
Mecanismos del daño celular en la insuficiencia renal aguda

JOSE MARTINEZ

Los mecanismos del daño celular en la insuficiencia renal aguda incluyen alteraciones en la producción de energía, la permeabilidad celular y el transporte de calcio. Dichas alteraciones producen cambios progresivos en la estructura celular que pueden ser reversibles si desaparece la causa que llevó a la falla renal, excepto cuando se alcanza la fase final de la lesión de la membrana y se llega a necrosis celular. Este mismo fenómeno probablemente ocurre también en situaciones clínicas.

PALABRAS CLAVES
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA
DAÑO CELULAR

INTRODUCCION

La fisiología de los órganos o sistemas es la consecuencia o suma de la organización morfológica y las actividades bioquímicas de las células; a su vez, la enfermedad debe en último caso entenderse en términos de la alteración de su morfología y fisiología. En este marco, conocer el mecanismo y la forma de compromiso celular ayuda a entender la patogenia de la enfermedad.

DEFINICION

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome caracterizado por la brusca alteración de la capacidad renal para mantener la composición de la orina y la homeostasis del medio interno en un paciente sin enfermedad renal previa.

En el caso de la necrosis tubular aguda, la isquemia o la nefrotoxicidad determinan una alteración funcional tubular que persiste luego de haber desaparecido la causa precipitante y que, en términos generales, es siempre reversible.

PATOGENIA

El suministro de energía para los procesos de síntesis y los sistemas de transporte activo sólo es posible si el ATP se regenera continuamente a partir del ADP, ya que el ATP funciona como un dador inmediato de energía, consumiéndose dentro del minuto siguiente a su formación.

El mecanismo más importante para la síntesis de ATP es la fosforilación oxidativa y el sitio de la célula donde se produce aquél es la mitocondria. El proceso incluye la transferencia de electrones desde los

DR. JOSE MARTINEZ, Profesor, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

grupos nucleótidos a través de un sistema de transporte localizado en la membrana mitocondrial.

Durante la isquemia disminuye la disponibilidad de ATP porque su gasto no es compensado por regeneración a partir del ADP y el AMP. El ATP disminuye al 22% a los 2 minutos y al 13% a los 5 minutos. Además de la acumulación de productos intermedios se genera un aumento de la forma reducida de los transportadores; la disminución de la relación NAD/NADH inhibe la conversión de piruvato a Acetil CoA y favorece el incremento del lactato intracelular.

La incapacidad para producir ATP a través de los mecanismos normales de fosforilación oxidativa estimula la glicólisis anaeróbica como mecanismo compensatorio para producir energía, pero la efectividad de este sistema, comparada con la del mecanismo oxidativo, es 20 veces menor.

La acumulación de AMP y P inorgánico aumenta la permeabilidad a la glucosa y estimula las enzimas (fosfofructoquinasa y fosforilasa) encargadas de la glicólisis; por otro lado inhibe el proceso de gluconeogénesis mediante la inhibición de las enzimas encargadas del mismo (fructosa difosfatasa y fosfoenol-piruvato-carboxiquinasa). Esta etapa compensatoria acaba cuando la disponibilidad de glucosa termina debido al agotamiento de las reservas de glucógeno y a la incapacidad de gluconeogénesis.

Por otra parte, la incapacidad para regenerar el ATP a partir del AMP no solamente produce acumulación de este último sino también pérdida de sus componentes a través de la membrana celular, en tal forma que, en un momento dado, la restauración de las condiciones de normalidad no logra la recuperación del daño celular.

Estos conceptos patogénicos del daño celular en la isquemia han llevado a la aplicación experimental de tratamientos que mejoren la síntesis de ATP o la actividad de la Na-K-ATPasa; los resultados experimentales son buenos pero todavía no existe ninguna experiencia clínica importante que permita conocer su aplicabilidad.

Desde el punto de vista funcional, las consecuencias de la incapacidad de generar energía celular se traducen especialmente en alteraciones de la permeabilidad de la membrana celular al Na y al K, inhibición de la bomba de calcio y cambio en el metabolismo lipídico.

1. ALTERACIONES DE LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA CELULAR

Gran parte de la energía celular se gasta en conservar el potasio dentro de la célula y el sodio fuera de ella, lo que permite mantener la integridad metabólica. La célula usa el sistema Na-K-ATPasa.

La Na-K-ATPasa está conformada por dos subunidades proteicas en una relación molar 1:1. La subunidad α contiene el sitio de actividad catalítica, de fosforilación por el ATP y de combinación con la ouabaína. La subunidad β no tiene un papel definido pero es indispensable para el funcionamiento de la enzima. Está localizada en la membrana plasmática y al microscopio se observa como grupos de partículas de 3 a 5 nanómetros que atraviesan la membrana e interactúan con el Na y el ATP en el lado interno y el K y la ouabaína en el externo.

El modelo de reacción para el transporte iónico incluye: cambios en la conformación de la enzima E1 \rightarrow E2 que le permiten transformar la afinidad por el Na y el K. En el lado interno, la combinación de la molécula transportadora con el ATP capta 3 moléculas de sodio y es fosforilada. Un cambio en la configuración (E1 \rightarrow E2) determina una baja afinidad por el sodio y una alta afinidad por el potasio. El sodio es liberado mientras dos moléculas de potasio se combinan con la enzima. Después de la defosforilación, el ATP vuelve a unirse a la proteína transportadora induciendo un nuevo cambio en la conformación que permite liberar el K y captar el Na.

La actividad de la bomba de sodio depende de las concentraciones de ATP, Na y K. A niveles óptimos de concentración de ATP, la actividad media se obtiene con una relación Na/K de 37/113 que es la normalmente encontrada en el citoplasma; y la actividad máxima se obtiene con una relación K/Na de 5/145 que es igual a la concentración extracelular de estos iones.

La principal actividad de la Na-K-ATPasa está relacionada con la conservación del volumen de la célula mediante la extrusión del Na, el Cl y el H₂O celulares. En el shock se produce aumento de sodio celular y disminución del K. A nivel renal hay que tener en cuenta que, además del papel que desempeña en la reabsorción de Na, también es responsable del transporte activo de otros solutos. Así, en el túbulo proximal, la reabsorción de glucosa y aminoácidos también depende del gradiente creado por la baja concentración de sodio intracelular y

es inhibida por cualquier circunstancia que altere la actividad de la enzima.

2. INHIBICION DEL TRANSPORTE DE CALCIO

El Ca actúa como un segundo mensajero modulador del efecto hormonal. De la interacción de una sustancia hormonal con un receptor se derivan por hidrólisis sustancias que regulan los niveles de Ca libre citoplasmático, ya sea por aumento de la entrada del Ca extracelular o por liberación del calcio de organelas intracelulares, especialmente mitocondrias y sistema retículo endoplasmático. El Ca interactúa con una serie de proteínas la más importante de las cuales es la calmodulina. La unión Ca-calmodulina adquiere la capacidad de activación de una serie de enzimas de las que depende la actividad celular. La concentración de Ca citoplasmático depende en parte del intercambio Na-Ca. El transporte activo de Na por efecto de la bomba de este ion crea un gradiente eléctrico que produce, además de su ingreso pasivo, salida de calcio en una proporción de 3:1 a 4:1. Por otra parte existe también un mecanismo activo de transporte de Ca dependiente del ATP. La falta de actividad de estas bombas produce aumento del calcio citoplasmático.

La acumulación de Ca altera la membrana plasmática a través de la activación de fosfolipasas presentes en ella, lo cual produce degradación de los fosfolípidos de la membrana con el consecuente aumento de la permeabilidad.

Las mitocondrias actúan como el principal regulador del calcio citoplasmático. El sistema de transporte de Ca es una función que prima sobre otros sistemas de transporte de la membrana mitocondrial, por lo que el de protones, necesarios para la síntesis de ATP, se disminuye. En etapas más avanzadas, la precipitación de fosfato de Ca dentro de la mitocondria produce también un efecto deletéreo en su función.

Finalmente, la acumulación de calcio mitocondrial produce alteraciones de la permeabilidad de la membrana mitocondrial, provocando salida del Ca, adenosina y nucleótidos, hacia el citoplasma y daño irreversible de la célula.

Varios estudios experimentales han demostrado el efecto benéfico de los bloqueadores del calcio sobre el daño celular isquémico. La filtración glomerular es mayor que en los controles aún si el Verapamil es administrado dos horas después de la isquemia.

Igual ocurre con la producción de ATP mitocondrial, pudiendo de esta manera mantenerse la homeostasis del Ca celular y la función de la bomba de sodio; puede así evitarse la acumulación de Na celular y preservarse la función mitocondrial junto con la estructura y función celulares.

Un punto de interés derivado de la información anterior es la clasificación del daño celular en grados progresivos en los que la recuperación puede ser posible hasta las etapas previas al daño de las membranas y la aparición de necrosis. Pero antes que esto último ocurra la célula ha estado sometida a los siguientes procesos: disminución de la síntesis de ATP; fenómenos secundarios a la alteración de los sistemas de transporte activo del Na, el K y el H₂O; cambios mitocondriales progresivos con pérdida de K y Mg mitocondriales y aumento del Na y el H₂O; por último la disminución de la producción de proteínas mitocondriales, todo lo cual tiene traducción clínica que puede desaparecer en la medida de la reversibilidad del proceso celular.

3. MECANISMO DE DAÑO CELULAR EN LA IRA POR NEFROTOXICIDAD

En la nefrotoxicidad mediada por drogas, especialmente la producida por los aminoglicósidos, el daño de la membrana se produce por mecanismos diferentes. La droga es filtrada por el glomérulo y se acumula en el túbulo proximal porque se combina con receptores fosfolipídicos de la membrana celular; el grado de nefrotoxicidad es dado por la capacidad de combinación del aminoglicósido. Esta combinación desplaza los iones de Ca y Mg y con ello modifica la actividad de la bomba de sodio y produce acumulación de H₂O y Na dentro de la célula. Alteraciones similares ocurren en la membrana mitocondrial. Estos fenómenos producen cambios funcionales similares a los descritos en el daño isquémico; los sistemas de transporte de la membrana se alteran precozmente, con lo cual pueden aparecer glicosuria y fracción excretada de sodio aumentada. El defecto en la producción de ATP por las mitocondrias aumenta también el de los sistemas de transporte.

El aminoglicósido se acumula dentro de los lisosomas e inhibe las fosfolipasas lo cual produce acumulación de fosfolípidos. La alteración de la membrana lisosomal produce liberación de enzimas lisosomales y necrosis celular. Simultáneamente con

el proceso de destrucción se inicia uno de regeneración celular. Del predominio de uno sobre el otro depende el grado de alteración funcional.

Las drogas que inhiben la síntesis de prostaglandinas tienen la posibilidad de producir insuficiencia renal a través de una disminución del flujo renal por el predominio de factores de vasoconstricción. Los antiinflamatorios no esteroideos inhiben la enzima ciclo-oxigenasa, siendo más prolongado el efecto producido por la aspirina (24-48 horas) ya que inhibe irreversiblemente la enzima hasta que una nueva sea sintetizada.

Las prostaglandinas son sintetizadas tanto en la corteza como en la medula renales y su acción es poco importante en condiciones basales. Su actividad consiste en modular el efecto vasoconstrictor especialmente de la angiotensina II, de tal manera que los estímulos vasoconstrictores como la isquemia renal, la angiotensina y la norepinefrina activan su síntesis a través de receptores en la superficie celular de lo cual depende finalmente el efecto vasoconstrictor.

De acuerdo con estos conceptos, la administración de antiinflamatorios no esteroideos en situaciones de altos niveles de renina-angiotensina, tal como ocurre en el síndrome nefrótico, cirrosis, insuficiencia cardíaca, pueden ser causa de insuficiencia renal.

Por el mismo mecanismo, en el recién nacido con ductus persistente, la administración de indometacina produce elevación de la creatinina en el 45% de los casos, hiponatremia en el 36% e hiperpotasemia en el 25%.

El daño celular producido por cualquiera de los mecanismos expuestos se traduce en alteraciones funcionales que determinan cambios en la filtración glomerular. El pronóstico de la enfermedad dependerá de la intensidad y duración de la agresión y del grado de la lesión celular que se produzca.

SUMMARY

MECHANISMS OF CELL DAMAGE IN ACUTE RENAL FAILURE

The mechanisms of cellular damage in acute renal failure include alterations in energy production, cell membrane permeability and

calcium transport. These changes lead to progressive damage of the whole cellular structure which in general can be reversible if the precipitating cause disappears, except when the final stages of cell membrane lesion take place and cellular necrosis has occurred. This phenomenon probably applies for the clinical setting as well.

BIBLIOGRAFIA

1. HOOK JB, SMITH JH. Biochemical mechanisms of nephrotoxicity. *Transpl Proc* 1985; 17: 41-50.
2. FARBER JL. Biology of disease. Membrane injury and calcium homeostasis in the pathogenesis of coagulative necrosis. *Lab Invest* 1982; 47: 114-122.
3. TAYLOR A, WINDHAGER E. Possible role of cytosolic calcium and Na-Ca exchange in regulation of transepithelial sodium transport. *Am J Physiol* 1979; 236: F505-F512.
4. HUMES HD, WEINBERG JM. Cellular energetics in acute renal failure. En: BRENNER BM, LAZARUS JM. eds. *Acute Renal Failure*. Philadelphia: Saunders, 1983: 47-98.
- KATZ A. Renal Na-K-ATPase: its role in tubular sodium and potassium transport. *Am J Physiol* 1982; 242: F207-F219.
7. DEGUCHI N, JORGENSEN PL, MAUNSBACH AB. Ultrastructure of the sodium pump. *J Cell Biol* 1977; 75: 619-634.
8. OZAWA K. Energy Metabolism. En: COWLEY RA, TRUMP BF. eds. *Pathophysiology of shock, anoxia and ischemia*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1986: 74-83.
9. ANAND SK, NORTHWAY JD. Acute renal failure in newborn infants and children: outcome of 53 patients requiring hemodialysis treatment. *J Ped* 1978; 93: 756-761.
10. MARTINEZ J, RESTREPO JM, SAENZ M. Función renal en niños con infecciones graves. *Acta Ped Col* 1985; 3: 24-31.
11. TULKENS PM. Experimental studies of nephrotoxicity of aminoglycosides at low doses. Mechanisms and perspectives. *Am J Med* 1986; 80 (Supl 6B) 105-114.
12. NAYLER WG, FERRARI R, WILLIAMS A. Protective effect of pretreatment with verapamil, nifedipine and propranolol on mitochondrial function in the ischemic and reperfused myocardium. *Am J Cardiol* 1980; 46: 242-248.
13. HALLIDAY HL, HIRATA T, BRADY JP. Indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1979; 64: 154-160.