

Endotelio y riñon

Roberto D'Achiardi, Angela Rivera · Bogotá

El concepto sobre el endotelio vascular ha cambiado en los últimos años, pasando de ser una capa más de los vasos sanguíneos a ser reconocido como el órgano más grande y complejo del organismo.

Se ha demostrado disfunción endotelial tanto en la diabetes mellitus (DM) como en la hipertensión arterial (HTA) y también desempeña un papel importante en muchas de las enfermedades renales. Diversos estudios en insuficiencia renal crónica (IRC) han demostrado anormalidades de la función endotelial y explican parte del daño renal en la nefropatía diabética (ND) y la nefroesclerosis hipertensiva, así como en la glomerulonefritis (GN), la nefropatía isquémica, la nefrotoxicidad por medio de contraste y la nefritis tubulointersticial.

Con los progresos de la diálisis y el trasplante renal, actualmente los pacientes con IRC mueren más por enfermedad cardiovascular prematura (20 veces más que en la población general), que por uremia.

El descubrimiento del óxido nítrico (ON) como un factor relajante derivado del endotelio (FRDE), es uno de los principales logros científicos de las últimas dos décadas y se han definido sus múltiples efectos en la regulación cardiovascular, la respuesta inmune, la función sexual y la función renal.

Hace 11 años Yanagisawa y su grupo descubrieron la endotelina (ET), un potente vasoconstrictor y mitogénico involucrado en la patogénesis de enfermedades renales como la falla renal, la GN, la nefrotoxicidad por medicamentos y la lesión de órgano blanco por HTA y DM.

Después del auge del papel del sistema renina angiotensina y en particular de la angiotensina II como vasopéptido con efectos no hemodinámicos y del descubrimiento del efecto de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para retardar la progresión de la IRC, gran parte de la investigación se ha desplazado hacia el estudio del endotelio y especialmente del ON y la ET, de gran importancia en la génesis de las enfermedades renales.

En esta revisión se describirán los cambios de la función endotelial que ocurren en diferentes enfermedades renales (*Acta Med Colomb* 2001 ; 26:205-213).

Generalidades

Un balance adecuado entre las moléculas vasodilatadoras como el óxido nítrico (ON) y las vasoconstrictoras como la endotelina (ET), más que la concentración absoluta de las mismas, regula su efecto biológico y caracteriza su participación en la fisiopatología de las enfermedades renales. La presencia inadecuada en tiempo o lugar de estas sustancias y su disponibilidad en ciertas circunstancias, hace que éstas puedan causar daño o por el contrario protejan los órganos blanco.

El ON es un vasodilatador y antiproliferativo que mantiene la integridad vascular y previene el daño de los órganos blanco; tiene una amplia variedad de actividades y se produce activamente en la médula y la corteza renales, por lo cual está implicado en muchas de las enfermedades renales (2).

Por otra parte, la ET también se produce en la mayoría de sitios del riñon y ejerce diversos efectos fisiológicos y patológicos sobre el mismo.

Producción y acciones de la endotelina en el riñon

La ET es el vasoconstrictor más potente conocido, cuya liberación se estimula por agentes trombogénicos, citoquinas inflamatorias y factores físicos, y se inhibe por sustancias vasodilatadoras y anticoagulantes como el ON, la heparina, la bradiquinina y la prostaciclina. Hay tres ETs : ET-1, ET-2 y ET-3. La ET-1 tiene la mayor concentración e importancia a nivel renal, se produce en las diversas células renales y se une a muchas de éstas. Sus efectos biológicos sobre el riñon incluyen vasoconstricción, contracción de las células mesangiales, inhibición de la reabsorción de sodio y agua (natriuresis), aumento de la proliferación

Dr. Roberto D'Achiardi Rey: Profesor Titular de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital San Ignacio. Jefe del Servicio de Nefrología de la Clínica Shaio, Director Científico, Unidad Renal RTS, Clínica Shaio; Dra. Angela Rivera Flórez: Nefróloga Unidad Renal, El Bosque FMC y Asociación Colombiana de Diabetes. Bogotá, D.C.

celular en el glomérulo y estímulo de la acumulación de matriz extracelular. Se ha encontrado correlación entre la ET-1 y la fisiopatología de enfermedades con vasoconstricción renal significativa como la nefropatía isquémica (NI), la nefroesclerosis hipertensiva (NH), la nefrotoxicidad por ciclosporina A, la nefrotoxicidad por medio de contraste y la rabiomiolisis. También se ha relacionado con la proliferación celular como en las GN. Así mismo, la ET-1 regula en parte el aumento de la matriz extracelular y la fibrosis en casos de insuficiencia renal crónica (IRC) y la nefropatía diabética (ND) (3).

La ET se sintetiza por las células endoteliales en los diferentes órganos que componen el riñon y ejerce su acción de una manera paracrina o autocrina.

La ET se produce en la vasculatura renal donde actúa localmente para regular el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular (FG), en menor cantidad en el glomérulo y en general en cualquier sitio de la nefrona. Las células endoteliales, epiteliales y mesangiales del glomérulo tienen la capacidad de sintetizar, unirse y responder a las acciones de la ET-1 (3-5).

El túbulo renal produce y recibe la acción de la ET-1, que regula la reabsorción de líquidos y electrolitos en varios segmentos del mismo e interviene en otros procesos de transporte celular. El principal sitio de producción de ET-1 y ET-3 es el túbulo colector, a nivel de la médula interna.

Producción de óxido nítrico y sintetasa de óxido nítrico en el riñon

El ON es importante en la regulación de la microcirculación y la inhibición de la adhesión plaquetaria. Producido en circunstancias normales por la sintetasa del ON endotelial (eNOS) y la sintetasa neuronal (nNOS), se ha identificado expresión de eNOS en las arterias intrarrenales, los capilares glomerulares, las arteriolas aferente y eferente y en la *vasa recta*, así como en los glomérulos, el túbulo

proximal y los túbulos colectores. La inmunorreactividad de la nNOS se ha identificado en las fibras nerviosas del tejido conectivo perivascular, la mácula densa, los túbulos colectores corticales y la porción delgada del asa de Henle. La isoforma iNOS se expresa a lo largo de los túbulos renales, en especial alrededor de la parte gruesa de la rama ascendente del asa de Henle (Tabla 1). En las GN como la nefritis lúpica, la nefropatía por IgA y la nefropatía membranosa, se puede encontrar su expresión en las células mesangiales, el glomérulo y el intersticio renal (6-8).

El ON puede estar involucrado en la regulación de la reabsorción de bicarbonato o en la secreción de hidrogeniones en el túbulo contorneado proximal y al parecer estimula la activación del intercambiador Na⁺/H⁺ y por tanto puede estar involucrado en los mecanismos de acidificación renal (9).

El endotelio en diversas patologías renales

El endotelio está comprometido en diversas enfermedades que en forma primaria o secundaria afectan el riñon como la HTA, la DM, la aterosclerosis, el síndrome hepatorenal y el síndrome hemolítico urémico, entre otras, las cuales describiremos a continuación (Figura 1).

Hipertensión arterial

Las células endoteliales a través de diversos factores liberados por ellas, ayudan a mantener la homeostasis vascular en situación fisiológica:

- 1) Regulan el tono vascular mediante el equilibrio entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores.

Tabla 1. Localización de las isoformas de sintetasa de óxido nítrico (NOS) en el riñon.

Sitio	Isoformas de NOS
Glomérulo y vasos	nNOS y eNOS
Mácula densa	
Inervación de arterias intrarrenales	nNOS
Túbulos renales	
Células mesangiales	iNOS
Endotelio	
Capilares glomerulares	eNOS
Arteriolas intrarrenales	
Células epiteliales	nNOS
Túbulos colectores	nNOS
Aparato yuxtglomerular	iNOS

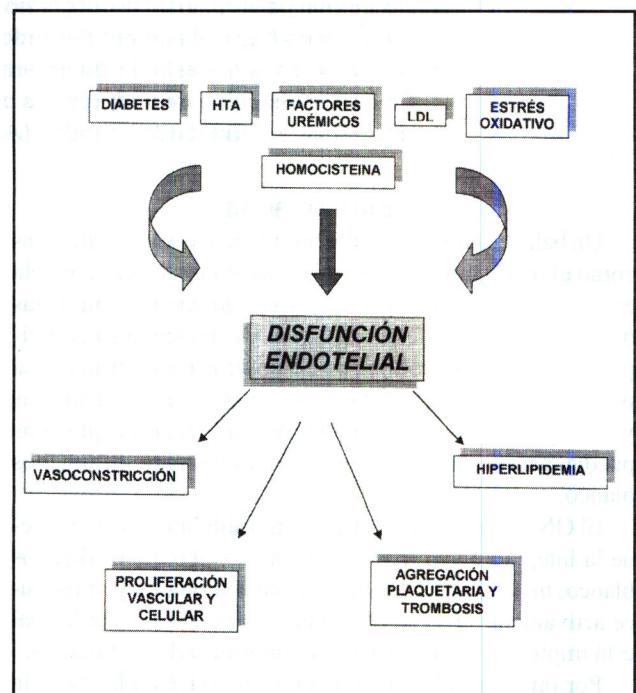


Figura 1. Disfunción endotelial y enfermedad renal

- 2) Controlan la proliferación y la apoptosis de las células vasculares lisas.
- 3) Inhiben la agregación plaquetaria.
- 4) Regulan la adhesión de monocitos.
- 5) Actúan como barrera para las macromoléculas y las células sanguíneas.

En la fisiopatología de la HTA se involucran el tono vascular anormal, las anomalías en la regulación de la sal y el volumen y la remodelación de la pared vascular (3,4, 10). Tanto el ON como la ET y la angiotensina II (AT II), tienen un papel importante en estos mecanismos patogénicos (Tabla 2).

La HTA causa disfunción endotelial que se manifiesta por deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio y por disminución de la producción basal de ON (10).

El ON se produce en forma continua, su efecto vasodilatador es constante y contribuye a mantener el tono vascular en reposo y la presión arterial (PA) normal; mientras que la AT II aumenta el tono vascular en respuesta a la disminución del volumen, el flujo sanguíneo o ambos.

El ON disminuye la reabsorción tubular de sodio modulando el flujo sanguíneo de la médula renal, mientras que la A II tiene propiedades antinatriuréticas.

A nivel de los vasos sanguíneos, la ET-1 causa vasoconstricción de la arteriola aferente y eferente e incrementa la concentración de calcio intracelular, produce disminución del flujo plasmático renal y de la FG con aumento de la renina plasmática y la A II. Por el contrario, la ET-1 a nivel tubular aumenta la excreción de sodio y agua favoreciendo la disminución de la PA, pero cuando hay antecedentes de HTA, puede disminuir la producción local de ET-1 en el túbulo renal y se reduce este mecanismo compensatorio (4, 5).

En hipertensos se altera la relajación dependiente del endotelio, por bloqueo de la síntesis de ON o por inactivación de los genes de la sintetasa del ON.

La disminución del ON, el aumento de ET y más aún, el desbalance entre AT II, ON, ET y la producción de aniones

superóxido, contribuyen al desarrollo y mantenimiento de la HTA y a la remodelación vascular anormal. La interacción entre ON y ET-1 es más importante bajo condiciones patológicas que fisiológicas.

En conclusión, tanto el déficit de ON como el aumento de ET-1 y AT II, son factores importantes en la patogénesis de la HTA, en la sensibilidad individual a la sal y en el desarrollo de la lesión de órganos blanco por HTA (11).

Las diferencias de morbimortalidad en HTA pueden estar influenciadas por la disfunción endotelial, en cuanto ésta es el puente entre la HTA y el proceso aterosclerótico, importante en la génesis de las complicaciones de la aterosclerosis y en la aparición de la trombosis.

Por la relación existente entre la HTA, el daño de los órganos blanco y el eje ON-ET-1-AT II, aquellos antihipertensivos que disminuyen los niveles de PA y a su vez restauran el desbalance homeostático de estos agentes vasoactivos, son más efectivos para prevenir o detener el daño de los órganos blanco.

Insuficiencia renal crónica

Tanto en la IRC como en la insuficiencia renal aguda (IRA), el ON es importante y los cambios en su producción contribuyen a la génesis de la patología renal (9).

Los pacientes con IRC avanzada tienen múltiples factores de riesgo para enfermedad cardiovascular asociados, que a su vez se han relacionado con disfunción endotelial.

Cerca de 35% de la población de pacientes en diálisis crónica tiene ND y en la DM se ha descrito la disfunción endotelial glomerular. En DM 1 y DM 2 hay alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio y aumento de la producción de radicales libres como el superóxido.

Alrededor de 50 a 75% de los pacientes con IRC tienen hipertrigliceridemia, HDL bajo o ambos hallazgos, la lipoproteína A se encuentra elevada y con menor frecuencia se eleva el colesterol total, llevando a un patrón aterogénico relacionado con mal pronóstico desde el punto de vista cardiovascular.

La HTA es responsable de cerca de 30% de los casos de IRC terminal y a su vez es un acompañante casi invariable de los estados terminales de IRC y un factor de mal pronóstico cardiovascular. En la HTA hay disfunción endotelial con alteración del sistema L-arginina/ON y elevación de ET-1 que contribuyen al aumento de la matriz extracelular y la fibrosis, relacionados con progresión de la IRC (3-5). No es claro si los cambios endoteliales son causa o efecto de la enfermedad renal.

La alta morbimortalidad cardiovascular en la IRC terminal puede relacionarse con el efecto aditivo de los factores de riesgo sobre la aterosclerosis acelerada que se observa en esta entidad, aunque se han postulado otros "factores urémicos" más específicos de la IRC que pueden estar involucrados en esta patología, como la homocisteína, los inhibidores endógenos de la sintetasa del ON (ADMA) y el estrés oxidativo.

Tabla 2. Efectos renales de la angiotensina II y el óxido nítrico

Angiotensina II	Oxido nítrico
Vasoconstricción arteriola eferente > aferente	Inhibe la vasoconstricción
Antinatriurético	Tono vascular arteriola aferente > eferente
Libera aldosterona	Natriurético
Hiperplasia e hipertrofia vascular	Retroalimentación negativa para la liberación de renina
Aumenta la producción de matriz mesangial	Antiproliferativo
Aumenta la producción de proteínas de las moléculas de adhesión endotelial	Inhibe los depósitos de matriz mesangial
Induce la producción de TGF- β	Inhibe la expresión de las moléculas de adhesión endotelial
	Regula la producción de TGF- β

La hiperhomocisteinemia, un factor de riesgo independiente para morbilidad cardiovascular, común en la IRC, es 100 veces más frecuente en los pacientes en diálisis crónica y 18 veces en el trasplante renal. La han relacionado con deficiencia de los niveles plasmáticos de folato, vitamina B₁₂ y vitamina B₆ (12, 13).

En la hiperhomocisteinemia, la vasodilatación dependiente del endotelio está alterada, por un incremento del estrés oxidativo; este efecto es reversible con vitamina C. *In vitro* la homocisteína es tóxica para el endotelio vascular.

Se ha descrito la acumulación de inhibidores endógenos de la sintetasa del ON en la uremia y se han demostrado en la IRC valores plasmáticos elevados (hasta ocho veces comparados con la población sana) de dimetilarginina asimétrica e inhibición de la producción de ON, que puede estar involucrada en la patogénesis de la disfunción inmune asociada con la IRC terminal (14).

En la IRC y más aún en la hemodiálisis crónica hay aumento del estrés oxidativo, pues la capacidad antioxidante en estos pacientes es baja y hay aumento de la oxidación de LDL, lo cual causa disfunción endotelial. En la hemodiálisis aumenta la generación de radicales libres de oxígeno (14, 15).

Estudios de función endotelial en pacientes con IRC.

En modelos experimentales el suero urémico afecta la producción de matriz mesangial extracelular y la unión de las células endoteliales al subendotelio (15) e inhibe la síntesis de ON en macrófagos murinos y en las células endoteliales (14).

El endotelio vascular es el principal sitio de producción de glicoproteínas, factor de Von Willebrand y del activador tisular del plasminógeno. En urémicos se ha encontrado elevación de estas glicoproteínas, lo que refleja disfunción endotelial de base. También aumentan los niveles de trombosmodulina y hay disminución de la liberación del activador tisular del plasminógeno ante estímulos como la desmopresina, lo cual predispone a trombosis y refleja disfunción endotelial.

Estudios con pletismografía en pacientes con proteinuria nefrótica muestran que la producción basal de ON se encuentra normal, pero se altera ante un estímulo directo. Esto también se ha demostrado en pacientes en hemodiálisis mediante estudios no invasivos de los diámetros arteriales y venosos en miembros superiores con ultrasonido doppler (15).

La vasodilatación dependiente del endotelio está disminuida en pacientes con IRC terminal, lo cual se atribuye a que la producción de ON dependiente del endotelio se encuentra disminuida, aunque es importante aclarar que las mediciones directas de ON han dado resultados contradictorios, lo cual se puede explicar por la gran dificultad para medirlo por su vida media corta.

Hipotensión intradialítica

La hipotensión intradialítica (HI) es la complicación más común (15 a 25%) de los procedimientos de

hemodiálisis crónica y explica muchos de los síntomas como cefalea, náuseas, calambres y convulsiones, complicaciones que pueden obligar a suspender la sesión de hemodiálisis y en consecuencia causar subdiálisis y aumento de la morbilidad (16-20).

Casi siempre se relaciona con hipovolemia secundaria a la ultrafiltración, pero a veces se presenta en hemodiálisis isovolémicas, por lo cual se ha establecido la hipótesis de las interleuquinas, que se basa en la posibilidad de activación de monocitos por las membranas de hemodiálisis con aumento en la producción de citoquinas inflamatorias. Diversos estudios han revelado asociación entre el exceso de producción de ON, la IRC y la HI (17, 19).

La heparina, las endotoxinas y la membrana de diálisis pueden activar el sistema inmune y causar HI. En pacientes en hemodiálisis crónica hay niveles elevados de un inhibidor endógeno de la iNOS. La teoría es que la presencia de esos inhibidores contribuye a mantener elevada la PA durante el período interdialítico, pero su remoción con la diálisis permite que se active el iNOS preexistente y haya una síntesis excesiva de ON, con la consecuente HI.

Hay una nueva molécula de bajo peso molecular en desarrollo que busca neutralizar el ON y prevenir su reacción con otras moléculas, que podría tener aplicación en el manejo de la sobreproducción de ON (18).

Nefropatía diabética

La ND es la primera causa de diálisis crónica y es conocido que en la DM 1 y 2 hay daño del endotelio glomerular con alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio y aumento de la producción de radicales libres como el superóxido. A su vez, el endotelio vascular es más permeable en la DM, lo cual se manifiesta como microalbuminuria (21).

La DM altera la función endotelial por varios mecanismos como la glucotoxicidad directa por la vía de los polioles, las prostaglandinas, el sistema de la proteína quinasa C, los productos avanzados de glicosilación y los factores de crecimiento.

Estudios experimentales muestran aumento en la producción intrarrenal y en la sensibilidad al ON, mecanismo importante en la génesis de la hiperfiltración glomerular. El incremento en la producción de ET aumenta la producción de matriz extracelular y la hipertrofia de las células mesangiales. En la ND hay aumento de la ET-1 que junto con la AT II aumentan el tono de las arteriolas glomerulares. Estos mecanismos hemodinámicos interactúan en diversos niveles, aumentando la expresión de factores de crecimiento y de proteinquinasa C (21).

Se ha demostrado por estudios *in vivo* que la hiperglicemia induce hiperfiltración, hipertensión e hipertrofia glomerulares. Por otro lado, la hiperglicemia crónica facilita la acumulación de los productos finales de la glicosilación en la circulación sanguínea, en los lípidos y en algunas proteínas como la matriz extracelular y las membranas

celulares. La activación de citoquinas está involucrada en el aumento de la matriz mesangial. La hiperglicemia aumenta la expresión del factor de crecimiento transformante beta en el glomérulo y en las proteínas de la matriz mesangial, contribuyendo a la hipertrofia celular y al aumento de la síntesis de colágeno. También se ha propuesto que la activación de la proteína quinasa C por la hiperglicemia contribuye a las alteraciones renales y vasculares. La hiperglicemia estimula la vía de los polioles, aumenta el sorbitol intracelular y disminuye el inositol mediado por la aldosa reductasa. El mioinositol está implicado en diversas alteraciones del metabolismo celular. A nivel experimental, mas no para aplicación clínica, se ha encontrado que los inhibidores de la aldosa reductasa como el sorbinil, disminuyen la hiperfiltración y la proteinuria. En la patogénesis de la ND hay alteraciones hemodinámicas como la hiperfiltración glomerular, por aumento del flujo plasmático y elevación de la presión capilar glomerular, las cuales aparecen en forma temprana en la DM y llevan al daño del endotelio glomerular y de las células mesangiales y epiteliales. La alteración hemodinámica temprana se debe al aumento del flujo plasmático glomerular y a una mayor vasodilatación de la arteriola aferente con respecto a la eferente, con las consecuentes hiperfiltración e hipertensión glomerular, esta última no necesariamente dependiente de la HTA. La actividad de renina plasmática puede estar suprimida, baja o normal, y se ha descrito la elevación de la prostaglandina E, el péptido natriurético atrial y el ON. La HTA se asocia en forma frecuente con la DM, en parte en relación con la hiperinsulinemia, a través de múltiples mecanismos como son: retención renal de sodio, alteración del equilibrio neurohumoral, aumento de la secreción de ET y aumento de la sensibilidad a las catecolaminas y a la A II con el consecuente incremento de la resistencia vascular periférica (22-24).

Los diabéticos con HTA tienen mayor riesgo de presentar enfermedad macrovascular y microvascular que los normotensos. La DM es un factor de riesgo para eventos cerebrovasculares (2:1 con respecto a los no diabéticos) y la HTA incrementa el riesgo seis veces en la población general; por lo tanto, la coincidencia de HTA y DM aumentan el riesgo aún más. La DM también es factor de riesgo para la enfermedad coronaria y éste se duplica cuando se asocia a HTA y otros factores de riesgo como dislipidemia, obesidad y tabaquismo. Finalmente, la HTA aumenta la incidencia de hipertrofia ventricular izquierda y falla cardíaca congestiva, ambas de hecho más frecuentes en diabéticos; se relaciona con mayor incidencia de enfermedad vascular periférica y amputaciones, acelera la progresión de la ND y aumenta el riesgo de desarrollo y progresión de la retinopatía diabética.

En conclusión, la ND es el resultado de mecanismos hemodinámicos y no hemodinámicos derivados de la alteración del endotelio vascular y el efecto directo de la hiperglicemia crónica, a los que se suman otros factores de

riesgo cardiovascular, con aumento de las complicaciones previamente mencionadas.

Microalbuminuria

La microalbuminuria (MA) es un marcador de daño renal y cardiovascular en la DM y se asocia con patologías como la HTA, la enfermedad cardiovascular y la disfunción endotelial. La MA indica compromiso renal temprano.

En pacientes con MA se encuentran niveles elevados del factor de Von Willebrand, un marcador de disfunción endotelial (25, 26), lo que sugiere que la alteración de la permeabilidad de las células endoteliales contribuye a la MA en la DM y la HTA.

Nefropatía isquémica

La NI ha adquirido importancia dada la prevalencia actual de la estenosis de la arteria renal de origen aterosclerótico, frecuentemente progresiva, que contribuye a la IRC secundaria a la isquemia renal crónica, por obstrucción hemodinámicamente significativa del flujo sanguíneo renal. El predictor clínico más común es el deterioro de la función renal con aumento de la creatinina sérica y disminución del tamaño renal.

La hypoperfusion renal y la hipoxia secundaria aumentan la producción y la expresión local de ET-1 y de radicales libres de oxígeno que llevan a la disminución del flujo sanguíneo renal y de la FG (3,4). Hay estudios en curso sobre el papel de los antagonistas de la ET utilizados durante las primeras 24 horas después del evento isquémico (3, 8).

Insuficiencia renal aguda

Estudios farmacológicos del papel del ON en la IRA han producido resultados confusos y contradictorios. Los inhibidores de la NOS análogos de la L-arginina han mostrado protección contra la lesión renal inducida por hipoxia (27), mientras en la nefrotoxicidad por medio de contraste (28, 29) pueden exacerbar el daño renal y en el daño renal por nefrotóxicos empeoran el grado de proteinuria.

La ET-1 se ha involucrado en la IRA por hipoxia por un mecanismo similar al de la NI y el daño renal por tóxicos, por cuanto la ET-1 aumenta con el uso de medio de contraste, ciclosporina A, anfotericina B, cisplatino y glicerol (3, 4). Hay aumento de la producción local de ET-1 y se pierden los mecanismos protectores contra la actividad de ésta.

La ciclosporina A y el FK-506 aumentan la producción de ET-1 en las células mesangiales y endoteliales y la expresión del RNA mensajero de ET-1, con vasoconstricción, disminución de la FG y aumento de la fibrosis tubulointersticial.

En el síndrome hemolítico urémico, la verotoxina aumenta los niveles plasmáticos y locales de ET-1, con disfunción endotelial demostrada por aumento del factor de Von Willebrand, microtrombosis y coagulopatía de consumo (3, 4).

Glomerulonefritis

La GN puede estar inducida o asociada con hipersensibilidad mediada por células. La lesión se inicia por la formación de complejos inmunes *in situ* o circulantes, que estimulan diversos sistemas humorales y celulares que desencadenan daño tisular en la membrana basal glomerular o en el mesangio.

Las células implicadas incluyen polimorfonucleares, linfocitos y macrófagos que causan daño al liberar enzimas, radicales libres y gran número de linfoquinas como la interleuquina 1, el factor activador de plaquetas y el factor de necrosis tumoral, que producen destrucción celular, fibrosis tisular y daño vascular.

Por otra parte, una subpoblación de células mesangiales derivadas de los macrófagos y las células endoteliales en respuesta a las linfoquinas, liberan sustancias mediadoras de daño tisular, convirtiéndose no sólo en blanco, sino también en promotores de la inflamación.

El papel del ON en la GN es controversial. En estudios experimentales en ratas se encontró que un inhibidor selectivo de la iNOS, aumentó el deterioro de la lesión renal. Este hallazgo fue sorprendente debido a que en otros modelos experimentales esta inhibición disminuía la respuesta inflamatoria. En estudios posteriores, el mismo grupo de investigadores encontró que este efecto se producía al prevenir la proliferación de células y la expresión de citoquinas inflamatorias.

Por otra parte, en modelos experimentales de nefritis lúpica, se han documentado niveles elevados de nitrato urinario, indicando aumento de la producción de ON y se ha observado que el tratamiento con un iNOS no selectivo previene el desarrollo de GN y disminuye la intensidad de la artritis concomitante en ratas, indicando todo esto un papel del ON en la patogenia de la enfermedad.

También se han estudiado las implicaciones del ON en el lupus eritematoso sistémico en humanos. En el suero de pacientes con lupus se encuentran niveles significativamente elevados de 3-nitrotirosina y nitratos, indicando una correlación de la enfermedad con niveles elevados de ON. Se ha encontrado una correlación significativa entre la expresión de iNOS y la apoptosis en los glomérulos de pacientes con nefritis lúpica. Sin embargo, persiste una dualidad muy compleja acerca del papel del ON en la patogénesis y en el tratamiento de la nefritis lúpica.

Se ha relacionado el aumento de la ET-1 con la GN proliferativa por su acción mitogénica y el aumento de la quimiotaxis de los monocitos. En estudios experimentales, el bosentan disminuye la proliferación celular en la GN mesangial proliferativa y el daño renal en la nefritis lúpica murina.

La disfunción endotelial se ha involucrado en el mecanismo fisiopatogénico de algunas complicaciones del síndrome nefrótico, como es el caso de la tendencia trombótica. Se han postulado factores humorales como el aumento de proteínas procoagulantes (factores I-V-VIII y

alfa 2-macroglobulinas) y la disminución de la antitrombina III, y los factores IX y XI, el aumento de los niveles de fibrinógeno, la disminución del plasminógeno y de la alfa 1 antitripsina, el aumento de la alfa 2 antiplasmina y la alteración de la función de las células endoteliales. También son importantes las anomalías de la función plaquetaria, pues la hipoalbuminemia induce disminución en el número de receptores de las plaquetas que compiten con la ciclooxigenasa plaquetaria por el ácido araquidónico. Por tanto, hay más araquidonato disponible para la síntesis de tromboxano A2 por las plaquetas con la consecuente hiperagregabilidad (30-36).

Trasplante renal

El trasplante renal es el tratamiento de elección en la IRC y una terapia ampliamente usada en el mundo. Sólo en Colombia, el número total de trasplantes realizados era superior a 3.200 para 1998.

El rechazo del injerto renal sigue siendo una gran limitante para la supervivencia a largo plazo. Existe el rechazo agudo por una reacción del sistema inmune contra el injerto, la cual se inicia por activación de los aloantígenos y el rechazo crónico, en el cual la proliferación del músculo liso vascular produce vasculopatía oclusiva que finalmente lleva a falla del órgano. En los dos tipos de rechazo, el ON y la ET-1 realizan un papel importante con su dualidad protectora/destructiva.

Los niveles altos de ET-1 del paciente renal crónico y en diálisis regresan a sus valores normales después de un trasplante renal exitoso (37-40).

En el rechazo agudo, las células y los macrófagos producen citoquinas inflamatorias que estimulan la producción de ON a través de la iNOS, hecho que se refleja por niveles elevados de nitrato urinario, prueba que se ha usado como parámetro predictor de rechazo agudo del injerto (40, 41).

En el rechazo crónico, la iNOS se regula y se expresa en la capa media y neointima del músculo liso vascular. En estudios experimentales, cuando se modula la expresión del gen de la iNOS, hay disminución de la hiperplasia de la íntima y por tanto se establece que el ON de la iNOS tiene un efecto protector contra la aterosclerosis del trasplante. En el rechazo crónico se encuentra aumento de la ET-1, implicada en los mecanismos de fibrosis intersticial y vascular.

La ciclosporina A produce lesión renal aguda caracterizada por hipoperfusión y se ha demostrado aumento local de la producción de ET-1 *in vitro*, con vasoconstricción secundaria y la disminución del flujo plasmático renal y de la FG, así como una lesión renal crónica caracterizada por aumento de la síntesis de ET-1 mediado por la expresión del RNA mensajero y la disminución de la expresión de la iNOS. Debido a la importancia de la ciclosporina para prevenir el rechazo del riñón trasplantado, es contradictorio que este medicamento pueda acelerar el

rechazo crónico al disminuir la producción benéfica de ON y aumentar la síntesis de ET-1. Por mecanismos similares actúan otros inhibidores de la calcineurina como el tacrolimus (42).

Preeclampsia

En el embarazo normal hay disminución de la resistencia vascular periférica con disminución de la PA y aumento del gasto cardíaco, del flujo sanguíneo renal y de la FG. En la preeclampsia y la eclampsia, considerada una enfermedad del endotelio vascular, estos cambios hemodinámicos se revierten y disminuyen la perfusión placentaria, renal, hepática y cerebral (43).

El estado de hypoperfusión y lesión vascular de la preeclampsia produce aumento de radicales libres de oxígeno y desbalance entre las sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras, con la consecuente disfunción endotelial que explica la aparición de HTA, proteinuria, edema y activación plaquetaria (44-46).

Los estudios en preeclampsia y eclampsia han demostrado disminución de la producción de ON y prostaciclina y aumento en la síntesis de tromboxano A2, hiperreactividad vascular a los vasopresores y aumento de las concentraciones plasmáticas de ET-1, del factor de Von Willebrand y de la fibronectina.

En estudios de patología se encuentran hallazgos característicos en las células endoteliales denominados "endoteliosis" con aumento del volumen celular y vacuolización del citoplasma.

Desde el punto de vista clínico la preeclampsia, en especial en los casos graves, puede llevar a HTA crónica e IRC. En la IRC la preeclampsia puede complicar el embarazo hasta en 58% de los casos, con la consecuente disminución de la función renal previa y un difícil control de la presión arterial (43).

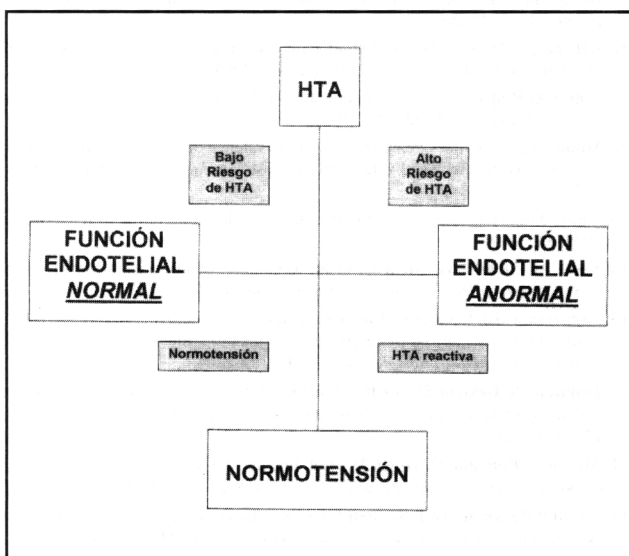


Figura 2. Hipertensión arterial y reactividad

Enfermedades vasculares malignas del riñon

Las enfermedades vasculares renales se deben a oclusión o engrosamiento crónico de la microcirculación renal e incluyen la microangiopatía trombótica (el síndrome hemolítico urémico y la púrpura trombocitopénica trombótica), la escleroderma y la HTA maligna, caracterizadas por HTA severa y falla renal (47).

En la fisiopatología de estas enfermedades está implicada la lesión endotelial, el compromiso arteriolar y la isquemia glomerular. Las lesiones estructurales son similares a las descritas en la preeclampsia, la eclampsia y el rechazo crónico.

En estas enfermedades existen varias noxas para el endotelio vascular que incluyen toxinas, aumento del estrés de la pared vascular, factores inmunes, alteración del factor de von Willebrand y liberación de factores vasoactivos por activación crónica del sistema RA (Figuras 2 y 3).

Modulación de la función endotelial

Aunque no existen estudios definitivos en pacientes con IRC terminal que demuestren mejoría de la función endotelial con la intervención terapéutica, sí hay algunos estudios en otras situaciones clínicas que se pueden extrapolar. Las siguientes intervenciones pueden ser benéficas:

- Cambios en el estilo de vida:** el hacer ejercicio y suspender el cigarrillo están asociados con mejoría en la vasodilatación.
- Disminución de los niveles de homocisteína:** el suplemento con ácido fólico disminuye de manera significativa los niveles de homocisteína.
- Administración de L-arginina:** aminoácido no esencial que ha sido usado como suplemento de la dieta o por aplicación intravenosa.

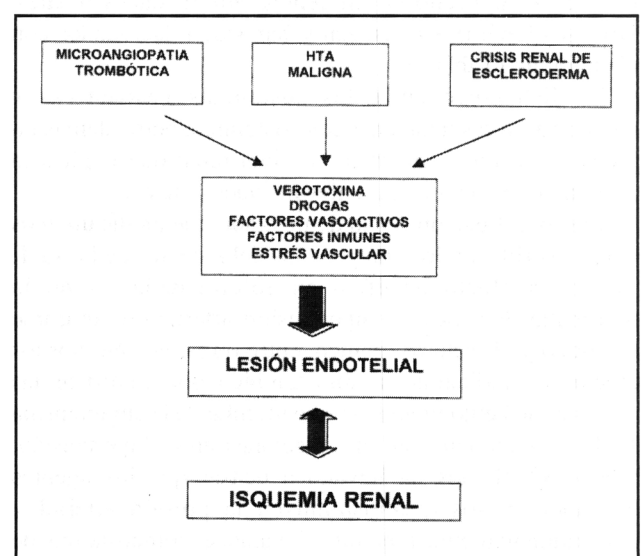


Figura 3. Enfermedades vasculares malignas del riñon y endotelio

- d) **Oxido nítrico:** se encuentran en estudio medicamentos que puedan aumentar o aportar ON sin incrementar la liberación de superóxido como producto final. Estos compuestos son ditiocarbamatos de bajo peso molecular.
- e) **Antioxidantes:** se ha demostrado mejoría de la vasodilatación dependiente del endotelio en pacientes con DM con la administración de vitamina C, así como también en pacientes con hiperhomocisteinemia. Sin embargo, es un tema que debe investigarse en especial en los pacientes con IRC.
- f) **Estatinas:** han mostrado beneficio en la disfunción endotelial en enfermedad coronaria, pero no hay estudios específicos en pacientes con IRC, grupo con una alta prevalencia de enfermedad isquémica coronaria.
- g) **IECA y antagonistas del receptor de AT II:** el bloqueo de las acciones de la AT II y la ET a nivel renal, ha demostrado efectos benéficos. Los IECA mejoran la función endotelial en la DM y en los pacientes con enfermedad coronaria isquémica. No se ha demostrado lo mismo en pacientes con HTA esencial. Su efecto está mediado por la inhibición de la degradación de bradiquininas, de la producción de endotelina y de la producción de superóxido.
- h) **Calcioantagonistas (CA):** hay varios estudios en humanos que demuestran el efecto benéfico de los CA en la vasodilatación dependiente del endotelio, a través de un efecto antioxidante que mejora la disponibilidad de ON.
- i) **Antagonistas del receptor de endotelina:** la endotelina tiene muchos efectos antagónicos con el ON y su inhibición terapéutica es muy prometedora, siendo el bosentan el más utilizado, mas no en la práctica clínica.

Conclusiones

El endotelio vascular es un órgano biológicamente activo, de gran tamaño y con diversa variedad de funciones, que se encuentra implicado en diferentes enfermedades renales. Diversos fenómenos vasculares han sido relacionados con el endotelio (Tabla 3).

El desbalance entre las sustancias vasoactivas y vasoconstrictoras tiene un efecto sistémico, pero además un efecto local muy importante a nivel renal que explica la fisiopatología de muchas enfermedades renales.

Las investigaciones han demostrado que medicamentos como los IECA y los antagonistas del receptor de la AT II tienen un efecto benéfico en enfermedades como la nefropatía diabética, la hipertensión arterial, el síndrome nefrótico y el rechazo crónico, entre otros, no sólo por los efectos hemodinámicos, sino también por modificar las acciones no hemodinámicas en particular de la angiotensina II. El conocimiento de las relaciones entre hipertensión, ON y AT II, nos ha llevado a pensar que los agentes antihipertensivos que disminuyen la presión arterial y concomitantemente mejoran el balance homeostático de estos agentes vasoactivos van a ser mucho más efectivos para prevenir o detener el daño del órgano blanco.

Tabla 3. Fenómenos vasculares relacionados con el endotelio.

Patología	Mecanismo
Trombosis	Función plaquetaria Factores procoagulantes
Vasoconstricción	Tono vascular Vasorreactividad
Crecimiento	Hiperplasia Hipertrofia Vasculogénesis
Lesión vascular	Fibrosis Daño oxidativo Depósitos lipídicos

Con la evidencia experimental y el conocimiento de los mecanismos fisiopatogénicos de la ET, se espera que los bloqueadores de ET jueguen un papel cada vez más importante en el tratamiento de las diversas patologías que impliquen disfunción endotelial, incluido el compromiso renal.

Referencias

- Morris S, Jardine A. The vascular endothelium in chronic renal failure. *J Nephrol* 2000; **13**: 1-16.
- Orida N K, Ching - Sang L. Nitric Oxide and the Renal Patient. *Dialysis & Transplantation* 2000; **29**: 174-187.
- Kohan DE. Endothelins in the Normal and Diseased Kidney. *Am J Kidney Dis* 1997; **29**: 2-26.
- Browun M, Shyan-Ying C, Porush, J. Endothelins and Kidney Diseases. *Nephron* 1996; **72**: 375-382.
- Shyan-Ying C, Porush J. Renal actions of Endothelin 1 and endothelin 3. Interactions with the prostaglandin system and nitric oxide. *Am J Kidney Dis* 1995; **26**: 116-123.
- Kone BC. Localization and regulation of nitric oxide synthase isoforms in the kidney. *Semin Nephrol* 1999; **19**: 230-241.
- Morrissey JJ, McCracken R, Kaneto H, et al. Localization of an inducible nitric oxide synthase mRNA in the normal kidney. *Kidney Int* 1994; **45**: 1593-1601.
- Furusu A, Miyasaki M, Abe K, et al. Expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase in human glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998; **53**: 1760-1768.
- Goligorsky MS, Noiri E. Duality of nitric oxide in acute renal injury. *Semin Nephrol* 1999; **19**: 263-271.
- Lahera V, de la Heras N, Viedel E, et al. Fisiopatología de la disfunción endotelial asociada a la HTA. *Cardiol Día* 2000; **3**: 19-26.
- Adam A, Raij L. Nitric Oxide Angiotensin II axis in renal and cardiovascular injury. *J Nephrol* 2000; **13**: 211-220.
- Manns BJ. Hyperhomocysteinemia and the prevalence of atherosclerotic vascular disease in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; **34**: 669-677.
- Guido MC. Homocisteína en Enfermedad vascular. *Rev Nefrol Dial y Transpl* 2000; **51**: 37-39.
- Arese M, Strasly M, Ruva C, et al. Regulation of nitric oxide synthesis in uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1995; **10**: 1386-1397.
- Aznar-Salatti J, Escobar G, Cases A, et al. Uraemic medium causes endothelial dysfunction characterized by an alteration of the properties of its subendothelial matrix. *Nephrol Dial Transplant* 1995; **10**: 2199-2204.
- Joannides R, Bakkali EH, Le Roy F, et al. Altered flow-dependent vasodilatation of conduit arteries in maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; **12**: 2623-2628.
- Amore A, Bonaudo R, Ghigo D, et al. Enhanced production of nitric oxide by blood dialysis membrane interaction. *J Am Soc Nephrol* 1995; **6**: 1278-1283.
- Schmidt RJ, Dominco J, Samsell LS, et al. Indices of activity of the nitric oxide system in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; **34**: 228-234.
- Dickinson E, Tuncer R, Nadler E, et al. NOX, a novel nitric oxide scavenger, reduces bacterial translocations in rats after endotoxin challenge. *Am J Physiol* 1999; **277**: G 1281-G1287.

20. **Bloembergen WE, Hakim R, Stannard BA, et al.** Relationship of Dialysis Membrane and Cause-Specific Mortality. *Am J Kidney Dis* 1999; **33**: 1-10.
21. **Cooper ME.** Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998; **352**: 213-219.
22. **Sowers JR, Izzo J.** Endothelial Dysfunction. In: Izzo JL, Black H, eds. *Hypertension Primer*. Second edition. 1999: 167-169.
23. **Benigni A.** Endothelin antagonists in renal disease. *Kidney Int* 2000; **57**: 1778-1794.
24. **Egido J.** Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 1996; **49**: 578-597.
25. **Bianchi S, Bigazzi R, Campese V.** Microalbuminuria in Essential Hypertension: Significance, Pathophysiology, and Therapeutic Implications. *Am J Kidney Dis* 1999; **34**: 973-995.
26. **Pedrinelli R, Gianpietro O, Carmassi F, et al.** Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994; **344**: 14-18.
27. **Klahr S.** Can L-arginine manipulation reduce renal disease? *Semin Nephrol* 1999; **19**: 304-309.
28. **Rudnick M, Berns J, Cohen R, et al.** Contrast Media-Associated Nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 1997; **17**: 15-26.
29. **Bakris G, Lass N, Glock D.** Renal Hemodynamics in Radiocontrast Medium-Induced Renal Dysfunction: A role for Dopamine - 1 Receptors. *Kidney Int* 1999; **56**: 206-210.
30. **Hricik D, Chung-Park M, Sedor J.** Glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1998; **339**: 888-899.
31. **Epstein F.** Pathophysiology of Progressive Nephropathies. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1448-1456.
32. **Couser W.** Glomerulonephritis. *Lancet* 1999; **353**: 1509-1515.
33. **Detlef S, Segerer S.** Pathogenesis of glomerulonephritis, a perspective from the last 30 years. *J Nephrol* 1999; **12**: S131-S141.
34. **Zoja C, Donadelli R, Corna D, et al.** The Renoprotective Properties of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in a Chronic Model of Membranous Nephropathy Are Solely Due to the Inhibition of Angiotensin II: Evidence Based on Comparative studies With a Receptor Antagonist. *Am J Kidney Dis* 1997; **29**: 254-264.
35. **Diaz P, Amorena C.** Rol del óxido nítrico y el shear stress en el proceso de acidificación proximal: un mecanismo propuesto de acople entre la reabsorción proximal de sodio y la carga filtrada. *Rev Nefrol Dial y Transpl* 2000; **52**: 3-12.
36. **Haynes WG, Webb D.** Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *J Hypertens* 1998; **16**: 1081-1098.
37. **Hillebrands JL, Nieuwenhuis P, Rozing J.** The Origin of Vascular Smooth Muscle Cells and Endothelium in Transplant Arteriosclerosis. *Graft* 2000; **3**: 205-211.
38. **Burnier M, Brunner H.** Angiotensin II Receptor Antagonists in Hypertension. *Kidney Int* 1998; **54**: S107-S 111.
39. **Taal M, Brenner B.** Renoprotective Benefits of RAS Inhibition: From ACEI to Angiotensin II Antagonists. *Kidney Int* 2000; **57**: 1803-181.
40. **Watschinger B, Sayegh M.** Endothelin in Organ Transplantation. *Am J Kidney Dis* 1996; **27**: 151-161.
41. **Gudmundsdottir H, Turka L.** Transplantation Tolerance: Mechanisms and Strategies? *Semin Nephrol* 2000; **20**: 209-216.
42. **Strom T, Suthanthiran.** Prospects and Applicability of Molecular Diagnosis of Allograft Rejection. *Semin Nephrol* 2000; **20**: 103-107.
43. **Bernheim J.** Hypertension in Pregnancy. *Nephron* 1997; **76**: 254-263
44. **Sibal B.** Treatment of Hypertension in Pregnant Women. *N Engl J Med* 1996; **335**: 257 -265.
45. **Coelho E, Ballejo G, Salgado MC.** Nitric Oxide Blunts Sympathetic Response of Pregnant Normotensive and Hypertensive Rat Arteries. *Hypertension* 1997; **30** (part 2): 585-588.
46. **Bobadilla A, Castillo C, Castillo E, et al.** Possible involvement of Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor in Vascular Responses of Abdominal Aorta From Pregnant Rats. *Hypertension* 1997(part 2): 596-602
47. **Ruggenti P, Remuzzi G.** Malignant Vascular Disease of the Kidney. *Am J Kidney Dis* 1996; **27**: 459-475.