



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), julio-agosto 2024,
Volumen 8, Número 4.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4

AVANCES FISIOPATOLÓGICOS DE LESIÓN RENAL AGUDA

**PATHOPHYSIOLOGICAL ADVANCES IN
ACUTE KIDNEY INJURY**

William Alejandro Quessep Mendoza

Universidad Simón Bolívar, Colombia

Jose Sanchez Hernandez

Investigador Independiente, Colombia

Daniela Herdenes Garcia

Universidad Metropolitana, Colombia

Yeimi Loraine Ruiz Garcia

Universidad Simón Bolívar, Colombia

Juan Carlos Martinez Chávez

ICESI Valle Del Cauca, Colombia

Isabella Pizarro Castillo

Universidad Metropolitana, Colombia

Marianella Najera Arrieta

Universidad Libre, Colombia

Luisa Guerra Pertuz

Investigador Independiente, Colombia

Valeria Restrepo Cermeño

Investigador Independiente, Colombia

Avances Fisiopatológicos de Lesión Renal Aguda

William Alejandro Quessep Mendoza¹

wiqueme@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-7936-8362>

Universidad Simon Bolivar – Pediatra
Colombia

Jose Sanchez Hernandez

Josesanhe16@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-4484-4313>

Investigador Independiente
Colombia

Daniela Herdenes Garcia

dherdenes@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-0554-2329>

Universidad Metropolitana
Barranquilla, Atlantico
Colombia

Yeimi Loraine Ruiz Garcia

yeimiruizgarcia2803@gmail.com

<https://orcid.org/0009000074161948>

Universidad Simón Bolívar
Colombia

Juan Carlos Martinez Chávez

juan.c.martinez1993@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-5282-4375>

ICESI Valle Del Cauca
Colombia

Isabella Pizarro Castillo

isabellapizarro123@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-8459-1343>

Universidad Metropolitana
Barranquilla, Atlantico
Colombia

Marianella Najera Arrieta

nellanajera16@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-6264-4456>

Universidad Libre
Colombia

Luisa Guerra Pertuz

luisaguerrap11@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-7133-3033>

Investigador Independiente
Colombia

Valeria Restrepo Cermeno

valeria.restrepo@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-5273-1037>

Investigador Independiente
Colombia

RESUMEN

La lesión renal aguda, se caracteriza por un descenso repentino de la tasa de filtrado glomerular con la posterior retención de productos nitrogenados e injuria directa a lo largo de la nefrona conllevando a una respuesta inflamatoria con posterior quimiotaxis y opsonización celular, lo que ha llevado en los últimos años a investigar nuevos eventos fisiopatológicos, encontrándonos con la capacidad de activación endotelial que se genera posterior al daño renal instaurado con un rol fundamental de las plaquetas y de vesículas extracelulares llamadas “células a larga distancia”.

Palabras clave: lesión renal aguda, fisiopatología, plaquetas, vesículas extracelulares

¹ Autor principal

Correspondencia: wiqueme@hotmail.com

Pathophysiological Advances in Acute Kidney Injury

ABSTRACT

Acute kidney injury is characterized by a sudden decrease in the glomerular filtration rate with subsequent retention of nitrogenous products and direct injury along the nephron leading to an inflammatory response with subsequent chemotaxis and cellular opsonization, which has led in recent years to research into new pathophysiological events of AKI, finding the capacity for endothelial activation that is generated after established kidney damage with a fundamental role of platelets and extracellular vesicles called "long-distance cells".

Keywords: acute kidney injury, pathophysiology, platelets, extracellular vesicles

Artículo recibido 10 julio 2024

Aceptado para publicación: 15 agosto 2024



INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda (LRA) caracterizada por un brusco descenso de la tasa de filtrado glomerular (TFG), generando la disminución de eliminación de productos nitrogenados (urea, creatinina) y otras toxinas (1,2,3), ha tenido múltiples definiciones guiadas por las distintas sociedades de nefrología (3,4), ligado a estos cambios constantes también han surgido diferentes teorías que profundizan aún más los conceptos fisiopatológicos (4,5,6). Las células renales para su buen funcionamiento necesitan la utilización de oxígeno con distintas presiones a lo largo de la estructura que divide las partes de la nefrona, lo que las hace muy sensibles a la hipoxia e incluso hay partes que viven al borde la hipoxia (2,6,7,8), lo que conlleva que ante estados hipovolémicos se desarrollen con mayor facilidad lesión renal aguda, el objetivo de este capítulo es llevar al lector a una actualización fisiopatológica de lesión renal aguda (8,9,10).

En nefrología hablar de lesión renal aguda muchas veces se convierte en un reto, no solo por el compromiso renal ya estructurado sino también por las múltiples complicaciones que se pueden generar (1,2,10), la gran mayoría de los casos de LRA van ligado a causas extrarrenales, más que un compromiso propio del órgano, que debido a sus múltiples funciones sufre consecuencias de alteraciones orgánicas generadas(2,4,5), del 5 al 10% de todas las hospitalizaciones pueden generar LRA, así mismo del 30-50% de cirugías cardíacas, sepsis y uso de nefrotóxicos; se ha documentado que entre el 20 y 35% de los pacientes en unidad de cuidado intensivo desarrollan lesión renal aguda (11,12), dos estudios en población pediátrica en unidades de cuidados intensivos, mostraron incidencias altas de LRA. El estudio Aware (13) mostro una incidencia de 26.9% en 4883 pediátricos en los que se realizó seguimiento por 3 meses, así mismo el estudio Awaken (14) realizado en población neonatal mostro una incidencia similar, con mayor riesgo de mortalidad.

En la tabla 1 se muestran los principales factores de riesgos asociados a Lesión renal aguda. En la tabla 2 se muestran las distintas etiologías que subdividen los subtipos de lesión renal, en prerrenal (hipovolémica), intrínseca o propia del riñón y postrenal (obstructiva).



Tabla 1

Factores de Riesgos
Sepsis
Estenosis de art Renal
Disfunción Cardíaca
Rabdomiólisis
Cirugía cardíaca
ECMO
Trasplante Renal
Trasplante Hepático
VMI
AINES (COX1 – COX2)
Ciclosporina
IECAS – ARA II
Agentes Contrastes
Aminoglucósidos
Antivirales
Anticoagulantes

Modificado de: J. Ashley Jefferson, Joshua M, Fisiopatología y etiología de la lesión renal aguda, Tratado de Nefrología clínica 5ta edición, Amolca, 2018, Cap 69, pg 802-865.

Tabla 2

Prerenal
Deshidratación
Gastroenteritis
Hemorragias
Quemaduras
Sepsis
Fuga Capilar
Hipoalbuminemia
Síndrome Compartimental abdominal
Renal
Glomerulonefritis (Posinfecciosas/Membranoproliferativas
Nefropatía por IgA, / Anti MBG /
Purpura de Henoch-Schölein
LES, Sx. Goodpasture's / G. Wegener)
Necrosis Tubular aguda
Nefritis intersticial aguda
Síndrome Hemolítico Urémico
Trombosis de vena renal
Rabdomiólisis
Infiltración tumoral
Nefrotoxinas (Aminoglucósidos, AINES, ciclosporina, Anfotericina, Aciclovir)

Postrenal
Válvulas de uretra posterior
Obstrucción de unión ureteropelvica
Obstrucción de unión ureterovesical
Ureterocele Litiasis Renal
Tumores Abdominales
Estenosis uretral
Cistitis hemorrágica
Vejiga Neurógena

Modificado de: Prasad Devajaran, Lesión renal Aguda, Nelson.
Tratado de Pediatría, 21ª ed, 2020, capítulo 550 pg 2769-2778.

Avances Fisiopatológicos de la lesión renal aguda

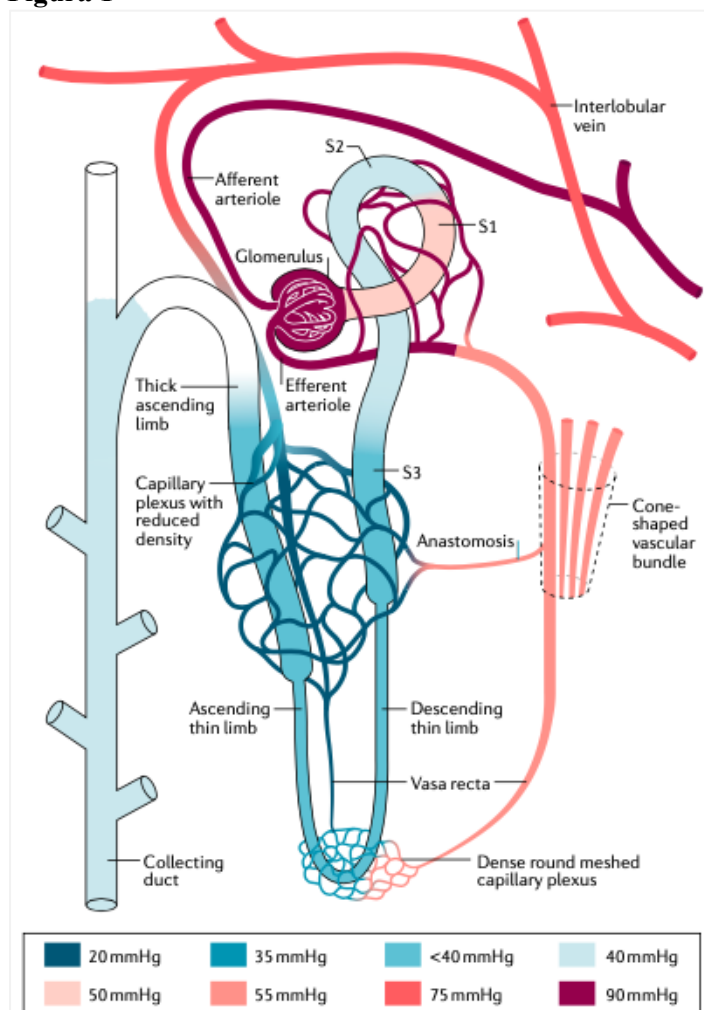
Fisiopatológicamente es importante destacar la sensibilidad a la hipoxia del riñón, donde el daño tubular se da por combinación de lesión isquémica que agota las reservas de ATP y lesiona las células epiteliales tubulares directas por nefrotoxinas. Las áreas más afectadas a lesiones hipóxicas son el segmento S3 del Túbulo Contoneado Proximal y la Extremidad medular ascendente gruesa del asa de Henle (2,7,15). El flujo de sangre no es uniforme y la mayoría de sangre se dirige a la corteza renal, aquí la presión parcial de oxígeno (PO₂) es de 50-100mmhg, para la filtración glomerular, por el contrario, la medula externa y los rayos medulares reciben el oxígeno de los vasos rectos, el flujo ocurre a contracorriente lo que lleva una caída progresiva de oxígeno desde la corteza a la medula lo que resulta en células medulares que viven al “borde de la hipoxia” (Po₂ medular entre 10-15mmhg), por consiguiente los segmentos S3 y la Extremidad medular ascendente gruesa del asa de Henle son expuestos a la privación crónica de oxígeno (2,7,8) (ver figura 1).

En los últimos años han aparecido distintas teorías como el rol de las plaquetas para el desarrollo de lesión renal aguda, en su artículo de revisión *Marcel et al.* (8) plantean el papel fundamental los procesos hemostásicos e inflamatorios infrarrenales para el desarrollo de LRA, aquí las plaquetas juegan un papel fundamental. Al estar inmersas en la circulación se liberan rápidamente como mediadores bioactivos y moduladores agudos ante la inflamación endotelial, son las primeras células en llegar a los sitios de lesión aguda, donde interactúan directamente con el endotelio (8).

Ahora en la LRA hay una activación importante de las plaquetas y una disminución del control de reactividad plaquetaria lo que lleva a un secuestro de plaquetas y aumento de los niveles de expresión

de marcadores como P-Selectina, Tromboxano A2, Ligando de quimiocina CC5 y el Factor plaquetario-4, todos conllevando a mayor inflamación renal. Un endotelio intacto, impide la activación plaquetaria, las cuales circulan en un estado de inactividad y no adherente, las células endoteliales intactas recubren la pared del vaso evitando la adhesión y la subsiguiente activación a través de la presencia de un Glucocálix funcional, la pared del vaso previene la actividad plaquetaria liberando Óxido nítrico y eicosanoides como la Prostaglandina I2 en la luz vascular, que amortigua dicha activación (8).

Figura 1



Tomada de Scholz, H., Boivin, F.J., Schmidt-Ott, K.M. *et al.* Kidney physiology and susceptibility to acute kidney injury: implications for renoprotection. *Nat Rev Nephrol* 17, 335–349 (2021).

Activación plaquetaria en el sitio de lesión vascular

Al momento de generarse una pérdida de los mecanismos reguladores de la adhesión plaquetarias, la cual permite la quimiotaxis y acción de las plaquetas, con capacidad aumentada de adherirse al endotelio se inicia la liberación de mediadores activadores de plaquetas ADP, Tromboxano A2, Ligando de

quimiocina 5, factor plaquetario 4, que permite también la quimiotaxis de leucocitos o células inflamatorias, además que prosigue la lesión de las paredes del endotelio aumentando la fenestración de las membranas y consigo el daño renal agudo, las plaquetas también expresan receptores tipo Toll, (TLR4) que van a interactuar como mediadores inflamatorios, por moléculas como DAMPS (patrones moleculares asociados a daño), lipopolisacáridos o DNA mitocondrial, que genera activación plaquetaria y quimiotaxis a otros mediadores inflamatorios, así mismo en la superficie plaquetaria se expresan distintos receptores de complemento como (CR3, C3a, C5a, C1q), que generan además de activación plaquetaria mediación inflamatoria para mayor injuria.

En la LRA las plaquetas activadas estimulan la respuesta inflamatoria al activar otras plaquetas y células endoteliales a través del ligando CD40L y Receptor CD40 endotelial que estimula los cuerpos de Weibel-Palade (WP) con la posterior expresión de receptores de adhesión celular como la E-Selectina-VCAM1 (moléculas de adhesión vascular), ICAM (moléculas de adhesión intracelular) y liberación de IL8 y CCL2 (ligando de quimiocina 2) atrayendo leucocitos al sitio de la injuria (8).

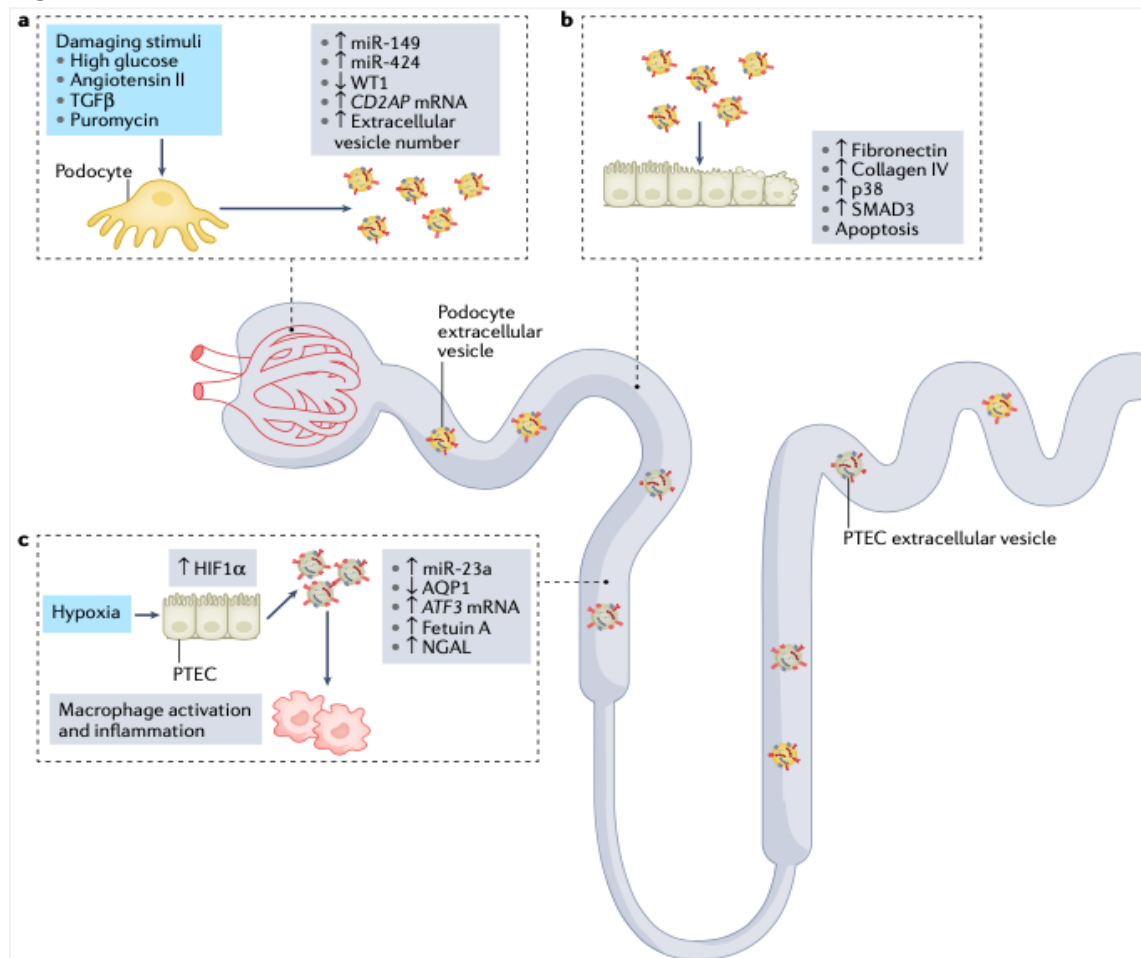
Vesículas extracelulares

El concepto de células comunicantes a larga distancia, conocidas como vesículas extracelulares (Vex), con capacidad de actuar sobre tejidos lejanos al sitio de hábitat celular se han descrito como mediadores de daño renal agudo, Grange *et al*, (9) en su artículo de revisión mencionaban como la liberación de estas vesículas generan daño renal explicando los mecanismos de comunicación celular y la acción inflamatoria generada.

Los estímulos dañinos inducen a un aumento de la liberación de vesículas extracelulares de los podocitos, con elevación de (CD2A, reguladores postranscripcionales miR-149-miR-424, proteína 1 del tumor de wilms), todos estos son marcadores de daño podocitarios, estas Vex pueden ser absorbidos por las células epiteliales del túbulo contorneado proximal (PTEC), e inducir la apoptosis y expresión de vías profibroticas como: el Homologo decanpentaplejico 3 (SMAD3), fibronectina, colageno tipo IV y la molecula P38; ante la hipoxia: Las células epiteliales del Túbulo próximo aumentan el factor inducible por hipoxia 1alfa (HIF1), arrojando Vex que expresan a la baja Aquaporina 1 y al alza el factor de transcripción miR-23, RNA mensajero, Fetuina A, Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos. Todo esto generando activación e inflamación de los macrófagos (ver figura 2).

En conjunto con la teoría antes explicada de daño endotelial en la cual participan las plaquetas se genera una injuria aguda en el epitelio renal que conlleva a las características clínicas descritas del daño renal agudo y sus consecuencias (9)

Figura 2



Tomada de Grange, C., Bussolati, B. Extracellular vesicles in kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 18, 499–513 (2022)

CONCLUSIONES

A medida del descubrimiento de nuevas teorías de daño renal, nos damos cuenta la importancia a nivel molecular de marcadores y mediadores inflamatorios para agudizar más el proceso, con la posterior disminución de las tasas de filtrado glomerular y retención de azoados.

Es importante el descubrimiento de la participación molecular en la LRA, para implementar futuras alternativas terapéuticas y/o profilácticas, así mismo para que el equipo médico continúe con la individualización de los pacientes y se entienda porque en muchos casos es diferente el comportamiento de LRA entre unos y otros, más allá de las causas ampliamente conocidas.

Estos avances siguen con un crecimiento diario y se espera que las publicaciones sean con mayor periodicidad para que se sigan fortaleciendo conceptos en el campo de la nefrología.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Raina R, Chakraborty R, Tibrewal A, Sethi SK, Bunchman T. Advances in pediatric acute kidney injury. *Pediatr Res*. 2022 Jan;91(1):44-55
2. J. Ashley Jefferson, Joshua M, Fisiopatología y etiología de la lesión renal aguda, Tratado de Nefrología clínica 5ta edición, Amolca, 2018 , Cap 69, pg 802-865,
3. Schneider J, Khemani R, Grushkin C, Bart R. La creatinina sérica estratificada en la escala RIFLE para la lesión renal aguda se asocia con la mortalidad y la duración de la internación en niños en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Crit Care Med*. 2010;38:933–9.
4. Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SL. La determinación y la epidemiología de la lesión renal aguda varían según la interpretación de la definición. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:948–54.
5. Yu, Alan S.L., MB, BChir, Brenner and Rector's The Kidney, Eleventh Edition, Elsevier, 2020
6. Prasad Devajaran, Lesion renal Aguda, Nelson. Tratado de Pediatría, 21ª ed, 2020, capitulo 550 pg 2769-2778
7. Scholz, H., Boivin, F.J., Schmidt-Ott, K.M. *et al*. Kidney physiology and susceptibility to acute kidney injury: implications for renoprotection. *Nat Rev Nephrol* 17, 335–349 (2021)
8. Jansen, M.P.B., Florquin, S. & Roelofs, J.J.T.H. The role of platelets in acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 14, 457–471 (2018).
9. Grange, C., Bussolati, B. Extracellular vesicles in kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 18, 499–513 (2022)
10. C. Moyano Peregrín*, R. Ojeda López, V. García-Montemayor, V. Pendón Ruiz de Mier y S. Soriano Cabrera Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.
11. Antón Gamero M, Fernández Escribano A. Daño renal agudo. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014;1:355-71.
12. McCullough PA, Bouchard J, Waikar SS, Siew ED, Endre ZH, Goldstein SL, et al. Implementation of Novel Biomarkers in the Diagnosis, Prognosis, and Management of Acute Kidney Injury:



Executive Summary from the Tenth Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*. 2013;182:5–12.

13. Basu RK, Kaddourah A, Terrell T, Mottes T, Arnold P, Jacobs J, Andringa J, Goldstein SL; Prospective Pediatric AKI Research Group (ppAKI). Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology in critically ill children (AWARE): study protocol for a prospective observational study. *BMC Nephrol*. 2015 Feb 26;16:24. doi: 10.1186/s12882-015-0016-6. PMID: 25882434; PMCID: PMC4355130.
14. Jetton JG, Guillet R, Askenazi DJ, Dill L, Jacobs J, Kent AL, Selewski DT, Abitbol CL, Kaskel FJ, Mhanna MJ, Ambalavanan N, Charlton JR; Neonatal Kidney Collaborative. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates: Design of a Retrospective Cohort Study. *Front Pediatr*. 2016 Jul 19;4:68. doi: 10.3389/fped.2016.00068. PMID: 27486571; PMCID: PMC4950470.
15. Raina R, Chakraborty R, Tibrewal A, Sethi SK, Bunchman T. Advances in pediatric acute kidney injury. *Pediatr Res*. 2022 Jan;91(1):44-55. doi: 10.1038/s41390-021-01452-3. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33731820.

