

*Néstor H. García, Pablo D. Cabral,
Aldo R. Eynard*

Palabras clave

Hipertensión volumen dependiente, insuficiencia renal crónica, déficit de óxido nítrico, balance de sodio, disfunción endotelial.

Abreviaturas utilizadas

AA: ácido araquidónico
ACE: enzima convertidora de angiotensina II
Ang: angiotensina
DHA: ácido docosahexaenoico
EPA: ácido eicosapentaenoico
ET-1: endotelina 1
FLs: fosfolípidos
HTA: hipertensión arterial
IL-6: interleucina 6
IRC: insuficiencia renal crónica
LBA: lípidos bioactivos
NO: óxido nítrico
NOS: óxido nítrico sintasa
PA: presión arterial
PG: prostaglandinas
PUFAs: ácidos grasos poliinsaturados
SRA: sistema renina-angiotensina
TGF-β: factor de crecimiento tumoral beta

Síntesis Inicial

La fisiopatología de la hipertensión arterial asociada a insuficiencia renal crónica se circunscribe a mecanismos sistémicos y renales que, mediante cambios hemodinámicos y humorales mediados por aumento de Ang II, aldosterona, endotelina-1, sobrestimulación del sistema simpático y superóxidos, sobreponen a los efectos natriuréticos y vasodilatadores del óxido nítrico, PUFAs y eicosanoides. Esto genera un estado de antinatriuresis y fibrosis progresiva mediada por activación de genes proinflamatorios, lo que induce glomerulosclerosis y fibrosis intersticial. Estos cambios perpetúan el estadio hipertensivo y generan mayor daño renal.

INTRODUCCIÓN

La fisiopatología de la HTA en la IRC es compleja, pero la característica común a todos los modelos (independiente del mecanismo que indujo el daño) es una incapacidad renal para aumentar la excreción urinaria de sodio y mantener el volumen circulante adecuado.

Esta incapacidad se produce básicamente por cambios hemodinámicos (reducción en número de glomérulos filtrantes, hiperfiltración, esclerosis, atrofia tubular y fibrosis intersticial) (fig. 51-1) y no hemodinámicos, tales como una

inapropiada liberación de NO, elevada actividad del SRA, endotelinas, sistema simpático y anormal síntesis de PUFAs y eicosanoides.

Estos mecanismos progresivos favorecen el desarrollo de la HTA y estimulan el progresivo deterioro de la función renal.¹

CAMBIOS HEMODINÁMICOS

El deterioro renal comienza con un aumento de la presión intraglomerular que, en caso de no revertirse, produce una

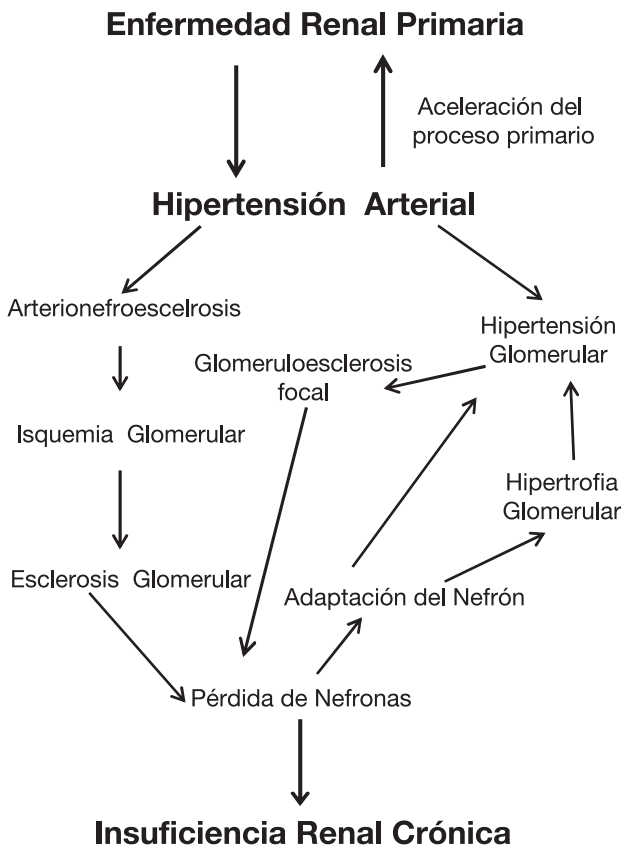


Figura 51-1: Mecanismos por los cuales la HTA acelera la progresión de la IRC.

serie de alteraciones que finalizan con esclerosis glomerular, fibrosis intersticial y atrofia tubular.

Este aumento de presión intraglomerular es consecuencia de progresiva disminución del diámetro de la arteriola eferente, como consecuencia de las PG y eicosanoides vasoconstrictores liberados por el capilar glomerular. Esto produce en ausencia de presión de perfusión sistémica elevada, elevación de la presión intraglomerular, hiperfiltración con el pasaje de proteínas y autacoides (tales como albumina, proteínas de variado peso molecular, TGF- β 1, ácidos grasos y marcadores proinflamatorios del estrés oxidativo). Estas moléculas, a nivel glomerular, producen toxicidad de la matriz mesangial perpetuando la hiperfiltración, inflamación, fibrosis y esclerosis glomerular, mientras que cuando se encuentran a nivel luminal activan en forma directa o indirecta segundos mensajeros que perpetúan el deterioro renal y la HTA.

En todos los casos, el aumento de presión glomerular se asocia con hiperfiltración, que puede ser iniciado por varios mecanismos. Entre los que han sido identificados se pueden mencionar el alto consumo de sal en la dieta,² la hiperglucemia³ y la sobrecarga de aminoácidos.¹ Este mecanismo de hiperfiltración ha sido recientemente evaluado por Fiore y colaboradores,² quienes han observado que factores diarios, como la cantidad de cloruro de sodio de la dieta, en ausencia de HTA puede aumentar el volumen glomerular, la proteinuria y activar promotores de la inflamación intersticial renal luego de 2 meses de dieta alta en sodio (fig. 51-2).

Este aumento de la proteinuria se observa en animales con insuficiencia renal crónica,⁴ pero también en aquellos con función renal normal.² Estos datos indican que el rol central de la sal en la génesis del daño renal en la HTA.

Adicionalmente a las perturbaciones hemodinámicas glomerulares, se producen alteraciones en el intersticio renal que generan alteraciones en la funcionalidad tubular. La más temprana es la incapacidad en la excreción urinaria de sodio para mantener el balance salino como consecuencia del defectuoso mecanismo de natriuresis inducido por un número disminuido de nefronas, estimulación de autacoides antinatriuréticos (Ang II, adrenalina, ET-1, isoprostanos, radicales libres, etc.) y una síntesis inhibida de autacoides natriuréticos (ciertas PG, eicosanoides y NO).

Otro mecanismo actualmente investigado es el estrés de deslizamiento (*shear stress*) a nivel del nefrón y su efecto con la reabsorción de sodio, ya que en condiciones de disminución de número de nefronas, el filtrado glomerular por nefrona está elevado, el flujo luminal por nefrona está elevado, pero la natriuresis final está disminuida. Los experimentos realizados por Cabral y colaboradores⁵ han mostrado que el flujo luminal, es decir, el estrechamiento celular y/o presión en el Asa de Henle, induce un aumento en la producción de óxido nítrico y de superóxido.⁶ En presencia de NO, la reabsorción de sodio está disminuida, mientras que en presencia del superóxido está estimulada, por lo que estos datos sugieren que en condiciones de IRC, en la que predomina una disminución de la formación de NO y un aumento de superóxido, este mecanismo físico induce estimulación de la reabsorción de sodio a nivel del asa de Henle, disminuyendo de esta manera la diuresis, y manteniendo el balance de sodio positivo, lo que favorece el estadio hipertensivo.

En estas condiciones, el mecanismo de natriuresis inducida por presión y de filtración se mantiene a expensas de una mayor PA sistémica para inducir natriuresis y disminuir la elevada PA. Sin embargo, el sistema es insuficiente y el balance de sodio siempre es positivo, y al cabo del tiempo la PA continúa elevada y los tejidos continúan deteriorándose.

CAMBIOS NO-HEMODINÁMICOS

Los cambios hemodinámicos renales, tales como el *shear stress*, hiperfiltración y aumento de presión intersticial renal, ocasionan activación de sistemas de autacoides, que activan mecanismos que favorecen la perpetuidad de la reabsorción de sodio y elevada PA.

Los cambios no-hemodinámicos o mediados por autacoides, que han sido extensamente investigados en esta patología, están relacionados con el NO, SRA, Aldosterona, ET-1, Sistema Simpático y los LBA derivados del AA.

Oxido Nítrico

Durante la HTA asociada a la IRC se observa una inapropiada producción de NO y la causa es multifactorial. El motivo

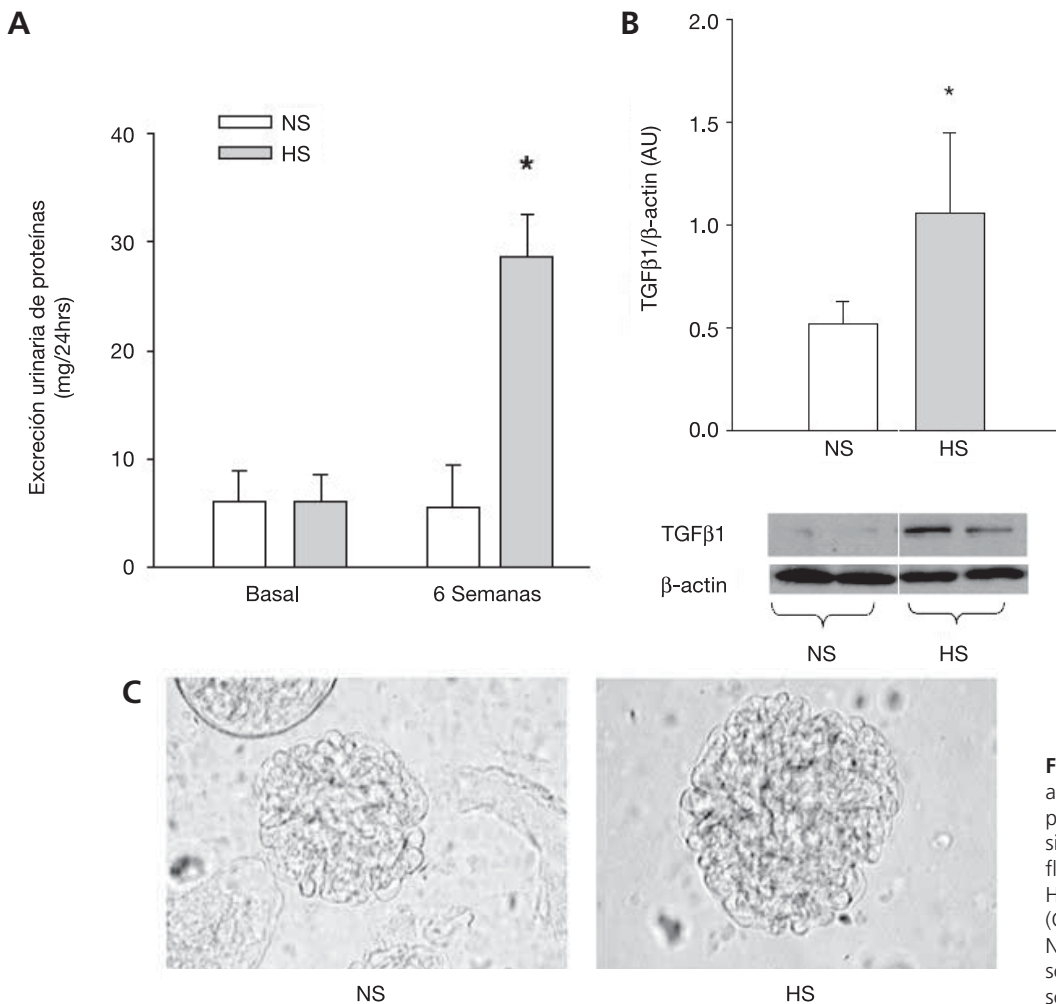


Figura 51-2: La dieta alta en sodio aumenta la proteinuria (A), la expresión de marcadores inflamatorios (B) e induce Hipertrofia glomerular (C), en ausencia de HTA. NS = Dieta normal en sodio, HS = Dieta alta en sodio (Ref. 2)

principal de esta disminución está relacionado con una disminución de masa renal funcional, de la expresión de la NOS, de la captación de L-arginina, de la acumulación de inhibidores endógenos de la NOS (derivados de la metilación de L-arginina y compuestos guanidinos) y del consumo o inactivación por parte de las especies reactivas de oxígeno durante la IRC. En tanto que en el lecho vascular puede existir un aumento en la producción vascular sistémica de NO.

Otros mecanismos que contribuyen a esta deficiencia de NO están relacionados con el aumento de Ang II, hiperparatiroidismo, estado urémico y déficit de calcitriol, entre otros.

De esta manera se promueve un estado de antinatriuresis, aumento del tono vascular, fibrosis intersticial y atrofia tubular que colaboran con el estadio de HTA y progresión de la IRC.

Sistema Renina-Angiotensina

Durante la IRC, la actividad plasmática de la renina y/o los niveles plasmáticos de Ang II pueden ser normales o incluso disminuidos, pero en realidad están elevados en relación con la excreción urinaria de sodio de estos pacientes, ya que el

balance de sodio se mantiene positivo. Inclusive, cuando en estos pacientes se considere que el balance de sodio es neutro, existe una persistente liberación de renina en los riñones que ha sido postulada como el factor causal de la HTA.

La elevada actividad del SRA es la consecuencia de formación incrementada de Ang II en diferentes compartimientos renales, glomérulos, túbulos e intersticio renal; este último lugar es donde posiblemente exista la mayor formación de estas moléculas. El motivo principal de esta estimulación constante está relacionado con procesos como la proteinuria, nefritis intersticial, glomerulonefritis e hipoxia, entre otras causas.

La elevada síntesis renal de Ang II mediante activación del receptor AT1 aumenta las especies reactivas de oxígeno (superóxido, peróxido de hidrógeno) isoprostanos, lo que induce un aumento de la reabsorción de sodio⁷ en el Asa de Henle (fig. 51-3) y disfunción endotelial. Ha sido descrito también un aumento en la síntesis de IL-6 en células endoteliales y, en consecuencia, aumento de procolageno-2, TGF-β y aumento de la expresión del gen de prepro-ET 1 en el riñón insuficiente, lo que promueve la fibrosis, alteración de la arquitectura renal, atrofia tubular y, finalmente, HTA.

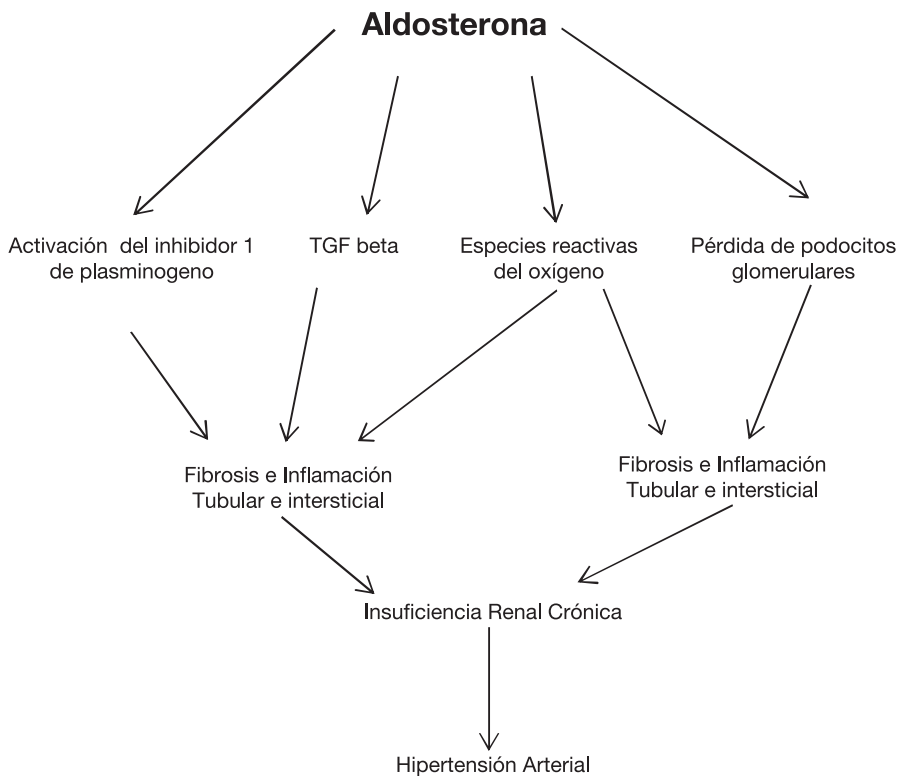


Figura 51-4: Mecanismos por los cuales la aldosterona favorece el desarrollo de la IRC.

3 y se ocasiona un desvío hacia circunstancias favorecedoras y/o causales de la HTA.¹⁰ En apretada síntesis, sucede lo siguiente: por una deficiencia dietaria y/o metabólica de PUFAs esenciales, puede instaurarse una inhibición progresiva de las enzimas $\Delta 5$ y $\Delta 6$ desaturasas, sintetizando insuficientes cantidades de AA, EPA y DHA, especialmente a nivel renal, vascular, leucocitos, plaquetas y neuronas reguladoras de la presión arterial. La falta de adecuadas proporciones de PUFAs, en especial de los omega 3 en los FLs de las membranas celulares, perturbará el funcionalismo de todas las moléculas de naturaleza proteica insertas en ellas. Además, hay un déficit progresivo de la producción de lipoxinas, protectinas, resolvinas, maresinas, nitrolípidos, PGI₂ y PGI₃ y escasa formación de NO. Este, junto con todas las molecular mencionadas, posee intensa actividad antiinflamatoria ya que el DHA disminuye la PA, atribuible a la síntesis de sus LBAs principales, las protectinas. El DHA puede retroconvertirse a EPA y tanto este como el DHA son moléculas madres de resolvinas. A su vez, el AA da origen a lipoxinas, de intensa actividad antiinflamatoria, con actividad inhibitoria de la fibrosis intersticial. Hay que recordar que en condiciones de homeostasis normal AA, EPA, DHA y ON inhiben la actividad de ACE. En simultaneo con la reducción de los eicosanoides y LBAs, se produce un incremento de moléculas que favorecen y perpetúan el estrés oxidativo, activan leucocitos, la formación de citocinas proinflamatorias, como IL-6 y TNF- α , Ang II y adiponectinas. En conjunto, hay un progresivo incremento de la resistencia vascular periférica, aumento de la agregabilidad plaquetaria, progresión de arterioesclerosis, disfunción endotelial e HTA y empeoramiento de la IRC.

Finalmente, otros factores menos estudiados pueden contribuir al estadio hipertensivo del paciente con disfunción renal, tales como el hiperparatiroidismo, eritropoyetina, rarefacción vascular, etc.

En síntesis, el mecanismo central de la HTA en presencia de IRC está mediado por una incapacidad renal para mantener el balance de sodio y, secundariamente, una vasoconstricción periférica exagerada. La alteración de la estructura renal, el aumento de autocoides antinatriureticos y el déficit de factores diuréticos favorecen la progresión del estadio hipertensivo. Terapias destinadas a restablecer el balance salino son esenciales para el correcto control de la PA en estos pacientes.

Bibliografía sugerida

1. Hostetter, T.H.; Olson, J.L. y col. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1315-1325.
2. Fiore, M.C.; Jimenez, P.M. y col. Statins reverse renal inflammation and endothelial dysfunction induced by chronic high salt intake. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301: F263 - F270.
3. Kanwar, Y.S.; Wada, J. y col. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008;233:4-11
4. Juncos, L.I.; Martin, F.L. y col. Atorvastatin improves sodium handling and decreases blood pressure in salt-loaded rats with chronic renal insufficiency. *Nutrition* 2012; 28: e23-e28.
5. Cabral, P.D.; Hong, N.J. y Garvin, J.L. Shear stress increases nitric oxide production in thick ascending limbs. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299:F1185-F1192
6. Garvin, J.L. y Hong, N.J. Cellular stretch increases superoxide production in the thick ascending limb. *Hypertension* 2008; 51:488-493.

7. Cabral, P.D.; Silva, G.B. y col. 8-iso-prostaglandin-F2 stimulates chloride transport in thick ascending limbs: role of cAMP and protein kinase A. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299: F1396 - F1400.
8. Rodriguez-Ayala, E.; Avila-Diaz, M. y col. Effect of parathyroidectomy on cardiac fibrosis and apoptosis: possible role of aldosterone. *Nephron Physiol* 2006; 103:112–118.
9. Hausberg, M.; Kosch, M. y col. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:1974-1979
10. Das, U.N. "Hypertension". En *Molecular Basis of Health and Diseases*, Eds. Springer Dordrecht, Heidelberg, 2011: 239- 275.