de progresión. Hay relación paralela entre el rango de proteinuria y la curva de progresión tanto en las nefropatías diabéticas como en las enfermedades no diabéticas. El daño es tanto glomerular como túbulointersticial a través del filtrado anormal de las proteínas por la membrana basal del capilar glomerular, permitiendo así el contacto de proteínas extrañas con las células mesangiales y del epitelio tubular^{9,10,11}.

Esto lleva a toxicidad directa con estímulo de la proliferación mesangial, aumento de sustancias vasoconstrictoras (Ang II, endotelina 1, estímulo de factores de crecimiento (TGF- β , fibroblastos, FAP-1) y mayor catabolismo proteico tubular que a su

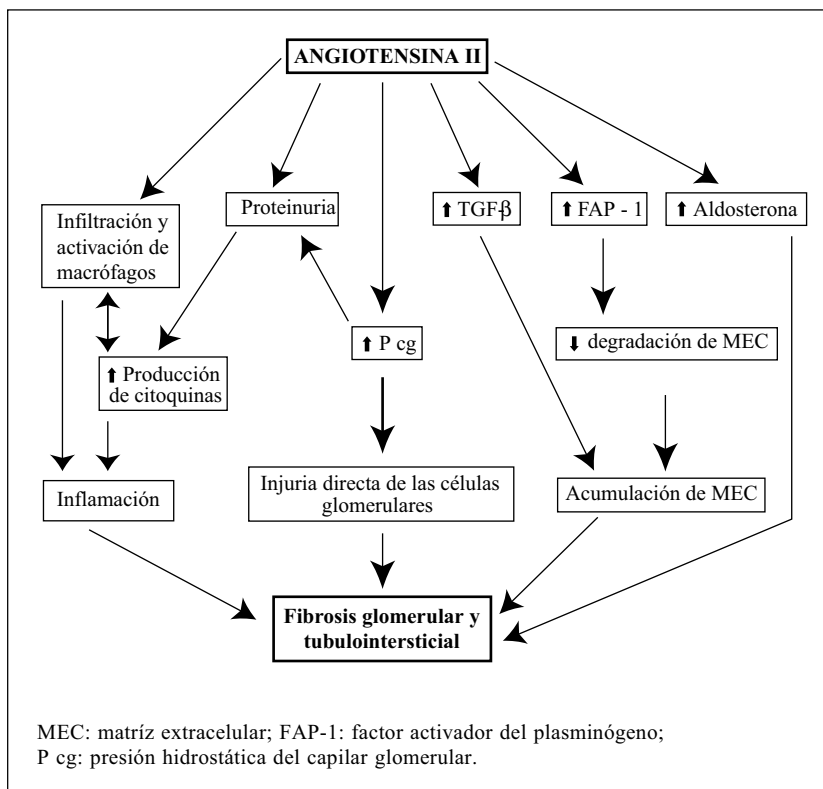


Figura 2: Efecto de la angiotensina II en la fibrosis glomerular y túbulointersticial. Tall MW.³

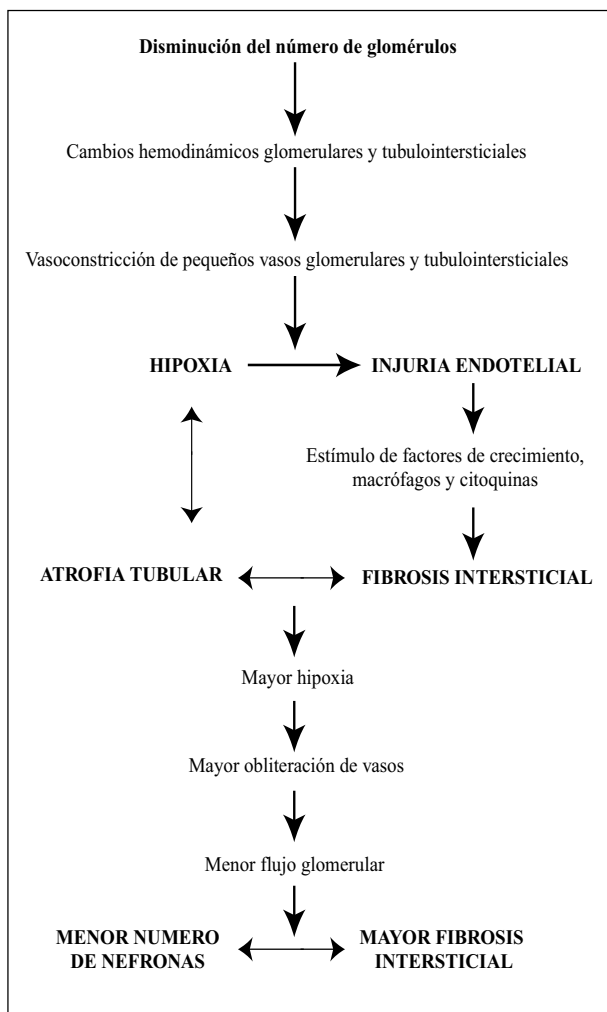


Figura 3: Rol de la hipoxia en la ERP. Fine L⁶.

vez aumenta la amoniogénesis provocando mayor hipoxia.

La **aldosterona** por sí misma también tiene acciones hemodinámicas y humorales que podrían tener importancia clínica futura para tratar de controlar la enfermedad renal progresiva^{12,13}.

Se considera que los **disturbios en el metabolismo de los lípidos** alteran el balance entre los sistemas oxidantes y antioxidantes y en consecuencia del sistema inmunoinflamatorio acelerando la progresión de la enfermedad renal mediante la aterogénesis provocada por la disfunción endotelial de las paredes de las arterias¹⁴.

La lesión inicial glomerular provoca daño túbulointersticial y esta injuria hace progresar inexorablemente la enfermedad renal causando mayor daño glomerular y así sucesivamente. Para la predicción del pronóstico a través de la anatomía patológica no son sólo importantes las características glomerulares sino además el grado de compromiso túbulo-intersticial. La mayor atrofia tubular, el infiltrado mononuclear y macrofágico, la activación de

fibroblastos y la expansión del compartimiento intersticial significan peor pronóstico^{6,8}.

PREVENCIÓN: ROL DEL NEONATOLOGO Y DEL PEDIATRA

El pediatra tiene un papel importante en la prevención de la ERP. A través de la anamnesis precisa y del examen físico, conoce los antecedentes del niño (peso de nacimiento prematuro, hipoxia o infecciones perinatales), detecta y estudia las infecciones urinarias, las malformaciones extrarenales, diagnostica enfermedades glomerulares (síndrome urémico hemolítico, púrpura de Schönlein-Henoch, glomerulonefritis difusa aguda, etc.) y controla la tensión arterial. Además es quien interroga sobre los antecedentes familiares de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, litiasis, diabetes y enfermedades renales.

La detección de alguna de estas alteraciones merecen la consulta especializada y conjuntamente con el nefrólogo se considerarán los **factores de riesgo** y la conducta a seguir.

Se consideran:

a) Factores de riesgo no modificables: Importancia del número de nefronas

Deben ser cuidados *todos los pacientes que presentan disminución de masa renal congénita o adquirida* (agenesia, hipodisplasia, riñón multiquístico, nefrectomía post tumor, etc.)^{15,16,17,18}.

En 157 niños con agenesia renal se observó en el seguimiento prolongado que un 47% presentaron hipertensión arterial, 19% proteinuria, y un 13% insuficiencia renal crónica¹⁹. En el riñón único solitario el volumen glomerular es mayor que el observado en los adultos sanos nefrectomizados (por traumatismos renales, donantes de riñón, etc.). Se ha sugerido la posibilidad de que en las malformaciones estructurales (agenesia, riñón multiquístico), el número de nefronas podría estar disminuido (hipogénesis)^{8,20,21}. *Se sugiere que a menor edad de la injuria renal y mayor extensión de pérdida de masa renal, la incidencia de esclerosis focal y segmentaria aumenta en el riñón remanente en la edad adulta.*

En un grupo de 18 pacientes de 25 ± 2 semanas de edad gestacional con un peso de 690 ± 141g, se observó que el 50% de los niños presentaba insuficiencia renal crónica a una edad media de 6.4 ± 4.2 años, encontrándose correlación significativa entre la presencia de proteinuria y la disminución del filtrado glomerular²¹.

Los riñones de niños de bajo peso con edad gestacional normal y/o prematuros presentan un número de nefronas 20% menor que los niños normales. Estos niños presentan en la edad adulta riñones de menor tamaño y pueden desarrollar hipertensión arterial, proteinuria y tienen peor pronóstico renal ante enfermedades como la diabetes²².

b) Factores de riesgo modificables que aceleran la progresión de la enfermedad renal:

- 1) **Proteinuria:** es expresión de enfermedad renal y su persistencia de progresión de la misma, de allí la importancia de su control. A mayor proteinuria, más rápida progresión a la IRC.
- 2) **Infección urinaria alta:** lleva al daño irreversible del parénquima renal con o sin reflujo vesicoureteral.
- 3) **Hipovolemia crónica:** es un estímulo permanente del SRAA presente en niños poliúricos o con síndrome ascítico edematoso (síndrome nefrótico, insuficiencia hepática o cardíaca).
- 4) **Depleción crónica de potasio y depleción de cloro:** estímulo del SRAA presente en poliúricos, desnutridos, en pacientes que reciben terapia crónica con diuréticos.
- 5) **Hipertensión arterial no controlada:** deberá mantenerse la tensión arterial en Pc 50 o menor considerando la talla y no la edad cronológica.
- 6) **Diabetes mellitus.**
- 7) **Dislipidemias.**
- 8) **Obstrucción de las vías urinarias.**
- 9) **Uso inadecuado de drogas nefrotóxicas y sustancias de contraste.**

ESTRATEGIAS QUE RETARDAN LA PROGRESION DE LA ENFERMEDAD RENAL

Para llevar a cabo el mejor tratamiento y prevención de la enfermedad renal progresiva se proponen las siguientes estrategias:^{23,24}

Dieta controlada en proteínas

Addis especulaba años atrás que el exceso de filtración glomerular provocado por las dietas ricas en proteínas producía mayor daño parenquimatoso y preconizaba la restricción proteica para mejorar la enfermedad renal. Brenner demuestra en ratas el rol que juega la dieta en los mecanismos hemodinámicos que llevan a la injuria glomerular². Desde entonces se han efectuado numerosos trabajos para confirmar si la restricción proteica en el humano disminuye la presión intraglomerular como se observa en el animal de experimentación. Actualmente a través de los trabajos clínicos y especialmente los de seguimiento prospectivo de pacientes se debe aceptar la utilidad del control de la ingesta de proteínas en la enfermedad renal^{25,26,27}.

Un estudio multicéntrico randomizado en pacientes renales pediátricos muestra que los niños con dieta controlada en proteínas según las recomendaciones aceptadas para su edad (RDA), luego de 3 años de seguimiento no presentan deterioro de

la talla y en cambio sí disminución de la proteinuria²⁸.

La indicación de la limitación de proteínas debe ser precoz, conjuntamente con el diagnóstico de disminución de la reserva funcional y/o de la IRC. Su efecto protector se logra a través de:

- Disminución de la hiperlipidemia y del aporte de fósforo.
- Disminución de la hiperfiltración y de la presión intraglomerular.
- Disminución de la proteinuria.
- Disminución de la expresión del TGF β .

Control de la tensión arterial sistémica

Es bien conocido el efecto dramático que produce la hipertensión arterial sistémica sobre la progresión hacia la enfermedad renal crónica^{29,30,31}. La presión sistémica debe controlarse en valores inferiores al percentilo 50 para la talla y es aceptado que el sólo control de la misma reduce la velocidad de progresión.

En pacientes diabéticos se ha comprobado que, cuanto más bajos son los valores de tensión arterial, la respuesta protectora es mayor.

Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II (ECA)

Independientemente de los efectos de los inhibidores de la ECA sobre la presión arterial sistémica, estas drogas permiten modular la presión intraglomerular al inhibir la angiotensina II provocando la vasodilatación de la arteriola eferente del glomérulo. La presión intraglomerular permanece alta con otras drogas de acción hipotensora. Los inhibidores de la ECA ejercen su efecto protector en forma directa por su acción sobre los cambios hemodinámicos intraglomerulares^{8,30}.

Está aceptado también el efecto antiproteinúrico de los inhibidores de la ECA en diferentes enfermedades glomerulares dado que mejoran la permeabilidad de la membrana basal glomerular^{31,32,33,34}.

La efectividad de estas drogas está asociada al bloqueo de la angiotensina II y a la inhibición de los factores de crecimiento celular. Es importante su indicación en estadíos tempranos de la enfermedad, antes que se desencadenen los numerosos mecanismos fisiopatológicos que aceleran la fibrinogénesis. Los inhibidores de la ECA tienen a su vez efecto directo sobre los factores de crecimiento TGF- β y FAP-1, que aumentan la fibrinogénesis.

Es necesario estimular al SRAA con dietas hiposódicas para que el efecto antiproteinúrico de los inhibidores de la ECA sea eficaz. La respuesta individual no sólo se debe a las características genotípicas sino fundamentalmente a la ingesta de sodio que hace que su efecto sea más o menos pobre³⁴.

Los bloqueantes del receptor de la Ang II (Lo-

sartán), tienen un efecto similar sobre la proteinuria y la presión intraglomerular y por lo tanto sobre la progresión de la enfermedad renal. Se requiere más tiempo de estudio para comprobar si tienen efecto específico sobre los factores de crecimiento. Se están utilizando en dosis bajas combinados con inhibidores de la ECA, sugiriéndose que ambos sumados resultan más efectivos. No se han encontrado acciones colaterales como hipotensión y/o hiperkalemia^{8,31,36,37}.

En resumen, los inhibidores de la ECA tienen efecto antifibrótico independiente de su acción antihipertensiva porque:

- Disminuyen la vasoconstricción de la arteriola eferente.
- Disminuyen la presión intraglomerular y la hiperfiltración.
- Mejoran la selectividad de la pérdida de proteínas por reducción del diámetro de los poros de la membrana basal glomerular.
- Disminuyen la síntesis del TGF- β y FAP-1.
- Disminuyen la proliferación celular y la producción de matriz mesangial.

A pesar que aún no hay trabajos randomizados doble ciego pediátricos acerca de la utilidad del enalapril en pediatría, la amplia experiencia clínica existente sugiere la conveniencia de su utilización precoz y en dosis progresivas (0.1 a 0.5 mg/k/día) ante la presencia de proteinuria hasta el control de la misma.

Control de la hiperlipidemia

La acción de las lipoproteínas induce a la formación de radicales oxigenados no solo en las arterias sino también en las células yuxtaglomerulares y glomerulares causando inhibición del óxido nítrico, mediador de la vasodilatación. Se está utilizando en diferentes trabajos clínicos prospectivos la inhibición de la hidroximetilglutaril Coa reductasa que pareciera tener efectos antifibróticos específicos además de mejorar la hiperlipidemia^{14,38,39}.

Estrategias futuras

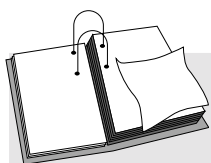
Es probable que el mejor conocimiento de los mecanismos de la enfermedad renal lleven al desarrollo de nuevas terapéuticas, bloqueando las moléculas proinflamatorias, antagonizando sus efectos o inhibiendo su acción. Aún no sabemos si en los tratamientos futuros se requerirá de numerosos bloqueadores de citoquinas y factores de crecimiento, o si bien la inhibición de alguno de ellos logrará modificar la patogénesis de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter H: Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease. The role of hemodynamically mediated injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 652-659.

2. Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 1983; 23: 647-665.
3. Taal M, Brenner B: Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEi to angiotensin II antagonists. *Kidney Int.* 2000; 57: 1803-1817.
4. Kagani S, Border NA, Miller DE et al.: Angiotensina II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994; 93: 2431-2437-
5. Noble NA, Border WA: Angiotensin II in renal fibrosis: should TGF- β matter than blood pressure be the therapeutic target?. *Sem Nephrol* 1997; 17: 455-466.
6. Fine L, Orphaudes C, Norman J: Progressive renal diseases: the chronic hypoxia hypothesis. *Kidney Int* 1998; Suppl 65 S74 - S78.
7. Johnson Rj: Cytokines, growth factors and renal injury: where do we go?. *Kidney Int* 1997; 52: S2-S6.
8. Fogo AB: Glomerular hypertension, abnormal glomerular growth and progression of renal disease. *Kidney Int* 2000 Suppl 75. S 15-S 21.
9. Remuzzi G, Bertario T: Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules?. *Kidney Int*; 1990. 38: 384-394.
10. Burton C, Harris KP: The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 765-775.
11. Beghini A, Remuzzi G: Glomerular protein trafficking and progression on renal disease to terminal uremia. *Sem Nephrol* 1996; 16: 151-159.
12. Epstein M: Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenic and clinical implication. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 677-688.
13. Egidio J: Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 1996; 49: 578-597.
14. Mittman N, Asram M: Dyslipemia in renal disease. *Sem Nephrol* 1996; 16: 202-213.
15. Brenner BM: Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985; 294: 324-327.
16. Oldrizzi L, Ruqui C, De BV, Mascchio G: The solitary kidney: a risky destination for progressive renal damage. *Am J Kidney Dis* 1991; 15: 57-61.
17. Foster MH, Sant GR et al.: Prolonged survival with remnant kidney. *Am J Kidney Dis* 1991; 15: 17-26.
18. Fotino S: The solitary kidney: a model of chronic hyperfiltration in humans. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 88-98.
19. Argueso L, Ritchez ML, Boyle ET et al.: Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:412-416.
20. Novick AC, Sephard G, Gur B et al: Long term follow up after partial removal of solitary kidney. *N Engl J Med* 1991; 325: 1058-1062.
21. Abbitbol C, Zilleruello G, Montané B et al: Oligonephropathy of prematurity: a new and important entity for pediatric nephrology. *Ped Nephrol* 2001; 16: C44 (abs).
22. Brenner B, Mac Keuric H: Nephron mass, a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Int* 1997; Suppl 63: S124-S127.
23. Mac Keuzie H, Brenner B: Current strategies for retarding progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:161-170.
24. Burgess, E: Conservative treatment to slow deterioration of renal function: evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; Vol 55 Suppl 70: S17- S25.
25. Rosman JB, Tu Wee PM, Mijer S et al.: Prospective randomized trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet* 1984; 2: 1291-1296.
26. Klahr S, Levez AS, Beck J et al: The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-884.
27. Klahr S: How protein diets and angiotensin converting enzyme inhibition in progressive renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 23: 114-119.
28. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Melhs O et al: Randomized multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. *Lancet* 1997; 349:1117-23.
29. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I: The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988; 318: 1657-1666.
30. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL et al: Blood pressure and end stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-28.
31. Fogo A: Progression and potential regression of glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2001; 59: 804-819.
32. Ridici JL, Alcazar JM, Ruilope LM: Influence of converting enzyme inhibition glomerular infiltration and proteinuria. *Kidney Int* 1990; 38: 590-594.
33. Delgado N, Briones L, Peñaloza J, Turconi A: Acción del enalapril sobre la enfermedad renal secular de síndrome urémico hemolítico. *Med Inf* 1994; 1: 195-198.

34. Hebert L: Renoprotective therapy: How good can we get?. *Kidney Int* 2000; 57: 343-344.
35. Tolins JP, Raig L: Angiotensin converting enzyme inhibitors and progression of chronic renal failure. *Kidney Int* 1990; 38: S118-S122.
36. Peters H, Border W, Noble N: Angiotensin II blockade and low protein diet produce additive therapeutic effects in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 2000; 57: 1493-1501.
37. Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, Falk RJ, Colindres RE: Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 695-707.
38. Wanner C, Greiber S, Krämer-Guth A et al.: Lipids and progression of renal disease. *Kidney Int* 1997; Suppl. 63: S102-S106.
39. Park YS, Guigarro MD, Youngki K et al: Lovastatin reduces glomerular macrophage influx and expression of monocyte chemoattractant protein-1 mRNA in nephrotic rats. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 190-194.



EL PROFESOR GUILLERMO JAIM ETCHEVERRY ES EL NUEVO RECTOR DE LA U.B.A.

En la Asamblea Universitaria celebrada en el pasado mes de Abril por la Universidad Nacional de Buenos Aires, resultó elegido como nuevo rector de la alta casa de estudios el Profesor Guillermo Jaim Etcheverry, titular de cátedra de Biología y ex decano de la Facultad de Ciencias Médicas.

El Profesor Jaim Etcheverry, reconocido investigador, se ha dedicado además con particular interés al campo de la educación, volcando recientemente su testimonio en su libro "La tragedia educativa", en el que ha puesto de relieve la profunda problemática social vinculada a la educación en nuestro país.

El nuevo rector integra el Comité asesor de MEDICINA INFANTIL, habiendo contribuido especialmente con la revista al asumir la coordinación y edición de varios de los "Encuentros Medicina Infantil", realizados en el Hospital Garrahan en los últimos años.

Con la designación del Profesor Jaim Etcheverry se abren auspiciosas expectativas de transformaciones y progresos en áreas tan relevantes como la calidad de la educación universitaria y el desarrollo científico en la U.B.A.

MEDICINA INFANTIL se complace en expresarle al nuevo rector sus felicitaciones por su merecida designación y augurios de exitosa gestión.