

La reiteración de episodios de injuria renal aguda y su severidad se asocian a progresión de la enfermedad renal crónica a muy largo plazo

### **Introducción**

La injuria renal aguda (IRA) se asocia con complicaciones tempranas y tardías. Recientemente se ha planteado que episodios repetidos de IRA en el largo plazo podrían contribuir en el inicio o progresión a la enfermedad renal crónica (ERC), aspecto que no se ha explorado completamente.

La noción de que una parte significativa de los pacientes que sobreviven a un episodio de lesión renal aguda tienen un riesgo significativo de desarrollar una enfermedad renal crónica avanzada posterior es ahora ampliamente aceptada, pero relativamente nueva. Los primeros estudios del período posterior a la IRA procedían de centros únicos, incluían cohortes relativamente pequeñas y no excluían sistemáticamente a los pacientes con ERC previa. Además, muchos de estos estudios se centraron en pacientes con IRA grave y necesidad de terapias de reemplazo renal.

El paciente que sufre un episodio de IRA se enfrenta a otros posibles resultados adversos que no se limitan a la ERC. La importancia de la "diafonía de órganos" después de la IRA es ahora un tema muy importante de discusión e investigación y demuestra que órganos como el cerebro, el corazón, los pulmones y el hígado pueden verse afectados durante la IRA.

### **TRANSICION IRA ERC**

La reparación maladaptativa que causa la transición de IRA a ERC involucra muchos procesos fisiopatológicos. Los mecanismos de la fibrosis renal involucran a las células

epiteliales tubulares renales y al sistema vascular en forma de disfunción endotelial y rarefacción microvascular. Se produce inflamación que afecta a las células T, células B, macrófagos, neutrófilos, mastocitos y células dendríticas.(1)

La lesión por isquemia / reperfusión, la obstrucción ureteral unilateral y los modelos de nefrectomía 5/6 son los más utilizados por los investigadores que exploran los efectos tempranos y tardíos de la IRA. Se acepta que la fibrosis intersticial es el sello distintivo de la progresión, pero qué mecanismos son los principales responsables de su desarrollo sigue siendo un tema de debate activo. (2)

En el comienzo de la IRA, algunos de los componentes que participan en el proceso de reparación que limitan el daño inicial, pueden eventualmente amplificar las lesiones cuando los insultos se repiten.

En las fases iniciales de la IRA múltiples genes que participan en el proceso de reparación y regeneración son regulados. Los genes apoptóticos también son regulados y ayudan en el proceso de atenuación de la injuria en la IRA.

A la inversa, muchos genes asociados a fibrosis y calcificación participan en el periodo post IRA, incluyen aquellos que codifican S100A4, un marcador específico para fibroblastos, y aquellos que codifican para complemento C4. Aquellos genes pro y antiinflamatorios son activados e influirán en la fase final del daño permanente.

Quimiocinas como Ccl2, Ccl6, Ccl12, y Ccl17, son producidas luego de la inducción de IRA.

La persistencia de estos elementos celulares más allá de la fase de reparación de la IRA puede pronosticar alteración de la regeneración y fibrosis tubulointersticial.

Hay datos emergentes que describen un bucle de autoamplificación provocado por procesos inflamatorios y necrosis. Este proceso, llamado necroinflamación, juega un papel importante en la lesión tubular.(1)

La fibrosis renal se caracteriza por la acumulación de matriz extracelular y proliferación de miofibroblastos. (3)

Se ha observado que la densidad capilar se reduce hasta en un 45%, 4 semanas después de inducir IRA en modelos murinos. Este hallazgo indica que a diferencia del epitelio tubular, el epitelio vascular tiene menor potencial de regeneración. Representando un objetivo crítico durante la IRA. Las alteraciones de la función endotelial se deben principalmente a una disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico, reducción de la expresión de VEGF y conducen a un flujo sanguíneo disregulado, aumento de la permeabilidad vascular y reclutamiento de células inflamatorias. La rarefacción vascular puede ser un elemento clave en el desarrollo de la fibrosis, ya que mantiene el tejido renal en un estado hipóxico crónico, que inicia la activación de las vías de señalización inducidas por la hipoxia. En consecuencia, la reducción de la densidad capilar renal se correlaciona con la gravedad de la fibrosis.

La hipoxia renal crónica se ha considerado un objetivo terapéutico para la transición de LRA a ERC. La fibrosis renal agrava la hipoxia, reduciendo aún más la eficiencia de la difusión de oxígeno al aumentar la distancia entre capilares y túbulos. (4)

La transición epitelial a mesenquimatosa (EMT) ocurre cuando las células epiteliales diferenciadas terminalmente adquieren un fenotipo mesenquimatoso.

Las células epiteliales tubulares renales juegan un papel clave en la transición post IRA a ERC. Los mecanismos identificados de esta reparación maladaptativa incluyen: detención del ciclo celular en la EMT en fase G2 / M y aumento de la producción de

factores profibrogénicos. Todos estos procesos biológicos inducen fibrosis tisular y senescencia tubular.(1)

Aunque hay evidencia que la IRA tradicionalmente reversible es usualmente limitada a focos de fibrosis continuos que dañan los túbulos renales, mientras mas extensa sea la fibrosis, es frecuente que el resultado sea episodios recurrentes de IRA, fenómeno que asienta en la patogenia de ERC.

#### EVOLUCION FUNCIONAL

Clinicamente, un conjunto significativo de pacientes no tienen una progresión lineal sino que presentan un patrón de "diente de sierra" en la creatinina sérica basal o FG versus relación de tiempo, especialmente si el paciente presentaba ERC previamente. Por lo tanto, es frecuente observar que los pacientes con ERC a menudo experimentan aumentos recurrentes y transitorios en creatinina sérica que puede o no ser un episodio verdadero de IRA. La relación bidireccional de la IRA-ERC genera un problema en la evolución funcional dado que a medida que ERC progresa los valores de creatinina sérica se vuelven inestables y aumenta el riesgo de diagnóstico de IRA.

La evolución de la ERC puede volverse fluctuante, lo que dificulta la estadificación, así como también la intervención a tiempo en los estadios avanzados para el ajuste de complicaciones tales como la anemia, osteodistrofia renal, y preparación para la terapia de reemplazo renal.(5)

Estudios observacionales han mostrado que la IRA lleva a una nueva ERC, a la progresión de ERC previa y aumento de riesgo a largo plazo para ERC extrema y aumento de mortalidad. (5)

Amdur et al. examinaron resultados a largo plazo de NTA ( Necrosis Tubular Aguda), las formas severas de IRA diagnosticada por alteraciones en el sedimento urinario y curso clínico con necrosis o regeneración de células tubulares en la biopsia. Los pacientes que presentaron IRA por NTA sin ERC preexistente tuvieron mayor progresión a ERC estadio 4 que los pacientes en lo que no se diagnosticó NTA. Los pacientes que presentaron cualquiera de las dos ERC o NTA tuvieron mayor mortalidad que aquellos pacientes hospitalizados sin IRA.(6)

Muchos hallazgos sugieren que la IRA no solo es vinculada directamente con la progresión de ERC sino que también es causa de ERC. Primero, la severidad de La IRA se asocia con el desarrollo de ERC. Segundo múltiples episodios de IRA predicen el desarrollo de ERC. Tercero, la ERC ha sido reportada en niños que no tuvieron condiciones coexistentes como por ejemplo HTA, DM, o enfermedad cardiovascular. Finalmente la IRA se asocia independientemente con los resultados de la enfermedad renal crónica, después de tener en cuenta los factores de riesgo de la enfermedad renal crónica, como la diabetes y la hipertensión, lo que refuerza el caso de los vínculos patogénicos primarios entre las afecciones y no las asociaciones debido a factores de confusión.(5)

La IRA se reconoce como un potente predictor de morbimortalidad largo plazo.

Pannu y colaboradores (7) utilizaron una cohorte poblacional de adultos con un episodio de hospitalización, para determinar si la recuperación de la función renal hasta el nivel previo a la hospitalización media el riesgo de resultados a largo plazo asociados con la IRA, específicamente la supervivencia, la duplicación de la creatinina sérica y la progresión a ERC E5.

La mayoría de los participantes con IRA moderada a grave recuperaron la función renal. La recuperación renal se asoció tanto con la supervivencia a largo plazo del paciente como con la progresión a ERC.

Los que presentaron IRA con requerimiento de terapia reemplazo renal experimentaron resultados renales adversos a largo plazo después del alta hospitalaria; sin embargo, no está claro si estos resultados adversos son atribuibles a la IRA o si ocurren como una consecuencia esperada de la ERC.

La recuperación de la función renal después de un episodio de IRA se asocia con una mejor supervivencia renal y del paciente a largo plazo. La evaluación de la función renal mediante el uso de creatinina sérica en los 90 días después de un evento de IRA puede permitir la estratificación del riesgo de estos participantes para resultados adversos a largo plazo y ayudar en la toma de decisiones con respecto seguimiento continuo.(6)

1. Dellepiane JTKS, Rabb VCH. AKI : an increasingly recognized risk factor for CKD development and progression. J Nephrol [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00793-2>

2. Palant CE, Amdur RL, Chawla LS. Long-term consequences of acute kidney injury in the perioperative setting. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017;30(1):100–4.
3. Nisula S, Vaara ST, Kaukonen KM, Reinikainen M, Koivisto SP, Inkinen O, et al. Six-month survival and quality of life of intensive care patients with acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17(5).
4. García-Ortuño LE, Bobadilla NA. Integrative view of the mechanisms that induce acute kidney injury and its transition to chronic kidney disease. *Rev Investig Clin.* 2018;70(6):261–8.
5. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *N Engl J Med.* 2014;371(1):58–66.
6. Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: Focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int* [Internet]. 2009;76(10):1089–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.332>
7. Pannu N, James M, Hemmelgarn B, Klarenbach S. Association between AKI, recovery of renal function, and long-term outcomes after hospital discharge. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(2):194–202.