



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN  
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL  
CURSO DE POSGRADO EN NEFROLOGÍA

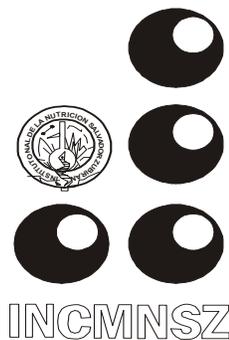
ASOCIACIÓN ENTRE FIBROSIS TÚBULO-INTERSTICIAL E  
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA EN BIOPSIAS  
RENALES HUMANAS

## T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE:  
NEFROLOGÍA

PRESENTA:  
**DR. JAVIER ZÚÑIGA VARGA**

TUTOR:  
Dr. RICARDO CORREA ROTTER



MÉXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ASOCIACIÓN ENTRE FIBROSIS TÚBULO-INTERSTICIAL  
E HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA EN BIOPSIAS  
RENALES HUMANAS**

## Contenido

### I Resumen

A. Antecedentes.....	1
B. Método.....	1
C. Resultados.....	1
D. Conclusiones.....	3
E. Palabras clave.....	3

### II Introducción..... 4

### III Antecedentes..... 5

### IV Marco Teórico..... 7

### V Definiciones..... 14

### VI Justificación..... 15

### VII Planteamiento del Problema

A. Objetivo Primario.....	17
---------------------------	----

B. Objetivos Secundarios.....	17
-------------------------------	----

### VIII Hipótesis

A. H0.....	18
------------	----

B. H1.....	18
------------	----

### IX Material y Métodos

A. Diseño del estudio.....	19
----------------------------	----

B. Población.....	19
-------------------	----

C. Tamaño de la muestra.....	19
------------------------------	----

D. Variables.....	19
-------------------	----

E. Análisis estadístico.....	20
------------------------------	----

### X Resultados

A. Características generales.....	22
-----------------------------------	----

B. Riesgo asociado a hipertensión arterial sistémica.....	22
---	----

C. Riesgo asociado a fibrosis moderada a grave.....	27
---	----

### XI Discusión..... 30

### XII Conclusiones..... 36

### XII Referencias..... 37

## I RESUMEN

**Antecedentes:** Diversos estudios experimentales animales han demostrado que la infiltración de células inflamatorias en túbulo-intersticio y el estrés oxidativo se asocian o tienen un papel en la patogénesis de la hipertensión arterial (HTA). Estas observaciones son además apoyadas por la reducción de la presión arterial (PA) mediante maniobras que limitan el estrés oxidativo y la inflamación túbulo-intersticial en animales. Por otro lado, la HTA condiciona estrés oxidativo e inflamación túbulo-intersticial renal en modelos experimentales. De esta manera, existe un círculo vicioso que si no es interrumpido tendrá consecuencias en la función renal al condicionar fibrosis, además de las implicaciones cardiovasculares asociadas. El factor que inicia dicho ciclo varía considerablemente dependiendo del contexto clínico (diferentes formas de hipertensión). Tales hallazgos no han sido reproducidos en humanos por la dificultad y justificación en la toma de tejido renal. Por lo anterior se realizó un estudio para conocer la asociación entre fibrosis túbulo-intersticial (FTI) en biopsias renales humanas e HTA, considerando a la FTI como reflejo de infiltración inflamatoria previa.

**Método:** Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo de 76 pacientes sometidos a biopsia renal en el INNSZ, de enero de 2001 a junio de 2005. Los datos de los pacientes se obtuvieron del registro mexicano de biopsias renales y de expedientes clínicos. Se recabaron las siguientes variables: edad, género, indicación de la biopsia, uso de antihipertensivos, proteínas en orina de 24 horas, creatinina, albúmina, BUN y hemoglobina séricas. El grado de FTI fue dictaminada por un nefropatólogo mediante histomorfometría renal. Se definió como HTA la presencia de PA >140/90 mmHg o <140/90 mmHg más uso de antihipertensivos (excepto si la indicación fue reducción de proteinuria).

**Resultados:** Se analizaron 76 casos, en donde la media de edad fue 34.7, 57 (75%) fueron mujeres, presión arterial media (PAM) de 102.3 mmHg. El porcentaje promedio de FTI fue 25.1%, la media de BUN 28.7 mg/dl, creatinina 1.89 mg/dl,

hemoglobina 11.9 g/dl, proteinuria de 24 hrs. 5.9 g/d y ácido úrico 6.48 mg/dl. Al dividir los grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de HTA (48vs.28), se observaron diferencias con significado estadístico entre el porcentaje de FTI (28.8±10.2vs.18.8±11.5,p<0.001), gloméruloesclerosis segmentaria (19.9±17.8vs.5.6±10.9,p<0.001), gloméruloesclerosis global (24.7±24.2vs.9.1±10.9,p<0.001), BUN (35.3±18.2vs.17.3±13.2,p<0.001), creatinina (2.3±1.5, vs.1.2±1.08,p=0.001), ácido úrico (6.9±1.7, vs. 5.7±1.6,p=0.003), y hemoglobina (11.1±2.3 vs.13.5±1.9,p<0.001). Las variables de asociación para la presencia de HTA con significado estadístico fueron: FTI>25% (RM 4.22, IC 95% 1.40-12.98,p=0.008), edad >50 años (RM 9.0, IC 95% 1.09-199.47,p=0.037), ácido úrico >5 mg/dl (RM 3.89, IC 95% 1.08-14.46,p=0.035), creatinina >1.5 mg/dl (RM 4.22, IC 95% 1.40-12.98,p=0.008) y la utilización de inmunosupresión (RM 4.84, IC 95% 1.6-15.06,p<0.001). En el grupo de pacientes hipertensos el 67% presentaron FTI>25%, mientras que en el grupo de pacientes sin hipertensión arterial 32%. El análisis de correlación bivariada mostró relaciones significativas entre la PAM con FTI media (r=.343), niveles de ácido úrico (r=.299), creatinina (r=0.505) y hemoglobina (r=-.485). En el análisis multivariado, las variables que mostraron independiencia para la presencia de HTA fueron el grado de FTI (R 1.06 IC95% 1.03-1.12 p:0.04), ácido úrico (R 1.57 IC95% 1.05-2.36 p:0.02), y hemoglobina (R 0.64 IC95% 0.48-0.86 p:0.003). Los 76 casos fueron a su vez divididos en aquellos con FTI > o < al 25% (41vs.35). No existieron diferencias significativas entre las variables de los grupos excepto para los niveles de BUN y creatinina. Existió tendencia en la que los pacientes con FTI >25% tuvieron cifras tensionales más elevadas. Las variables que se asociaron con significado estadístico a FTI >25% fueron la presencia de HTA (RM 4.22, IC 95% 1.40-12.98,p=0.008) y creatinina > 1.5 mg/dl (RM 6.98, IC 95% 2.27-22.12,p<0.001). El análisis de correlación bivariada mostró relaciones significativas entre la FTI con ácido úrico (r=.242), creatinina (r=.537) y hemoglobina (r=-.372). No se demostró asociación significativa entre el grado de FTI y fármacos antihipertensivos, uso de inmunosupresión, ni número de fármacos antihipertensivos e inmunosupresores.

**Conclusiones:** El estudio mostró una asociación entre FTI e HTA en donde: a) Los pacientes con HTA tuvieron mayor grado de FTI, b) La FTI >25% fue factor de riesgo para la presencia de HTA, c) El grado de FTI fue factor de riesgo independiente para HTA, d) La HTA fue un factor de riesgo para FTI >25%. El nivel de ácido úrico fue factor de riesgo independiente para la HTA, mientras que el nivel de hemoglobina fue factor protector.

**Palabras Calve:** Inflamación túbulo-intersticial, fibrosis túbulo-intersticial, hipertensión arterial sistémica, estrés oxidativo, especies reactivas de oxígeno, arteriopatía, angiotensina II, NF- $\kappa$ B, TGF- $\beta$ , ácido úrico.

# **ASOCIACIÓN ENTRE FIBROSIS TÚBULO-INTERSTICIAL E HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA EN BIOPSIAS RENALES HUMANAS**

## **II INTRODUCCIÓN**

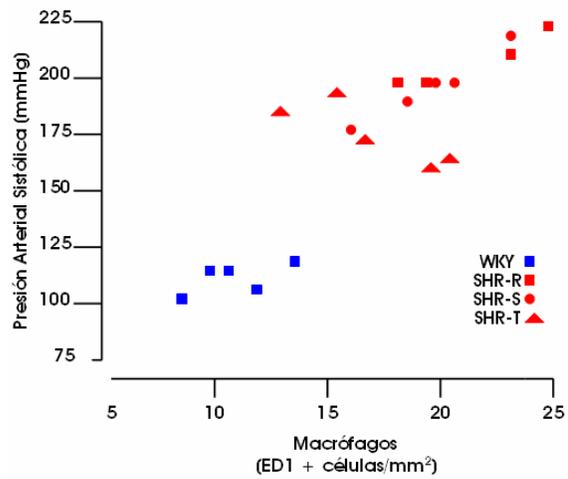
Estudios experimentales recientes han demostrado que la infiltración intersticial por células T y macrófagos juega un papel importante en la patogénesis de la hipertensión sensible a sal, especialmente ante la presencia de estrés oxidativo (1). A diferencia de lo demostrado en modelos experimentales, los estudios clínicos no han revelado resultados concluyentes. Por otro lado, la infiltración intersticial en asociación al estrés oxidativo son elementos clave para el desarrollo de fibrosis túbulo-intersticial (FTI), teniendo un impacto negativo en la función renal.

La elevación en la presión arterial desencadenada o potencializada por dicho efecto inmunológico, funge como un factor agravante de la propia FTI, ante la pérdida en la autorregulación de la vasculatura renal y el desarrollo de isquemia, condicionando en conjunto una mayor caída de la tasa de filtrado glomerular. Esto pudiera explicar que la limitación temprana de la inflamación en el túbulo-intersticio renal evitará la aparición o el empeoramiento de la hipertensión arterial sistémica (HTA), la pérdida de la autorregulación de la vasculatura renal, la hipertensión e isquemia glomerular y por lo tanto el desarrollo de fibrosis, confinando la progresión del daño renal.

### III ANTECEDENTES

La evidencia de un mecanismo inmune en la patogénesis de la HTA fue mostrada por primera vez por Svendsen (2), quien reveló en el modelo de hipertensión por acetato de deoxicorticosterona y dieta rica en sodio (modelo DOCA-sal), que la fase tardía dependiente de sal requería de un timo intacto y de la infiltración del riñón por linfocitos perivasculares mostrando “reactividad inmune de tipo tardío”. Por otro lado, el tratamiento con ciclofosfamida (3), suero antitimocito (4) y la timectomía neonatal (5) mostraron una disminución de la hipertensión en varios modelos en ratas durante los años ochenta.

Estudios recientes han evidenciado que el acúmulo de células inmunes en el riñón podría, al menos en parte, ser responsable de mediar la retención de sal y por lo tanto, el desarrollo de HTA. La infiltración túbulointersticial por linfocitos y macrófagos parece encontrarse de forma universal en modelos experimentales de hipertensión sensible a sal, incluyendo DOCA-sal, post infusión de angiotensina II, infusión de catecolaminas, hiperuricemia, inhibición crónica de la síntesis de óxido nítrico, modelo de sobrecarga proteínica y proteinuria, nefropatía hipocalémica sensible a sal, hipertensión dos riñones un clip, nefropatía por envejecimiento, nefropatía por ciclosporina A y finalmente modelos genéticos de hipertensión como el de ratas espontáneamente hipertensas (SHR). Asimismo, algunos investigadores han demostrado una correlación directa entre el número de células inflamatorias y la severidad de la hipertensión como se observa en la figura 1 (6-8), o bien que las estrategias para reducir el infiltrado de células inflamatorias también previenen el desarrollo de hipertensión sensible a sal (9-11) o disminuyen la hipertensión establecida en ratas genéticamente susceptibles (7,8,12-15).



**Figura 1.** Relación ( $r=0.87, p<0.001$ ) entre la infiltración por macrófagos y tensión arterial sistólica en ratas espontáneamente hipertensas recibiendo una dieta regular (SHR-R), dieta de prueba antioxidante (SHR-T) o con cambio de una dieta regular a una dieta rica en antioxidantes (SHR-S). Ratas Control Wistar-Kyoto (WKY). Modificado de Rodríguez-Iturbe et al. *Hypertension*. 41:341-346,2003.

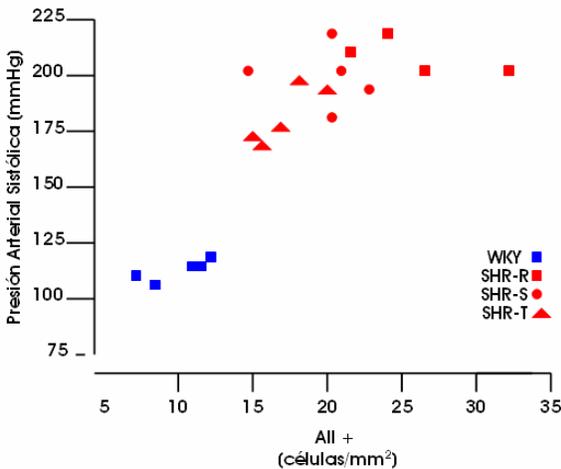
#### IV MARCO TEÓRICO

El mecanismo por el cual el infiltrado inflamatorio contribuye a la patogénesis de la hipertensión podría relacionarse a los efectos de actividad intra-renal de la angiotensina II inducida por el acúmulo de células inflamatorias. Se ha demostrado la expresión de angiotensina II por las células inflamatorias y macrófagos en distintos modelos experimentales, como en el observado en la Figura 2 (7,9,10).

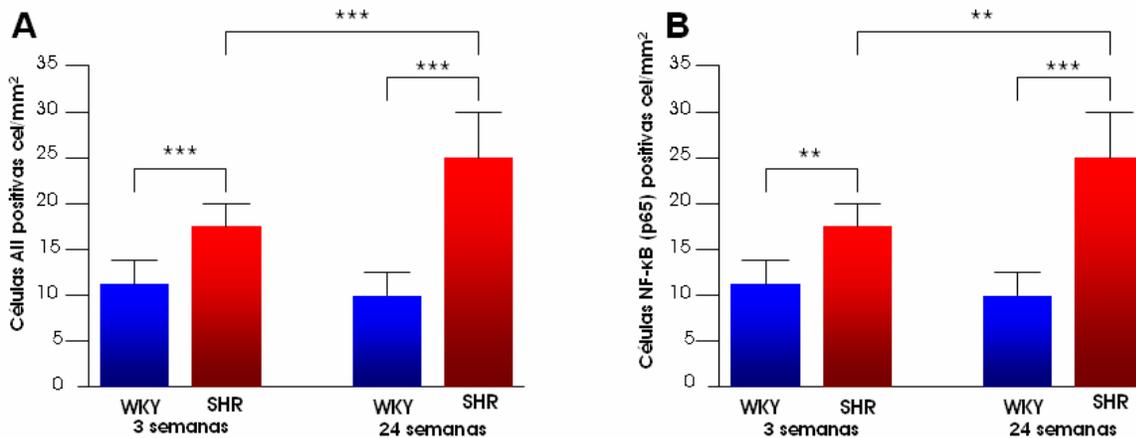
Los efectos conocidos de la angiotensina II en el riñón incluyen, entre muchos otros, la reducción de la tasa de filtrado glomerular (TFG) con un incremento de la presión capilar glomerular de nefrona aislada, con la subsecuente reducción en la carga filtrada de sodio. Esto condiciona un aumento en la reabsorción tubular del sodio, lo que interfiere con la natriuresis por presión. Dichos hallazgos han sido reproducidos en el modelo de hipertensión sensible a sal inducida por infusión de angiotensina II. Mediante éste modelo se mostró que durante la infusión de angiotensina II existió un aumento en las resistencias arteriolas aferentes y eferentes con disminución de la TFG de nefrona aislada y del coeficiente de ultrafiltración ( $K_f$ ). Durante las semanas que siguieron a la suspensión de la infusión con angiotensina II, se indujo hipertensión con una dieta alta en sal, mostrándose ausencia de los cambios hemodinámicos asociados a la vasoconstricción intra-renal persistente. Tras la administración de mofetil micofenolato (MMF) no existió modificación de la vasoconstricción glomerular inducida durante la administración exógena de angiotensina II, pero se previno dicha constricción en el período subsecuente sensible a sal, sugiriendo actividad intra-renal tipo angiotensina II relacionada al infiltrado intersticial inmune (16).

En asociación al efecto de retención de sodio, la acción intra-renal de la angiotensina II promueve la activación de señales en cascada y factores de transcripción que incrementan la inflamación intersticial (Figura 3), además estimula la producción de superóxido ( $O_2^-$ ) mediada por la NAD(P)H oxidasa (17,18). Estos

cambios parecen contribuir al mantenimiento del daño renal de bajo grado y a la pérdida de capilares peritubulares, participando en la fisiopatología del balance de sodio en la hipertensión.



**Figura 2.-** Relación entre células positivas para angiotensina II ( $r=0.83$ ,  $p< 0.001$ ) infiltrando áreas túbulointersticiales renales y presión arterial sistólica en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) recibiendo una dieta regular (SHR-R), dieta de prueba antioxidante (SHR-T) o con cambio de una dieta regular a una dieta rica en antioxidantes (SHR-S). Ratas Control Wistar-Kyoto (WKY). Modificado de Rodríguez-Iturbe et al. *Hypertension* 41:341-346,2003.



**Figura 3.-A:** Infiltración de células positivas para angiotensina II en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) y Wistar-Kyoto (WKY) de 3 y 24 semanas. Medias  $\pm$  DE. \*\*\*  $p<0.001$ . **B:** Células con tinción positiva túbulo-intersticial para la subunidad DNA-ligando p65 para NF- $\kappa$ B en ratas SHR y WKY de 3 y 24 semanas. Medias  $\pm$  DE. \*\*  $p<0.01$ ; \*\*\*  $p<0.001$ . Modificado de Rodríguez Iturbe et al. *Am J Nephrol* 24:587-594,2004.

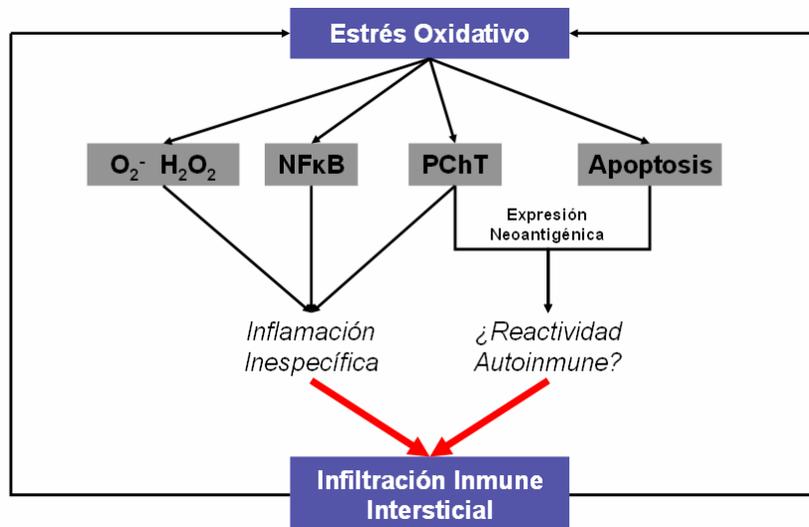
Se ha documentado que la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) tales como el  $O_2^-$  puede propiciar hipertensión (19,20,25,26) y el tratamiento antioxidante disminuir la presión arterial en modelos de hipertensión inducida genética y experimentalmente (21-24). El aumento de las ERO no sólo pudiera iniciar la hipertensión, sino ser generadas por la misma hipertensión, creando un círculo vicioso (25,26). La patogénesis de la hipertensión mediada por estrés

oxidativo involucra mecanismos hemodinámicos (vasoconstricción) y estructurales (remodelación vascular). Las ERO pueden activar señales en cascada en células de músculo liso para inducir remodelación y resistencia arterial, aumentando la rigidez de la pared y estrechamiento de la luz vascular (27,28).

Un elemento importante asociado a las modificaciones hipertróficas vasculares es la implicada en la arteriola aferente del glomérulo. El remodelamiento vascular inducido por las ERO en estas arteriolas puede impedir la respuesta vasomotora que protege al glomérulo de la hipertensión sistémica asociándose a isquemia túbulo-intersticial distal, afección descrita como “arteriopatía aferente”. El estrés oxidativo juega un papel importante dentro de la fisiopatología de la retención de sodio debido a la concentración de células positivas para angiotensina II en el túbulo-intersticio (7,8,11).

Como se comentó previamente, las ERO inducen una serie de respuestas celulares, desde la proliferación hasta la apoptosis (29). Algunos factores de transcripción activados son el factor nuclear  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ), proteína activadora-1, MAP y Janus kinasas (29).

El NF- $\kappa\text{B}$  es un factor rápido de transcripción de genes pro-inflamatorios, siendo mediador de la síntesis de distintas citocinas y promotor de la infiltración leucocitaria al incrementar la expresión de moléculas de adhesión como E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1. La activación del NF- $\kappa\text{B}$  es resultado de la fosforilación inducida por el  $\text{O}_2^-$  de la proteína ligada inhibidora I $\kappa\text{B}$ . En modelos de hipertensión sensible a sal, la inflamación intersticial se asocia a un aumento en la activación del NF- $\kappa\text{B}$  (17,30), y su inhibición disminuye el número de células inflamatorias y la hipertensión arterial en ratas (12,13). Otro mecanismo propuesto de inflamación mediada por las ERO es mediante la expresión de proteínas de choque térmico (PChT), específicamente si la inflamación es precedida de su inducción (paradoja de proteínas de choque térmico) mediada posiblemente por el NF- $\kappa\text{B}$  (31).



**Figura 4.**-Mecanismos de interacción entre la infiltración túbulo-intersticial por células inflamatorias y estrés oxidativo demostrado en modelos experimentales de hipertensión sensible a sodio. PChT: Proteínas de Choque térmico. Modificado de Rodríguez-Iturbe B, et al. *Am J Physiol Renal Physiol* 286:F606-F616,2004.

A diferencia de lo demostrado en modelos experimentales, los estudios clínicos no han revelado resultados concluyentes. Algunos estudios basados en la administración de antioxidantes se asociaron a la reducción en la presión arterial (33-35). Sin embargo, otros han fallado en mostrar este efecto (36-38).

El resultado de la infiltración sostenida por células inflamatorias en el túbulo-intersticio condicionará fibrosis con reducción progresiva en la masa renal funcional.

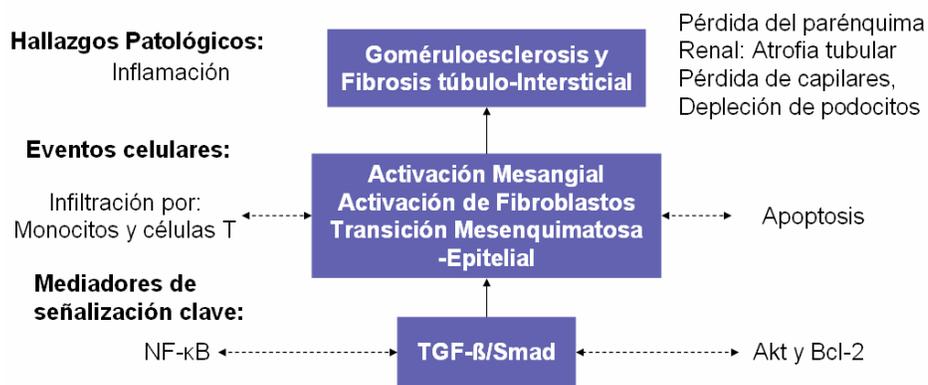
La fibrosis renal es la consecuencia inevitable de un acúmulo de matriz extracelular, siendo un reflejo de falla en el proceso de reparación de herida del tejido renal tras el daño crónico y sostenido. Se caracteriza por gloméruloesclerosis y FTI, siendo la manifestación común de enfermedades que culminan en falla renal crónica. Los hallazgos patológicos de la fibrosis renal son descritos como gloméruloesclerosis, FTI, infiltración inflamatoria y pérdida del parénquima renal caracterizado por atrofia tubular, pérdida capilar y depleción de podocitos (32). Los eventos celulares implicados en estos hallazgos patológicos

incluyen la activación mesangial y de fibroblastos, transición tubular epitelial mesenquimatosa (EMT), infiltración de monocitos/macrófagos, células T y la apoptosis celular. La fibrogénesis requiere de la participación e interacción de muchos tipos de células residentes e infiltradas en el riñón. Posterior al daño inicial, el tejido renal lesionado sufre una serie de eventos con el intento de reparar y recuperarse del daño. Dentro de estos procesos se presenta la activación celular residente, con la consecuente producción y secreción de citocinas pro-inflamatorias (39).

Estas citocinas dirigirán o sustentarán la infiltración de células inflamatorias tales como monocitos/macrófagos y células T a los sitios de daño. Una vez activadas las células se producirán ERO y citocinas fibrogénicas e inflamatorias. Estas posteriormente estimularán a las células mesangiales, fibroblastos y a células del epitelio tubular a cambiar de fenotipo o transición y producir una cantidad importante de componentes de la matriz extracelular (MEC). Se depositan proteínas normales o nuevas en el compartimiento extracelular volviéndose resistentes a la degradación. El depósito continuo de MEC condiciona cicatrización fibrosa y distorsiona la fina arquitectura del tejido renal, llevando al colapso del parénquima renal y a la pérdida de la función renal (32).

Las células mesangiales, fibroblastos intersticiales y células epiteliales tubulares son fibrogénicas en el riñón lesionado, aunque las células derivadas de la médula ósea también son partícipes. La activación miofibroblástica de células mesangiales y fibroblastos es una respuesta temprana fibrogénica tras la lesión, mientras que la transición tubular epitelial mesenquimatosa (EMT) ocurre de forma tardía. Mientras la agresión perpetúe, el tejido lesionado reacciona de forma poco prudente, estableciéndose la sobreproducción de MEC y cicatrización fibrosa. En la situación crónica asociada a un daño sostenido, la señal fibrogénica se amplifica progresivamente, debido a la pérdida paulatina de antagonistas Smad. El aumento de la intensidad de señales fibrogénicas no sólo favorece la activación de fibroblastos, sino a su vez propicia la EMT (32,39,41,42).

El factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y señales Smad juegan un papel fundamental como vías en la fibrogénesis renal. La sobrerregulación del TGF- $\beta$  es un hallazgo universal en modelos animales o humanos en cualquier tipo de insuficiencia renal crónica. *In vitro*, el TGF- $\beta$  por sí mismo puede estimular a las células mesangiales, fibroblastos intersticiales y células epiteliales tubulares con la activación miofibroblástica o de transición, para convertirse en células productoras de matriz fibrogénica. La inducción del TGF- $\beta$  parece ser una vía común que integra, directa o indirectamente, los efectos de diversos factores fibrinogénicos (32,39,40,42). Algunos de éstos como la angiotensina II e hiperglucemia, actúan como inductores de TGF- $\beta$  (figura 5).



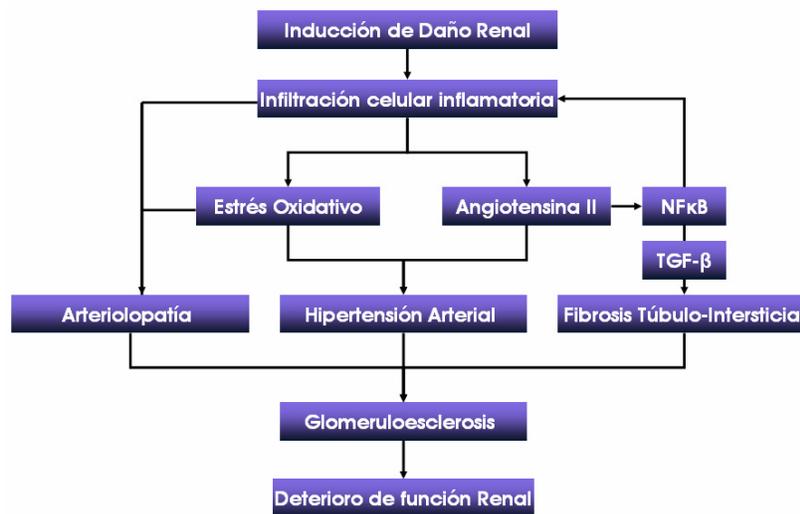
**Figura 5.-** Esquema simplificado de hallazgos patológicos, eventos celulares y mediadores de señalización clave de fibrosis renal. Las líneas incontinuas indican interacción mutua, las continuas denotan activación. Modificado de Liu Y. *Kidney Int* 69:213-217,2005.

La señal del TGF- $\beta$  es traducida a través de sus receptores de membrana serina/treonina kinasa tipos I y II. La activación de éstos propicia la fosforilación de mediadores de señal Smad2 y Smad3. Los Smad2/3 fosforilados se unen a su compañero Smad4 y subsecuentemente son traslocados al núcleo, controlando la transcripción de genes de respuesta del TGF- $\beta$ . En el riñón fibrótico un conjunto de mecanismos condicionan hiperactividad en la señalización TGF- $\beta$ /Smad (32,39-41).

La señalización Smad en el riñón normal se encuentra contraregulado de forma estrecha por una familia de proteínas incluyendo SnoN, Ski y TGIF. Estos antagonistas Smad confinan la transcripción genética mediada por el propio Smad,

salvaguardando o limitando a los tejidos de respuestas no deseadas del TGF- $\beta$ . Se ha demostrado que el SnoN y Ski se encuentran reducidos de forma progresiva en el riñón fibrótico, sugiriendo que la pérdida de los antagonistas Smad es un mecanismo importante que amplifica la señal TGF- $\beta$ , incluso fuera de control (32,39-42).

En la figura 6 se representan los eventos que culminarán en hipertensión arterial y progresión del daño renal.



**Figura 6.** Asociación de eventos que condicionarán hipertensión arterial sensible a sal, fibrosis túbulo-intersticial y nefroesclerosis.

## V DEFINICIONES

En la actualidad se establece que el grado de FTI es un factor de riesgo independiente de progresión de daño renal. Se conoce como FTI a la expansión del espacio intersticial con aumento del depósito de colágeno, en asociación al engrosamiento de la membrana basal tubular, dilatación o atrofia tubular (42). Para darle un mayor sustento y uniformidad, el grado de fibrosis es determinado mediante histomorfometría, que consiste en un análisis de imagen digital, basado en la relación entre la medición del área correspondiente a la corteza renal sometida a biopsia (muestral) y el área de afección, manifestada por porcentaje de acuerdo a dicha proporción (43).

Existen distintas escalas para definir el grado de FTI. Una de las más utilizadas es la que forma parte de la calificación y clasificación del grado de afección en el injerto renal conocida como clasificación de Banff de 1997, en donde se establece como ausencia de fibrosis a una afección menor del 5% en el túbulo-intersticio, siendo de grado leve la presencia de 6 a 25%, moderada del 26 al 50% y grave mayor al 50% (44).

La hipertensión arterial sistémica se define de acuerdo al consenso JNC (Seventh Joint National Committee) 7 y guías K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) a la afección distinguida por el aumento sostenido de la presión arterial sistólica por arriba de 140 mmHg y/o presión arterial diastólica mayor a 90 mmHg (45,46).

## VI JUSTIFICACIÓN

En nuestro país de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud del año 2000 (ENSA 2000) se estimó una prevalencia de hipertensión arterial sistémica de 30.5%, existiendo 15.2 millones de personas hipertensas entre los 20 y 69 años, con afección en más del 50% de la población mayor a 50 años. En el año 2003 se notificaron 435, 579 casos nuevos de hipertensión arterial sistémica con una tasa de 41.9/10,000 habitantes. Se observó un incremento con respecto a los años 2001 (371,443) y 2002 (390,664) (47). De acuerdo a la proyección de la población y al aumento en la prevalencia del síndrome metabólico y la obesidad, se espera un incremento muy importante en la prevalencia de la hipertensión arterial sistémica en todo el mundo. Hoy en día, la mortalidad nacional por hipertensión arterial sistémica muestra una tendencia ascendente, en 1980 la tasa fue de 4.8/100,000 habitantes y en el año 2002 de 9.9/100,000 habitantes. Por lo tanto se estima también un aumento en la mortalidad asociada a hipertensión, ya que es reconocida a la hipertensión arterial sistémica como factor de riesgo independiente de muerte por eventos cardiovasculares (45,46,48). Por otro lado, se estima que en México la prevalencia de falla renal crónica estadio DOQI 3 es de 80,788 por millón de habitantes y estadio DOQI 5 de 1,142 por millón de habitantes (49), atribuyéndose únicamente a complicaciones renales 10,363 muertes en el 2004, sin considerar un mayor número de defunciones asociadas a eventos cardiovasculares (45,46,48) en estos pacientes.

El impacto clínico del establecimiento de la FTI radica en el deterioro gradual de la TFG. De manera tradicional se ha considerado a la hipertensión arterial sistémica como la segunda causa de insuficiencia renal crónica (45,46). Por otro lado, la hipertensión arterial sistémica se presenta en la mayoría de pacientes con afección renal crónica (46). Por sí misma, parece que la hipertensión arterial sistémica esencial es causa poco frecuente de insuficiencia renal crónica, debido a que los mecanismos de autorregulación de la vasculatura renal previenen la extensión del aumento de presión sistémica al glomérulo (51,52,53). Sin embargo,

en aquellos pacientes con pérdida de dicha autorregulación (ante la presencia de arteriopatía de la arteriola aferente secundaria a ERO o bien hiperuricemia), existirá incapacidad para limitar el paso de la presión arterial sistémica al glomérulo, y por lo tanto, se desencadenarán los mecanismos asociados a la progresión del daño renal por hipertensión e isquemia glomerular (1,6,51-53). En éste sentido, la progresión del daño renal por hipertensión arterial sistémica ocurrirá en cierto tipo de pacientes. Así, el demostrar una asociación entre el grado de FTI e hipertensión arterial sistémica sugerirá que la presencia de un proceso inflamatorio previo en túbulo-intersticio, iniciado por diversas causas (incluyendo incluso la propia hipertensión arterial sistémica), favorecerá el establecimiento o el empeoramiento de la hipertensión arterial (sensible a sodio) y en caso de asociarse a la pérdida en la autorregulación de la arteriola aferente, condicionar progresión del daño renal por aumento de la presión capilar glomerular de nefrona aislada. Esto pudiera justificar que la limitación temprana de la inflamación en el túbulo-intersticio renal pudiera confinar el establecimiento o empeoramiento de la hipertensión arterial sistémica, la aparición de arteriopatía, el desarrollo de fibrosis y finalmente restringir la progresión del daño renal. De esta forma, se pudieran diseñar estudios clínicos con el fin de conocer una relación causa-efecto o bien estudios clínicos con distintas maniobras para limitar la inflamación renal y conocer su impacto sobre los efectos de la presión arterial sistémica, la progresión a fibrosis y otros factores de riesgo asociados.

Este estudio fue realizado para conocer la relación entre el grado de fibrosis túbulo-intersticial en biopsias renales e hipertensión arterial sistémica.

## **VII PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Existe asociación entre el porcentaje de FTI en biopsias renales e HTA en humanos?

### **Objetivo Primario**

Conocer la asociación entre el porcentaje de FTI en biopsias renales humanas e HTA.

### **Objetivos Secundarios**

- a) Conocer la asociación entre el porcentaje de FTI en biopsias renales y número de fármacos antihipertensivos.
- b) Conocer las variables de mayor asociación con la presencia de HTA.
- c) Conocer las variables de mayor asociación con la presencia de FTI moderada.
- d) Conocer la asociación entre el uso de agentes inmunosupresores y el porcentaje de FTI en biopsias renales.
- e) Conocer la asociación entre el uso de agentes inmunosupresores y el número de fármacos antihipertensivos.

## **VIII HIPÓTESIS**

### **H0**

El porcentaje de FTI en Biopsias Renales en Humanos será la misma ante la presencia o ausencia de HTA.

### **H1**

El porcentaje de FTI en Biopsias Renales en Humanos será mayor ante la presencia de HTA.

## **IX MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del Estudio**

Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo.

### **Población**

Fueron escogidos de manera aleatoria casos sometidos a biopsia renal percutánea entre enero de 2001 y junio de 2005 en el INNSZ, incorporadas al registro nacional de biopsias renales. Las indicaciones del procedimiento fueron distintos síndromes nefrológicos de riñones nativos. Se incluyeron aquellos casos que contaran con el material de biopsia renal disponible para la realización de histomorfometría y el expediente clínico completo. Se excluyeron aquellos casos en los que no existieran datos clínicos o bien, ausencia del material de biopsia renal para el análisis histomorfométrico.

### **Tamaño de la muestra**

Dado que la selección de la muestra fue por conveniencia con un total de 76 casos, se realizó un cálculo del poder alcanzado con base en la diferencia entre el porcentaje de fibrosis en pacientes con (B) o sin (A) HTA, siendo de 97 con un nivel de confianza del 95%, con una desviación estándar en el grupo de pacientes con HTA de 11.5 y de 10.2 para el grupo sin HTA, con diferencia entre medias del 10% y una relación B/A (48/28) de 1.71 (Tabla 4).

### **Variables analizadas**

Los datos de los pacientes obtenidos del expediente clínico y del registro nacional de biopsias renales fueron: edad, género, fecha de biopsia renal, indicación de biopsia renal, determinaciones de presión arterial dentro de los dos meses previos y posteriores a la realización de la biopsia renal o las últimas dos determinaciones pre-procedimiento, tipo y dosis de fármacos anti-hipertensivos y/o agentes inmunosupresores, determinación de nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina, hemoglobina, hematócrito, ácido úrico y proteinuria. Se consideró pacientes con

HTA si contaron con dos cifras  $\geq 140/90$  mm Hg o  $\leq 140/90$  más el uso de cuando menos un antihipertensivo (excepto si la indicación fue reducción de proteinuria). La valoración de FTI fue realizada mediante histomorfometría (43) por nefropatólogo con delimitación digital del área total cortical del campo explorado y posterior delimitación del área con fibrosis, determinándose el porcentaje de afección por campo estudiado de acuerdo a la relación entre ambos. El porcentaje de FTI analizada representa la fibrosis media de acuerdo al número de campos observados (2 a 5) por paciente. Se consideró FTI moderada a grave a la presencia de FTI  $>26\%$  de acuerdo a la clasificación de Banff de 1997 (44). Se definió como gloméruloesclerosis segmentaria (GES) como la presencia de sinequias al involucro  $<50\%$  del glomérulo estudiado y gloméruloesclerosis global (GEG) al involucro  $>50\%$ . Las definiciones operacionales y escalas de medición de las variables analizadas se observan en las **Tablas 1 y 2**.

Variable	Tipo de Variable	Escala de medición	Variable	Tipo de Variable	Escala de medición
Edad > 50 años	Nominal	Sí/No	Edad	Continua	Años
Género	Nominal	Masculino/Femenino	BUN	Continua	mg/dl
Creatinina > 1.5 mg/dl	Nominal	Sí/No	Creatinina	Continua	mg/dl
Hemoglobina > 10 g/dl	Nominal	Sí/No	Hemoglobina	Continua	g/dl
Ácido Úrico > 5 mg/dl	Nominal	Sí/No	Ácido úrico	Continua	mg/dl
Proteinuria > 3g 24/h	Nominal	Sí/No	Fibrosis túbulo-Intersticial	Continua	%
FTI > 25%	Nominal	Sí/No	Gloméruloesclerosis Segmentaria	Continua	%
Hipertensión Arterial	Nominal	Sí/No	Gloméruloesclerosis Global	Continua	%
Inmunosupresión	Nominal	Sí/No	Número de Antihipertensivos	Continua	-
			Número de Inmunosupresores	Continua	-

**Tabla 1.-**Variables Nominales

**Tabla 2.-**Variables Continuas

### **Análisis Estadístico**

Se realizó estadística descriptiva, expresando los datos como medias  $\pm$  desviaciones estándar (DE) para variables con distribución normal. Los datos se expresarán como medianas y rangos para variables con distribución anormal. Las diferencias entre grupos fueron analizadas mediante *t* de student o *U* de Mann Whitney para variables continuas y  $\chi^2$  para variables categóricas, con determinaciones de riesgo. Dado que la mayoría de las variables fueron continuas,

para dicotomizarlas fueron realizadas curvas ROC para establecer los puntos de corte además de considerar el criterio de utilidad clínica. Fue aplicada correlación bivariada con método de Pearson para conocer la relación entre diversas variables continuas. Para establecer independencia entre variables se aplicó análisis multivariado basado en regresión logística. Fue considerada una  $p < 0.05$  como estadísticamente significativa.

## X RESULTADOS

### Características Generales

Las características generales se demuestran en la **tabla 3**. La media de edad fue 34.7 años, 57 casos (75%) fueron mujeres. El 63.2% fueron hipertensos (48 casos), siendo la presión arterial media (PAM) de 102.3 mmHg. La media de FTI fue de 25.1%, BUN de 28.7 mg/dl, creatinina sérica de 1.89 mg/dl, hemoglobina de 11.9 g/dl, proteinuria de 24 hrs. 5.9 g/día y ácido úrico sérico de 6.48 mg/dl.

Variable	N=76
	No. (%)
	Media ± DE
Edad	34.7±12.8 años
Femenino	57(75)
Hipertensión Arterial	48(63.2)
PAS	134.5±22.7 mmHg
PAD	86.0±13.0 mmHg
PAM	102.3±15.7 mmHg
FTI	25.1±11.7 %
BUN	28.7±18.6 mg/dl
Creatinina	1.89±1.5 mg/dl
Hemoglobina	11.9±2.5 g/dl
Proteinuria	5.9±4.91g/24 hrs
Ácido Úrico	6.48±1.8 mg/dl

**Tabla 3.-** Características generales. Número (%), medias ±DE. PAS:presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media. FTI: fibrosis túbulo-intercial.

### Riesgo asociado a HTA

De los 76 casos, 48 fueron hipertensos. Al dividir los grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de HTA, se observaron diferencias con significado estadístico entre las variables de ambos grupos, con mayor porcentaje de FTI ( $28.8 \pm 10.2$  vs.  $18.8 \pm 11.5$ ,  $p < 0.001$ ), GES ( $19.9 \pm 17.8$  vs.  $5.6 \pm 10.9$ ,  $p < 0.001$ ), GEG ( $24.7 \pm 24.2$  vs.  $9.1 \pm 10.9$ ,  $p < 0.001$ ), así como niveles mayores de BUN ( $35.3 \pm 18.2$  vs.  $17.3 \pm 13.2$  mg/dl,  $p < 0.001$ ), creatinina sérica ( $2.3 \pm 1.5$ , vs.  $1.2 \pm 1.08$  mg/dl,  $p = 0.001$ ), ácido úrico ( $6.9 \pm 1.7$ , vs.  $5.7 \pm 1.6$  mg/dl,  $p = 0.003$ ), y menores de hemoglobina ( $11.1 \pm 2.3$  vs.  $13.5 \pm 1.9$  g/dl,  $p < 0.001$ ), en aquellos con HTA (Tabla 4).

Variable	Hipertensión Arterial	Sin Hipertensión Arterial	p
	N=48 Media ± DE	N=28 Media ± DE	
Edad	36.21±14.29	32±9.26	0.167
PAS	145.75±21.21	116.43±9.51	<0.001
PAD	92.42±11.61	75±6.38	<0.001
PAM	110.19±13.82	88.81±6.80	<0.001
BUN	35.29±18.24	17.32±13.02	<0.001
Creatinina	2.29±1.5	1.2±1.08	0.001
Hemoglobina	11.08±2.35	13.56±1.97	<0.001
Ácido úrico	6.93±1.78	5.70±1.59	0.003
FTI	28.8±10.21	18.80±11.52	<0.001
GES	19.94±17.83	5.63±10.92	<0.001
GEG	24.73±24.2	9.12±10.96	<0.001
Proteinuria	6.0±3.9	5.6±6.2	0.169

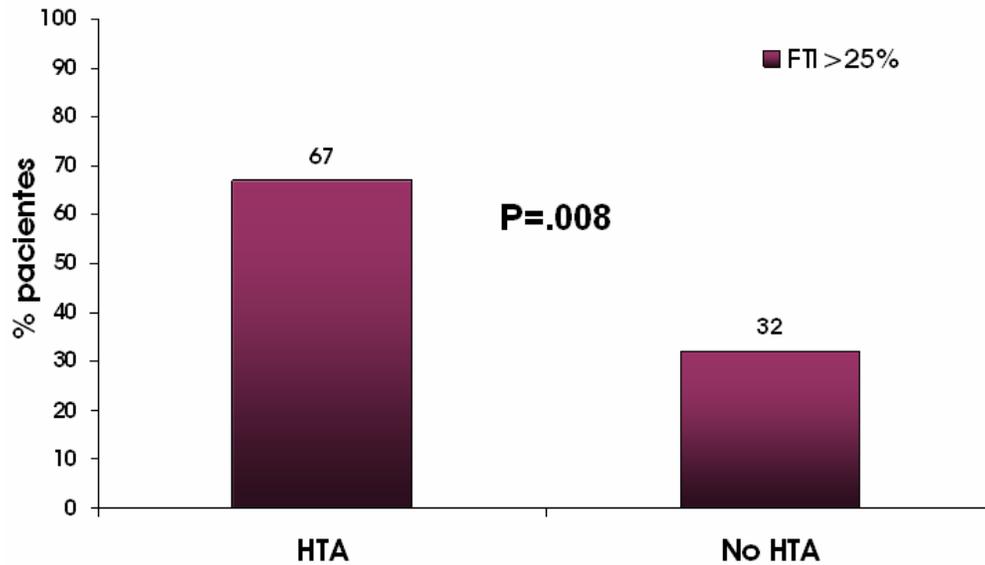
**Tabla 4.-** Diferencia entre Variables de pacientes con y sin Hipertensión arterial. PAS: Presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: Presión arterial media, BUN: nitrógeno ureico sérico, GES: gloméruloesclerosis segmentaria, GEG: gloméruloesclerosis global.

Se observó que las variables de asociación para la presencia de HTA con significado estadístico (Tabla 5) fueron la presencia de FTI >25% (RM 4.22, IC 95% 1.40-12.98, p=0.008), edad >50 años (RM 9.0, IC 95% 1.09-199.47, p=0.037), ácido úrico >5 mg/dl (RM 3.89, IC 95% 1.08-14.46, p=0.035), creatinina >1.5 mg/dl (RM 4.22, IC 95% 1.40-12.98, p=0.008) y la utilización de inmunosupresión (RM 4.84, IC 95% 1.6-15.06, p<0.001).

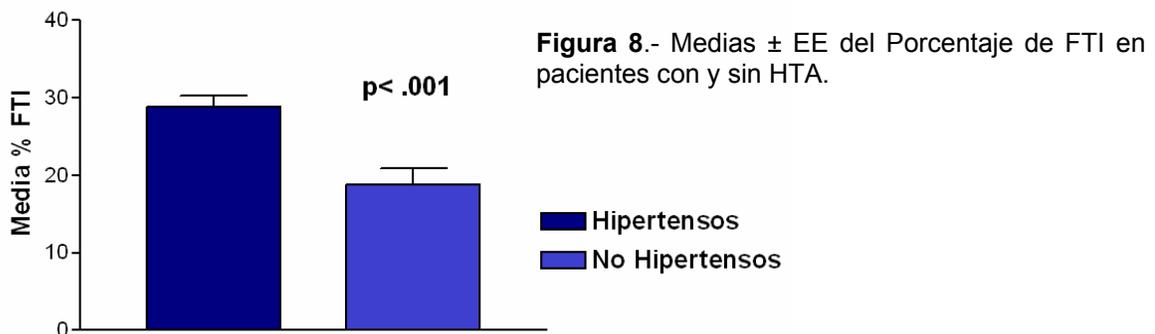
Variable	Hipertensión Arterial	Sin Hipertensión Arterial	RM (IC 95%)	p
	N=48	N=28		
FTI > 25%	32 (67%)	9(32%)	<b>4.22</b> (1.40-12.98)	<b>0.008</b>
Edad >50 años	12 (25%)	1 (3.6%)	<b>9.0</b> (1.09-199.47)	<b>0.037</b>
Masculino	10 (36%)	9 (32%)	.56 (0.17-1.81)	0.410
Ácido úrico >5.0	42 (88%)	18 (64%)	<b>3.89</b> (1.08-14.46)	<b>0.035</b>
Cr >1.5 mg/dl	34 (70%)	4 (14%)	<b>14.57</b> (4.27-49.75)	<b>&lt;0.001</b>
Proteinuria >3 g/24 h	34 (71%)	15 (54%)	2.10 (0.72-6.22)	0.205
Inmunosupresión	35 (73%)	10 (36%)	<b>4.84</b> (1.6-15.06)	<b>&lt;0.001</b>

**Tabla 5.-** Variables asociadas a HTA. FTI: Fibrosis Túbulo-Intersticial. Cr: Creatinina.

En el grupo de pacientes hipertensos el 67% presentaron FTI >25%, mientras que en el grupo de pacientes sin HTA 32% mostraron FTI >25%, 33% de los hipertensos presentaron FTI<25% en comparación con 68% de los pacientes sin HTA (Figura 7).

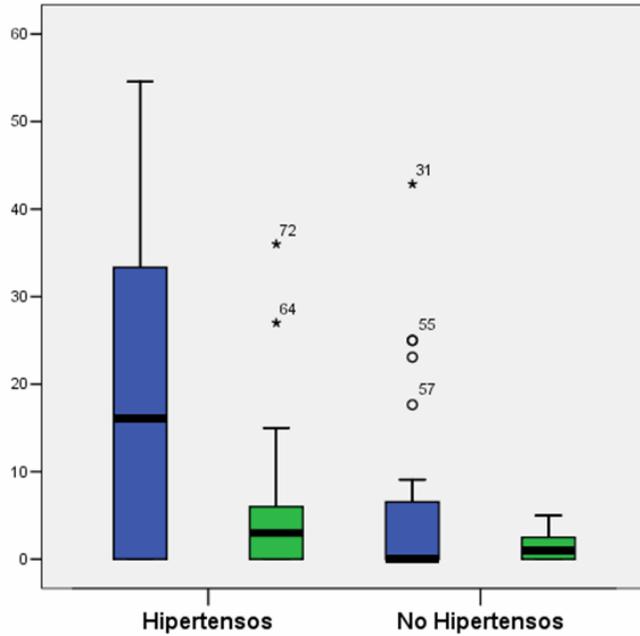


**Figura 7.-**Asociación entre FTI e HTA. HTA: Hipertensión arterial, FTI: fibrosis túbulo-intersticial.



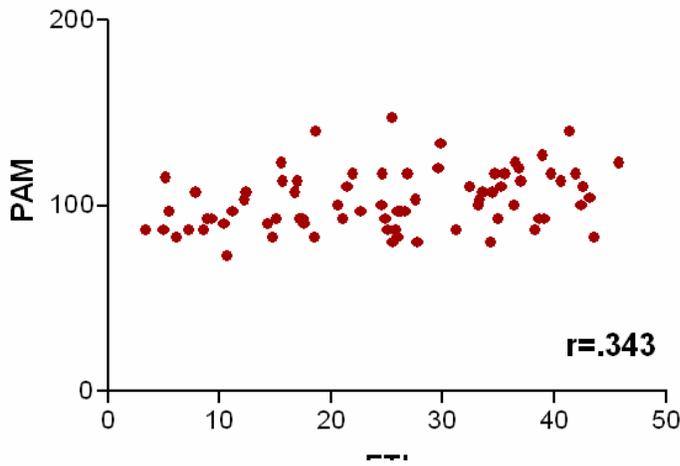
**Figura 8.-** Medias  $\pm$  EE del Porcentaje de FTI en pacientes con y sin HTA.

El análisis de correlación bivariada con método de Pearson mostró relaciones significativas entre la PAM con FTI media ( $r=.343$ ), niveles de ácido úrico sérico ( $r=.299$ ), creatinina sérica ( $r=0.505$ ) y hemoglobina ( $r=-.485$ ) (figuras 9 a 13).

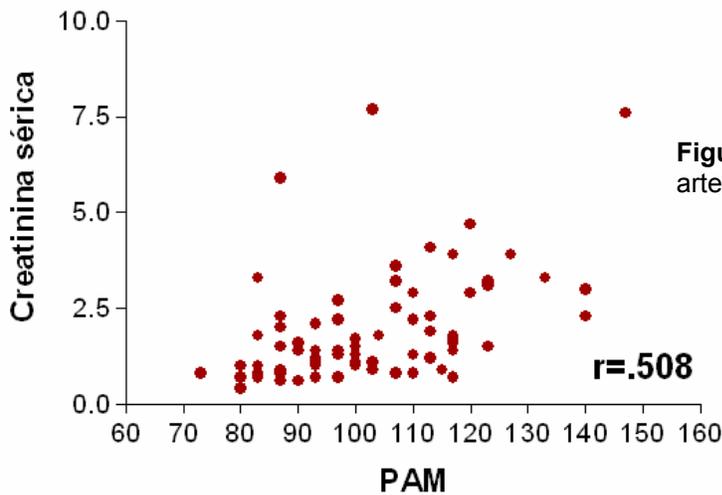


**Figura 9.-** Glomerulosclerosis segmentaria (GES) y global (GEG) por grupo de pacientes con y sin HTA. Medianas y cuartiles.

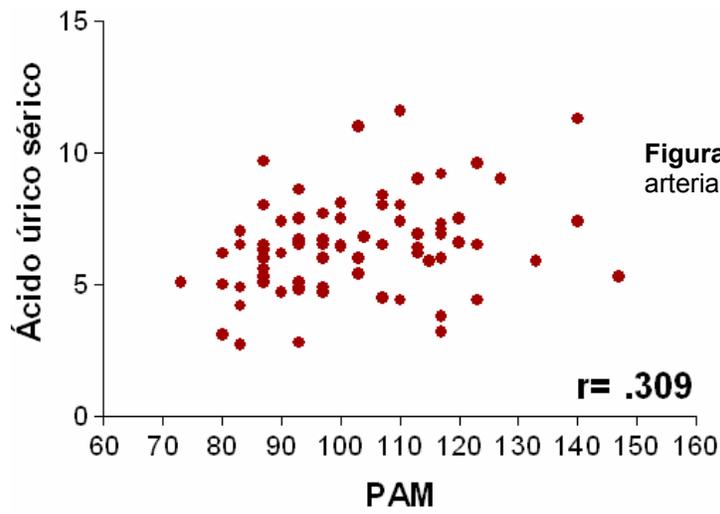
■ GES  $p < .001$   
 ■ GEG  $p = .008$



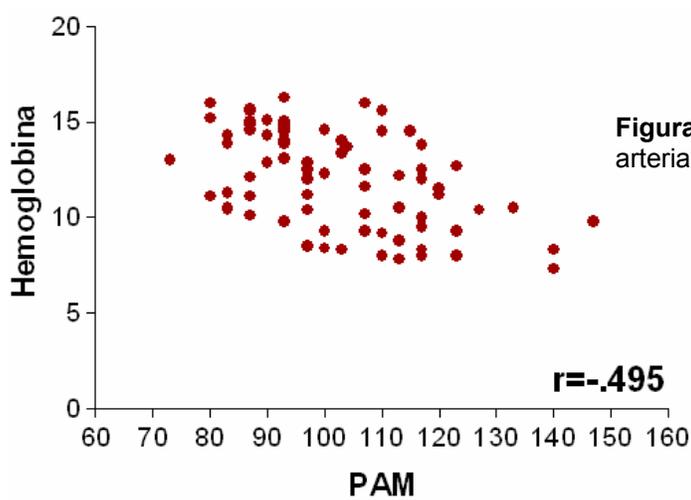
**Figura 10.-** Correlación entre presión arterial media (PAM) y fibrosis túbulo-intersticial (FTI).



**Figura 11.-** Correlación entre presión arterial media (PAM) y creatinina sérica.



**Figura 12.-** Correlación entre presión arterial media (PAM) y ácido úrico sérico.



**Figura 13.-** Correlación entre presión arterial media (PAM) y Hemoglobina.

En el análisis multivariado (Tabla 6) las variables que mostraron riesgo independiente para la presencia de HTA, con significado estadísticamente significativo fueron el grado de FTI (R 1.06 IC95% 1.03-1.12 p:0.04), niveles de ácido úrico sérico (R 1.57 IC95% 1.05-2.36 p:0.02), y hemoglobina como factor de protección (R 0.64 IC95% 0.48-0.86 p:0.003).

Variable	Riesgo	IC 95%	p
Edad, años	1.02	(0.97-1.08)	0.304
Género Masculino	0.55	(0.13-2.30)	0.419
<b>FTI, %</b>	<b>1.06</b>	(1.03-1.12)	<b>0.04</b>
Creatinina, mg/dl	1.09	(.59-2.03)	0.774
Proteinuria, g/24 hrs	1.00	(0.88-1.14)	0.953
<b>Hemoglobina, g/dl</b>	<b>0.64</b>	(0.48-0.86)	<b>0.003</b>
<b>Ácido úrico, mg/dl</b>	<b>1.57</b>	(1.05-2.36)	<b>0.027</b>

**Tabla 6.**-Análisis multivariado mediante regresión logística para la presencia de HTA. FTI: fibrosis túbulo-intersticial.

### Riesgo asociado a fibrosis moderada a grave

Para conocer las variables asociadas a la presencia de fibrosis moderada a grave, se dividió a los 76 casos en aquellos con FTI  $>0<25\%$ . Se observó que no existieron diferencias significativas entre las variables de los grupos excepto para los niveles de BUN y creatinina sérica. Se mostró también una tendencia en la que los pacientes con FTI  $>25\%$  tuvieron cifras tensionales más elevadas (Tabla 7).

Las variables que se asociaron con significado estadístico a FTI  $>25\%$  fueron la presencia de HTA (RM 4.22, IC 95% 1.40-12.98,  $p=0.008$ ) y creatinina sérica  $>1.5$  mg/dl (RM 6.98, IC 95% 2.27-22.12,  $p<0.001$ ) (Tabla 8).

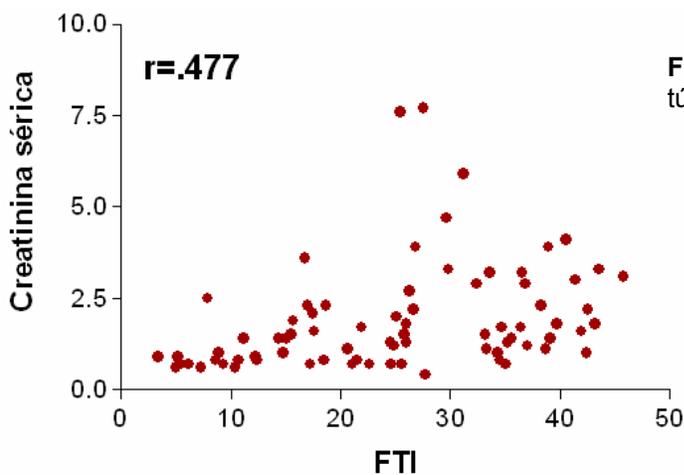
Variable	FTI $>25\%$	FTI $<25\%$	p
	N=41 Media $\pm$ DE	N=35 Media $\pm$ DE	
Edad	36.02 $\pm$ 13.75	33.06 $\pm$ 11.50	0.131
PAS	139.76 $\pm$ 25.14	129.31 $\pm$ 18.34	0.147
PAD	88.20 $\pm$ 11.61	83.43 $\pm$ 12.11	0.309
PAM	110.19 $\pm$ 13.58	98.72 $\pm$ 13.69	0.178
BUN	34.80 $\pm$ 19.02	21.48 $\pm$ 15.42	<b>0.43</b>
Creatinina	2.49 $\pm$ 1.65	1.2 $\pm$ 0.68	<b>0.001</b>
Hemoglobina	11.25 $\pm$ 2.6	12.86 $\pm$ 2.11	0.089
Ácido úrico	6.77 $\pm$ 1.89	6.14 $\pm$ 1.65	0.529
GES	15.9 $\pm$ 16.7	12.85 $\pm$ 17.35	0.686
GEG	23.2 $\pm$ 22.2	13.85 $\pm$ 19.7	0.316
Proteinuria	6.6 $\pm$ 5.6	4.99 $\pm$ 3.7	0.148

**Tabla 7.**-Diferencia entre variables con o sin FTI  $>25\%$ . FTI: Fibrosis túbulo-intersticial. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media. GES: Gloméruloesclerosis segmentaria, GEG: Gloméruloesclerosis global.

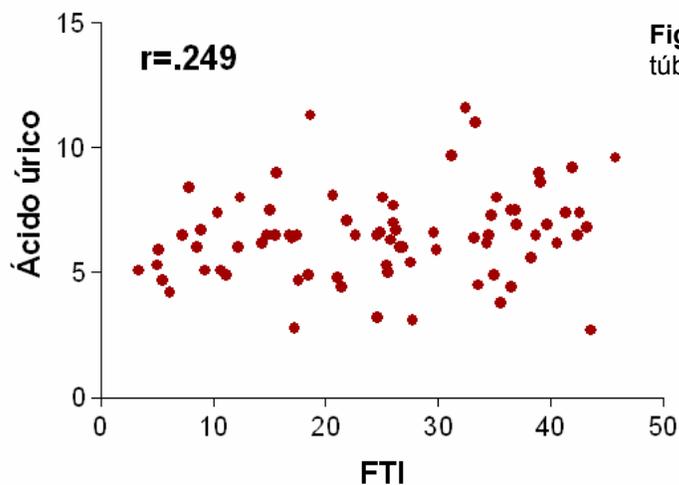
Variable	Fibrosis >25% N=41	Fibrosis <25% N=35	RM (IC 95%)	p
HTA presente	32 (78%)	16(46%)	<b>4.22</b> (1.40-12.98)	<b>0.008</b>
Edad > 50 años	9 (22%)	4 (11%)	2.1 (0.53-9.5)	0.36
Masculino	13 (32%)	6 (17%)	2.24 (0.66-7.78)	2.32
Ácido úrico >5.0	34 (83%)	26 (74%)	1.68 (0.48-5.88)	0.52
Cr > 1.5 mg/dl	29 (71%)	9 (26%)	<b>6.98</b> (2.27-22.12)	<b>&lt;0.001</b>
Proteinuria >3 g/24 h	29 (71%)	20 (57%)	1.81 (0.63-5.23)	0.32
Inmunosupresión	25 (61%)	20 (57%)	1.17 (0.42-3.24)	0.917

**Tabla 8.-** Variables asociadas a FTI>25%. Cr: Creatinina sérica. HTA: Hipertensión Arterial

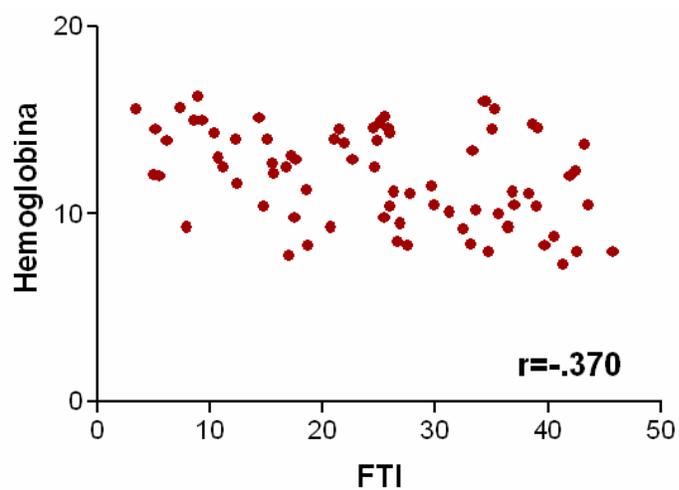
El análisis de correlación bivariada con método de Pearson mostró relaciones significativas entre la FTI con ácido úrico sérico ( $r=.242$ ), creatinina sérica ( $r=.537$ ) y hemoglobina ( $r=-.372$ ) (Figuras 13 a 15).



**Figura 13.-** Correlación entre fibrosis túbulo-intersticial (FTI) y creatinina sérica.



**Figura 14.-** Correlación entre fibrosis túbulo-intersticial (FTI) y ácido úrico sérico.



**Figura 15.-** Correlación entre fibrosis túbulo-intersticial (FTI) y hemoglobina.

No se demostró asociación significativa entre el grado de FTI y fármacos antihipertensivos, uso de inmunosupresión, ni número de fármacos antihipertensivos e inmunosupresores.

## XI DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo el conocer la asociación entre la presencia de HTA y el grado de FTI, sin tener la finalidad de establecer causalidad. La población estudiada fue de adultos jóvenes siendo la media de edad de  $(34.7 \pm 12.8)$  años, donde por sí misma la prevalencia de HTA esencial es menor que en otros grupos etarios (45,54). Así, podríamos pensar que en la mayoría de los casos incluidos en éste estudio, la HTA fue consecuencia de la afección renal que justificó la realización de la biopsia renal, sin poder descartar casos de hipertensión esencial. La media general de presión arterial sistólica y diastólica no fue tan elevada debido a que los pacientes recibían tratamiento para su control estricto, que permitiera la realización de la biopsia renal además de nefroprotección. La mayoría de los estudios experimentales pueden justificar la ausencia de tratamiento para la elevación de las cifras de presión arterial, misma que no puede llevarse en humanos por cuestiones éticas. Así, hubieran sido esperables medias de presión arterial sistólica y diastólicas más elevadas que pudieran magnificar los resultados obtenidos en el caso hipotético en donde los pacientes no recibieran tratamiento específico antihipertensivo. Pudimos observar que la mayoría de la población mostró un deterioro de la función renal leve a moderado, con creatinina sérica promedio de  $1.89 \pm 1.5$  mg/dl, lo cual correlacionó con la presencia de FTI ( $25.1 \pm 11.7$  %) y con cifras de hemoglobina ( $11.9 \pm 2.5$  g/dl). Finalmente la media de proteinuria se encontró en rangos nefróticos ( $5.9 \pm 4.91$  g/24 hrs.).

Idealmente, para intentar demostrar una asociación directa entre la infiltración inflamatoria en túbulo-intersticio e HTA (reproducción de lo observado en modelos experimentales) debería tomarse tejido renal de manera temprana ante la presencia de un agente agresor renal o HTA esencial (en especial de difícil manejo), condición que parece prácticamente imposible en la práctica clínica. La presencia y el grado de FTI es probablemente un reflejo de la infiltración por células inflamatorias en túbulo intersticio y una cascada de respuestas asociadas

a diversas citocinas. Por lo tanto, en éste estudio se consideró a la FTI como un reflejo de un proceso inflamatorio túbulo-intersticial previo.

Los 76 casos estudiados inicialmente fueron divididos en aquellos con HTA y sin ella (48 vs. 28). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en diversas variables. Los pacientes con HTA tuvieron mayor grado de FTI, asociado a esto una menor función renal con niveles mayores de BUN y creatinina sérica, siendo la hemoglobina menor. Dado que la FTI fue mayor en este grupo, fue esperable que la GEG y GES también lo fueran. Se observó además que la FTI moderada a grave (> al 25%) confirió riesgo para la presencia de HTA y el riesgo continuó siendo significativo en el análisis multivariado, en el que por cada aumento del 1% de FTI, existió un 6% de posibilidad de presentar HTA. Como se mencionó previamente, la FTI como reflejo de infiltración inflamatoria en túbulo-intersticio previa puede ser consecuencia de diversos factores, dentro de los que destacan los hemodinámicos, con incremento de la presión capilar de nefrona aislada, con aumento en la tensión de la pared capilar y dilatación de la pared del mesangio, afectando células endoteliales, mesangiales y podocitos, con la liberación de sustancias vasoactivas y quimiocinas que despertarán al sistema inmune (55-57), en asociación a las no hemodinámicas como producción local de angiotensina II, NF- $\kappa$ B, y mayor liberación de citocinas, con inducción y empeoramiento de proteinuria confiriendo daño tubular y mayor infiltración inflamatoria (10,55,57). Es importante señalar que el mayor grado de FTI en los pacientes con HTA en éste estudio es consecuencia de una interacción bidireccional, posiblemente inseparable, en la que existen distintos escenarios probables, difíciles de distinguir: 1) Cuando la presión arterial sistémica es de origen no renal (por ejemplo esencial) y se expone a un riñón sano, las propias cifras de hipertensión le condicionarán daño limitado y lento, siempre y cuando no sobrepasen el umbral de autorregulación de la vasculatura preglomerular (arteriola aferente). Sin embargo, al existir cifras tensionales que sobrepasen dicho umbral, entonces se extenderá el efecto del incremento de la presión arterial sistémica al glomérulo y se desencadenarán los mecanismos de daño, como la infiltración

inflamatoria en túbulo-intersticio, liberación de radicales libres y se iniciará el empeoramiento de la hipertensión misma por el efecto renal asociado (hipertensión arterial sensible a sal) con mayor susceptibilidad y daño renal por isquemia condicionada por pérdida de la autorregulación por arteriopatía aferente, ante mayor descontrol de las cifras de tensión arterial, culminando en el deterioro de la función renal con FTI significativa. 2) Cuando la presión arterial sistémica es de origen no renal y se expone a un riñón dañado manifestado por inflamación túbulo-intersticial (como consecuencia a diversas causas, al inicio no asociadas a hipertensión arterial), especies reactivas de oxígeno (ERO) y pérdida en la autorregulación, se establecerá mayor descontrol de la presión arterial misma (sensible a sodio) al perpetuarse y potencializarse la inflamación con isquemia glomerular y establecimiento rápido de FTI. 3) En ausencia de HTA al inicio de un padecimiento renal caracterizado por infiltración en túbulo-intersticio por células inflamatorias desencadenada por diversas causas en asociación a la liberación de ERO y angiotensina II local, se establece secundariamente hipertensión arterial (dependiente de sodio) con mayor daño renal y FTI en caso de asociarse a pérdida de la autorregulación de la vasculatura glomerular. Con lo anterior comentado, la HTA podrá existir en una de dos formas o estados. El primer estado, observado de manera temprana, caracterizado por resistencia a sal con tasa de filtrado glomerular normal o discretamente reducida, sin o si acaso arterioesclerosis leve con autorregulación renal normal. Teniendo un riesgo mínimo de progresión de daño renal. En la segunda etapa, existirá sensibilidad a sodio, enfermedad arteriolar renal y pérdida de la autorregulación, presentándose un alto riesgo de desarrollar al inicio microalbuminuria y posteriormente albuminuria y enfermedad renal progresiva. Desde el punto de vista clínico esto justifica los siguientes principios en el tratamiento: a) reducción en la carga de hipertensión arterial sistémica, b) reducción en la transmisión de la presión a la microvasculatura y c) interrupción o modificación de las vías locales, moleculares y celulares que median la lesión tisular y la FTI (53). De ésta forma, la asociación entre FTI e HTA puede ser causa o efecto dependiendo del entorno clínico del enfermo. Asimismo, para darle mayor fuerza a esta asociación en éste estudio,

existió una correlación significativa entre el grado de FTI con la presión arterial media, a pesar del uso de tratamiento antihipertensivo. Diversos estudios demuestran que en pacientes con afección renal, el control estricto de la presión arterial y la limitación de proteinuria condicionarán reducción la progresión del daño renal (64-66). Por lo tanto, como se comentó previamente, si los pacientes del presente estudio no hubieran recibido tratamiento antihipertensivo, los resultados se hubieran magnificado notablemente, específicamente en el las cifras de presión arterial y probablemente el grado de FTI, como lo observado en modelos experimentales.

Otras variables que mostraron asociación para el desarrollo de hipertensión arterial fueron edad mayor a 50 años, ácido úrico sérico mayor a 5 mg/dl, creatinina mayor a 1.5 mg/dl y la utilización de inmunosupresión. Es bien conocido que el riesgo de presentar HTA (de predominio sistólico) es mayor conforme aumenta la edad. De tal forma que las personas mayores de 55 años sin HTA tendrán un riesgo del 90% de desarrollarla en los siguientes años (54). Al realizar el análisis multivariado, no se encontró que dicha edad fuera un factor de riesgo independiente para la presencia de HTA. En éste sentido hay que recordar que la media de edad en los pacientes con HTA en este estudio fue de 36.21 años, lo cual influye en este resultado.

Los niveles de ácido úrico sérico mayores de 5.0 mg/dl fueron otro factor de riesgo asociado a la presencia de HTA, mostrando independencia en el análisis multivariado, en donde por cada incremento de 1 mg/dl, el riesgo para la presencia de hipertensión arterial fue del 57%, además de observar una correlación significativa entre los niveles de ácido úrico y los de la presión arterial media. Se ha descrito que uno de los predictores para el desarrollo de HTA es la hiperuricemia, siendo un factor de riesgo independiente, consistente, grado dependiente en diversos estudios (58-61). El mecanismo propuesto es mediante la reducción en los niveles de óxido nítrico (ON) endotelial y estimulación de la expresión de renina y de manera más notable, la inducción de arteriopatía pre-

glomerular (52,58-61). Se ha sugerido que los niveles elevados de ácido úrico, al propiciar disfunción endotelial, pudieran inducir inicialmente una HTA resistente a sal, riñón independiente, pero una vez condicionando una lesión vascular preglomerular, el mecanismo de la HTA cambia para ser riñón dependiente, sodio sensible y ácido úrico independiente (52,61).

La presencia de creatinina sérica mayor a 1.5 mg/dl fue reflejo de mayor compromiso de la función renal en los pacientes con HTA, más que un factor de riesgo. De tal modo que existió una correlación significativa entre los niveles de creatinina y las determinaciones de PAM.

La determinación de hemoglobina como factor independiente en la que por cada aumento de 1 g/dl existió una reducción en el riesgo para HTA del 56%, parece ser también producto de una mayor afección túbulo-intersticial en los pacientes con HTA, debido a un probable estado de mayor hipoxia tubular.

Inesperadamente la inmunosupresión fue factor de riesgo asociado a la HTA. Se consideró inicialmente la posibilidad de que los pacientes con inmunosupresión pudieran tener menor grado de inflamación túbulo-intersticial y por lo tanto ser esto un factor de protección, de manera similar a lo observado en modelos experimentales, en donde la administración temprana de mofetil micofenolato disminuye la respuesta de hipertensión sensible a sal ante la infiltración de células inflamatorias túbulo-intersticiales (10,11,62,63). Hay que recordar que la indicación para la administración de fármacos inmunosupresores fue dada por el síndrome nefrológico que motivó la realización de la biopsia renal. Es probable que los pacientes comenzaran este tratamiento de forma relativamente tardía, en la que la utilidad de la inmunosupresión para limitar el desarrollo o empeoramiento de la presión arterial parece ser mínimo. En este estudio se consideró como tratamiento inmunosupresor a la utilización de esteroides, azatioprina, ciclosporina A, ciclofosfamida o mofetil micofenolato. No se ha demostrado en estudios

experimentales la utilidad de todos éstos medicamentos en la limitación de la infiltración túbulo-intersticial y su efecto sobre la hipertensión arterial.

Finalmente al dividir a los grupos entre aquellos con FTI moderada a grave, no se observaron diferencias entre los grupos, sólo niveles mayores de creatinina sérica, hallazgo esperable. Como factor de riesgo para la FTI moderada únicamente lo fue la presencia de HTA, reforzando la asociación bidireccional entre ambas condiciones. La proteinuria no fue un factor de riesgo, debido a que la media de los 76 casos fue de 5.9 g/24 hrs. Asimismo no se observó asociación significativa entre el grado de FTI y tipo o número de fármacos antihipertensivos, así como tipo y número de agentes inmunosupresores.

## **XII CONCLUSIONES**

1.-El estudio mostró una asociación entre FTI e HTA en donde:

- a) Los pacientes con HTA tuvieron mayor grado de FTI.
- b) La FTI mayor al 25% fue factor de riesgo para la presencia de HTA.
- c) El grado de FTI fue factor de riesgo independiente para HTA.
- d) La HTA fue un factor de riesgo para FTI mayor al 25%.

2.-El nivel de ácido úrico sérico fue factor de riesgo independiente para la HTA, mientras que el nivel de hemoglobina fue factor protector en asociación a la HTA.

3.-No existió asociación entre el grado de FTI y número o tipo de fármacos antihipertensivos o agentes inmunosupresores.

### XIII REFERENCIAS

- 1.-Rodríguez-Iturbe B, Vaziri ND, Herrera-Acosta J, Johnson R.J. Oxidative stress, renal infiltration of immune cells, and salt-sensitive hypertension: all for one and one for all. *Am J Physiol Renal Physiol* 286:F606-F616, 2004.
- 2.-Svedson UG. Evidence for an initial, thymus independent and a chronic, thymus dependent phase of DOCA and salt hypertension in mice. *Path Microbiol Scand Acta* 84:523-528, 1976.
- 3.-Bataillard A, Vincent M, Sassard J, Touraine JL. Antihypertensive effect of an immunosuppressive agent, cyclophosphamide, in genetically hypertensive rats of the Lyon strain. *Int J Immunopharmacol* 11:377-184, 1989.
- 4.-Bendich A, Belisle EH, and Strausser HR. Immune system modulation and its effect on blood pressure of the spontaneously hypertensive male and female rat. *Biochem Biophys Res Comm* 99:600-607, 1981.
- 5.-Khraibi AA, Smith TL, Hutchins PM, Lynch CD, and Dusseau JW. Thymectomy delays the development of hypertension in Okamoto spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 5:537-541, 1987.
- 6.-Alvarez V, Nava M, Quiroz Y, Chávez M, Herrera-Acosta J, Johnson RJ, Rodríguez-Iturbe B. Hyperuricemia induces salt sensitive hypertension (SSHTA) that may be prevented by reduction of tubulointerstitial inflammatory infiltrate (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 13: 328 A, 2002.
- 7.-Rodríguez-Iturbe B, Quiroz Y, Nava M, Bonet L, Chávez M, Herrera-Acosta J, Johnson RJ, Pons HA. Reduction of renal immune cell infiltration results in blood pressure control in genetically hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 282:F191-F201, 2002.
- 8.-Rodríguez-Iturbe B, Zhan CD, Quiroz Y, Sindhu RK, Vaziri ND. Antioxidant-rich diet relieves hypertension and reduces renal immune infiltration in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 41: 341-346, 2003.
- 9.-Alvarez V, Quiroz Y, Nava M, Rodríguez-Iturbe B. Overload proteinuria is followed by salt-sensitive hypertension caused by renal infiltration of immune cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 283:F1132-F1141, 2002.

- 10.-Quiroz Y, Pons H, Gordon KL, Rincón J, Chávez M, Parra G, Herrera-Acosta J, Gómez-Garré D, Largo R, Egido J, Johnson RJ, Rodríguez-Iturbe B. Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from nitric oxide synthesis inhibition. *Am J Physiol Renal Physiol* 281:F38-F47, 2001.
- 11.-Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, Gordon K, Rincón J, Chávez M, Parra G, Herrera-Acosta J, Gómez-Garré, Largo R, Egido J, Johnson RJ. Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from angiotensin II exposure. *Kidney Int* 59: 2222-2232, 2001.
- 12.-Mervaala E, Finckenberg P, Lapatto R, Muller DN, Park JK, Dechend R, Ganten D, Vapaatalo H, Luft FC. Lipoic acid supplementation prevents angiotensin II-induced renal injury. *Kidney Int* 64:501-508, 2003.
- 13.-Muller DN, Dechend R, Mervaala EM, Park JK, Schimdt F, Fiebeler A, Theuer J, Breu V, Ganten D, Haller H, Luft FC. NFκB inhibition ameliorates angiotensin II-inflammatory damage in rats. *Hypertension* 35:193-201, 2000.
- 14.- Muller DN, Shagdarsuren E, Park JK, Dechend R, Mervaala EM, Hampic F, Fiebeler A, Ju X, Finckenberg P, Theuer J, Viedt C, Kreuzer J, Heidecke H, Haller H, Zenke M, Luft FC. Immunosuppressive treatment protects against angiotensin II-induced renal damage. *Am J Pathol* 161:1679-1693, 2002.
- 15.-Nava M, Quiroz Y, Vaziri N, Rodríguez-Iturbe B. Melatonin reduces renal interstitial inflammation and improves hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 284: F447-F454, 2003.
- 16.-Franco M, Tapia E, Santamaría J, Zafra I, García-Torres R, Gordon KL, Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ, Herrera-Acosta J. Renal cortical vasoconstriction contributes to the development of salt-sensitive hypertension after angiotensin II exposure. *J Am Soc Nephrol* 12: 2263-2271, 2001.
- 17.-Rodríguez-Iturbe B, Quiroz Y, Ferrebuz A, Parra G, Vaziri NG. Evolution of Renal Interstitial Inflammation and NF-κB Activation in Spontaneously Hypertensive Rats. *Am J Nephrol* 24:587-594, 2004.
- 18.-Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Rupérez M, Koning S, Witting B, Egido J. Angiotensin II activates nuclear transcription factor κB through AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> in

vascular smooth muscle cells: molecular mechanisms. *Circ Res* 86:1266-1272, 2000.

19.-Makino A, Skelton MM, Zou AP, Roman RJ, Cowley AW Jr. Increased renal medullary oxidative stress produces hypertension. *Hypertension* 39:667-672, 2002.

20.-Vaziri ND, Liang K, and Ding Y. Increased nitric oxide inactivation by reactive oxygen species in lead-induced hypertension. *Kidney Int* 56:1492-1498, 1999.

21.-Vaziri ND, Ni Z, Oveisi F, Trnavsky-Hobbs DL. Effect of antioxidant therapy on blood pressure, and NO synthase expression in hypertensive rats. *Hypertension* 36: 957-964, 2000.

22.-El Midaoui A, Champlain J. Prevention of hypertension, insulin resistance and oxidative stress by  $\alpha$ -lipoic acid. *Hypertension* 39:303-307, 2002.

23.-Koo JR, Oveisi F, Ni Z, Vaziri ND. Antioxidant therapy potentiates antihypertensive action of insulin in diabetes. *Clin Exp Hypertension* 24:333-344, 2002.

24.-Park JB, Touys RM, Chen X, Schiffrin EL. Chronic treatment with superoxide dismutase mimetic prevents remodeling, and progression of hypertension in salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 15: 78-84, 2002.

25.-Wilcox CS, Welch WJ. Oxidative stress: cause or consequence of hypertension. *Exp Biol Med* 226:619-620, 2001.

26.-Wilcox CS. Reactive oxygen species: roles in blood pressure and kidney function. *Curr Hypertens Rep* 4:160-166, 2002.

27.-Baas AS, Berck BC. Differential activation of mitogen-activated protein kinases by  $H_2O_2$  and  $O_2^-$  in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 77:29-36, 1995.

28.-Clerk A, Fuller SJ, Michael A, Sugden PH. Stimulation of "stress activated" mitogen-activated protein kinases/c-Jun N-Terminal kinases, and p38 mitogen-activated protein kinases in perfused rat hearts by oxidative and other stresses. *J Biol Chem* 273:7228-7234, 1998.

- 29.-Iani K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death and survival. A review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. *Circ Res* 87:179-183, 2000.
- 30.-Quiroz Y, Bravo J, Herrera-Acosta J, Johnson RJ, Rodríguez-Iturbe B. Increased apoptosis and NF-  $\kappa$ B activation are simultaneously induced in renal tubulointerstitium in experimental models of hypertension. *Kidney Int* 64 (Suppl 86): S27-S32,2003.
- 31.-Dröge W. Free radicals in physiological control of cell function. *Pshysiol Rev* 82: 47-95,2002.
- 32.-Liu Y. Renal Fibrosis: New insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int* 69:213-217,2006.
- 33.-Boshtam M,Rafiei M, Sadeghi K, Sarraf-Zadegan N. Vitamin E can reduce blood pressure in mild hypertensives. *Int J Vitamin Nutr Res* 72:309-314,2002.
- 34.-Duffy SJ, Gokee N, Holbrook M, Huang A, Frei B, Keaney JF Jr, Vita JA. Treatment of hypertension with ascorbic acid. *Lancet* 354:2048-2049,1999.
- 35.-Mullan B, Young IS, Fee H, McCance DR. Ascorbic acid reduces blood pressure and arterial stiffness in type 2 diabetes. *Hypertension* 40:804-809, 2002.
- 36.-Kim MK, Sasaki S,Sasasuki S, Okubo S,Hayashi M, Tsugane S. Lack of long term effect of vitamin C supplementation on blood pressure. *Hypertension* 40; 797-803, 2002.
- 37.-Heart, Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 342: 154-160, 2000.
- 38.-Heart, Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 360: 23-33,2002.
- 39.-Liu Y. Epithelial to Mesenchymal Transition in Renal Fibrogenesis: Pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic Intervention. *J Am Soc Nephrol* 15:1-12, 2004.
- 40.-Iwano M, Neilson EG. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *Curr Op Nephrol Hyper* 13:279-284, 2004.

- 41.-Eddy AA. Molecular basis of renal fibrosis. *Pediatr Nephrol* 15:290-30, 2000.
- 42.-Hirschberg R. Wound Healing in the Kidney: Complex Interactions in Renal Interstitial Fibrogenesis. *J Am Soc Nephrol* 16:9-11,2005.
- 43.-De Heer E, Sijpkens YWJ, Verkade M, den Dulk M, Langers A, Schutrups J, Bruijn J, van Es LA. Morphometry of interstitial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 15 (suppl 6): 72-73, 2000.
- 44.-Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Carvallo T, Croker BP, Demetris AJ, Drachenberg CB, Fogo AB, Furness P, Gaber LW, Gibson IW, Glotz D, Goldberg JC, Grande J, Halloran PF, Hansen HE, Hartley B, Hayry PJ, Hill CM, Hoffman EO, Hunsicker LG, Lindblad AS, Yamaguchi Y. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 55: 713-723, 1999.
- 45.-Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green La, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ, the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42: 1206-1252, 2003.
- 46.-K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43: 1-290, 2004.
- 47.-Velázquez MO, Rosas PM, Lara EA, Pastelín HG, Grupo ENSA 2000, Attie F, Tapia CR. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: Resultados finales de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 73:62-77, 2003.
- 48.- He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: overview of evidence from observational epidemiologic studies and randomized controlled trials. *Am Heart J* 138: 211-219, 1999.
- 49.-Amato D, Álvarez-Aguilar C, Castañeda-Limones R, Rodríguez E, Ávila-Díaz M, Arreola F, Gómez N, Ballesteros H, Becerril R, Paniagua R. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int* 68 (Supp 97):S11-S17, 2005.

- 50.-Marín R, Gorostid M, Fernández-Vega F, Álvarez-Navascués R. Systemic and glomerular hypertension and progression of chronic renal disease: The dilemma of nephrosclerosis. *Kidney Int* 68 (Supp 99): S52-S56, 2005.
- 51.-Griffin KA, Bidani AK. Progression of Renal Disease: Renoprotective specificity of the Renin-Angiotensin System Blockade. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:1054-1065, 2006.
- 52.-Johnson RJ, Rodríguez-Iturbe B, Kang DH, Feig DI, Herrera-Acosta J. A Unifying Pathway for Essential Hypertension. *Am J Hypertension* 18: 431-440, 2005.
- 53.-Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of Hypertensive Renal Damage. Implications for Therapy. *Hypertension* 44: 595-601, 2004.
- 54.-Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larsson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 287:1003-1010, 2002.
- 55.-Nath KA. Tubulointerstitial Changes as a Major Determinant in the Progression of Renal Damage. *Am J Kidney Dis* 1:1.17,1992.
- 56.-Neuringer JR, Brenner BM. Hemodynamic Theory of Progressive Renal Disease: A 10-Year Update in Brief Review. *Am J Kidney Dis* 1: 98-104, 1993.
- 57.-Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of Progressive Nephropathies. *N Engl J Med* 20: 1448-1456, 1998.
- 58.-Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, Lan HY, Kivlighn S, Johnson RJ. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 38: 1101-1106, 2001.
- 59.- Mazzali M, Kenellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, Kang DH, Gordon KL, Watanabe S, Nakagawa T, Lan HY, Johnson RJ. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 282: F991-F997, 2002.
- 60.-Watanabe S, Kang DH, Feng L, Kenellis J, Sánchez-Lozada LG, Rodríguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Uric acid, hominoid evolution and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 40:355-360, 2002.

- 61.-Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T, Ejaz A, Mu W, Roncal C, Sánchez-Lozada LG, Gersch M, Rodríguez-Iturbe B, Kang DH, Herrera-Acosta J. Essential Hypertension, Progressive Renal Disease, and Uric Acid: A Pathogenetic Link?. *J Am Soc Nephrol* 16: 1909–1919, 2005.
- 62.-Tapia E, Franco M, Sánchez-Lozada LG, Soto V, Ávila-Casado C, Santamaría J, Quiroz Y, Rodríguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J. Mycophenolate mofetil prevents arteriopathy and renal injury in subtotal ablation despite persistent hipertensión. *Kidney Int* 63: 994-1002, 2003.
- 63.-Romero F, Rodríguez-Iturbe B, Parra G, González L, Herrera-Acosta J, Tapia E. Mycophenolate mofetil prevents the progressive renal failure induced by 5/6 renal ablation in rats. *Kidney Int* 55: 945-955, 1999.
- 64.-Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 123: 754-762, 1995.
- 65.-Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS, the AIPRD study group. Progression of Chronic Kidney Disease: The Role of Blood Pressure Control, Proteinuria, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Ann Intern Med* 139: 244-255, 2003.
- 66.-Wright JT, Barkis G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG. Effect of blood pressure lowering and Antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease. Results from the AASK Trial. *JAMA* 288: 2421-2431, 2002.