

# Factores no inmunológicos en la progresión de la enfermedad renal

César A. Restrepo, Iván Villegas

**Los factores que determinan la progresión de la enfermedad renal son múltiples y se clasifican en inmunológicos y no inmunológicos. Se hace una revisión de la participación de estos últimos, que comprenden coagulación intra y extracapilar, factores liberados por plaquetas y macrófagos-monocitos, anormalidades metabólicas como hiperlipidemia, hiperosfosfatemia, proteínas de la dieta e hiperamoniemia y, finalmente, factores mecánicos como hiperperfusión, hipertensión intracapilar, hipertrofia glomerular e hipertensión arterial sistémica. Estos factores convergen a un final común, la esclerosis, tanto del glomérulo como del túbulo-intersticio.**

**No obstante los avances recientes en el estudio de la progresión de la enfermedad renal, permanece sin elucidarse el mecanismo patogénico íntimo.**

## INTRODUCCION

El riñón responde en forma similar a diferentes estímulos debido a que posee una capacidad limitada para enfrentarlas agresiones, las cuales llevan a un final común: la esclerosis, caracterizada histopatológicamente por proliferación de células mesangiales y fibroblastos y aumento en la producción de matriz mesangial. Un riñón que haya sido enfrentado a una noxa y como respuesta presente esclerosis estará propenso al deterioro,

---

Dr. César Augusto Restrepo Valencia: Médico Internista, Residente 2º año, Nefrología, Universidad de Antioquia; Dr. Iván Villegas Gutiérrez: Médico Internista-Nefrólogo, Unidad Renal, Clínica León XIII, Instituto de Seguros Sociales. Medellín.

Solicitud de separatas a Dr. Villegas.

incluso después de desaparecer la agresión inicial. La pregunta que ha inquietado por largo tiempo a los investigadores es: ¿qué factores intervienen para que se presente dicha propensión? Para responderla se deben analizar las dos principales estructuras sobre las cuales pueden o no influir estos factores en forma aislada: los glomérulos y el túbulo-intersticio.

El propósito de esta revisión es analizar los factores secundarios (no inmunológicos) que intervienen en la producción de la "esclerosis glomerular y túbulo-intersticial, dado que publicaciones recientes han tratado ampliamente los factores primarios (inmunológicos: antígenos renales estructurales o "plantados", anticuerpos o complejos inmunes, mecanismos de regulación o inducción de la respuesta inmune y mediadores de la inflamación) que generan y contribuyen a la progresión de la enfermedad renal (1).

## Factores glomerulares

A partir de la noxa que afecta el glomérulo se origina la mayor parte de las lesiones escleróticas del riñón. Esta esclerosis puede ser el resultado tanto de factores primarios como secundarios, que actúan sobre el endotelio, el mesangio, la membrana basal y el epitelio (Tabla 1).

Las células glomerulares, sobre las que se centra la agresión primaria, son de gran importancia en la evolución de la insuficiencia renal crónica (ERC). Pueden secretar una gran variedad de productos fisiológicos mediadores nocivos; es posible que algún día se logre el control de la enfermedad renal con la manipulación de estos productos celulares.

**Tabla 1.** Factores que intervienen en la esclerosis glomerular

<p><b>A. Factores primarios</b></p> <p>1. Inmunológicos</p> <p><b>B. Factores secundarios</b></p> <p>1. <i>Coagulación intra y extracapilar</i></p> <p>2. <i>Factores liberados por células nativas o infiltrantes.</i></p> <p>a. Monocitos-macrófagos.</p> <p>b. Plaquetas.</p> <p>3. <i>Anormalidades metabólicas.</i></p> <p>a. Hiperlipidemia.</p> <p>b. Hiperfosfatemia</p> <p>c. Hiperamonemia.</p> <p>d. Proteínas de la dieta.</p> <p>4. <i>Factores mecánicos.</i></p> <p>a. Hiperperfusión e hipertensión intracapilar.</p> <p>b. Hipertrofia glomerular.</p> <p>c. Hipertensión sistémica.</p>
---

### Coagulación intra y extracapilar

La activación de la cascada de la coagulación puede ocurrir a nivel intraglomerular como resultado de la interacción de diversos mecanismos (1-3). En primer lugar, el complejo de ataque de membrana (C5b-C9) produce una lesión endotelial y glomerular que actuaría como estímulo de la activación de la cascada de la coagulación. En segundo lugar, los macrófagos que infiltran el glom<sup>2</sup>rulo liberan varios factores con poder procoagulante (3). El tercer mecanismo es el desequilibrio entre prostaglandinas con capacidad coagulante tromboxano A<sub>2</sub> (TX A<sub>2</sub>) y prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) (2).

Estos conocimientos han dado lugar a investigaciones tendientes a demostrar que drogas anticoagulantes podrían frenar el desarrollo de la esclerosis glomerular. En ratas sometidas a nefrectomía de 5/6, la administración de heparina subcutánea evitó la aparición de esclerosis significativa (2), pero un segundo experimento que utilizó heparina n-desulfatada-acetilada, sin poder anticoagulante, mostró resultados semejantes (3), sugiriendo por lo tanto que la acción benéfica de la heparina derivaba de factores diferentes a su poder anticoagulante. Investigaciones posteriores permitieron aclarar que la heparina era incapaz de modificar la hemodinámica glomerular en los riñones sometidos previamente a resección parcial

(4), pero demostraron que conservaba la capacidad de inhibir la proliferación y migración de las células mesangiales (5-7), sugiriendo que de esta última acción de la heparina provenía el efecto observado en los trabajos previos.

### Factores liberados por células nativas o infiltrantes

**-Monocitos-macrófagos.** La glomeruloesclerosis se acompaña típicamente de infiltración glomerular e intersticial por células inflamatorias, particularmente macrófagos y linfocitos (8), que se constituyen en un bastión para el inicio y progresión de la enfermedad renal. Los macrófagos tienen la capacidad de generar daño celular a través de la liberación de una diversidad de productos bien descritos, como el factor activador de las plaquetas (FAP), el TX A<sub>2</sub> y la interleukina-1 (9). Estos productos pueden afectar la proliferación mesangial e inducir, a través de la secreción del factor de necrosis tumoral (FNT), la liberación de factores con actividad procoagulante por la célula mesangial, hecho apenas recientemente establecido (10). Este interesante aspecto puede explicar la presencia de macrófagos y depósitos de fibrina en modelos de esclerosis glomerular focal y la incapacidad de la prednisona para modificar las lesiones escleróticas glomerulares, pues esta droga no disminuye el infiltrado a nivel glomerular aunque sí lo hace a nivel túbulo-intersticial (8).

**-Plaquetas.** La activación plaquetaria en diversas enfermedades renales puede ser el resultado de la liberación de productos elaborados por células endoteliales y macrófagos, o de la activación secundaria al daño endotelial del capilar glomerular. Una vez activadas, las plaquetas pueden contribuir a la producción de esclerosis glomerular a través de la liberación de diversos productos con notorias implicaciones estructurales y funcionales:

*Factor activador de las plaquetas (FAP):* es un fosfolípido que estimula la liberación de TX por las células mesangiales y favorece la acumulación glomerular de polimorfonucleares (PMN) (11). *Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FCDP) y proteínas semejantes al FCDP:* Son de diversos orígenes, promueven la proliferación de

fibroblastos y células mesangiales (12) y en éstas estimulan la producción de matriz mesangial (13, 14).

*TX A2*: tiene capacidad procoagulante y de aumentar la agregabilidad plaquetaria (15).

*Heparinasa*: puede degradar el proteoglicano heparán sulfato, polianión de gran importancia estructural y fisiológica que garantiza la función de barrera de la membrana basal (15).

*Factor 4 plaquetario*: proteína catiónica inactivadora de proteoglicanos aniónicos (15).

Las investigaciones dirigidas a observar los resultados de las modificaciones de la agregabilidad plaquetaria han producido resultados interesantes. La inhibición de la síntesis del TX A2 ha disminuido la glomeruloesclerosis; sin embargo, estos modelos experimentales asocian una coincidente reducción de la presión arterial sistémica, lo cual impide reconocer si la inhibición de los efectos locales (procoagulantes) es responsable del beneficio (16). En un reciente estudio, con la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (ASA), que inhibe selectivamente la producción de TX A2 plaquetario sin alterar la presión sanguínea, no se previno la glomeruloesclerosis (17), sugiriendo que el mecanismo potencial plaquetario en la producción de enfermedad renal no radica exclusivamente en la generación de TX A2, sino en la diversidad de productos descritos anteriormente. Los esfuerzos terapéuticos se deben dirigir, por lo tanto, a inhibir un amplio espectro de reacciones plaquetarias. De las drogas conocidas actualmente, la ticlopidina, que interfiere con la exposición de receptores plaquetarios al fibrinógeno, ha logrado frenar la glomeruloesclerosis, ampliando así las posibilidades de sintetizar la droga ideal en este sentido (18).

### **Anormalidades metabólicas**

**a. Hiperlipidemia.** Este trastorno se encuentra con frecuencia en pacientes con IRC, principalmente cuando está acompañada de síndrome nefrótico. A ella contribuyen el anormal aumento de la síntesis hepática de lipoproteínas, la disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa y el incremento en las pérdidas urinarias de apo cII y lipoproteínas

de alta densidad (HDL). La hiperlipidemia podría contribuir a acelerar la progresión de la enfermedad renal a través de diversos mecanismos:

1. El mesangio tiene la capacidad de atrapar lípidos que estimularían la proliferación de la célula mesangial y la lesionarían en forma proporcional a la concentración local de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (19).

2. Algunas lipoproteínas (VLDL y LDL) tienen la capacidad de fijarse a polianiones en el mesangio y la membrana basal glomerular (MBG) (sialoproteínas y proteoglicanos), alterando su permeabilidad y produciendo un aumento del flujo de macromoléculas y una sobrecarga del mesangio, que conduce a una proliferación reactiva y por último a esclerosis (20).

3. Aumento del "reclutamiento" de los macrófagos glomerulares (21, 22).

4. Incremento en la resistencia de la arteriola eferente con aumento consecuente de la presión del capilar glomerular (23).

5. Sobrecarga de las células tubulares por lipoproteínas filtradas (HDL) (20).

En modelos experimentales de nefropatía por aminonucleósidos (24), uninefrectomía (23, 25) o masa renal completa (22) se ha demostrado que un aumento en el consumo de lípidos de la dieta, lleva a que éstos se depositen a nivel cortical y posteriormente generen esclerosis glomerular. Las maniobras terapéuticas tendientes a evitar esta hiperlipidemia en modelos semejantes a los anteriores han evitado el desarrollo de daño glomerular (26, 27).

**b. Hiperfosfatemia.** La contribución de esta anomalía metabólica en la progresión de la enfermedad renal se reconoce desde algún tiempo. En ratas sometidas a nefrectomía de 5/6, las dietas ricas en fosfato comparadas con las normales, independientemente del contenido proteico, han originado un mayor grado de glomeruloesclerosis (28, 29). En estos casos se han logrado documentar un aumento de los depósitos de calcio y fósforo en las células tubulares corticales e intersticio renal, que posiblemente conduce a una reacción inflamatoria y fibrótica. También se ha sugerido que el aumento local de fosfato promueva

el influjo de calcio, llevando a una disfunción mitocondrial, lesionando la membrana y el citoesqueleto (29). Otro efecto de la hiperfosfatemia, apenas recientemente reconocido, es su capacidad de aumentar la reactividad vascular (30) que podría, junto con otros mecanismos, producir hipertensión arterial (HTA).

La mejor demostración de la contribución del fosfato en génesis de la enfermedad renal se obtuvo al comprobar que pacientes con una fracción excretada de fosfato más alta tienen mayor sobrevida renal (31). Este hecho puede generar usos terapéuticos de drogas que promueven la fosfaturia, como el diurético indapamida (30), cuyo empleo sería de elección en un paciente en quien se desee retardar la progresión de la enfermedad renal y que a su vez tenga sobrecarga de líquidos.

**c. Hiperamonemia.** Por diversos mecanismos esta alteración puede llevar a la esclerosis glomerular (32-35). No obstante, la lesión principal es producida en el túbulo-intersticio, por lo cual se discutirá más adelante.

**d. Proteínas de la dieta.** Se conoce ampliamente que la ingesta de proteínas puede afectar la tasa de filtración glomerular (RFG). Una carga aguda de proteínas genera aumento del flujo sanguíneo renal (probablemente por vasodilatación de la arteriola aferente), de la presión hidrostática del capilar glomerular y de la RFG ( $\pm$  35-40 ml/min) (36).

Varios mecanismos han sido implicados en esta hiperperfusión reactiva, entre los cuales se destacan:

1) Aumento del consumo de oxígeno secundario a hipermetabolismo tubular, necesario para la reabsorción de la carga extra de aminoácidos. La hipoxia local podría promover la vasodilatación renal, con el propósito de aumentar la liberación de oxígeno (37).

2) Mecanismos humorales: hay varios implicados pero ninguno totalmente aclarado: glucagón (38), angiotensina II y arginina vasopresina (39), kalicerina (40), aldosterona y prostaglandinas vasodilatadoras (41). Estas últimas posiblemente tienen un papel más permisivo que activo (41).

3) Modulación adrenérgica: parece no desem-

ñar un papel preponderante, ya que riñones denervados presentan igual respuesta que riñones intactos ante una carga proteica (42).

La importancia de la dieta en la progresión de la enfermedad renal deriva de diversos estudios en los que se ha sugerido que la ingesta alta de proteínas, en presencia de lesión renal difusa o ablación renal significativa, contribuiría a incrementar la hiperperfusión en los glomérulos residuales y por lo tanto el daño renal (43). Trabajos realizados en animales de experimentación han demostrado que la dieta baja en proteínas bloquea la hiperfiltración adaptativa de la nefrona residual, tanto después de ablación renal del 80% (43) como en animales con masa renal intacta en los que se disminuyó significativamente la RFG (44). Se ha demostrado que las dietas hipoproteicas (0.6 g/k peso) en pacientes que sufren de IRC de diversa etiología logran una declinación más lenta en la RFG comparada con la declinación proyectada (45-48). Se discute todavía, sin embargo, si tales dietas sólo favorecen a grupos de pacientes con rápida evolución hacia la IRC terminal y no a aquellos con evolución lenta.

Estos grupos pudieran identificarse con un método de fácil aplicación clínica, denominado "Reserva Funcional Renal" (RR), que mide el cambio en la RFG ante una carga proteica oral (49). Varios autores consideran que la RR sólo está preservada en personas normales con riñones intactos y disminuida en pacientes sometidos a ablación renal o con glomerulopatías (36, 50, 51). En trabajos realizados en nuestro servicio, sin embargo, encontramos que la RR estaba intacta en pacientes jóvenes no hipertensos con glomerulopatía primaria e incluso estaba conservada, porcentualmente, en trasplantados renales (52), coincidiendo con otras publicaciones recientes (53, 54). Estos trabajos muestran que aún no existe una prueba infalible que sirva como índice pronóstico para medir el progreso de la enfermedad renal.

#### **Factores mecánicos**

**a. Hiperperfusión e hipertensión intracapilar.** Se ha propuesto que luego de una reducción "crí-

tica" en la masa renal, la progresión de la enfermedad se debe a un aumento de la perfusión glomerular, de la presión hidrostática en el capilar glomerular (Peg) y de RFG en las nefronas residuales (55-58).

Realmente éste es un cambio adaptativo, logrado gracias a la vasodilatación de la artgriola aferente del glomérulo residual sano y cuyo propósito es compensar la pérdida de función de las nefronas vecinas lesionadas. El precio que pagaría el riñón por este intento de lograr una adecuada función es una serie de cambios histopatológicos, entre los cuales sobresale la esclerosis, inicialmente focal y por último difusa (59).

Los mecanismos propuestos para la generación de la lesión hemodinámica comprenden:

- a) Pérdida de la integridad vascular.
- b) Disfunción de la célula epitelial.
- c) Sobrecarga mesangial por macromoléculas.
- d) Daño directo de la célula mesangial.

En teoría, los cambios hmodinámicos previamente descritos (y sus consecuencias) no sólo se presentarían después de ablación renal importante sino también cuando el número de nefronas funcionales ha sido reducido por una lesión renal difusa. La célula mesangial se encuentra casi en contacto directo con la presión capilar glomerular (Pcg) aumentada (43, 60), la cual repercute directamente en ella. Recientemente se ha dicho que factores hmodinámicos directos son los posibles mediadores del daño glomerular tardío en modelos de glomerulopatías agudas y que la utilización de drogas inhibitoras de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) podría evitar el daño (61).

En contraposición a la anterior teoría, otros experimentos sugieren que los cambios escleróticos glomerulares pueden ocurrir en ausencia de los cambios hmodinámicos expuestos y que, dependiendo de la entidad que produce la IRC, se podría generar progresión en el daño renal por efecto de diversos mecanismos fisiopatológicos. En modelos experimentales de síndrome nefrótico por puomicina ha sido posible observar esclerosis en glomérulos que presentan hipo en lugar de hiperperfusión (62, 63). En estos anima-

les de experimentación las dietas hiperproteicas no se han acompañado invariablemente de hiperperfusión y, en cambio, este parámetro hmodinámico se ha encontrado en riñones expuestos a dietas normoproteicas (64).

También, en forma contradictoria, las drogas inhibitoras de la ECA, que disminuyen la Pgg, pueden reducir el porcentaje de glomérulos esclerosados en entidades experimentales en las cuales no han sido documentados factores hmodinámicos, aunque es posible que en estos casos el efecto benéfico de dichas drogas resida en hechos diferentes aún no esclarecidos plenamente, pero que probablemente tengan relación con otros conocidos efectos como el control sobre la proliferación de la célula mesangial (65), la disminución en el flujo de macromoléculas y la modificación en la permeabilidad a las proteínas por la MBG (60, 66-68). En humanos la evidencia más directa que demuestra que la ablación renal de un 50% no conduce a deterioro de la función en el riñón residual (en el que se presenta hiperperfusión glomerular (69), está dada por el seguimiento de 10 y 20 años en donantes de riñón (70-72).

**b. Hipertrofia glomerular.** Investigaciones recientes han establecido una estrecha correlación entre hipertrofia y esclerosis glomerulares (73); sin embargo, los mecanismos que llevan a esta hipertrofia estructural y funcional de las nefronas residuales no están claramente definidos. Entre éstos se invoca un aumento en la actividad de la omián descarboxilasa (ODC) que se presenta después de administrar una dieta rica en proteínas; esta enzima provocaría hipertrofia glomerular, posiblemente por un efecto intermediario de la misma en la síntesis de poliaminas (73), las cuales a su vez son necesarias en la génesis de la hipertrofia glomerular (74). Clásicamente, se han descrito factores hmodinámicos (Pgg), imprescindibles para el desarrollo de la hipertrofia (43); más aún, medicamentos como los glucocorticoides, que generan aumento de la presión intraglomerular promueven la hipertrofia y posteriormente la esclerosis subsecuente (75). Otros hallazgos sugieren que las variaciones hemodinámicas

glomerulargas aisladas no constituyen un estímulo suficiente para originar hipertrofia, sino que éstas deben combinarse con una pérdida importante de la masa renal para surtir el efecto deseado (63). El porcentaje perdido de masa renal tiene también implicaciones notorias sobre la masa renal funcional residual. Porcentajes altos generan hiperplasia más que hipertrofia y la primera precede al aumento en la RFG postablación renal de 5/6 (76).

**c. Hipertensión sistémica.** La HTA sistémica, ya sea primaria o secundaria a enfermedad renal, puede causar lesión glomerular importante. Esta lesión será proporcional a la magnitud de la presión transmitida al glomérulo. Los pacientes con HTA primaria (leve o moderada) tienen en su gran mayoría aumento en el tono vascular renal (77), lo cual los protege de mayores modificaciones hemodinámicas intraglomerulares, evitándose el desarrollo de esclerosis significativa glomerular; a diferencia de los anteriores, los pacientes con enfermedad renal presentan una pronunciada vasodilatación de la arteriola aferente, lo cual permite que gran parte de la presión sistémica se transmita al capilar glomerular, acelerándose el daño de las nefronas residuales.

Estos conceptos tienen importantes implicaciones terapéuticas, pues las drogas vasodilatadoras periféricas, como la hidralazina, aunque disminuyen la presión arterial sistémica, al vasodilatar la arteriola aferente glomerular, permiten que la presión sistémica se transmita directa y continuamente al capilar glomerular, a la vez que estimulan la producción de angiotensina II (conocido vasoconstrictor de la arteriola eferente). La combinación de estos efectos impide la caída de la Pgg sin permitir que los beneficios derivados de la corrección de la HTA sistémica se transmitan al riñón. Los medicamentos que inhiben la formación de angiotensina II (inhibidores de la ECA) o que disminuyen la liberación de renina (bloqueadores) serían, en estos casos, de elección para restablecer una presión normal (78-80).

Recientemente se han desatado controversias con respecto a los beneficios de la corrección de la HTA en IRC de otras etiologías y algunos

investigadores sólo aceptan beneficios en la nefritis intersticial crónica (81), en la enfermedad renal poliquística (47), o en la glomerulonefritis crónica (82). Contradiendo lo anterior, otros investigadores sugieren que hay beneficio en cualquier paciente con IRC sometido a estricto control de la presión arterial (83, 84).

En pacientes con nefropatía diabética y HTA la corrección de la hipertensión ha retardado el progreso del daño renal (85, 86); sin embargo, este beneficio también se observa en diabéticos con presión sistémica normal cuando se han usado inhibidores de la ECA y cuyo único signo de enfermedad es la microalbuminuria (87) o la albuminuria franca (88). Todavía quedan dudas respecto al papel favorable que puedan jugar los inhibidores de la ECA en pacientes diabéticos normalalbuminúricos hiper o normofiltrantes, en vista de los resultados tan contradictorios que se han obtenido en diversas pruebas experimentales (89-91).

### Túbulo-intersticio

En los últimos años la atención se ha centrado en la contribución glomerular en la progresión de la enfermedad renal; sin embargo, poca atención se ha reparado a las lesiones túbulo-intersticiales y su papel en el daño renal. Se sabe que la disminución de la RFG correlaciona mejor con las alteraciones túbulo-intersticiales que con el daño glomerular; estas alteraciones comprenden fibrosis e infiltración intersticial, atrofia e hipertrofia tubulares, cambios quísticos e hiperplasia de los túbulos colectores (92, 93).

En estudios en ratas se encontró que el consumo de oxígeno de un riñón al que se hizo ablación de las dos terceras partes era semejante al de un riñón intacto, lo cual significa que en el primero había un hipermetabolismo de 300%. Este mayor consumo genera la formación de radicales libres de oxígeno que, en presencia de un déficit de "barridores" (superóxidodismutasa, catalasa, dimetiltilioúrea, alopurinol) pueden lesionar la célula (37, 94).

El riñón utiliza el sistema del amonio con el fin de restaurar el balance ácido-básico corporal en

estados de acidosis. A partir de la glutamina se generan dos iones de bicarbonato, que regresan a la sangre, y dos iones de amonio, que contribuyen al proceso de acidificación tubular. En la IRC se ha comprobado una adaptación tubular que aumenta la producción de amonio por las nefronas residuales; sin embargo, a largo plazo, este mecanismo resulta deletéreo para la nefrona, pues los niveles altos de amonio activan localmente la vía alterna del complemento (amidación de la fracción C3), lo cual a su vez genera factores quimiotácticos (C5a), complejo de ataque a la membrana (C5b-C9) y estimulación directa de la fagocitosis, llevando finalmente a lesión túbulo-intersticial (32, 33).

La utilización de dietas ricas en bicarbonato en ratas con nefrectomía subtotal ha permitido disminuir los niveles de amonio cortical y los depósitos peritubulares de C3, con lo cual se logra una notable mejoría en la función secretora de iones orgánicos y en la absorción tubular, índices éstos de preservación de la función túbulo-intersticial (34, 35).

Es posible que algunos factores que contribuyen al daño glomerular, como los lípidos y el fosfato (20, 28), también influyan en el daño del túbulo-intersticio, y que algunas medidas terapéuticas (calcioantagonistas, restricción proteica y de fosfatos), también sean aplicables en este caso, básicamente al disminuir el consumo de oxígeno (95).

### CONCLUSIONES

Son múltiples los factores que intervienen en la progresión de la enfermedad renal. Es un hecho claro que, aún después de que la agresión inicial ha cesado, factores no plenamente esclarecidos modulan el daño progresivo tanto en el glomérulo como en el túbulo-intersticio. Inicialmente se le prestó mayor importancia al aspecto glomerular, en particular a los factores dietéticos hoy en día; sin embargo, cada vez se estudian con mayor profundidad la microestructura celular y sus productos, los factores hemodinámicos y mecánicos, las anomalías metabólicas y el aspecto túbulo-intersticial. Sin embargo, después de revisar las evidencias que unen diferentes factores secunda-

rios con la progresión de la enfermedad renal, es claro que todavía no se ha encontrado el mecanismo que dilucide su patogénesis íntima.

### SUMMARY

Several factors determine progression of renal disease and are classified as immunologic and non-immunologic. This paper reviews most of the non-immunologic as intra and extracapillary coagulation, products released by platelets, macrophages and monocytes, metabolic abnormalities as hyperlipidemia, hyperphosphatemia, hyperammonemia and dietary proteins and, finally, mechanical factors as hyperperfusion, intracapillary hypertension, glomerular hypertrophy and systemic arterial hypertension. These factors lead to a common final pathway, sclerosis, both glomerular and tubulointerstitial. Despite recent advances regarding the progression of renal disease, the intimate pathogenic mechanism remains unsolved.

### AGRADECIMIENTOS

A los doctores Mario Arbeláez Gómez y José Martínez Salas, jefes de las unidades renales del Hospital Universitario San Vicente de Paúl y Hospital Infantil, respectivamente, y profesores de medicina y nefrología de la Universidad de Antioquia, en Medellín, por la revisión y sugerencias al manuscrito.

### REFERENCIAS

1. **Andres G, Yuzawa Y, Cavalot F.** Recent progress in renal immunopathology. *Human Pathol* 1988; **19**:1132-1143.
2. **Olson JL.** Role of heparin as a protective agent following reduction of renal mass. *Kidney Int* 1984; **25**: 375-382.
3. **Purkerson ML, Tollefsen DM, Klahr S.** N-Desulfated/Acetylated heparin ameliorates the progression of renal disease in rats with subtotal renal ablation. *L Clin Invest* 1988; **81**: 69-74.
4. **Ichikawa I, Yoshida Y, Fogo A, Purkerson ML, Klahr S.** Effect of heparin on the glomerular structure and function of remnant nephrons. *Kidney Int* 1988; **34**: 638-644.
5. **Groggel GC, Marinides G, Hovingh P, Linker A.** Heparan sulfate (HS) inhibits rat mesangial cell (MC) proliferation in culture. *Kidney Int* 1989; **35**:187.
6. **Stokes TJ, Tetens E, Wurst EA, Klahr S.** Differing antiproliferative effects of heparin and non-anticoagulant heparin on rat mesangial cells in culture. *Kidney Int* 1989; **35**: 438.
7. **Person JM, Lovett DH, Raugi GJ.** Modulation of mesangial cell migration by extracellular matrix components. *Am J Pathol* 1988; **133**: 609-614.
8. **Saito T, Atkins RC.** Contribution of mononuclear leucocytes to the

- progression of experimental focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1990; **37**: 1076-1083.
9. **Nathan CF**. Secretory products of macrophages. *J Clin Invest* 1987; **79**: 319-326.
  10. **Wiggins RC, Njoku N, Sedor JR**. Tissue factor production by cultured rat mesangial cells. Stimulation by TNF and lipopolysaccharide. *Kidney Int* 1990; **37**: 1281-1285.
  11. **Schlondorff D, Neuwirth R**. Platelet-activating factor and the kidney. *Am J Physiol* 1986; **251**: F1-F11.
  12. **Shultz PJ, Dicorleto PE, Silver BJ, Abboud HE**. Mesangial cells express PDGF mRNAs and proliferate in response to PDGF. *Am J Physiol* 1988; **255**: F674-684.
  13. **Border W, Okuda S, Languino L, Rouslahti E**. Transforming growth factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) uniquely regulates production and structure of glomerular extracellular matrix proteoglycans. *Kidney Int* 1989; **35**: 341.
  14. **McNamara MM, Ballermann BJ**. Influence of transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) and glomerular endothelial cell (EN) conditioned medium (CM) on mesangial eel (MC) matrix synthesis. *Kidney Int* 1989; **35**: 432.
  15. **Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I**. The Progression of Renal Disease. *N Engl J Med* 1988; **318**: 1657-1666.
  16. **Purkerson ML, Joist JH, Yates J, Valdes A, Morrison A, Klahr S**. Inhibition of thromboxane synthesis ameliorates the progressive kidney disease of rats with subtotal renal ablation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; **82**: 193-197.
  17. **Zoja C, Benigni A, Livio M, et al**. Selective inhibition of platelet thromboxane generation with low-dose aspirin does not protect rats with reduced renal mass from the development of progressive disease. *Am J Pathol* 1989; **134**: 1027-1038.
  18. **Zoja C, Perico N, Bergamelli A, et al**. Ticlopidine prevents renal disease progression in rats with reduced renal mass. *Kidney Int* 1990; **37**: 934-942.
  19. **Moorhead JF, Wheeler DC, Fernando R, Sweny P, Varghese Z**. Injury to rat mesangial cells in culture by low density lipoproteins. *Kidney Int* 1989; **35**: 433.
  20. **Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z**. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 1982; **II**: 1309-1311.
  21. **Diamond JR, Karnovsky MJ**. Aggravating effects of hiperlipidemia on macrophage function in nephrosis. *Kidney Int* 1989; **35**: 426.
  22. **Al-Shebeb T, Fröhlich J, Magil AB**. Glomerular disease in hypercholesterolemic guinea pigs: A pathogenetic study. *Kidney Int* 1988; **33**: 498-507.
  23. **Kasiske BL, O'Donnell MP, Schmitz PG, et al**. Renal injury of diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Kidney Int* 1990; **37**: 880-91.
  24. **Diamond JR, Karnovsky M J**. Exacerbation of chronic aminonucleoside nephrosis by dietary cholesterol supplementation. *Kidney Int* 1987; **32**: 671-677.
  25. **Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP, Keane WF**. Effects of reduced renal mass on tissue lipids and renal injury in hyperlipidemic rats. *Kidney Int* 1989; **35**: 40-47.
  26. **Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP, Keane WF**. Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int* 1988; **33**: 667-672.
  27. **Harris KPG, Purkerson ML, Yates J, Klahr S**. Lovastatin ameliorates the development of glomerulosclerosis and uremia in experimental nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1990; **15**: 16-23.
  28. **Ibels LS, Alfrey AC, Haut L, Huffer WE**. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. *N Engl J Med* 1978; **298**: 122-126.
  29. **Lumlertgul D, Burke TJ, Gillum DM, et al**. Phosphate depletion arrests progression of chronic renal failure independent of protein intake. *Kidney Int* 1986; **29**: 658-666.
  30. **Plante GE, Lafreniere M-C, Tam PT, Sirois P**. Effect of indapamide on phosphate metabolism and vascular reactivity. *Am J Med* 1988; **84** (Suppl IB): 26-30.
  31. **Plante GE**. Urinary phosphate excretion determines the progression of renal disease. *Kidney Int* 1989; **36** (Suppl 27): S128-S132.
  32. **Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH**. Ammonia-complement interaction in the pathogenesis of progressive renal injury. *Kidney Int* 1989; **36**: S52-S54.
  33. **Tolins JP, Hostetter MK, Hostetter TH**. Hypokalemic nephropathy in therat. Role of ammonia in chronic tubular injury. *J Clin Invest* 1987; **79**: 1447-1458.
  34. **Nath KA, Hostetter MKM, Hostetter TH**. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats, interactions of dietary acid load, ammonia and complement component C3. *J Clin Invest* 1985; **76**: 667-675.
  35. **Halperin ML, Ethier JH, Kamel KS**. Ammonium excretion in chronic metabolic acidosis: benefits and risks. *Am J Kidney Dis* 1989; **14**: 267-271.
  36. **Bosch JP, Lauer A, Glabman S**. Short-term protein loading in assessment of patients with renal disease. *Am J Med* 1984; **77**: 873-879.
  37. **Brezis M, Silva P, Epstein FH**. Amino acids induce renal vasodilatation in isolated perfused kidneys: coupling to oxidative metabolism. *Am J Physiol* 1984; **247**: H999-H1004.
  38. **Ando A, Kawata T, Hara Y, Yaegashi M, Arai J, Sugino N**. Effects of dietary protein intake on renal function in humans. *Kidney Int* 1989; **36** (Suppl 27): S64-S67.
  39. **Chan AYM, Cheng ML, Keil LC, Myers BD**. Functional response of healthy and diseased glomeruli to a large, protein-rich meal. *J Clin Invest* 1988; **81**: 245-254.
  40. **Jaffa AA, Harvey JN, Sutherland SE, Margolius HS, Mayfield RK**. Renal kallikrein responses to dietary protein: a possible mediator of hyperfiltration. *Kidney Int* 1989; **36**: 1003-1010.
  41. **Krishna GG, Newell G, Miller E, et al**. Protein-induced glomerular hyperfiltration: role of hormonal factors. *Kidney Int* 1988; **33**: 578-583.
  42. **Greene ER, Avasthi PS**. Effect of high protein meal on blood flow to transplanted human kidneys. *Transplantation* 1989; **48**: 584-587.
  43. **Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM**. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; **241**: F85-F93.
  44. **Ichikawa I, Purkerson ML, Klahr S, Troy JL, Martinez-Maldonado M, Brenner BM**. Mechanism of reduced renal filtration rate in chronic malnutrition. *J Clin Invest* 1980; **65**: 982-988.
  45. **Mitch WE, Walser M, Steinman TI, Hill S, Zeger S, Tungsanga K**. The effect of a keto acid-amino acid supplement to a restricted diet on the progression of chronic renal failure. *N Engl J Med* 1984; **311**: 623-629.
  46. **Oldrizzi L, Rugiu C, Valvo E, et al**. Progression of renal failure in patients with renal disease of diverse etiology on protein-restricted diet. *Kidney Int* 1985; **27**: 553-557.
  47. **Rosman JB, Langer K, Brandl M, et al**. Protein-restricted diets in chronic renal failure: a four year follow-up shows limited indications. *Kidney Int* 1989; **36** (Suppl 27): S96-S102.
  48. **Oldrizzi L, Rugiu C, Maschio G**. The Verona experience on the effect of diet on progression of renal failure. *Kidney Int* 1989; **36**: S103-S105.
  49. **Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S**. Renal Functional Reserve in Humans; effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med* 1983; **75**: 943-950.
  50. **Rodríguez-Iturbe B, Herrera J, García R**. Response to acute protein load in kidney donors and in apparently normal postacute glomerulonephritis patients: evidence for glomerular hyperfiltration. *Lancet* 1985; **2**: 461-464.
  51. **Zuccala A, Gaggi R, Zucchelli A, Zucchelli P**. Renal functional reserve in patients with a reduced number of functioning glomeruli. *Clinical Nephrol* 1989; **32**: 229-234.
  52. **Villegas I**. Reserva renal: estudio comparativo en personas sanas y pacientes trasplantados renales o con daño glomerular y función renal normal. Tesis de Grado; 1990. Universidad de Antioquia, Medellín.
  53. **Jones G, Lee K, Swaminathan R**. Glomerular filtration response to acute protein load. *Lancet* 1985; **2**: 838.
  54. **Newsom G, Sabatini S, Kurtzman NA**. Renal reserve in normal sub-

- jects, transplant donors and patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1987; **31**: 211.
55. **Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH.** Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *New Engl J Med* 1982; **307**: 652-658.
  56. **Anderson S, Meyer TW, Brenner BM.** The role of haemodynamic factors in the initiation and progression of renal disease. *J Urol* 1985; **133**: 363-368.
  57. **Anderson S, Brenner BM.** Intraglomerular hypertension. *Ann Rev Med* 1988; **39**: 243-253.
  58. **Dunn BR, Anderson S, Brenner BM.** The hemodynamic basis of progressive renal disease. *Semin Nephrol* 1986; **6**: 122-138.
  59. **Shimamura T, Morrison AB.** A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Am J Pathol* 1975; **79**: 95-106.
  60. **Raij L, Keane WF.** Glomerular mesangium: Its function and relationship to angiotensin II. *Am J Med* 1985; **79** (Suppl. 3C): 24-30.
  61. **Anderson S, Diamond JR, Karnovsky M J, Brenner BM.** Mechanisms underlying transition from acute glomerular injury to late glomerular sclerosis in a rat model of nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1988; **82**: 1757-1768.
  62. **Yoshida Y, Fogo A, Shiraga H, Glick AD, Ichikawa I.** Serial micropuncture analysis of single nephron function in subtotal renal ablation. *Kidney Int* 1988; **33**: 855-867.
  63. **Yoshida Y, Fogo A, Ichikawa I.** Glomerular hemodynamic changes vs. hypertrophy in experimental glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1989; **35**: 654-660.
  64. **O'Donnell MP, Kasiske BL, Schmitz PG, Keane WE.** High protein intake accelerates glomerulosclerosis independent of effects on glomerular hemodynamics. *Kidney Int* 1990; **37**: 1263-1269.
  65. **Ichikawa I, Hoover R, Homma T.** Angiotensin converting enzyme inhibitor (CEI) suppresses accelerated growth of glomerular cells in vivo and in vitro. *Kidney Int* 1988; **33**: 296.
  66. **Fantone JC, Schrier D, Weingarten B.** Inhibition of vascular permeability changes in rats by Captopril. *J Clin Invest* 1982; **69**: 1207-1211.
  67. **Heeg JE, Jong PED, Van Der Hem GK, Zeeuw DD.** Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 1989; **36**: 272-279.
  68. **Heeg JE, Jong PED, Van Der Hem GK, Zeeuw DD.** Reduction of proteinuria by angiotensin converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1987; **32**: 78-83.
  69. **Boner G, Shelp WD, Newton M, Rieselbach RE.** Factors influencing the increase in glomerular filtration rate in the remaining kidney of transplant donors. *Am J Med* 1973; **55**: 169-173.
  70. **Williams SL, Oler J, Jorkasky DK.** Long-term renal function in kidney donors: a comparison of donors and their siblings. *Ann Intern Med* 1986; **105**: 1-8.
  71. **Anderson CF, Velosa JA, Frohnert PP, et al.** The risks of unilateral nephrectomy: status of kidney donors 10 to 20 years postoperatively. *Mayo Clin Proc* 1985; **60**: 367-374.
  72. **Fehrman I, Widstam U, Lundgren G.** Long-term consequences of renal donation in humans. *Transpl Proceed* 1986; **18**: 102-105.
  73. **Yoshida Y, Fogo A, Ichikawa I.** Glomerular hypertrophy has a greater impact on glomerular sclerosis than the adaptive hyperfunction in remnant nephrons. *Kidney Int* 1988; **33**: 327.
  74. **Kaysen GA, Rosenthal C, Hutchison FN.** GFR increases before renal mass or ODC activity increases in rats fed with high protein diets. *Kidney Int* 1989; **36**: 441-446.
  75. **Herrero B, Feria G, Zárate F, Reyes E, Tamayo JA, Peña JC.** Steroids induce progressive renal damage in rats with 5/6 renal mass ablation. *Kidney Int* 1988; **33**: 377.
  76. **Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM.** Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1985; **76**: 612-619.
  77. **Hollen berg NK, Borucki LJ, Adams DF.** The renal vasculature in early essential hypertension: evidence for a pathogenic role. *Medicine* 1978; **57**: 167-178.
  78. **Anderson S, Rennke HG, Brenner BM.** Therapeutic advantages of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 1986; **77**: 1993-2000.
  79. **Ruilope LM, Miranda B, Morales JM, Rodicio JL, Romero C, Raij L.** Converting enzyme inhibition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1989; **13**: 120-126.
  80. **Abraham PA, Opsahl JA, Halstenson CE, Keane WF.** Efficacy and renal effects of enalapril therapy for hypertensive patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 1988; **148**: 2358-2362.
  81. **Hannedouche T, Chauveau P, Fehrat A, Albouze G, Jungers P.** Effect of moderate protein restriction on the rate of progression of chronic renal failure. *Kidney Int* 1989; **36** (Suppl. 27): S91-S95.
  82. **Frohling 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 27): S106-S109.
  83. **Bergstrom J, Alvestrand A, Bucht H, Gutiérrez A.** Progression of chronic renal failure in man is retarded with more frequent clinical follow-ups and better blood pressure control. *Clin Nephrol* 1986; **25**: 1-6.
  84. **Hakim RM, Lazarus JM.** Progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1989; **14**: 396-401.
  85. **Parving H-H, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA.** Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983; **I**: 1175-1179.
  86. **Mogensen CE.** Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982; **285**: 688.
  87. **Abu-Romeh SH, Nawaz MK, Ali JH, Al-Suhail AR, Abu-Jayyab AK.** Short-term effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril in incipient diabetic nephropathy. *Clin Nephrol* 1989; **31**: 18-21.
  88. **Parving H-H, Hommel E, Nielsen MD, Giese J.** Effect of Captopril on blood pressure and kidney function in normotensive insulin dependent diabetics with nephropathy. *Br Med J* 1989; **299**: 533-536.
  89. **Pudersen MM, Schmitz A, Pedersen EB, Danielsen H, Christiansen JS.** Acute and long-term renal effects of angiotensin converting enzyme inhibition in normotensive, normoalbuminuric insulin-dependent diabetic patients. *Diabetic Medicine* 1988; **5**: 562-569.
  90. **Drummond K, Levy-Marshall C, Laborde K, et al.** Enalapril does not alter renal function in normotensive, normoalbuminuric, hyperfiltering Type I (insulin-dependent) diabetic children. *Diabetologia* 1989; **32**: 255-260.
  91. **Mogensen CE.** Comunicación personal, 1989.
  92. **Mackensen S, Grund KE, Sindjic M, et al.** Influence of the renal cortical interstitium on the serum creatinine concentration and creatinine clearance in different sclerosing interstitial nephritides. *Nephron* 1979; **24**: 30-34.
  93. **Klenner Ch, Evan AP, Blomgren P, et al.** Effect of protein intake on renal function and structure in partially nephrectomized rats. *Kidney Int* 1985; **27**: 739-750.
  94. **Harris DCh, Chan L, Schrier RW.** Remnant kidney hypermetabolism and progression of chronic renal failure. *Am J Physiol* 1988; **254**: F267-F276.
  95. **Schrier RW, Harris DCh, Chan L, Shapiro JI, Caramelo C.** Tubular hypermetabolism as a factor in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1988; **12**: 243-249.