



**Pontificia Universidad
Católica de Chile**

Escuela de Medicina
Departamento de Nefrología

El Riñón y la Hipertensión Arterial

Conferencia del Dr. Eberhard Ritz

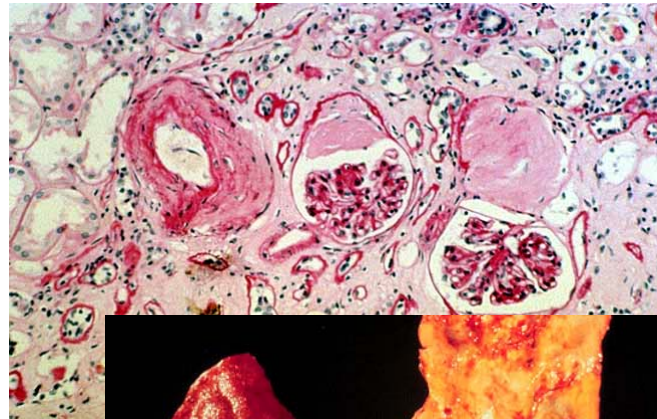
Curso “Actualización en Nefrología”
organizado por la Pontificia Universidad Católica de Chile
21 Abril de 2003, Santiago, Chile

*Traducción, Adaptación
y Edición General*

**Francisco Javier Ibarra
Enrique Veas**
Internos 7° año Medicina
P. Universidad Católica de Chile

Revisor General

Dr. Patricio Downey
Nefrólogo
P. Universidad Católica de Chile



La última década ha visto un gran avance del conocimiento en el área del riñón y la hipertensión arterial (HTA). Desde las primeras observaciones de Richard Bright en 1832, se sabe que la enfermedad renal puede asociarse a HTA, pero nuestra comprensión de la naturaleza de esta relación era más bien pobre. Revisemos la relación entre el riñón y la HTA, los mecanismos fisiopatológicos, la relación entre la HTA y el daño renal y, finalmente, discutamos las intervenciones terapéuticas que están a nuestra disposición en el año 2003.

Hace 15 años, Barry Brenner propuso una hipótesis muy interesante, que especulaba que un déficit en el número de nefrones, al cual llamó “subdotación de nefrones”, se relaciona a la HTA⁽¹⁾. Debo admitir que inicialmente fui algo escéptico, y encontré simplista esta hipótesis. En colaboración con el profesor Amann, le pedí a una estudiante de medicina, la señora Keller, que contara los glomérulos de individuos hipertensos⁽²⁾. Ella estudió a 10 caucásicos víctimas de accidentes, con historia de HTA e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) establecida. Los comparó con víctimas controles ajustadas por género, edad, altura y peso. El análisis estereológico se realizó usando una compleja técnica basada en cortes seriados llamado método fraccionador de Gundersen. Ella evaluó el número y volumen de los glomérulos. La figura 1 muestra que el número de glomérulos era casi la mitad en los individuos hipertensos, y presumiblemente como una adaptación compensatoria, el volumen de los glomérulos era el doble. Por supuesto, es importante para tales análisis asegurarse de que no obviamos glomérulos obsoletos o remanentes; en otras palabras, que un menor número de glomérulos no representara en realidad una pérdida de ellos como consecuencia de la HTA. No encontramos evidencia de esta posibilidad, pero es difícil estar absolutamente seguro. Sin embargo, es muy improbable que esto explique una reducción del número glomerular a la mitad. La figura 2 muestra los valores individuales.

	individuos hipertensos (n=10)	individuos normotensos (n=10)
número de glomérulos	890,869 ± 158,110	1,666,805 ± 411,690 p < 0.001
volumen de glomérulos	5.67 ± 0.85	2.41 ± 0.71 p < 0.001

→ sin evidencia de glomérulos obsoletos o remanentes

Figura 1: número y volumen glomerular de hipertensos víctimas de accidentes.

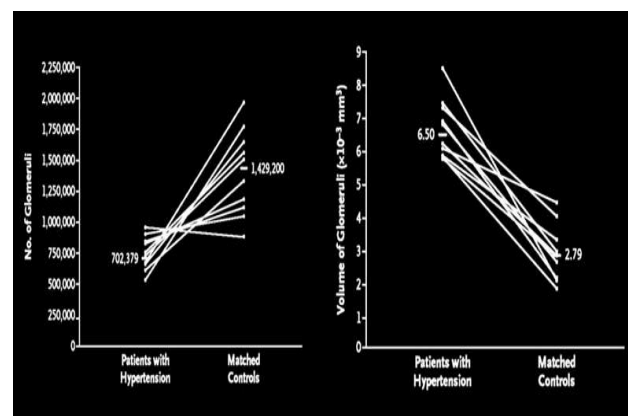


Figura 2: valores individuales de número y volumen glomerular de hipertensos y controles.

El concepto de que hay alguna anomalía renal involucrada concuerda con los experimentos animales que documentan que la presión arterial (PA) “va con el riñón”. El Dr. Rettig en Heidelberg mostró que si uno transplanta un riñón genéticamente programado para la HTA a un receptor normotenso, el receptor desarrollará HTA progresivamente⁽³⁾. Esto se hizo transplantando los riñones de “ratas espontáneamente hipertensas” (SHR) a ratas receptoras que fueron criadas específicamente para ser incapaces de montar una crisis de rechazo. ¿Este hallazgo es exclusivo para la rata, o se aplica también a los humanos? Por supuesto, es muy difícil estudiar si acaso el trasplante de riñón de un donante hipertenso causa HTA en el receptor. Sin embargo, el Dr. Bianchi en Milán, y el Dr. Strandgaard en Copenhagen han generado datos muy interesantes, pero no completamente concluyentes, que apuntan en esta dirección.

Igual de decisiva es la observación de John Curtis de Birmingham que, a la inversa, evalúa si acaso el trasplante de riñón de un donante normotenso evita la HTA en el receptor⁽⁴⁾. Él encontró que la HTA esencial virtualmente desaparecía cuando los individuos hipertensos recibían un trasplante de un donante normotenso. Los sujetos del estudio fueron 6 pacientes negros con HTA severa y HVI, cambios retinianos y nefrosclerosis documentada por examen histológico del riñón del receptor. Habían llegado a depender de diálisis por HTA maligna, algo que no es infrecuente en negros jóvenes. Cuando recibían un trasplante de un donante normotenso, la PA se normalizaba. Estos 6 pacientes permanecían normotensos tras 4,5 años de seguimiento y tenían una respuesta presora normal a la carga y privación de sodio.

Por supuesto, sería ingenuo creer que las alteraciones estructurales renales por sí solas son suficientes para dar cuenta de todo en la HTA. El Dr. Guyton postuló que una perturbación de la función renal es una condición predisponente en cualquier tipo de HTA, sea esencial o secundaria a alteraciones endocrinas o enfermedad renal⁽⁵⁾. Él postuló que una relación anormal entre la PA y la natriuresis tiene un efecto tan poderoso que es capaz de superar a todos los otros mecanismos que afectan a la PA tales como el volumen sistólico, la resistencia vascular, etcétera.

La figura 3 resume lo que sabemos hoy sobre por qué la PA aumenta en individuos con enfermedad renal. Como ya dijimos, una anomalía de la curva PA/natriuresis que causa retención de sodio subyace a cualquier tipo de HTA, incluyendo la de los pacientes renales. Pero además, en pacientes renales observamos una activación inapropiada del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), una hiperactividad simpática y -sólo reconocida en los últimos 3 años- un compromiso de la vasodilatación mediada por las células endoteliales. Hay buenos argumentos de que ésta última es resultado de una disfunción endotelial. Por un lado, con el Dr. Kielstein encontramos que incluso cuando el clearance de inulina es normal, la concentración plasmática de dimetil L-arginina asimétrica, un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintetasa (NOS), está aumentada⁽⁶⁾. Por otro lado, el óxido nítrico es consumido en la pared vascular por especies reactivas de oxígeno que reducen la biodisponibilidad del óxido nítrico. Revisemos algunos datos que ilustran estos puntos. La figura 4 muestra un clásico esquema del Dr. Guyton.

Aumento de PA en individuos con enfermedad renal

- curva presión/natriuresis (retención de sodio)
- actividad inapropiada del SRA
- hiperactividad simpática
- alteración de vasodilatación / disfunción endotelial (inhibición NOS con ADMA; consumo NO por EROs)
- ...

Figura 3: causas del aumento de presión arterial en la enfermedad renal.

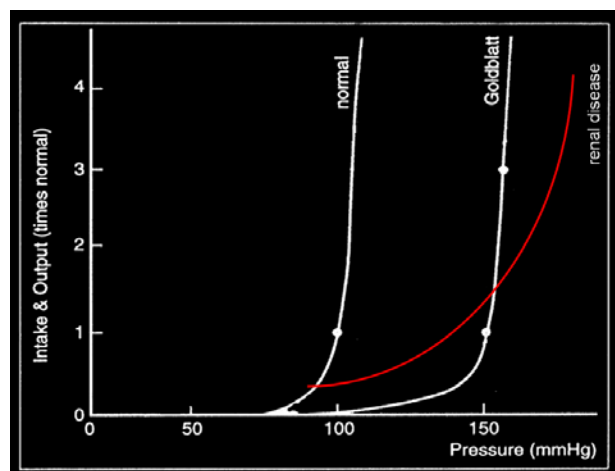


Figura 4: esquema de Guyton de la respuesta presora al cloruro de sodio.

Cuando los organismos son expuestos a un aumento de la ingesta -y en estado de equilibrio, un aumento de la excreción urinaria- de cloruro de sodio (NaCl), la PA no logra elevarse incluso cuando la ingesta de NaCl está aumentada. Puede verse que en individuos normales la presión arterial media (PAM) no cambia con un aumento de 4 veces en la ingesta

de NaCl. En el paciente con riñón de Goldblatt, la PA basal está elevada, pero no se eleva más ante un aumento de la ingesta de NaCl. En contraste, en el paciente con enfermedad renal (línea roja), la PA se eleva progresivamente con el aumento de la ingesta de NaCl, explicando así por qué los pacientes renales desarrollan HTA cuando aumentan la ingesta de NaCl y por qué la PA responde tan notablemente a la administración de diuréticos. Pero el asunto es mucho más complejo. El Dr. Johnson en colaboración con dos colegas sudamericanos, reportó recientemente en el NEJM un notable hallazgo⁽⁷⁾ (figura 5).

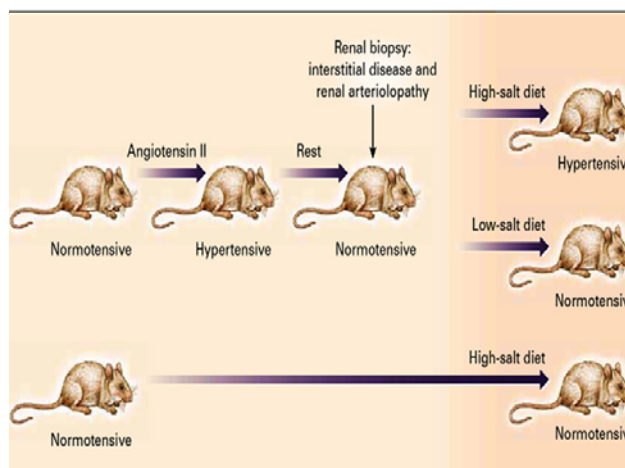


Figura 5: respuesta presora a dieta rica en sal de ratas pretratadas con Angiotensina.

Cuando a ratas normotensas se les dio una dieta alta en sal (parte baja de la figura), la PA se mantuvo normal, y los animales siguieron siendo normotensos. En contraste, si estas ratas normotensas recibían una infusión de angiotensina que las hacía hipertensas, y luego se les suspendía volviendo a ser normotensas, los riñones de alguna manera “recordaban” la infusión de angiotensina. Cuando se ponía a las ratas en una dieta alta en sal desarrollaban una HTA franca, pero no con una dieta baja en sal. ¿Por qué está activado el SRA? Hay varias razones, y no intentaremos repasarlas todas. Pero un mecanismo importante ha sido propuesto por el Dr. Guyton, y luego ha sido confirmado en experimentos animales. En el riñón normal, hay un barorreceptor preglomerular (figura 6). Éste monitorea continuamente la presión de perfusión o, más estrictamente, el stress sobre la pared.

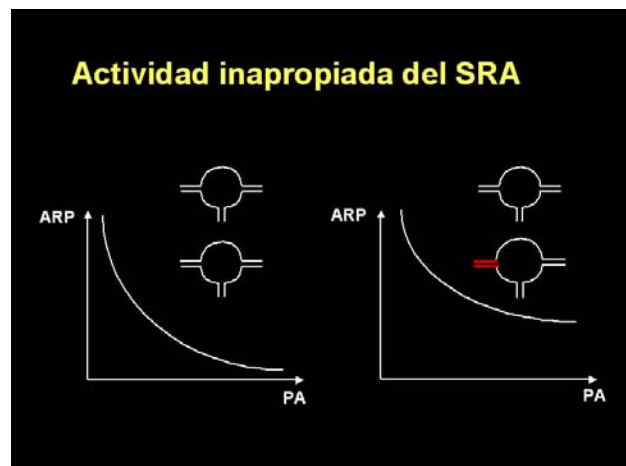


Figura 6: “engaño” del barorreceptor y elevación de la ARP en pacientes renales.

Si la PA sistémica aumenta (abscisa), la actividad de renina plasmática (ARP) disminuye progresivamente (ordenada). Esto no ocurre así en pacientes renales porque algunos vasos preglomerulares están dañados. El estrechamiento luminal resultante “engaña” al barorreceptor. Por lo tanto, en algunos nefrones el barorreceptor capta una presión de perfusión anormalmente baja. Esto tiene dos consecuencias. Primero, bajo condiciones basales, la ARP ya está elevada (compare el panel derecho con el izquierdo). Segundo, si la PA aumenta, la ARP ya no se suprime adecuadamente.

Sólo recientemente ha aparecido evidencia para mostrar cuán marcadamente se activa el sistema nervioso simpático tras el daño renal. En el riñón hay barorreceptores y quimiorreceptores. Si el riñón es dañado, señales aferentes viajan por la médula espinal hacia el hipotálamo.



Figura 7: aumento del tráfico simpático aferente a órganos blanco.

El Dr. Campese documentó un aumento del recambio de norepinefrina (NE) en el hipotálamo de animales con lesiones renales^(8,10). La activación del hipotálamo causa un aumento del tráfico simpático aferente hacia órganos blanco (*figura 7*). La figura 8 muestra un experimento de Vito Campese en ratas con insuficiencia renal crónica (IRC) por nefrectomía subtotal⁽¹⁰⁾. Se observa en la curva superior que la PA aumentó progresivamente de 115 a 160 mmHg en 6 semanas. Sin embargo, si estas ratas con IRC eran sometidas a rizotomía (sección del cordón posterior de la médula espinal) de manera que las señales aferentes no alcanzaran el hipotálamo, el aumento de la PA se reducía drásticamente, aunque no del todo.

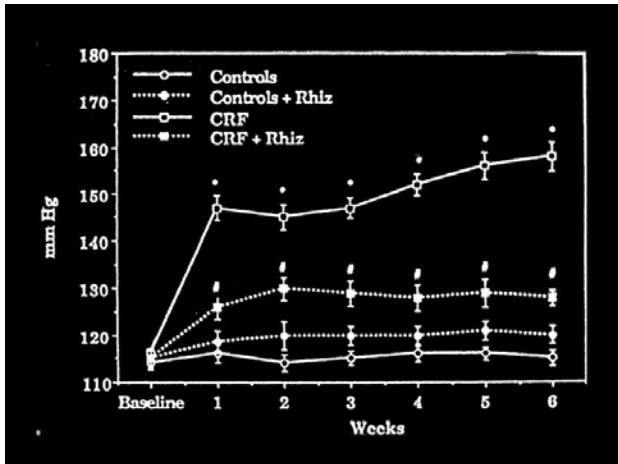


Figura 8: atenuación de HTA post rizotomía en ratas con enfermedad renal crónica.

En este punto se origina la siguiente pregunta: ¿sucede esto también en humanos? Converse registró el potencial de acción post ganglionar simpático en el músculo esquelético insertando microelectrodos en el nervio sural (microneurografía)⁽¹¹⁾. La frecuencia de descargas por minuto en pacientes hemodializados fue el doble de la de los controles. En acuerdo con la hipótesis antes propuesta, los pacientes que tienen una nefrectomía bilateral tenían una frecuencia de descarga normal, lo que es consistente con la hipótesis de que señales aferentes desde el riñón son responsables del aumento de la actividad simpática (*figura 9*). Recientemente, Inge Klein mostró que hay un aumento similar en el tráfico neural en pacientes con

enfermedad renal incluso cuando el clearance de inulina es aún normal⁽¹²⁾.

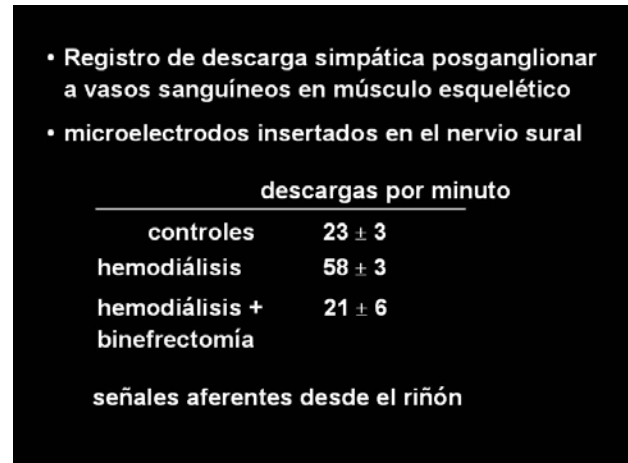


Figura 9: aumento de descarga simpática en hemodializados vs. controles y binefrectomizados.

La hiperactividad simpática no sólo es responsable del aumento de PA en la enfermedad renal. Con el Dr. Amann logramos demostrar que había menos glomeruloesclerosis en animales con nefrectomía subtotal cuando administrábamos moxonidina, un agente simpatopléjico central (*figura 10*)⁽¹³⁾. Lo mismo se observó con betabloqueadores y tras la denervación renal. Así, la hiperactividad simpática, sin duda, causa más que un simple aumento de PA.

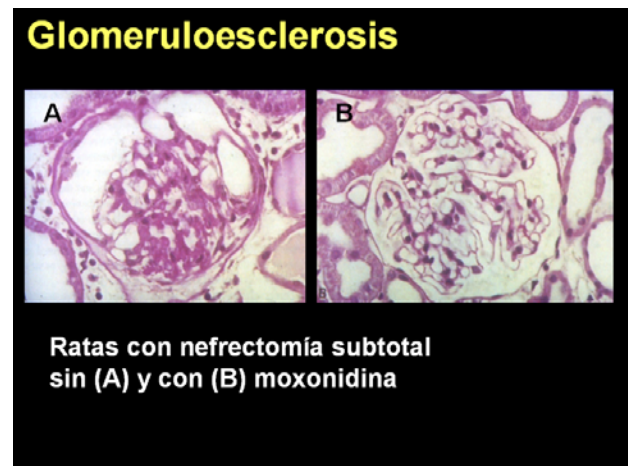


Figura 10: reducción de glomeruloesclerosis con un agente simpatopléjico central.

¿Es esto también relevante en los humanos? Con el Dr. Strojek estudiamos a pacientes diabéticos tipo I, microalbuminúricos, normotensos, no fumadores durante una fase de placebo y tras la administración de moxonidina⁽¹⁴⁾. A pesar de no haber cambio en la PA,

documentado por mediciones ambulatorias, hubo una disminución significativa en la albúmina en orina matinal (figura 11).

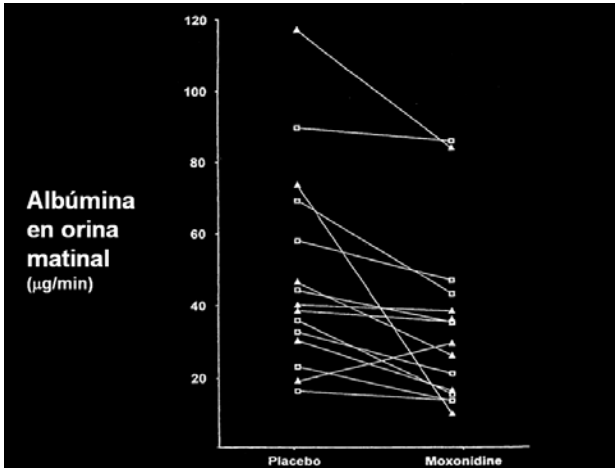


Figura 11: disminución de albuminuria con un agente simpatopléjico central.

Interesantemente, hay una interacción entre el SRA y el sistema nervioso simpático. El Dr. Ligtenberg mostró que la administración crónica -y no así la aguda- de enalapril disminuye la actividad simpática en pacientes con IRC⁽¹⁵⁾. Algunos beneficios de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) sobre el daño de órgano blanco pueden estar relacionados a la inhibición simpática.

En el pasado, se nos enseñaba que la hipertensión en la enfermedad renal era una consecuencia de dicha enfermedad. Actualmente la relación es más compleja, pero también más interesante. En experimentos animales, Churchill y Bigani⁽¹⁶⁾ mostraron un aumento de la susceptibilidad genética al daño renal en la rata espontáneamente hipertensa propensa al accidente cerebrovascular (SPSHR). ¿Es esto cierto también en los pacientes? El Dr. Schmid, un estudioso suizo de nuestra unidad, midió la PA en los padres de pacientes con glomerulonefritis por IgA⁽¹⁷⁾ y la comparó con la PA de padres de víctimas de accidentes de tráfico (figura 12). Entre estos padres viejos, la proporción de pacientes con HTA franca, de acuerdo a la definición de la OMS, fue significativamente mayor si la descendencia tenía glomerulonefritis por IgA. Con el Dr. Strojek, a la inversa, observamos la PA en la descendencia de pacientes diabéticos

Presión arterial en los padres de pacientes con GN por IgA

padres de:	porcentaje de hipertensos >160/90 mmHg
IgA-GN (n=63)	57%
víctimas de accidente de tráfico (n=138)	32.6%

Figura 12: mayor frecuencia de HTA en padres de pacientes con Glomerulonefritis por IgA.

tipo II con nefropatía diabética, y encontramos que la PA sistólica era significativamente menor en 8 mmHg. Recientemente, hemos estudiado la sensibilidad a la sal de la PA, comparando a la descendencia de padres diabéticos con nefropatía, con la descendencia de padres diabéticos sin nefropatía y con pacientes controles (figura 13).

PA sensible a sal en progenie de padres diabéticos tipo 2 con (ND+) o sin (ND-) nefropatía

	baja sal	alta sal	diferencia	
controles	120 ± 9	122 ± 9	+2	
ND- n = 15	120 ± 12	121 ± 12	+1	
ND+ n = 15	128 ± 13	135 ± 11	+7	p < 0.001

Figura 13: sensibilidad a la sal en hijos de pacientes con nefropatía diabética.

Vemos que la descendencia de padres nefrópatas tuvo mayores valores de PA, incluso con dietas pobres en sal; pero cuando la ingesta aumentaba de 20 a 200 mmol/día, la PA aumentaba más en la descendencia de padres diabéticos con nefropatía (+7 vs +1 mmHg). La figura 14 muestra las diferencias de los valores individuales de PA media en 24 horas entre pacientes con dieta rica o pobre en sal.

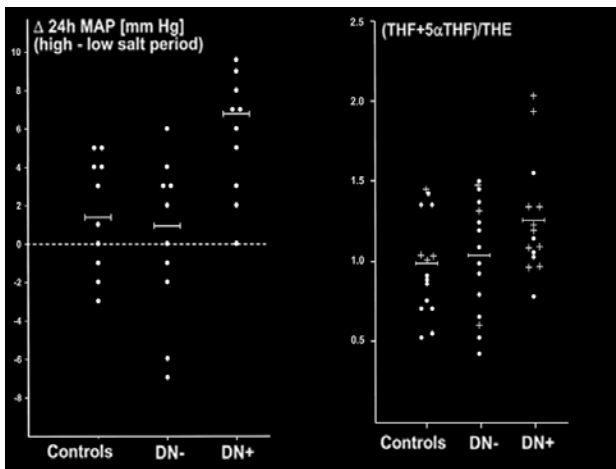


Figura 14: valores individuales de cambio de PA en respuesta a dieta rica en sal.

¿En qué etapa de la disfunción renal aumenta la PA? Con Adam Stefanski, comparamos a 20 pacientes normotensos con glomerulonefritis por IgA confirmada por biopsia que tenían clearance de inulina normal, con pacientes controles, ajustados según edad, género e índice de masa corporal (figura 15)⁽¹⁸⁾. Observamos un aumento de la PA y disfunción ventricular izquierda diastólica precoz en los pacientes con glomerulonefritis. Había alguna diferencia en la PA sistólica casual, es decir medida en la consulta médica, pero se sabe que estas mediciones subestiman la carga de PA hacia los órganos blanco. Mediante registro de PA de 24 horas, notamos que la diferencia de PA entre los dos grupos se debía principalmente a una atenuación del dip nocturno de PA. Todos estos individuos tenían clearance de inulina absolutamente normal.

	PA sistólica casual (mmHg)	PA sistólica 24h (mmHg)	Grosor septal VI (mm)	razón E/A
Glomerulopatía n = 20	125 (110-140)	124.5 (107-135)	9.0 (7-12)	1.77 (1.03-2.42)
controles ajustados n = 20	120* (105-130)	114.5** (106-135)	8.0** (7-9.5)	2.29 (1.61-3.19)

Figura 15: PA y cambios cardíacos en normotensos con nefropatía por IgA y clearance de inulina normal.

Surge la pregunta: ¿hay evidencia de que el daño de órgano blanco fue causado por este aumento de PA dentro del rango de normotensión? Sí: el grosor del tabique interventricular fue significativamente mayor aunque casi todos los valores de PA estaban dentro del rango normal. Más aún, cuando medimos la velocidad de flujo transmitral en el diástole precoz y durante la contracción auricular, la razón E/A (índice de disfunción diastólica que relaciona el llenado ventricular precoz (E) con el tardío o auricular (A)) estaba disminuida en pacientes con glomerulonefritis, indicando disfunción diastólica del VI, con disminución de la distensibilidad que lleva a una disminución de la velocidad de flujo diastólico precoz.

¿Es este aumento de PA dañino para el riñón, y cuál es la PA óptima para un riñón dañado? Con el Dr. Opelz en Heidelberg, quien dirige el registro del Estudio Colaborativo de Transplantes⁽¹⁹⁾, revisamos la sobrevida actuarial del injerto renal a 5 años post trasplante, excluyendo del análisis a los pacientes que murieron con un injerto funcionando (figura 16).

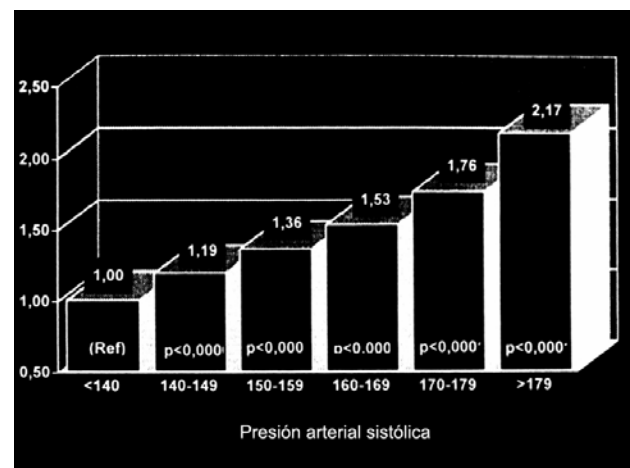


Figura 16: sobrevida del injerto renal según PA.

Comparados con los pacientes con PA menor a 140 mmHg (columna izquierda), el riesgo aumentaba con cada 10 mmHg de aumento de PA: 19% si PA estaba entre 140 y 149 y 117% si era mayor a 179 mmHg. La sobrevida actuarial a 5 años del injerto dependía de la PA sistólica, lo que era más pronunciado en receptores jóvenes entre 0 a 18 años. Vemos

que incluso la diferencia de 10 mmHg entre 120 y 130 mmHg causa una diferencia mayor al 5% en la supervivencia del injerto (*figura 17*). La diferencia de 20 mmHg entre 120 y 140 mmHg causó una diferencia de 14%.

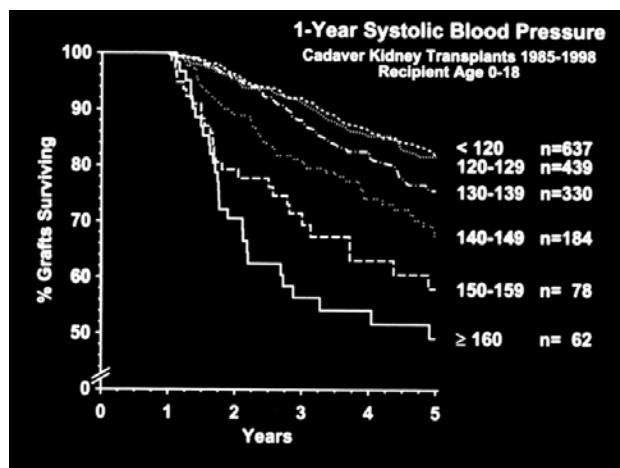


Figura 17: supervivencia del injerto renal según niveles de PA en receptores de 0 a 18 años de edad.

¿Estaremos viendo sólo un aumento de PA causado por el daño renal, que no se logró detectar midiendo sólo la creatinina sérica? Esto es muy improbable, ya que cuando sólo consideramos a pacientes que no tenían un episodio de rechazo y que tenían una concentración de creatinina sérica normal un año post trasplante, encontramos exactamente la misma relación, aunque menos pronunciada. Así, el riñón es particularmente sensible a un aumento de PA, más que otros órganos blanco. El Dr. Opelz recientemente estudió la PA y la supervivencia del injerto en receptores de trasplante cardíaco y, hasta valores de 180 mmHg, no encontró un efecto de la PA. Gran desilusión. Sin embargo, él también estudió las concentraciones de creatinina sérica como una medida de la función renal en estos pacientes, y encontró una notable relación, indicando que el riñón es mucho más sensible a la PA que el corazón, al cual todos consideran un órgano blanco importante para el daño por PA.

Hay que considerar que ésta es sólo evidencia de tipo observacional. ¿Tenemos alguna evidencia intervencional que indique que valores de PA dentro del rango normal sean dañinos para los riñones enfermos? Sí; Peterson examinó a los pacientes del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)⁽²⁰⁾. Una

PAM de 107 mmHg corresponde a 140/90 mmHg. Al comparar a pacientes con PAM de 107 y 85 mmHg, se observó que a menor PA la caída en la velocidad de filtración glomerular (VFG) era mucho más lenta. La velocidad de pérdida de VFG fue 9 vs 3 ml/min/año, respectivamente. Esto era válido sólo para pacientes con proteinuria ≥ 1 g/d (curva inferior) (*figura 18*).

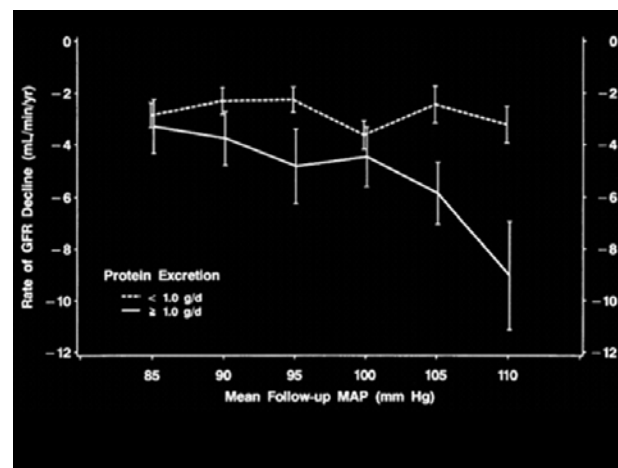


Figura 18: a menor nivel de PA, menor velocidad de pérdida de VFG, si hay proteinuria ≥ 1 g/día.

Es decir, se gana mucha renoprotección reduciendo más la PA dentro del rango de normotensión. Esto llevó a Peterson y la NKF (National Kidney Foundation) a postular que para intentar reducir la progresión de la enfermedad renal en pacientes con proteinuria franca, la meta de PA debería ser 125/75 mmHg. Cuando la proteinuria es < 1 g/d la meta debería ser al menos 130/80 mmHg. Esta recomendación sigue una tendencia general en las guías de manejo sobre los objetivos de PA. El JNC VI recomienda objetivos de PA mucho menores que en el pasado. En la población general, se recomiendan valores de al menos 140/90 mmHg, pero en poblaciones de alto riesgo, tales como pacientes diabéticos y renales, se recomiendan valores mucho menores, e incluso 125/75 mmHg cuando el paciente tiene falla renal y proteinuria. Hemos avanzado mucho desde los conceptos antiguos. Se creía que un órgano blanco dañado, incluyendo al riñón, requería PA más altas para funcionar normal (Erfordernishochdruck, en alemán). En la biblia de la cardiología de Paul

Dudley White en 1931, leemos: “Hasta donde sabemos, la HTA puede ser un importante mecanismo compensatorio que no debería ser inhibido, incluso si tuviéramos la certeza de poder controlarlo”.

Veamos otras confirmaciones recientes de la noción que objetivos bajos de PA sistólica hasta 110 o 120 mmHg son apropiados. Todos los estudios, incluyendo nuestro estudio con Opelz, documentan que la PA sistólica es más importante que la diastólica para el daño de órgano blanco. Veamos los datos del estudio IDNT (Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial) publicado en la edición de Septiembre de 2001 del NEJM⁽²¹⁾. En este estudio, pacientes diabéticos tipo II con neuropatía avanzada y creatinemia elevada fueron tratados con el antagonista del receptor de angiotensina II (ARA II) irbesartán en comparación con amlodipino y placebo. El objetivo de PA fue 135/85 mmHg. La figura 19 muestra el tiempo hasta la duplicación de la creatinina basal (ordenadas) a lo largo de 54 meses de seguimiento.

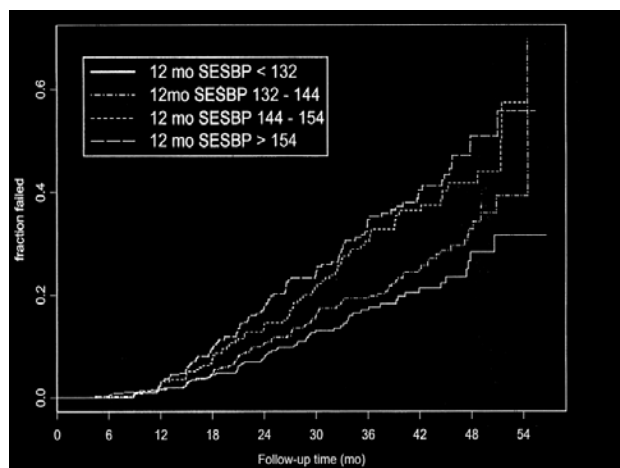


Figura 19: efecto del nivel de control de PA logrado sobre la progresión de la nefropatía.

Las líneas representan los 4 cuartiles de PA sistólica lograda a los 12 meses. La PA lograda fue más importante que la PA basal para predecir progresión, indicando que tenemos un gran potencial de intervención. Es de interés que para las complicaciones cardíacas la PA basal fue más predictiva que la PA lograda. La figura 20 grafica de forma diferente la relación entre la PA sistólica sentado tras 12 meses (abscisa) y en relación a la progresión

(ordenada). La ordenada da un coeficiente que indica el riesgo de progresión. Pueden ver que a mayor PA, mayor riesgo de progresión. Esta relación se mantiene hasta PA sistólicas de 110 mmHg. Por razones estadísticas, no podemos afirmar que PA menores a éstas sean beneficiosas.

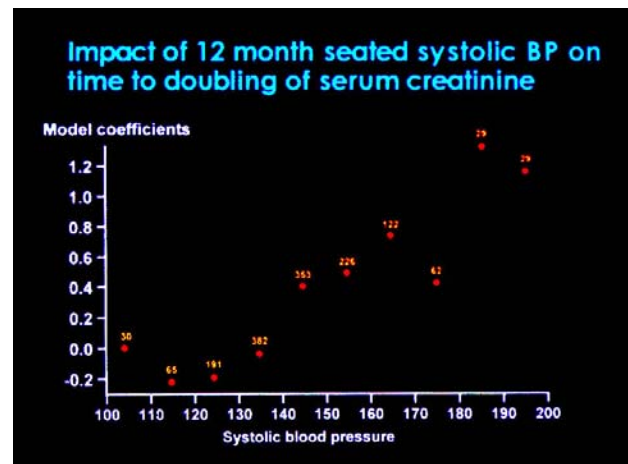


Figura 20: impacto de PA lograda a 12 meses sobre el tiempo hasta duplicar la creatinina.

Pero aprendimos otro mensaje importante al analizar nuestros datos. La figura 21 muestra la PA sistólica de pie. Paradójicamente, a mayor PA sistólica el riesgo de progresión fue menor. Por supuesto, esto no significa que una PA elevada de pie sea buena para el riñón; sin embargo, sí significa que una PA baja al pararse, principalmente a causa de una polineuropatía autonómica, es dañina para el riñón, posiblemente porque el riñón diabético es más susceptible al daño isquémico.

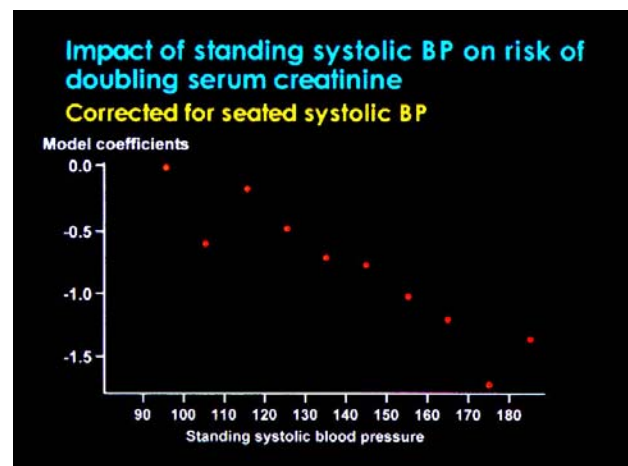


Figura 21: impacto de la PA de pie sobre el riesgo de progresión.

En el estudio IDNT se demostró el efecto renoprotector del Irbesartán independiente de la PA en la nefropatía diabética. ¿Significa esto que la angiotensina II tiene acciones no hemodinámicas que promueven la progresión? Ciertamente las tiene. Conocemos varios mecanismos a través de los cuales la angiotensina II daña el riñón independiente de la PA: mediante la generación de radicales de oxígeno, daño endotelial, upregulation de la producción de angiotensinógeno en estructuras renales fuera del aparato yuxtglomerular, hipertrofia celular mediada por angiotensina II, aumento de la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno PAI-1, y estimulación de la apoptosis promovida por FAS. A modo de ejemplo, Gilbert y Cooper estudiaron la expresión de angiotensina II en el túbulo renal tras nefrectomía subtotal ⁽²²⁾. Comparadas con las ratas operadas en falso, las ratas hipertensas con nefrectomía subtotal mostraron menor expresión de angiotensina II en el aparato yuxtglomerular, pero más expresión de angiotensina II en el epitelio tubular (figura 22).

	operada en falso	NX subtotal	NX subtotal + iECA
aparato yuxta glomerular (% tinción +)	42 (32-50)	12 (8-20)	30 (12-56)
túbulos (puntaje)	0.2 (0-0.6)	4.8 (2.8-7.4)	1.3 (0.6-2.0)

Figura 22: expresión diferencial en ratas de Angiotensina II en el riñón dañado.

Interesantemente, hubo evidencia de una regulación paradójica cuando se administraron iECA o ARA-II. En el aparato yuxtglomerular aumentó la expresión de angiotensina II, pero disminuyó en los túbulos. La explicación es que la expresión de angiotensina II en los túbulos es resultado de un daño celular que es aminorado por la administración de un iECA.

Así, es importante que el riñón tiene un SRA intrarrenal. Van Kats mostró en otro estudio ⁽²³⁾ que hay una importante producción intrarrenal de angiotensina II. Esto puede explicar una paradoja. Sabemos que la diabetes mellitus es un estado de renina baja. ¿Cómo podrían ser efectivos los iECA en un estado de renina baja? Los doctores Price y Hollenberg estudiaron el tema ⁽²⁴⁾ comparando el cambio en el flujo plasmático renal (ordenada) tras administrar dosis crecientes del ARA II irbesartán (abscisa) a pacientes diabéticos tipo II y a controles ajustados normales (figura 23). Se ve que, a cualquier dosis de irbesartán, el flujo plasmático renal aumenta más en los pacientes diabéticos, indicando que en ellos la perfusión renal depende más de angiotensina II que en los no diabéticos, aunque la ARP sea menor.

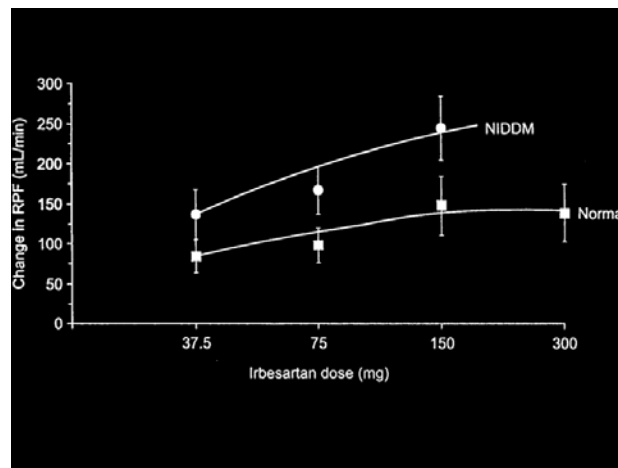


Figura 23: el flujo plasmático renal es más dependiente de Angiotensina II en diabéticos.

Por lo tanto, en la diabetes y en la enfermedad renal en general, aumenta la producción de angiotensina II en la célula endotelial del túbulo proximal. Interesantemente, Miller comparó el aumento del flujo plasmático renal luego de la administración de un ARA II en pacientes diabéticos bajo dos condiciones ⁽²⁵⁾: primero, euglicemia impuesta por un clamp euglicémico (barras abiertas), e hiperglicemia impuesta por un clamp hiperglicémico (barras rellenas) (figura 24). Vemos que bajo condiciones hiperglicémicas hay un aumento en el flujo plasmático renal y no lo hay en la euglicemia, indicando que la hiperglicemia aumenta la concentración intrarrenal de angiotensina II y la

dependencia de angiotensina II de la perfusión cortical renal.

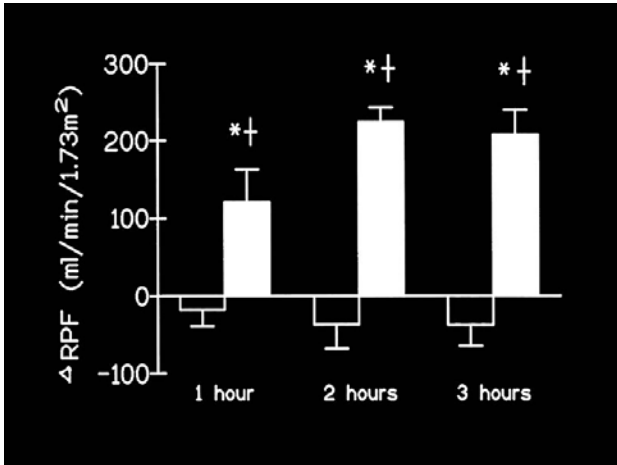


Figura 24: aumento del flujo plasmático renal ante hiperglicemia en pacientes diabéticos.

¿Tiene sentido combinar ARA II e iECA?. En el estudio de Mogensen⁽²⁶⁾, 199 pacientes con HTA, diabetes tipo II y microalbuminuria recibieron por tres meses candesartán, lisinopril o la combinación de ambos. Sin duda, hubo una reducción significativamente mayor de la albuminuria con la combinación versus la monoterapia con ARA II (y no así versus iECA), pero es de notar que la reducción de PA también fue significativamente mayor con la combinación, por lo tanto, la conclusión de que hay un beneficio adicional independiente de PA es muy débil. Siguiendo al primer reporte de Russo⁽²⁷⁾, varios estudios^(28,29) mostraron que combinar dosis submáximas de un iECA y un ARA causa una reducción más marcada de la proteinuria. Recientemente, un estudio japonés muy importante fue reportado en Lancet⁽²⁹⁾. Los autores encontraron que combinar las dosis máximas recomendadas de un ARA y un iECA realmente reduce la progresión, definida como la duplicación de la creatinina sérica. Hay una recomendación justificada para combinar los dos fármacos, al menos cuando tenemos que respetar las dosis máximas permitidas por las autoridades. No hay datos sobre la dosis antiproteinúrica máxima de los iECA y ARA, ni mucho menos sobre la dosis máxima requerida para detener la progresión. Al menos en experimentos animales, Ots y Brenner mostraron que cuando se combinaban dosis máximas de un iECA y un ARA en el modelo

de ablación renal, no había efecto aditivo⁽²⁸⁾. Así, actualmente combinamos las dos clases de drogas, pero como científicos debemos decir que para demostrar un efecto aditivo uno debe combinar las máximas dosis efectivas. No hay información en humanos de que combinar dosis máximas efectivas de iECA y ARA entregue beneficio adicional.

Toquemos brevemente un tema importante: ¿podemos lograr las metas radicales de PA antes recomendadas, con monoterapia o con terapia de combinación de iECA más ARA II? En Heidelberg necesitamos en promedio 4,3 clases de anti-hipertensivos para acercarnos a los objetivos de PA⁽³⁰⁾, y en este contexto aparece la duda sobre la seguridad de dar bloqueadores de canales de calcio. Ha habido mucha discusión acerca del riesgo cardiovascular, particularmente en pacientes diabéticos, ya que se dijo que los bloqueadores de canales de calcio aumentaban el riesgo cardíaco. La figura 25 muestra el análisis que hace Tuomilehto de los resultados del estudio SYSTEUR (Estudio Europeo de la Hipertensión Sistólica Aislada)⁽³¹⁾.

Beneficio del tratamiento antihipertensivo en pacientes diabéticos vs. no diabéticos (Estudio Systeur)			
	eventos cardiovasculares (por 1000 años-paciente)		
	placebo	tratamiento	beneficio
diabéticos	57.6	22.0	62%
			p < 0.002
no diabéticos	31.4	23.5	25%
			p < 0.02

Figura 25: mayor beneficio de bloqueadores de canales de calcio en diabéticos.

Él mostró que el tratamiento antihipertensivo con bloqueadores de canales de calcio es beneficioso tanto en diabéticos como en no diabéticos. El beneficio porcentual fue aún mayor en los diabéticos, - 62% vs - 25%. Esto es válido para múltiples “outcomes”: mortalidad global, mortalidad cardiovascular, accidente cerebrovascular y eventos cardíacos (figura 26).

En otras palabras, no existe el riesgo de dañar al paciente. Además, en el estudio IDNT⁽²¹⁾

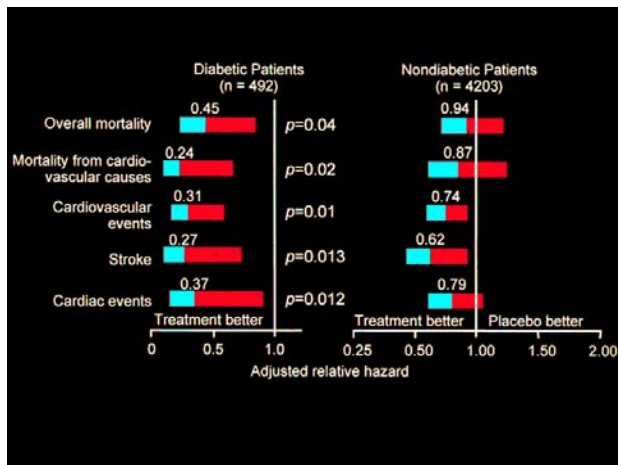


Figura 26: Estudio de Hipertensión arterial sistólica en Europa (Syst-Eur). Influencia de la Diabetes sobre los eventos cardiovasculares. Hubo beneficio de bloqueadores de canales de calcio sobre múltiples outcomes cardiovasculares.

mostramos que el amlodipino no difiere del placebo en su acción sobre outcomes renales, es decir, no es renoprotector de manera independiente de PA, como lo es el irbesartán, pero tampoco causa específicamente daño renal (figura 27).

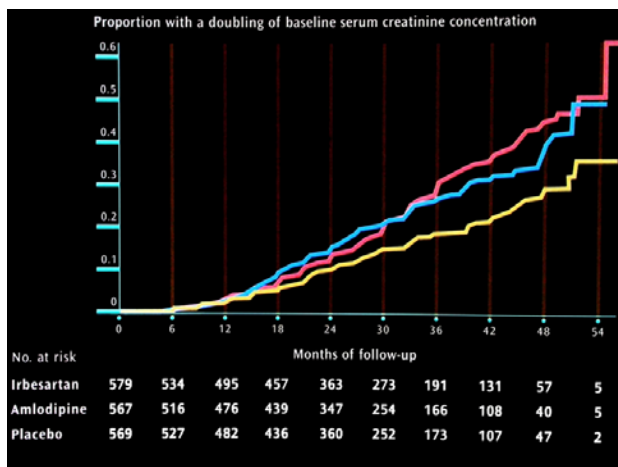


Figura 27: estudio IDNT: Amlodipino no ofrece renoprotección pero no produce daño renal.

¿Es la PA lo único que debe guiarnos? En el estudio GISEN (Grupo Italiano de Estudios Epidemiológicos en Nefrología)⁽³²⁾ los investigadores notaron una buena relación entre el cambio de la excreción urinaria de proteína tras un mes de tratamiento y el cambio a largo plazo en la VFG (figura 28). Esta observación llevó al concepto de que la proteinuria es una

nefrotóxica. ¿Cómo podemos reducir más la proteinuria, cuando los valores de PA han bajado hasta los objetivos recomendados? Palla estudió a 16 pacientes con glomerulonefritis por IgA y VFG normal con una dieta baja en sal⁽³³⁾. Ellos recibieron lisinopril durante 4 períodos a dosis crecientes. Se les estudió usando un diseño apropiado, incluyendo un período de “wash-out” previo. Incluso con la menor dosis, la PA disminuyó un 22 % y no hubo mayor

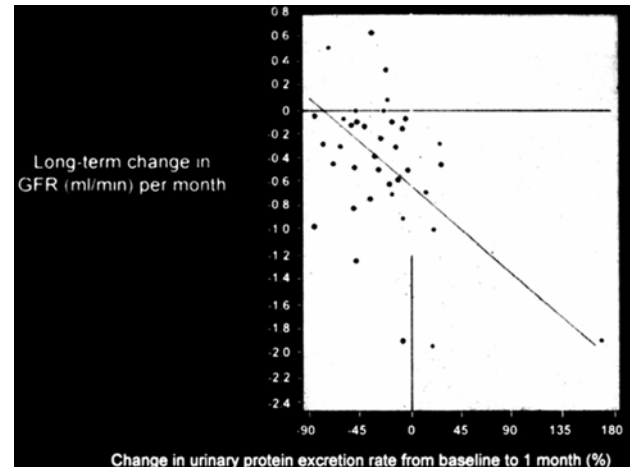


Figura 28: el cambio a corto plazo de la proteinuria predice el cambio a largo plazo de la VFG.

disminución de PA al aumentar la dosis de lisinopril. En contraste, la proteinuria se redujo hasta en un 67% con el aumento de las dosis, sin mayor reducción de PA. Así, la conclusión es: si la proteinuria no alcanza 1 g/día, la dosis del iECA o ARA se debe aumentar progresivamente. Esta recomendación tiene sentido, porque sabemos, a partir de un trabajo de Benigni en ratas⁽³⁴⁾, que si bloqueamos la síntesis de angiotensina II con iECA o su actividad con ARA II, se preserva la expresión glomerular de nefrina, y hoy sabemos que la nefrina en el podocito, y específicamente en el diafragma de filtración, es el principal determinante de la permeabilidad selectiva glomerular.

¿Hay evidencia de que la proteinuria sea nefrotóxica? La Dra. Gross y yo estudiamos el riñón del anfibio, el cual tiene dos tipos diferentes de nefrones⁽³⁵⁾: los que reciben sólo filtrado glomerular como en el mamífero (parte superior de la figura), y los que además drenan la cavidad peritoneal a través de un ostium que

conecta el lumen tubular proximal con el peritoneo (figura 29).

Cuando inyectamos suero libre de endotoxinas a la cavidad peritoneal, el riñón anfibio mostró almacenamiento selectivo de proteína sólo en las células epiteliales del túbulo proximal de nefrones que drenaban la cavidad peritoneal (figura 30). Esto se asociaba a mayor expresión del factor transformador de crecimiento beta (TGF- β) (figura 31), y tras pocos días observamos fibrosis selectiva (figura 32) (en verde con tinción de Masson Goldner para colágeno) alrededor de los nefrones cargados de proteína, pero no alrededor de los nefrones no

Resumamos lo que hemos revisado en este tema. La interacción entre el riñón y la PA es mucho más interesante de lo que pensábamos

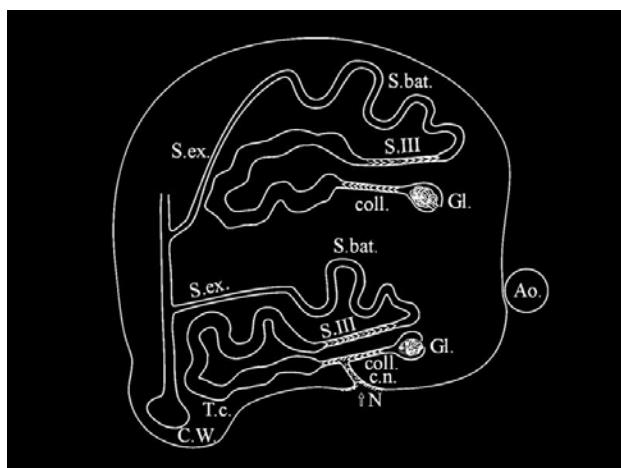


Figura 29: nefrones de axolotl: drenaje selectivo de glomérulos o cavidad peritoneal.

conectados a la cavidad peritoneal y no cargados de proteínas. Esta observación demuestra directamente que la proteína, sin duda, es nefrotóxica.

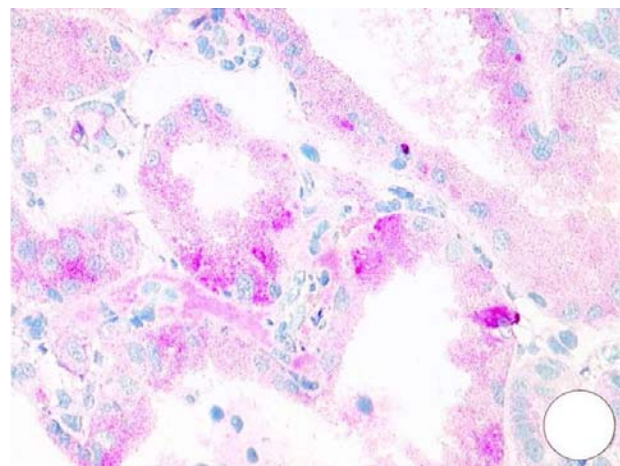


Figura 31: expresión de TGF- β en nefrones expuestos a proteína.

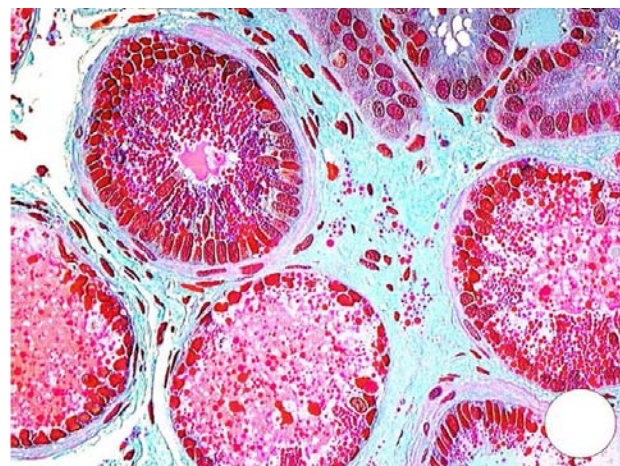


Figura 32: depósito selectivo de colágeno alrededor de nefrones cargados de proteína.

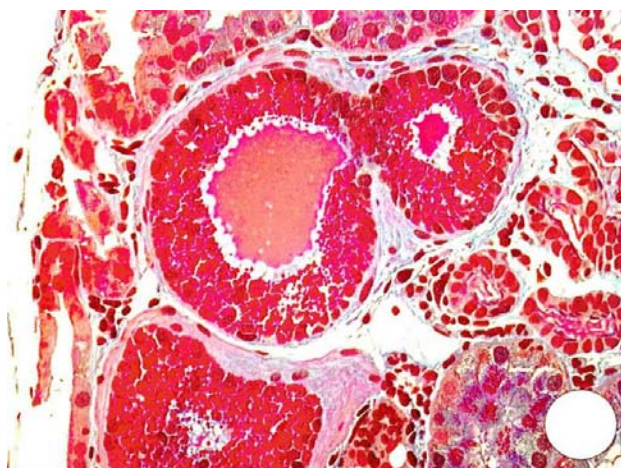


Figura 30: almacenamiento selectivo de proteína en nefrones conectados a peritoneo.

en el pasado. Hay evidencia de que en la HTA esencial, la subdotación de nefrones juega un rol importante. En pacientes con enfermedad renal, varios mecanismos son responsables del aumento de PA: el manejo patológico de la sal, la inactivación inapropiada del SRA, la hiperactividad simpática y la alteración de la vasodilatación dependiente de la célula endotelial. Hemos visto que un rasgo genético de HTA aparentemente aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad renal diabética o no diabética. También vimos que la PA comienza a aumentar muy temprano en pacientes con enfermedad renal, incluso antes de que la VFG global disminuya. Revisamos la evidencia de que los objetivos de PA deberían ser mucho

menores de lo que creíamos en el pasado. Vimos que el bloqueo farmacológico del SRAA aminora la progresión del daño renal, siendo este efecto renoprotector independiente de la PA, y finalmente razonamos que la PA no es el único objetivo al que debemos apuntar al tratar a pacientes con enfermedad renal. La reducción de la proteinuria es una meta adicional razonable del tratamiento.

REFERENCIAS

1. Brenner BM et al. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1988;1:335-47.
2. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003;348(2):101-8.
3. Rettig R et al. Role of the kidney in primary hypertension: a renal transplantation study in rats. *Am J Physiol* 1990;258:F606-11
4. Curtis JJ et al. Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Engl J Med* 1983; 309:1009-1015
5. Guyton AC et al. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med.* 1972;52(5):584-94
6. Kielstein JT et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Jan;13(1):170-6.
7. Johnson RJ et al. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346:913-923.
8. Campese VM. Neurogenic factors and hypertension in renal disease. *Kidney Int* 2000;57 (s75):2-6
9. Campese VM et al. Renal afferent denervation prevents the progression of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in the rat. *Am J Kidney Dis* 1995;26(5):861-5
10. Campese VM et al. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension.* 1995;25:878-882
11. Converse RL et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327:1912-1918.
12. Klein IH. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (11): 2427-33.
13. Amann K, Ritz E et al. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomized rats. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(8):1469-1478.
14. Strojek K, Ritz E et al. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympathicoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? *J Am Soc Nephrol* 2000;11(8): 1469-1478.
15. Ligtenberg G et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1999; 340:1321-1328.
16. Churchill P, Bigani A, et al. Increased genetic susceptibility to renal damage in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Kidney Int.* 2002;61:1794-1800.
17. Schmid M, Ritz E et al. Increased genetic risk of hypertension in glomerulonephritis? *J Hypertens* 1990;8(6):573-7.
18. Stefanski A, Ritz E, et al. Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney Int* 1996;50:1321-6
19. Opelz G, Ritz E, et al for the Collaborative Transplant Study. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 1998;53(1):217
20. Peterson JC et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. *Ann Intern Med* 1995;123(10):754-762
21. Lewis EJ, Ritz E et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-860.
22. Gilbert R, Cooper M et al. Pathological expression of renin and angiotensin II in the renal tubule after subtotal nephrectomy. *Am J Pathol* 1999;155:429
23. van Kats JP et al. Intrarenal angiotensin II: interstitial and cellular levels and site of production. *Kidney Int* 2001;60:2311-2317.
24. Price DA, Hollenberg NK et al. The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2382-2391
25. Miller JA. Impact of hyperglycemia on the renin angiotensin system in early human type 1 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1778-1785.
26. Mogensen CE et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and

lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321:1440-1444.

27. Russo D et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(1):18-25

28. Ots M, Brenner B, et al. Effects of combination therapy with enalapril and losartan on the rate of progression of renal injury in rats with 5/6 renal mass ablation. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:224-230.

29. Nakao N et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-24.

30. Schwenger V, Ritz E. Audit of antihypertensive treatment in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3091-3095.

31. Tuomilehto J et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340:677-684.

32. Remuzzi G et al. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349:1857-1863.

33. Palla R et al. Effect of increasing doses of lisinopril on proteinuria of normotensive patients with IgA nephropathy and normal renal function. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1994;14(1):35-43.

34. Benigni A, Remuzzi G, et al. Blocking angiotensin II synthesis/activity preserves glomerular nephrin in rats with severe nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:941-948

35. Gross ML, Amann K, Ritz E. Intraperitoneal protein injection in the axolotl: The amphibian kidney as a novel model to study tubulointerstitial activation. *Kidney Int* 2002; 62(1):51-59