

11227

25

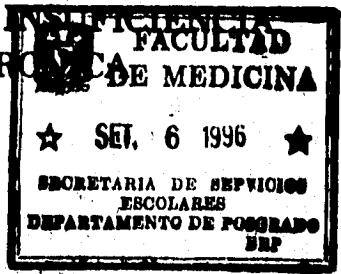
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

HIPERTENSION ARTERIAL  
COMO CAUSA DE INSUFICIENCIA RENAL CRONICA  
FACULTAD DE MEDICINA



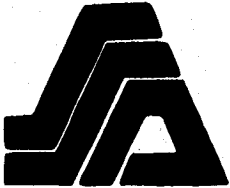
SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DR. PABLO DUARTE MOLINA  
DIRECCION DE ENSEÑANZA



MEXICO, D. F.

AGOSTO 1996

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

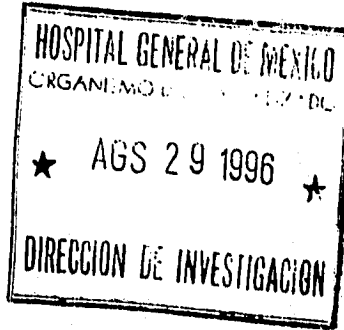
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

**HIPERTENSION ARTERIAL COMO CAUSA DE  
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA**

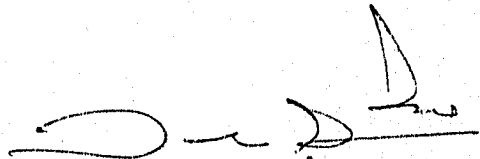
**Unidad de Epidemiología Clínica  
FACULTAD DE MEDICINA, U. N. A. M.  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.**



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

MEDICINA INTERNA

AGRADECIMIENTOS



29. Ago. 96

Dr. Jorge Lozano Flores

Jefe del Curso de Medicina Interna  
del Hospital General de México, SS.

Dr. Juan Espinosa Roy

Tutor de tesis

26-08-96

Jefe de Servicio de Medicina Interna

Pabellón 110

del Hospital General de México, SS.

**Expresando mi reconocimiento más cumplido al  
Dr. Jorge Lozano Flores y al Dr. Julián Espinosa  
Rey por su consejo editorial y porque en todo  
momento estimularon y promovieron la presentación  
de esta obra.**

## INDICE

	Páginas
Introducción	1
Historia	3
Anatomía renal	4
Fisiología renal	7
El riñón en la regulación de la presión arterial	13
Constricción de la arteria renal por secreción de sustancias renales vasoactivas	16
El riñón como órgano fundamental en la regulación de volúmenes	17
Relación entre edad, hipertensión arterial y daño renal	18
Fisiopatología de la insuficiencia renal crónica	20
Hipercolesterolemia e hipertensión en la insuficiencia renal crónica	24
Diferencia entre blancos y negros	27
Determinación del aclaramiento de creatinina	30
Dieta hipoproteica como modificador de la insuficiencia renal crónica	33
Consideraciones sobre el manejo antihipertensivo	34
Conclusiones	37
Bibliografía	38

## INTRODUCCION

Se estima que en los Estados Unidos aproximadamente 50 millones de personas sufren de hipertensión arterial. La hipertensión arterial primaria es la causa más común de presión arterial elevada y representa más del 95% de los casos.

El riñón, uno de los principales órganos afectados por la hipertensión arterial puede también ser causa de la misma. La controversia de si la hipertensión precede o es el resultado de problemas renales intrínsecos complica el intento para establecer la relación entre hipertensión y cambios en la función renal. La hipertensión maligna o acelerada puede aumentar la falla renal. La mayoría de los pacientes con hipertensión esencial presentarán enfermedades renales parenquimatosas o hipertensión renovascular (1).

Gran cantidad de estudios (1) demuestran la asociación entre hipertensión arterial y progresión del daño renal en pacientes con enfermedad renal preexistente.

Los sujetos con hipertensión esencial sin enfermedad renal clínicamente detectable tienen una mayor declinación de la función renal al paso de los años en comparación con sujetos no hipertensos.

Se observa una relación de declinación entre el filtrado glomerular (FG) y los niveles de presión sanguínea cuando ésta se mantiene por arriba de 140/90 mmHg. La presión sanguínea es predictiva de los cambios en la concentración de creatinina sérica no solo en sujetos con hipertensión esencial sino también en sujetos no hipertensos. Estos resultados implican que es importante disminuir la presión sanguínea en pacientes hipertensos para proteger las nefronas que fueron dañadas previamente por la hiperfiltración (1).

No se ha aclarado la patogenia de la hipertensión primaria; sin embargo, se atribuye en parte a alteraciones renales en la excreción de sodio.

Aproximadamente el 60 a 70% de la hipertensión dentro de grupos familiares se debe a influencias genéticas y el resto es causado por influencias culturales.

Los sujetos negros hipertensos presentan una mayor concentración de creatinina sérica que los sujetos negros no hipertensos ( $1.60 \pm 6.2$  mmol/L/año vs  $0.21 \pm 3.3$  mmol/L/año). Una vez que la presión sanguínea se controla se presenta el mismo rango de declinación de función renal. Alternativamente, los pacientes negros diagnosticados como hipertensos esenciales suelen presentar mayor frecuencia de enfermedades renales parenquimatosas ocultas que los pacientes blancos hipertensos.

En la Universidad de Alabama (2) se reportó una significativa pérdida de la función renal en 15% de 94 pacientes con hipertensión esencial tratada. El deterioro de la función renal se definió como el aumento de más de 0.4 mg/dl (35 mmol/L) en la creatinina sérica con basal de 1.5 mg/dl (133 mmol/L). Se consideraron de buen control aquellos que mantuvieron cifras diastólicas de 90 mmHg y de mal control aquellos que mantuvieron cifras por arriba de ésta. La función renal disminuyó en 23% en los negros (30 pacientes) y solo 11% en blancos (64 pacientes), por lo que la pérdida de función renal fué de 2.1 veces más frecuente en negros que en blancos.

La hipertensión arterial puede causar alteración renal o puede acelerar la pérdida de la función renal con enfermedad parenquimatosas establecida.

Los intensos cambios morfológicos, en particular la nefrosclerosis han sido descritos en riñones de pacientes con hipertensión esencial. La forma en que la hipertensión daña los riñones radica en que incrementa el grosor de la pared arteriolar y disminuye la dimensión de la luz, produciendo isquemia y posteriormente glomerulosclerosis; o bien, puede dañar el glomérulo directamente por aumento de la presión intraglomerular causando glomerulosclerosis.



## HISTORIA

Durante la década de los 40's la especialidad de Nefrología emprendía un gran desarrollo cimentado en fuertes bases científicas y en una expresión significativa. Se iniciaron estudios acerca del mecanismo regulador del volumen y composición de líquidos corporales así como de la patogenia de la mayoría de las enfermedades renales. Aunque los métodos diagnósticos eran extremadamente simples y solían estar limitados a un examen de orina y a una radiografía de abdomen el avance de la Nefrología trajo consigo no sólo una enorme expansión del conocimiento de la fisiología y de la enfermedad renal, sino también de la participación del riñón en otros mecanismos reguladores. El riñón se relacionó claramente con el control de la presión sanguínea normal y con la patogenia de la hipertensión así como la patología renal causada por la hipertensión.

El tratamiento de la hipertensión en la glomerulonefritis y modelos de ablación renal experimental muestran disminución del daño histológico, disminución de la proteinuria y mantenimiento adecuado del FG.

Es difícil el estudio de la hipertensión en la insuficiencia renal. Se consideran algunos datos importantes en tal estudio: edad, tipo de lesión, tipo de dieta, manejo y la cooperación del paciente.

Oldrizzi (3), observó que a presión arterial mayor progresión de daño renal.

El rango del FG estimado por el aclaramiento de inulina, urea o creatinina declina después de la tercera década de la vida. Rowel (4), en 1976 sugirió que el aclaramiento de la creatinina se mantiene estable hasta los 34 años y declina posteriormente, tal deterioro aumenta hasta después de los 65 años. Esta reducción en el FG está dada por la disminución del flujo plasmático renal, la declinación del gasto cardíaco y la reducción de la vasculatura renal particularmente la corteza. Hollenberg (5), demostró que el aumento de la edad se asocia con una reducción progresiva en el flujo renal sanguíneo por unidad de masa.

Tal reducción del flujo sanguíneo se atribuye a la disminución de la perfusión cortical. Lindeman (6), encontró una correlación entre la hipertensión arterial y la declinación del filtrado glomerular en 446 pacientes.

### **ANATOMIA RENAL**

Los dos riñones, en conjunto, tienen aproximadamente dos millones de nefronas, y cada una de ellas es capaz de formar orina por separado. La nefrona está compuesta básicamente de 1) un glomérulo a través del cual se filtra el líquido desde la sangre y 2) un túbulo largo, en el que el líquido filtrado es convertido en orina, en su camino hacia la pelvis renal.

Las arterias renales, derecha e izquierda, nacen en ángulo recto a ambos lados de la aorta abdominal, por debajo de la mesentérica superior. Ambas se dividen en una rama anterior y otra posterior, en el hilio renal éstas se dividen en arterias interlobulares las cuales se curvan llegando a la base de las pirámides recibiendo el nombre de arterias arciformes. De estas arterias nacen en ángulo recto las arterias interlobulillares que llegan hasta la región subcapsular de la corteza, durante su curso dan origen a las arteriolas aferentes. Las células de la mácula densa del tubo distal, las células entre las arteriolas aferentes y eferentes en el hilio glomerular y la arteriola eferente constituyen el aparato yuxtaglomerular.

La sangre entra en el glomérulo a través de la arteriola aferente y sale a través de la arteriola eferente. El glomérulo es una red de hasta 50 capilares paralelos que se ramifican y anastomosan, recubiertos por células epiteliales y encerrados en la cápsula de Bowman.

La presión de la sangre en el glomérulo determina que el líquido se filtre hacia la cápsula de Bowman, pasando posteriormente al túbulo proximal, que se sitúa en la corteza renal junto con los glomérulos.

Desde el túbulo proximal, el líquido pasa al asa de Henle, que penetra profundamente en el riñón, llegando algunas de ellas hasta la parte más interna de la médula renal. Cada rama tiene a su vez una parte descendente y otra ascendente. La pared de la rama descendente y de la parte inferior de la ascendente es muy delgada, recibiendo el nombre de porción fina del asa de Henle. Sin embargo, a medida que la rama ascendente se dirige hacia la corteza, su pared se vuelve otra vez gruesa, similar a la de otros segmentos del sistema tubular conociéndose como porción ascendente gruesa del asa de Henle.

Tras pasar a través de esa estructura, el líquido entra en el túbulo distal, el cual, como el proximal, se encuentra en la corteza renal. Después, todavía en la corteza, se unen varios túbulos distales, incluso hasta 8, para formar el túbulo colector cortical (túbulo colector), cuyo extremo se aleja de nuevo de la corteza y penetra en la médula, convirtiéndose en el túbulo colector medular (tubo colector). Los túbulos colectores se van uniendo para formar unidades cada vez más grandes que penetran hacia la médula, en paralelo con las asas de Henle. Los más grandes drenan en la pelvis renal a través de las puntas de las papilas renales. Estas son proyecciones cónicas de la médula que protruyen en los cálices renales, que son a su vez prolongaciones de la pelvis renal. En cada riñón hay aproximadamente 250 túbulos colectores grandes, transportando cada uno de ellos la orina de unas 4000 nefronas.

A medida que el FG fluye por los túbulos, hasta un 99% de agua y cantidades variables de solutos se reabsorben habitualmente hacia el sistema vascular, secretándose asimismo algunas sustancias desde el propio sistema vascular hacia la luz tubular. El agua restante y las sustancias disueltas en ella constituyen la orina.

Las nefronas cuyos glomérulos se sitúan próximos a la superficie renal reciben el nombre de nefronas corticales, estas nefronas tienen unas porciones finas del asa de Henle cortas, penetrando poco en la parte externa de la médula.

Las nefronas yuxtamedulares tienen glomérulos que se sitúan en la zona profunda de la corteza renal, próximos a la médula, forman aproximadamente una tercera parte de todas las nefronas; tienen asas de Henle muy largas, fundamentalmente a expensas de las porciones finas que penetran profundamente en la zona interna de la médula, llegando incluso hasta las papilas renales.

Rodeando completamente el sistema tubular renal existe una extensa red de capilares que recibe el nombre de red capilar peritubular. Esta red recibe sangre de las arteriolas eferentes, es decir, sangre que ha pasado a través de los glomérulos. La mayor parte de los capilares peritubulares se sitúan en la corteza renal a lo largo de los tubos proximales, túbulos distales y túbulos colectores corticales.

Sin embargo, desde las porciones más profundas de esta red peritubular salen unas largas asas capilares, llamadas vasos rectos que penetran en profundidad hacia la médula, situándose paralelos a las asas de Henle de las nefronas yuxtamedulares durante todo su recorrido hasta las papilas renales. Allí, y siempre en paralelo con las asas de Henle, estos capilares hacen una especie de asa, regresando a la corteza y desembocando en las venas corticales (7, 10).

## FISIOLOGIA RENAL

La función básica de la nefrona es limpiar o "aclerar" el plasma sanguíneo de sustancias de desecho a medida que pasan por los riñones. Dentro de estas sustancias que deben ser eliminadas se encuentran particularmente determinados productos terminales del metabolismo, como urea, creatinina, ácido úrico y uratos. Además, otras sustancias como los iones sodio, potasio, cloruro e hidrógeno tienden a acumularse en el organismo en cantidades excesivas; es también función de la nefrona evitar la acumulación de estos iones.

Los principales mecanismos mediante los cuales la nefrona depura el plasma de sustancias de desecho son: 1) filtra una gran proporción de plasma a partir de la sangre que fluye por los glomérulos, habitualmente la quinta parte de la misma, determinando el paso de un ultrafiltrado hacia el sistema tubular; 2) a medida que el filtrado fluye a través de los túbulos, las sustancias de desecho permanecen en la luz tubular mientras que el resto, especialmente el agua y muchos electrolitos, son reabsorbidos de nuevo hacia el plasma a nivel de los capilares peritubulares. En otras palabras, los componentes del líquido tubular que no deben ser eliminados pasan de nuevo a la sangre mientras que los productos de desecho se eliminarán en la orina.

Un segundo mecanismo mediante el cual la nefrona depura el plasma de otros productos de desecho es la secreción tubular.

Este mecanismo consiste en que determinadas sustancias son secretadas desde el plasma hacia el espacio tubular, directamente a través de las células epiteliales tubulares. Así pues, la orina formada está compuesta principalmente por sustancias filtradas pero también por pequeñas cantidades de sustancias secretadas.

El flujo sanguíneo renal comprende: corteza renal 90%, zona medular externa 8%, zona medular interna 2%.

El flujo sanguíneo a través de ambos riñones es, en un varón de 70 kg, del orden de 1200 ml/min. El porcentaje de gasto cardíaco que pasa a través de los riñones recibe el nombre de fracción renal.

Teniendo en cuenta que el gasto cardíaco normal de un varón adulto de 70 kg es de unos 5600 ml/min y el flujo sanguíneo a través de ambos riñones es de 1200 ml/min, se puede inferir que la fracción renal normal es del orden del 21%. Esto puede variar, en una persona en reposo, en un amplio intervalo que va desde el 12% hasta el 30%.

Existe una presión inicial de aproximadamente 100 mmHg en las grandes arterias arcuatas y de 8 mmHg en las venas arcuatas, en las que desemboca finalmente toda la sangre. Las dos áreas de resistencia al flujo sanguíneo de la nefrona son: 1) el conjunto formado por las pequeñas arterias renales y la arteriola aferente y 2) la arteriola eferente. En las pequeñas arterias renales y la arteriola aferente la presión cae desde 100 mmHg en el extremo arterial a una presión media estimada de 60 mmHg. Cuando la sangre pasa desde el glomérulo al sistema capilar peritubular a través de la arteriola eferente, la presión cae otros 47 mmHg, llegando a una presión capilar peritubular media de 13 mmHg. En consecuencia, el lecho capilar glomerular funciona a una presión media aproximada de 60 mmHg, lo que determina una rápida filtración de líquido, mientras que el lecho capilar peritubular funciona a presiones medias aproximadas de 13 mmHg, permitiendo una absorción rápida de líquido debida a la elevada presión osmótica plasmática a ese nivel.

Aunque las cantidades de líquido filtradas en el riñón son enormes, del orden de 180 litros diarios, solamente se forman de 1 a 1.5 litros de orina.

Lo anterior implica que la cantidad de líquido reabsorbido desde los túbulos hacia los espacios intersticiales renales y posteriormente hacia los capilares peritubulares es de suma importancia.

Cuantitativamente y en términos absolutos, esta reabsorción es unas cuatro veces superior a la que tiene lugar en los terminales venosos del resto de los capilares del organismo. Así pues, es fácil comprender que la reabsorción de líquido en los capilares peritubulares conlleva una serie de problemas especiales. Sin embargo, estos capilares son muy porosos en comparación con los de otros tejidos, por lo que una ósmosis muy rápida de líquido secundaria a una presión coloidosmótica intaracapilar elevada puede explicar esta gran velocidad de absorción.

El filtrado glomerular tiene la misma composición que el líquido que se filtra desde el extremo arterial de los capilares hacia el líquido intersticial.

No contiene hematíes y su concentración de proteínas es del orden del 0.03%, es decir, unas 240 veces el contenido proteico del plasma.

La composición de electrolitos y otros solutos en el filtrado glomerular es muy parecida a la del líquido intersticial. Sin embargo, debido a la escasez de proteínas cargadas negativamente en el filtrado, el efecto Donnan determina que la concentración de iones negativos no proteicos, incluyendo el cloruro y el bicarbonato, sea un 5% superior en el filtrado glomerular que en el plasma; con respecto a los iones positivos, su concentración es aproximadamente en un 5% inferior.

En resumen, la composición del filtrado glomerular es la misma que la del plasma, excepto por la ausencia de proteínas, la cantidad de filtrado glomerular que se forma por minuto en todas las nefronas de ambos riñones recibe el nombre de índice de filtración glomerular. En una persona normal, es aproximadamente de 125 ml/min. Dicho en otros términos, la cantidad total de filtrado glomerular que se forma cada día es del orden de 180 litros, lo que representa más de dos veces el peso total del organismo. Más de un 95% de este filtrado se reabsorbe normalmente en los túbulos, siendo eliminado el resto en forma de orina. La fracción de filtración es la parte del flujo plasmático renal que se convierte en filtrado glomerular.

Teniendo en cuenta que el flujo plasmático renal normal a través de ambos riñones es de 650 ml/min y que el índice de filtración normal de ambos riñones es de 125 ml/min, la fracción de filtración media es aproximadamente de  $1/5$  ó del 19%.

Las fuerzas que determinan la filtración del plasma desde los capilares glomerulares hacia la cápsula de Bowman son las mismas que producen filtración en cualquier zona capilar de alta presión y son: 1) la presión dentro de los capilares glomerulares induce filtración a través de la membrana glomerular; 2) la presión en la cápsula de Bowman, por fuera de los capilares, se opone a esta filtración; 3) la presión oncótica de las proteínas plasmáticas también se opone a esta filtración; 4) la presión oncótica de las proteínas en la cápsula de Bowman favorece la filtración; sin embargo, la concentración de proteínas en la cápsula de Bowman es tan pequeña, que este factor es despreciable y se considera igual a cero.

La presión glomerular es la presión media en los capilares glomerulares y se estima un valor de 60 mmHg.

El coeficiente de filtración normal calculado es del orden de 12.5 ml/min/mmHg de presión de filtración. Así pues, para una presión de filtración media normal de 10 mmHg, el índice de filtración total de ambos riñones es de 125 ml/min.

La inulina, polímero de la fructuosa, con peso molecular de 5200 es la sustancia ideal para medición de volumen de FG. La depuración de ésta se considera idéntica al volumen del FG y su comparación con el aclaramiento de otras sustancias se utiliza para definir el papel de los túbulos en la excreción de dichas sustancias. Si la depuración de una sustancia es menor que la de inulina, significa que aquella es reabsorbida, mientras que si es mayor que la de inulina debe concluirse que es secretada. Existen otras sustancias para valorar el FG: creatinina, urea, vitamina B 12 marcada con cobalto radioactivo, EDTA.



El aparato yuxtaglomerular incluye la porción de las arteriolas aferentes y eferentes próximas a su respectivo glomérulo, la porción del túbulo distal que se conoce como mácula densa y la colección de células mioepiteliales que contiene gránulos de renina adyacentes al hilio glomerular e interpuestas entre la arteriola glomerular aferente y eferente.

Este complejo parece regular el flujo sanguíneo en las arteriolas aferentes y eferentes así como de modular la filtración glomerular de su respectivo glomérulo a través de la detección de cambios en la composición del líquido en la mácula densa. La secreción de renina por el aparato yuxtaglomerular, cuya estructura mioepitelial rodea la arteriola glomerular aferente, se debe probablemente a una reducción de la presión sistémica. Tal hormona se comporta como una enzima proteolítica específica.

El sustrato de la renina es una globulina alfa del plasma, un decapeptido inactivo, angiotensina I, el cual a través de una enzima convertidora produce el octapeptido angiotensina II que es el agente presor más potente conocido. La angiotensina II así mismo estimula la biosíntesis de aldosterona por la corteza suprarrenal e induce un ajuste más lento y persistente del déficit de volumen intravascular.

En el núcleo supraóptico se han identificado ciertas células vesiculares que se consideran osmorreceptores.

Estas células se comportan como pequeños osmómetros: retienen agua incrementando su volumen; cuando la presión osmótica del medio ambiente disminuye y si la concentración de solutos del líquido extracelular aumenta liberan agua disminuyendo su capacidad y volumen. El aumento de volumen de los osmorreceptores debido a hipotonicidad extracelular interrumpe la liberación de hormona antidiurética (HAD) con la consecuente dilución de la orina en forma tal que el exceso de agua corporal se excreta rápidamente.

Por el contrario, la reducción de volumen de los osmorreceptores debido a hipertonidad extracelular estimula la secreción de HAD y provoca la conservación de agua por el riñón.

El transporte activo de las sales de sodio en el epitelio de los túbulos renales representa por su magnitud la principal función metabólica del riñón, esto se corrobora por el hecho de que el consumo de oxígeno de este órgano es directamente proporcional a la magnitud de la resorción tubular de sodio. La aldosterona, hormona responsable del control de la excreción renal de sodio, presenta un complejo mecanismo de regulación.

El déficit puro de agua reduce el volumen de todos los compartimientos líquidos corporales, y por tanto, incrementa la secreción de aldosterona con reducción de las pérdidas renales de sodio (8, 9, 10).

La presión arterial media (PAM) se define como el producto del volumen minuto (VM) por la resistencia vascular periférica (RVP),  $PAM = VM \times RVP$ . Por lo tanto, al aumentar el VM y/o la RVP se eleva la presión arterial. El riñón influye sobre la presión arterial al regular el líquido extracelular. Cuando éste aumenta (retención de sodio y agua), el volumen sanguíneo se hace mayor, causando un aumento de la precarga y, en consecuencia, del volumen sistólico y del volumen minuto, por lo mecanismos de Frank Starling. Este aumento del volumen minuto elevará la presión arterial. El riñón puede influir también sobre la RVP por ejemplo, a través de la producción de renina.

Es difícil demostrar la existencia de un aumento del líquido extracelular o del volumen minuto en personas con hipertensión primaria crónica.

En realidad, en estos casos, el porcentaje de sodio intercambiable es significativamente inferior al de controles de características semejantes. Se llegó así al concepto de que la hipertensión en estos individuos se mantiene a través de un aumento de la RVP formulándose varias teorías sobre su mecanismo para explicar el aumento de vasoconstrictores o la falta de vasodilatadores (11).

## EL RIÑÓN EN LA REGULACION DE LA PRESION ARTERIAL

El riñón participa en la regulación de la presión arterial como órgano eferente cuando los cambios que causan tal respuesta se inician por perturbaciones en la circulación renal. También el riñón interviene en la regulación de la presión arterial como órgano aferente con respuestas compensatorias a cambios que se inician en la circulación sistémica general y que pueden no afectar en sus comienzos a la circulación renal.

**Respuestas renales a cambios en la presión de perfusión:**

Cuando el riñón ve comprometido su aporte sanguíneo echa a andar dos mecanismos compensatorios para mantener un adecuado flujo.

**a) Autorregulación del flujo sanguíneo renal**

Este fenómeno no es privativo del riñón, también existe en otros territorios vasculares, y consiste en que, dentro de ciertos límites, el aumento o disminución de la presión de perfusión renal no se traduce en variaciones paralelas del flujo sanguíneo, dado que la resistencia vascular se incrementa o disminuye en proporción directa a la presión arterial.

Con presión arterial media (PAM) superior a 90 mmHg, la presión en las asas de los capilares glomerulares se mantiene en 85 mmHg como resultado de la contracción del vaso aferente; así, aumentos progresivos en la presión de perfusión arterial no van acompañados de incrementos similares en el flujo, sino que éste permanece constante.

El mecanismo no depende de la presión renal intersticial o de la producción de sustancias renales vasoactivas, sino que es intrínseco al comportamiento del músculo liso, es decir, de carácter miogénico. El coeficiente de ultrafiltración glomerular está en función de la conductividad hidráulica por unidad de área y del área total de superficie glomerular. El aumento de la PAM, la dilatación de la arteriola aferente y constricción de la arteriola eferente aumentan la presión hidráulica y por ende, la presión de filtración; por otro lado, la disminución de la presión aórtica.

La constricción de la arteriola aferente y la dilatación de la arteriola eferente causan el efecto opuesto. El fenómeno de autorregulación renal es un importante mecanismo para preservar el volumen del FG; con PAM por abajo de 90 mmHg existen variaciones del flujo sanguíneo en relación directa con la presión de perfusión. Estos cambios son previsibles ya que los cambios en la resistencia vascular renal que ocurren durante la autorregulación afectan principalmente a los vasos aferentes glomerulares, de esta forma se mantiene constante la presión hidrostática capilar glomerular y, por consiguiente, el FG. Dado estos cambios de presión dentro de los límites de autorregulación el sodio se excreta en forma exponencial con respecto a los aumentos de presión de perfusión renal aún cuando dichos aumentos ocurren dentro de los límites de autorregulación.

En resumen, las respuestas renales vasculares y urinarias más importantes que ocurren como consecuencia de cambios en la presión de perfusión renal se caracterizan: 1) por la ausencia de cambios significativos en el flujo renal y en el filtrado glomerular cuando los cambios en la presión de perfusión ocurren dentro de los límites de autorregulación, esta constancia del FG hace que la carga tubular de sodio en los túbulos proximales, así como la cantidad de sodio liberada en el asa de Henle y los túbulos distales, se modifique poco.

2) por un aumento en la excreción de sodio urinario proporcional al aumento de presión renal de perfusión; 3) por una caída proporcional del flujo sanguíneo, del FG y consecuentemente de la carga tubular de sodio cuando la presión de perfusión desciende por debajo de los límites de autorregulación.

#### b) Hiperemia reactiva

Se denomina al aumento por encima de lo normal del flujo sanguíneo que ocurre cuando dicho flujo se ha interrumpido por un determinado período. Igual que el fenómeno de autorregulación, no es privativo del riñón, sino que ocurre cuando dicho flujo se interrumpe en otros lechos vasculares también.

Normalmente la interrupción total del flujo sanguíneo a un nivel que no puede satisfacer las demandas basales de oxígeno ocasiona isquemia hística, la acumulación de productos metabólicos origina una intensa vasodilatación, de ahí que la obstrucción arterial renal induzca inicialmente un aumento del flujo por encima de lo normal. En el riñón, la hiperemia reactiva no se manifiesta hasta que la obstrucción de la arteria renal induzca una disminución del flujo sanguíneo por debajo de los límites de autorregulación (90 ó 80 mm Hg) provocando por autorregulación una reducción por la resistencia renal proporcional de manera que el flujo renal permanecerá inalterado. Al eliminarse el impedimento obstructivo, la presión arterial retornará a sus niveles iniciales sin cambios significativos en el flujo sanguíneo renal debido al aumento proporcional y concomitante de la resistencia vascular. Cuando la presión de perfusión renal disminuye bruscamente por debajo de los límites autorregulatorios, el flujo se reduce en forma proporcional y al eliminar el fenómeno obstructivo arterial con el subsecuente retorno de la presión arterial renal a los niveles iniciales se acompaña de un aumento del flujo.

Este aumento transitorio del flujo es lo que se conoce como hiperemia reactiva renal. Otro mecanismo es si la obstrucción arterial renal no es completa y se mantiene por un período suficientemente prolongado.

Se puede ver que el flujo renal no se mantiene deprimido, sino que presenta una tendencia a recuperarse a los niveles iniciales con la consecuente vasodilatación debida a los mismos mecanismos que condicionan la reacción vasodilatadora postobstructiva. Ambas formas de hiperemia reactiva pueden ser abolidas por la administración de indometacina en la arteria renal, tal antiinflamatorio inhibe la síntesis de prostaglandinas renales, algunas de las cuales poseen una potente acción vasodilatadora renal, de ahí se considera que la reacción vasodilatadora hiperémica sea mediada por estas sustancias.

En otros órganos la hiperemia reactiva se manifiesta no sólo cuando el flujo sanguíneo se reduce por debajo del nivel autorregulatorio, sino que especialmente cuando cae a tal grado que no alcanza a satisfacer las demandas de consumo basal de oxígeno; sin embargo, en el riñón el consumo de oxígeno está determinado fundamentalmente por la resorción de sodio en los túbulos contorneados proximales. Cuando el flujo sanguíneo renal se reduce por debajo del nivel autorregulatorio, el FG y la carga tubular de sodio disminuyen también en forma proporcional, lo que hace que la cantidad de sodio disponible para ser reabsorbida por los túbulos proximales decrezca en relación directa y consecuentemente también lo haga el consumo de oxígeno (9, 10).

#### CONSTRICCIÓN DE LA ARTERIA RENAL POR SECRECIÓN DE SUSTANCIAS VASOACTIVAS

La constricción de la arteria renal promueve la secreción de sustancias vasoactivas renales cuya identificación química y farmacológica importa para entender no solo la forma en que dichos principios pueden afectar la función renal, sino también la presión arterial sistémica.

La secreción de tales sustancias es susceptible por cambios en la presión de perfusión renal: el sistema renina-angiotensina, el sistema prostaglandina y el sistema calicreína-kinina.

Relación entre renina-angiotensina y prostaglandinas:

Las prostaglandinas (PG) desempeñan un papel importante mediando la secreción de renina. Las prostaglandinas E<sub>2</sub> y F<sub>2</sub> alfa son secretadas por los mismos estímulos que promueven la secreción de renina, como la reducción de la presión de perfusión, la noradrenalina y la estimulación adrenérgica directa. La administración de indometacina bloquea la síntesis de PG y la liberación de renina provocada por hemorragia, furosemide o estimulación nerviosa. La PG-I<sub>2</sub> estimula la secreción de renina cuando se inyecta en la arteria renal.

El tromboxano A2 dada su potencia vasoconstrictora es posible que también estimule la secreción de renina; sin embargo, no se ha demostrado que el riñón normal produzca Tx-A2.

Las PG que poseen efecto vasodilatador como las I2, E2 y D2 predominan sobre las F2 y los endoperóxidos H2 y G2, de ahí que la acción prevalente vasodilatadora de las PG sirva para proteger al riñón de la isquemia excesiva. Es posible que las PG sean mediadores humorales de la secreción de renina producida por estímulos percibidos a nivel vascular y no tubular, el efecto protector vascular que las PG causan contra la isquemia renal está desempeñado por las PG-I2, que se sintetizan fundamentalmente en las arterias renales y no por las PG-E2 que se sintetizan prevalentemente en la médula renal. Las PG-E2 parecen desempeñar una función moduladora importante en la resorción de sodio y agua en los túbulos colectores.

### **EL RIÑÓN COMO ORGANO EFECTOR FUNDAMENTAL EN LA REGULACION DE VOLUMENES**

El riñón es el órgano efector principal a través del cual se puede realizar ajustes específicos para la secreción selectiva de electrolitos y líquidos.

El aumento de volumen plasmático se detecta fundamentalmente por los receptores cardiopulmonares. La activación de dichos receptores originan un aumento de inhibición del tono simpático, sobre todo del renal, esto ofrece cambios específicos en la formación de orina con aumento de la excreción de agua, electrolitos o ambos, según el estado de hidratación del organismo. En esta regulación se inhibe la secreción de hormona antidiurética a nivel de SNC contribuyendo así a la eliminación de agua. Así mismo, la caída del tono adrenérgico disminuye la resistencia periférica y permite que la presión arterial aumente a nivel capilar. Esto produce una extravasación de líquidos al tejido intersticial, lo que contribuye a compensar el aumento de volumen.

Las respuestas renales iniciadas por los receptores cardiopulmonares no solo se limitan a regular su función excretora urinaria, sino también su función endócrina. La disminución del tono adrenérgico que sucede al aumento de volumen sanguíneo produce una caída en la secreción de renina y de angiotensina circulantes con varias consecuencias de significación homeostática: se disminuye la secreción de aldosterona, lo cual facilita la excreción de sodio, al mismo tiempo que se inhibe la sed evitando la ingesta de agua, y la disminución de la angiotensina circulante apoya la caída del tono simpático.

El equilibrio entre la capacidad y el volumen del aparato cardiovascular está determinado por un sistema receptor cardiopulmonar ubicado en una posición anatómica estratégica para detectar cambios sutiles de volumen. El riñón no sólo se comporta como órgano efector cuyas respuestas excretoras tienden a corregir un determinado desequilibrio homeostático, sino que posee sistemas endócrinos como el renina-angiotensina y el de prostaglandinas, capaces de inducir reajustes hemodinámicos.

Así que, alteraciones en el sistema receptor, en la integración adrenérgica del sistema nervioso central y en el propio riñón produce disfunción patológica severa (9).

### **RELACION ENTRE EDAD, HIPERTENSION ARTERIAL Y DAÑO RENAL**

En las sociedades occidentales es común encontrar hipertensión arterial en personas mayores de 65 años de edad. Desde los años 60's y 70's se conoce que la prevalencia en pacientes de edad avanzada para presentar hipertensión arterial, es alta: 60% para la hipertensión sistó-diastólica y 15 a 45% para hipertensión sistólica aislada. Se considera que pacientes de 65 años y más incrementan el riesgo de ser hipertensos en 4% por año.



También es claro que la hipertensión represente un mayor riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares, en forma particular por la presencia de aterosclerosis y sus complicaciones.

Un aumento inicial en la resistencia de la arteriola aferente protege al riñón de la exposición a la hipertensión sistémica. El desarrollo irreversible del daño vascular produce isquemia glomerular, este proceso puede tomar décadas para desarrollarse y la pérdida de la masa renal se relaciona con la severidad de la hipertensión y la edad del paciente. Una vez que la pérdida de masa renal llega a ser crítica (mayor del 50%), la función renal residual disminuye rápidamente.

El estudio en la población de edad avanzada confirma que la función renal disminuye progresivamente con la edad, independientemente de los valores iniciales de presión sanguínea, sin embargo, el control efectivo de la hipertensión parece reducir esta relación edad-función renal.

El deterioro de la función renal es un importante predictor de mortalidad en sujetos de 65 años y más (12).

La insuficiencia renal crónica (IRC) se puede medir de acuerdo al aumento de creatinina en forma mensual. El análisis global muestra que a mayor presión arterial mayor daño renal. Oldrizzi (3), en 1993 realizó un estudio en el que se analizaron las relaciones entre presión arterial media (PAM) e IRC obteniéndose 3 grupos: no. 1= PAM de 100 mm Hg; no. 2= PAM entre 100 y 110 mmHg; y no. 3= PAM mayor de 110.

La evaluación de las curvas mostraron que el curso de la IRC fué estadísticamente mayor en el grupo no. 3 con frecuentes manejos de diálisis peritoneal. Se observó una correlación importante entre los niveles de creatinina inicial con el incremento de la presión sanguínea sistólica y diastólica. Se concluye que: en pacientes con IRC y pobre control de la hipertensión arterial conduce a un progresivo deterioro de la función residual renal. El riesgo para presentar IRC en fase terminal es 1.5 veces mayor si la presión sanguínea excede 150/90 mmHg.

La presión diastólica debe mantenerse en 90 mmHg y la PAM en 110 mmHg en pacientes con IRC. En otros estudios (13) se ha encontrado que la reducción de la presión arterial de 144/97 mmHg a 128/84 mmHg disminuye la declinación del FG en 40%. Bergstorm (14) reportó también que el control de la presión diastólica en un promedio de 90 mmHg en 17 pacientes con insuficiencia renal se asoció a 50% de reducción en el rango de declinación de la creatinina plasmática.

El control de la presión diastólica a valores menores de 90 mmHg se asocian con un rango lento de progresión hacia el estado final de insuficiencia renal.

### **FISIOPATOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA**

La IRC en los humanos se caracteriza por una progresión al estado final de la falla renal. Los cambios hemodinámicos conducen a una hiperfiltración glomerular que ocurre experimental y clínicamente en estados severos del padecimiento en respuesta a una reducción en el número de nefronas funcionales.

El elevado rango de la filtración glomerular en estas condiciones fisiopatológicas es causado por incremento del flujo plasmático capilar glomerular que significa aumento de la presión hidráulica capilar glomerular, lo que tiene como respuesta reducciones adaptativas de las resistencias pre y postglomerulares.

La esclerosis glomerular progresiva y la proteinuria eventualmente ocurren en la mayoría de los modelos experimentales de enfermedad renal caracterizado por hiperfiltración glomerular e hipertensión intraglomerular. El mejoramiento de la hiperfiltración capilar glomerular y la hipertensión mediante el manejo terapéutico antihipertensivo disminuye la lesión renal, así como la restricción proteica en la dieta.

Los avances han revelado que la hipertensión capilar glomerular más que la hiperperforación o hiperfiltración es el determinante más importante de la lesión celular glomerular. La hiperfiltración ocurre en ciertas condiciones fisiopatológicas siempre y cuando la masa renal se encuentre intacta.

La restricción de las proteínas en la dieta y los medicamentos antihipertensivos son la principal terapéutica para disminuir la progresión del estado final de la IRC (15).

La hipertensión causa alteraciones vasculares, tubulointersticiales y glomerulares en el riñón. Los pacientes pueden presentar problemas renales que van desde la microhematuria con proteinuria o sin ella, hasta la proteinuria en la gama nefrótica con hipertensión acelerada o la nefropatía terminal.

Los pacientes con nefrosclerosis benigna carecen de síntomas, a menos que tengan uremia.

El riñón es histológicamente normal en los estadios iniciales de la hipertensión primaria. La nefrosclerosis benigna puede producirse con hipertensión leve a moderada y la filtración glomerular disminuye lentamente a lo largo de varios años. El riñón se contrae debido a la atrofia cortical difusa. En este trastorno predominan las lesiones vasculares y tubulointersticiales. Las grandes arterias, incluidas las arciformes, presentan un engrosamiento fibroso de la íntima con estrechamiento de la luz. Las arterias interlobulares pueden presentar alteraciones similares con duplicación de la lámina elástica interna. Las arteriolas presentan arteriosclerosis hialina y los glomérulos alteraciones isquémicas focales. Algunos glomérulos, pueden ser normales, mientras otros están completamente esclerosados. Las alteraciones glomerulares no se producen debido a la isquemia en sí misma, sino más bien a la transmisión de la elevada presión sistémica al sistema capilar glomerular.

Lo anterior da por resultado hipertensión capilar. Se hace notar que las alteraciones histológicas mencionadas pueden producirse con el envejecimiento normal del riñón, sin que exista hipertensión.

Si la hipertensión no se trata, tiene lugar un deterioro renal progresivo. La nefrosclerosis benigna raras veces está asociada con nefropatía terminal. Sin embargo, si está combinada con nefrosclerosis maligna o nefropatía isquémica (estenosis de las arterias renales), aumenta el riesgo de enfermedad renal terminal. Se ha sostenido que la insuficiencia renal con hipertensión, sin nefropatía isquémica o nefrosclerosis maligna, puede indicar la existencia de enfermedad subyacente del parénquima renal. No obstante, el tratamiento de la hipertensión permite que la función renal se estabilice y quizá mejore. Por otra parte, es posible que el tratamiento de la hipertensión permita la regresión de la hiperplasia arteriolar.

A menudo se menciona la hipertensión como causa de nefropatía terminal. Es probable que algunos de estos casos sean de enfermedad parenquimatosa renal no diagnosticada, con hipertensión secundaria. Sin embargo, parece existir una gran diferencia racial en cuanto al desarrollo de nefropatía terminal secundaria a la hipertensión.

En Estados Unidos la incidencia de enfermedad renal terminal debida a la hipertensión en la raza negra es de 1.4 a 17.7 veces mayor que en la blanca.

Los pacientes con nefrosclerosis maligna a menudo presentan hallazgos propios de la hipertensión maligna; sin embargo la definición de hipertensión maligna requiere la existencia de neurorretinopatía. La hipertensión benigna puede causar disfunción del órgano terminal (riñón) con crisis hipertensivas subsiguientes. La creatinemia puede ser alta y el sedimento urinario presenta a veces hallazgos acordes con la glomerulonefritis aguda o la vasculitis, como hematuria y cilindros hemáticos. Es posible que exista proteinuria, tal vez en el rango nefrótico.

La nefrosclerosis maligna puede producirse como una fase acelerada de la hipertensión primaria. El tamaño de los riñones a veces es normal, aunque se requiera diálisis. La superficie cortical puede presentar hemorragias petequiales. Al principio, las grandes arterias no están afectadas, a menos que exista arterioesclerosis de base.

El endotelio de las arterias intralobulares se daña, lo que provoca la migración de células del músculo liso hacia la íntima, causando el aspecto histológico de "tela de cebolla". En las arterias interlobulares distantes y en las arteriolas aferentes se observa necrosis fibrinoide. En la biopsia se observan esclerosis y atrofia glomerular aceleradas causadas por isquemia. En casos severos se han comunicado ocasionalmente formación de semilunas.

No se conoce el mecanismo que causa la transición de hipertensión benigna a maligna. Sin embargo, se cree que en la nefrosclerosis maligna el suceso primario es el deterioro de la pared vascular, causado por el rápido y marcado aumento de la presión arterial, que daña el endotelio. Se produce así la extravasación de proteínas plasmáticas, incluido fibrinógeno, hacia la pared vascular lo que causa estrechamiento de la luz y necrosis vascular. El endotelio dañado permite la formación de fibrina y trombos plaquetarios. La vasoconstricción arterial puede producir isquemia glomerular, con la consiguiente activación del sistema renina-angiotensina.

Se forma así un círculo vicioso en el cual la isquemia activa el sistema renina-angiotensina, lo que ocasiona mayor vasoconstricción y más isquemia.

El riñón es culpable de la producción de elevada presión arterial en la hipertensión y en diversos trastornos renales parenquimatosos como la glomerulonefritis, enfermedad quística y nefropatía diabética; sin embargo, con la elevada presión arterial, que induce o acelera los procesos patológicos, el riñón se convierte en víctima (11).

## HIPERCOLESTEROLEMIA E HIPERTENSION EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

Una vez establecida la falla renal crónica, tiende a progresar hasta un estado final. La hipertensión sistémica complica el curso de la mayoría de los pacientes con falla renal crónica y es un importante factor patogénico en la lesión glomerular progresiva que caracteriza este proceso.

Estudios experimentales sugieren que la hiperlipidemia, que frecuentemente acompaña a la progresión en el daño renal contribuye a la lesión glomerular. La dieta hipercolesterolémica se asocia a un modesto grado de lesión glomerular. Esto se deduce ya que la gran variedad de agentes farmacológicos que reducen los lípidos circulantes en estos modelos se han asociado a reducción de la lesión glomerular y mejora la función renal previniendo la glomerulosclerosis. La dieta hipercolesterolémica se asocia a un modesto grado de lesión glomerular. Los efectos de hiperlipidemia e hipertensión en el daño renal han de considerarse como independientes. La hipercolesterolemia reduce la producción vascular de factores vasodilatadores.

En un modelo con ratas hecho por William en 1993 (16), se realizó nefrectomía en 5/6 partes y se indujo posteriormente hipercolesterolemia.

Se utilizó Lovastatin o ácido clofbrico disminuyendo los lípidos séricos y la albuminuria. Ninguno de estos medicamentos produjeron disminución de la presión arterial y los efectos fueron independientes de la presión sanguínea; sin embargo, redujeron la celularidad mesangial y la expansión de la matriz mesangial, sugiriendo que la terapia antilipémica amilora la lesión glomerular. El Probucol también demostró disminuir la proteinuria y atenuó el grado de daño histológico. La disminución de la lesión glomerular por medio de estos antilipémicos se produjo por mecanismos no relacionados con la función hemodinámica glomerular.

Jonathan (17) obtuvo 2 grupos de ratas: Dahl S y Dahl R, las primeras con predisposición genética a la hipertensión sistémica y que se expusieron a dieta con grandes cantidades de sal, mientras que las segundas no presentaban tal predisposición.

El desarrollo de la hipertensión sistémica mostró desarrollo de hiperfiltración glomerular e hiperperfusión asociada con un aumento de la presión intraglomerular capilar. Se indujo hipercolesterolemia a ambos tipos de ratas con dieta especial. En las ratas hipertensas, la hipercolesterolemia inducida se asoció con incremento de proteinuria y, los niveles de colesterol sérico se correlacionaron con el rango de excreción proteica. Los efectos de la hipercolesterolemia y la hipertensión en la lesión renal se consideran independientes. Las ratas hipertensas presentaron un mayor grado de glomerulosclerosis con dieta en alto colesterol, mientras que las ratas normotensas no se asociaron a proteinuria ni lesión glomerular, lo que demuestra en este modelo que la hiperlipidemia puede ser un factor en la patogénesis de daño renal progresivo asociado con hipertensión sistémica, y no se considera como factor desencadenante de lesión renal por sí solo en pacientes normotensos.

Después de un tratamiento durante 4 meses de Lovastatin se ha observado reducción del colesterol sérico en 38% y reducción de la excreción urinaria de albúmina en 76%.

En otros estudios (17) se ha determinado la efectividad del clofibrato en la reducción de la presión arterial en ratas Dahl S mejorando la producción de citocromos vasodilatadores P450 producidos por el riñón, sugiriendo así una relación entre la terapia antilipémica y la regulación de la presión sanguínea.

Los factores intrínsecos de la vasculatura renal pueden participar en el aumento de la resistencia vascular asociada con hipercolesterolemia y es posible que el número elevado de células mesangiales ó de macrófagos glomerulares en conjunto con la ingesta de colesterol alteren la producción de sustancias vasoactivas y contribuyan más a la aumentada resistencia vascular. También es posible que la hipercolesterolemia por sí misma, modifique la producción de las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras derivadas de la vasculatura.

La hipercolesterolemia ha mostrado un aumento en la producción glomerular de tromboxano A2. El Probucol, agente antilipémico y antioxidante previene las alteraciones hemodinámicas de la ingesta alta de colesterol reduciendo la producción de tromboxano A2 sugiriendo una relación directa en la hipercolesterolemia y la oxidación de lipoproteínas.

Así mismo, la disminución de prostaciclina aumenta la producción de tromboxano A2.

Las lipoproteínas de baja densidad oxidadas se han propuesto como un factor crítico en el desarrollo de la aterosclerosis, las células mesangiales tienen receptores para lipoproteínas nativas de baja densidad así como para LDL oxidadas, estas últimas han demostrado ser citotóxicas a las células mesangiales y contribuir de esta manera al daño glomerular. La lisofosfatidilcolina se ha reconocido como el citotóxico más importante de las LDL oxidadas.

Varias células oxidan las LDL in vitro: monocitos humanos, células endoteliales, células musculares y células mesangiales humanas que inician la peroxidación lipídica. Las células mesangiales humanas producen una reacción de catalización superóxida. La fuente de reacción de moléculas de oxígeno en las células mesangiales en la peroxidación de LDL es el ácido araquidónico por el sistema del citocromo P450.

La vía de la lipooxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico es el responsable de la modificación oxidativa de las LDL por monocitos y macrófagos.

La oxidación de las LDL participa en la progresión de la lesión glomerular llevando así a una glomeruloesclerosis.

Recientemente, el depósito de lípidos y la detección inmunohistoquímica de apolipoproteínas se ha reportado en el mesangio y en áreas de glomeruloesclerosis. Estas lipoproteínas localizadas se modifican e interactúan bioquímicamente con las proteínas de la matriz mesangial contribuyendo a la lesión mesangial. Esta expansión de la matriz mesangial ocurre antes del desarrollo de la glomeruloesclerosis. Los reportes preliminares indican que las LDL nativas y oxidadas modifican la transcripción del RNA mensajero por una alfa 1 colágena en las células humanas mesangiales.



Colectivamente estos estudios suponen la noción de la modificación oxidativa de las LDL en el glomérulo contribuyendo a procesos no hemodinámicos que lleven a una glomeruloesclerosis.

Pacientes con hipertensión esencial presentan mayor colesterol sérico y triglicéridos con menor lipoproteínas de alta densidad. La hiperlipidemia primaria no es ostensible que produzca lesión glomerular de novo.

Existe un número de determinantes genéticos dislipidémicos que se asocian a la enfermedad renal. Pacientes con 270 mg/dl de colesterol tuvieron declinación del FG a 18 meses de 0.7 ml/min/mes; mientras que pacientes con niveles menores de 270 mg/dl tuvieron declinación de 0.2 ml/min/mes sin cambios en la albuminuria y con PAM de 3 mmHg menor que pacientes hipercolesterolémicos.

### **DIFERENCIA ENTRE BLANCOS Y NEGROS**

Se estima que más de 60 millones de americanos entre las edades de 25 y 74 años presentan hipertensión arterial con un riesgo elevado para presentar infarto del miocardio y enfermedad renal.

Durante los últimos 25 años los agentes antihipertensivos han interrumpido el desarrollo de la hipertensión disminuyendo la mortalidad por infarto agudo del miocardio; sin embargo, no han sido tan eficaces para prevenir el deterioro progresivo de la función renal.

En los estudios de pacientes en estado final de falla renal crónica se demuestra que la hipertensión arterial ocurre en un 15 a 20% de todos los casos en Estados Unidos.

La falla renal producida por la hipertensión ocurre 15 a 18 veces con mayor frecuencia en negros que en blancos.

Las razones para esto son inciertas, pero puede incluir tratamiento inadecuado, daño renal ocurrido después del inicio del tratamiento y proceso renal intrínseco refractario a la terapia. A pesar de la capacidad de los medicamentos antihipertensivos, la hipertensión ocurre en más del 33% de casos de falla renal en pacientes negros y ésta, es la principal causa de insuficiencia renal.

Stephen (18) analizó 94 casos de pacientes con hipertensión esencial tratada y concentración sérica inicial de creatinina menor de 1.5 mg/dl seguidos en el lapso de 58+-34 meses para determinar la frecuencia de la alteración de insuficiencia renal.

Catorce pacientes (15%) tuvieron incremento de concentración sérica de creatinina en 0.4 mg/dl (35 mmol/L); 16% de 61 pacientes con aparente buen control de presión arterial mostraron aumento de las concentraciones séricas de creatinina de 0.67+-0.38 mg/dl (59+-33 mmol/L). A pesar de un buen control de presión arterial diastólica (90 mmHg) los pacientes negros tuvieron elevación de creatinina sérica dos veces más que los pacientes blancos (22% contra 11%).

El análisis demostró que un rango significativo en la concentración sérica de creatinina ocurría más frecuentemente en asociación de personas de edad avanzada y raza negra.

El reporte de Sistema de Datos de Estados Unidos (19) informa que en 1988 la nefropatía hipertensiva fué el primer diagnóstico en más de 9300 nuevos pacientes (28%) que llegan a dializarse, con un promedio mayor de los negros que de blancos, entre edades de 20 a 50 años de edad, y esta diferencia crece anualmente en rango de 8.3%. Esto sugiere que la causa mayor del estado final del daño renal es la nefropatía hipertensiva vascular y el costo que se provee para la diálisis suma 300 millones de dólares anuales.

El control de la presión sanguínea fué similar en negros y blancos pero hubo mayor alteración renal en los negros. Individuos que se mantuvieron con presión diastólica de 95 mmHg tuvieron estabilidad en su función renal, mientras que aquellos que presentaron diastólicas mayores de 95 mmHg tuvieron declinación en su función renal.

El efectivo control de la presión sanguínea se asoció con estabilización o mejoramiento de la función renal en blancos pero no en negros. Estos hallazgos enfatizan la importancia del control de la presión sanguínea que mantiene una función renal adecuada en hipertensión en blancos y cuestiona en forma importante la relación entre la reducción de presión y la función renal en negros.

Un estudio (2) hace 7 años señalaba que el porcentaje de pacientes con daño renal en estado final en pacientes negros es una consecuencia de la hipertensión arterial. La enfermedad renal intrínseca tiene un curso de progresión mayor en negros que en blancos. Los estudios epidemiológicos muestran que la hipertensión esencial ocurre más frecuentemente en negros que en blancos asociándose a una mayor morbi-mortalidad.

Tales estudios muestran que la hipertensión en negros tiene una presentación más temprana y más severa cursando con mayor daño vascular y es menos accesible al tratamiento.

Es posible que los negros tengan una mayor susceptibilidad al daño del órgano blanco que los pacientes blancos, comparable con niveles de presión sanguínea o que los negros tengan una mayor incidencia de hipertensión a una enfermedad renal no detectable.

Los negros tienen una mayor hipertrofia ventricular y más daño renal como consecuencia de la hipertensión que los blancos. Al estudiar la vasculatura de 27 pacientes negros y blancos se encontró que el flujo plasmático renal fué menor en los negros, la alteración de las arterias arciformes renales fué más severa en los negros y hubo una mayor vasoconstricción en la circulación renal de los negros que en blancos.

El Programa de Detección de Hipertensión y Seguimiento encontró que los negros presentaron la concentración de creatinina sérica más elevada que en blancos con cualquier determinación de presión arterial. Comparando con los hipertensos blancos, los hipertensos negros tuvieron disminución del potasio ingerido, reducción de la excreción del sodio después de una carga de sodio, niveles plasmáticos bajos de renina, disminución de la excreción de calicreína y disminución de la actividad de la dopamina beta-hidroxilasa.

Ellos responden más a diuréticos y menos a beta bloqueadores que los hipertensos blancos.

La combinación de niveles bajos de renina, disminución de la excreción de sodio después de una carga de sodio y la gran respuesta a diuréticos en los hipertensos negros sugieren la existencia de un defecto genético en la excreción de sodio. Los mecanismos de hipertensión esencial de los negros difiere de aquellos hipertensos blancos.

La edad puede contribuir a la pérdida de la función renal en pacientes con adecuado control de la hipertensión. Normalmente en pacientes normotensos el FG declina al rango de 1 ml por año después de los 35 años de edad.

La hipertensión arterial puede contribuir a la progresión del daño renal y también el daño renal puede causar hipertensión o agravar la severidad de la hipertensión existente.

La hipertensión es un hallazgo común en fase final del padecimiento renal en pacientes en programa de diálisis.

Un buen control de presión arterial es aquel que se encuentra en 140/90 mmHg; sin embargo, tal cuantificación es inadecuada en los pacientes negros.

#### **DETERMINACION DEL ACLARAMIENTO DE CREATININA**

La generación de creatinina resulta del catabolismo de la creatina y de la ingestión de la creatina de la dieta. El rango de excreción de la creatinina refleja el contenido de creatina total del cuerpo que es influenciado por la cantidad de creatina sintetizada de aminoácidos precursores y la cantidad de creatina ingerida principalmente en forma de carne. El rango de conversión de creatina a creatinina es de 1.5 a 2.0% por día, y la transformación a creatinina es lento; mientras que la creatinina ingerida es inmediatamente excretada en la orina. La mayor cantidad de creatinina ingerida es a base de carne cocida.

El contenido de creatinina en un bistec cocinado puede ser tan alto como 3 a 4 mg, así que la ingestión de una hamburguesa (1/4 de kilo) puede incrementar la excreción renal de creatinina en 340 a 450 mg. La reducción en la ingesta de carne disminuye la creatina y creatinina sérica y consecuentemente la excreción renal de creatinina.

La creatinina es secretada en el túbulo proximal por un proceso de transporte activo que transporta también otras bases orgánicas. Los mecanismos para incrementar la secreción de creatinina que ocurren en la insuficiencia renal no están bien clarificados. El aclaramiento de creatinina en la secreción tubular es constante sobre un rango de valor de filtrado glomerular entre 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> al incremento de la excreción tubular y la concentración de creatinina sérica. (20).

La medición de la creatinina ha sido empleada para marcar la severidad de la falla renal crónica durante décadas. La excreción de creatinina tiende a caer durante la IRC hasta en una tercera parte de lo normal.

Cuando la excreción de la creatinina (volumen urinario) es constante, el rango de cambio de aclaramiento de la creatinina es igual al volumen urinario. El volumen urinario varía con la edad y el sexo. En pacientes normotensos el filtrado glomerular declina a 1 ml por año después de los 35 años de edad. Para convertir los valores de concentración sérica de creatinina a rangos de cambio de aclaramiento, por lo menos un valor de excreción urinaria de creatinina en 24 hrs, el volumen urinario debe ser medido, corregido por peso corporal ideal entre área de superficie y multiplicado por el volumen urinario, esto dará por lo menos una aproximación al aclaramiento de creatinina. Los cambios sistemáticos y progresivos en la secreción tubular de creatinina en pacientes conduce a una estimulación en el rango de cambios del FG. La medición de la creatinina indica que la progresión ocurre cuando el FG es estable, por lo que las concentraciones plasmáticas de la creatinina no son una prueba adecuada para la medición de la IRC, la única prueba satisfactoria para esto es la medición del FG en orina de 24 horas.

Los marcadores no radioactivos que se usan para el aclaramiento urinario del FG incluye inulina, polifruktuosa o iotalamato. Los isótopos radioactivos que se usan para el aclaramiento del FG incluyen iotalamato iodado y Tc-DTPA.

Las mediciones del FG tradicionalmente se corrigen por área de superficie y se expresan en ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, no se utiliza el peso por las diversas variables que pueden tener este: obesidad, edema, dieta, etc. La función renal declina linealmente con el tiempo de acuerdo a los estudios de medición de concentración plasmática de creatinina, se requieren por lo menos 2 de estos 3 aspectos: 1) una relativa disminución del FG; 2) un rango relativamente rápido de progresión; 3) un largo número de determinaciones del FG en un período extenso (21).

La excreción renal de muchas drogas se correlacionan altamente con el aclaramiento de la creatinina endógena. El conocimiento del aclaramiento de creatinina es vital cuando el mantenimiento de la dosis de la droga debe ser ajustado a la función renal.

Es a veces imposible, obtener recolecciones de orina para la medición del aclaramiento de creatinina por métodos estándares.

Dos ecuaciones basadas en la estimación del aclaramiento de creatinina hechas de niveles estables de esta misma ayudan cuando no es posible recolectar orina:

$$\text{Para hombres: } CCr = 100/C - 12$$

$$\text{Para mujeres: } CCr = 80/C - 7$$

donde CCr (aclaramiento de creatinina) es expresado en ml/min/m<sup>2</sup> de superficie corporal, y C (creatinina sérica estable) es expresada en mg/100 ml. Estas ecuaciones muestran valores negativos del aclaramiento de creatinina (CCr). Los valores de C entre 9 y 11 mg/100 ml indican que el CCr ha caído a cero (22).

## **DIETA HIPOPROTEICA COMO MODIFICADOR DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA**

Durante los últimos 5 años se ha enfatizado el efecto protector de dietas con baja proteína en la progresión de la falla renal crónica, los estudios demuestran que tales dietas son más eficientes si se administran también cetoácidos. Los mecanismos para este efecto protector en la progresión es aún incierto. Las causas de progresión en la falla renal crónica son: actividad de la enfermedad renal subyacente, hiperfiltración, toxemia urémica, catabolismo, hipertensión, acidosis, depleción de agua y sal, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperparatiroidismo.

Se ha observado que la acidosis en los pacientes urémicos, ya sea bien, moderada o pobremente compensada presenta el mismo rango de progresión. El tratamiento con una dieta moderada en proteínas (0.4 gr proteína/kg peso) puede retardar la progresión de IRC.

El rango de progresión se incrementa cuando el nitrógeno sérico se encuentra por arriba de 90 mg/dl (23).

La ingesta de dieta proteica en la progresión de la IRC puede envolver a la vasopresina y la operación de los procesos de concentración.

Los receptores de la vasopresina se identifican en el glomérulo; la vasopresina es hábil para producir constricción de las células mesangiales. La infusión aguda de vasopresina aumenta la diferencia de la presión hidráulica transcápilar glomerular, mientras que la infusión crónica aumenta la FG. Los índices de progresión de falla renal son proteinuria, hipertensión y glomeruloesclerosis; la vasopresina puede contribuir a tal progresión. La baja ingesta de proteínas en la IRC puede ser benéfica proque las proteínas producen productos metabólicos finales (urea, amonio, protones) que se excretan por el riñón y se concentran en la orina; no así carbohidratos o lípidos.

En el curso de la enfermedad renal progresiva, un pequeño número de nefronas continúa excretando y concentrando una cantidad constante de solutos, de modo que cada nefrona excreta y concentra una fracción del FG (24).

La proteína es un importante modulador de la filtración glomerular. Un aumento en la ingesta de proteína estimula la secreción de glucagón, dopamina, vasopresina, eicosanoides y renina. La ingesta de proteínas condiciona la actividad del sistema renina-angiotensina y la producción renal y excreción de eicosanoides por la orina. La restricción de proteínas en la dieta y la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina disminuyen la proteinuria (25).

### **CONSIDERACIONES SOBRE EL MANEJO ANTIHIPERTENSIVO**

La hipertensión arterial puede incrementar la progresión de la insuficiencia renal y la terapia antihipertensiva puede ofrecer efectiva protección del deterioro renal.

En hipertensos diastólicos, pero no sistólicos, la presión sanguínea se relaciona con cambios estructurales en las paredes de los pequeños vasos. La presión diastólica se correlaciona con progresión de falla renal en pacientes con glomerulonefritis crónica, mientras que no hay relación entre la presión sanguínea media y progresión de la falla renal.

La reducción de la presión diastólica se asocia a una disminución y lentitud en la progresión de la falla renal.

Existen varios estudios previos (26) acerca de la presión diastólica ideal para disminuir el daño renal. Algunos autores encuentran que el mantenimiento de una presión de 140/90 mmHg es ideal para alargar el tiempo la progresión en la IRC. El uso del medicamento antihipertensivo debe considerar la vía de eliminación y la cinética del mismo. Existen medicamentos que se eliminan por vía biliar, hepática y renal.



Aquellos que se eliminan por vía biliar son: agentes betabloqueadores, calcio antagonistas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). La cinética de eliminación puede afectar la tolerancia y eficacia del control de la presión sanguínea dependiendo del intervalo de administración.

La vasoconstricción renal es un hallazgo típico en pacientes hipertensos y puede ocurrir en estados tempranos en el desarrollo de la hipertensión. La vasoconstricción causa cambios estructurales vasculares renales, y la reducción de estas resistencias vasculares pueden disminuir o prevenir el desarrollo en la nefrosclerosis arterial. Entre los antihipertensivos que causan vasodilatación renal se encuentran: inhibidores de la ECA, calcioantagonistas, beta bloqueadores no selectivos (nadolol, teralolol, atenolol), beta bloqueadores selectivos y bloqueadores beta de tercera generación (celiprolol, carvedilol, nebivolol). La dihidropiridina disminuye el radio capilar.

El efecto de los IECA y calcio-antagonistas presentan estos efectos favorables solo en el humano.

La reducción de la proteinuria se relaciona directamente con la fracción de filtración por lo que solamente los IECA tienen este efecto antiproteinúrico (27).

Daniele (28) hace un resumen de los hallazgos encontrados por sus colegas investigadores: Oldrizzi detectó que la menor ingesta de sodio redujo el desarrollo en la progresión de la falla renal crónica; Lindeman encontró que la dieta pobre en proteínas limita la progresión de la IRC; Zucchelli encontró que el manejo por 3 años con nifedipina o captopril mejora los niveles de presión sanguínea y así la disminución en la progresión de IRC. El control de la hipertensión arterial y la lenta progresión del deterioro renal ha sido bien demostrado con el uso de IECA.

Se ha sugerido que la microalbuminuria podría ser un indicador del aumento de complicaciones cardiovasculares en pacientes no diabéticos. A menudo se observa microalbuminuria en individuos con hipertensión primaria.

Al parecer, la magnitud de la microalbuminuria, en pacientes con hipertensión primaria, está relacionada con el grado de elevación de la presión arterial.

Se compararon (11) los efectos de un diurético, un bloqueador de los receptores B-adrenérgicos, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y un bloqueador de los canales de calcio en pacientes con hipertensión primaria y microalbuminuria. Todos redujeron efectivamente la presión arterial pero solamente el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina logró disminuir la microalbuminuria.

## CONCLUSIONES

La hipertensión arterial causa diversos tipos de alteraciones en el riñón: vasculares, tubulointersticiales y glomerulares. La transmisión de la hipertensión arterial sistémica al sistema capilar glomerular produce aumento de la presión intraglomerular causando glomerulosclerosis; además, incrementa el grosor de la pared arteriolar, disminuye la luz de los vasos y produce isquemia y glomerulosclerosis. Varios estudios muestran una relación entre la hipertensión arterial y el daño renal progresivo, observándose una declinación en el FG cuando la presión sanguínea se encuentra por arriba de 140/90 mmHg por lo que es importante disminuir la presión sanguínea en hipertensos para proteger las nefronas dañadas previamente por la hiperfiltración.

El antihipertensivo de elección para disminuir la presión arterial y la microalbuminuria es el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Los pacientes con daño renal parenquimatoso previo y pobre control de la hipertensión arterial conduce a un progresivo deterioro de la función renal residual.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Rosansky SJ, Hoover DR, King L, Gibson J. The association of blood pressure levels and change in renal function in hipertensive and nonhipertensive subjects. *Arch Int Med* 1990; 150:2073-6.
2. Klahr S. The kidney in hypertension -Villain and victim. *N Eng J Med* 1989; 320:731-3.
3. Oldrizzi L, Rugiu C, De Biase V, Maschio G. The place of hypertension among the risk factors for renal function in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:119-23.
4. Rowe JW, Higgs EJ, Sitter T, Brenner BM. The effect of age on creatinine clearance in men. A cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 1976; 31:155-163.
5. Hollenberg WK, Adams DF, Solomon HS. Sencence and the renal vasculature in normal man. *Circ Res* 1974; 34:309-316.
6. Lindman RD, Tobin JD. Association between blood pressure and the rate of deacline in renal function with age. *Kidney Int* 1984; 28:861-868.
7. Gardner E. Riñón, uréteres y glándulas suprarrenales. *Anatomía*, 2a ed. Salvat; Barcelona, 1972 :511-2.

8. Ulrich KJ. Riñón. En Keidel WD, ed. Fisiología. 2a ed. Salvat: Barcelona, 1973 :253-81.
9. Romero JC. EL riñón en la regulación de la presión arterial. En Martínez M, ed. Tratado de Nefrología, Salvat: Barcelona, 1982 :173-204.
10. Guyton AC. Formación de la orina por el riñón: flujo sanguíneo renal, filtración glomerular y su regulación. Tratado de Fisiología Médica. 8a ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991 :296-307.
11. Malhotra D, Schrier RW. Hipertensión y riñón. *Medicine in Review* 1993; 1:162-8.
12. Pessina AC, Casiglia E, Palú CD. Aging, hypertension and renal damage: generalities and results of cardiovascular study in the elderly. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:10-4.
13. Brazy PC, Stead WW, Fitzwilliam JF. Progression of renal insufficiency: rol of blood pressure. *Kidney Int* 1989; 35:670-4.
14. Bergstrom J, Alvestrand A, Bucht H. Progression of chronic renal failure in man is retarded with more frequent clinical follow up and better blood pressure control. *Clin Neph* 1985; 25:1-6.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

15. Neuringer JR, Brenner BM. Hemodynamic theory of progressive renal disease: A 10 years update in brief review. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:98-104.
16. Keane WF, Kasiske BL, O'Donnell MP, Kim Y. Hypertension, hyperlipidemia and renal damage. *Am J Kidney Dis* 1993; 21(suppl 2):43-50.
17. Tolins JP, Stone BG, Raij L. Interactions of hypercholesterolemia and hypertension initiation of glomerular injury. *Kidney Int* 1992; 41:1254-61.
18. Rostand SG, Brown G, Kirk KA, Rutsky EA, Dustan HP. Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Eng J Med* 1989; 320:684-8.
19. Gordon WW, Neaton JD, Cutler JA, Neuwrith R, Cohen JD. Renal function change in hypertensive members of the multiple risk factor intervention trial. *JAMA* 1992; 268:3085-91.
20. Levey AS, Berg RL, Gassman JJ, Hall PM, Gordon WW. Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. *Kidney Int* 1989; 36(suppl 27):S73-80.
21. Walser M. Progression of chronic failure in man. *Kidney Int* 1990; 37:1195-1210.

22. Jelliffe RW. Estimation of creatinine clearance when urine cannot be collected. *Lancet* 1971; II:975-6.
23. Fröhling PT, Krupki F, Kokot F, Vetter K, Kaschube I, Lindenau K. What are the most important factors in the progression of renal failure? *Kidney Int* 1989; 36(suppl 2):106-9.
24. Bankir L, Bouby N, Trinh-Trang-Tan MM. Possible involvement of vasopresin and urine concentrating process in the progression of chronic renal failure. *Kidney Int* 1989; 36(suppl 2):32-7.
25. Klahr S. Low proteins diets and angiotensin converting enzyme inhibition in progressive renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:114-9.
26. Salvetti A, Giovannetti R, Arrighi P, Arzilli F, Palla R. How to treat the hypertensive patient with early renal damage. *Am J Kidney Dis* 1993; 21(suppl 2):95-9.
27. De Zeeuw D, Gansevoort RT, De Jong PE. Have rational therapeutic emerged in treating hypertension in chronic renal failure? *Am J Kidney Dis* 1993; 21(suppl 2):108-12.
28. Alberti D, Locatelli F, Graziani G, et al. Hypertension and chronic renal insufficiency: the experience of the Northern Italian Cooperative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1993; 21(suppl 2):124-30.