



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Índice del  
volumen Volume  
index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores  
Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



## FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA. NUEVAS CLAVES PARA UN VIEJO DILEMA

Carlos G. Musso<sup>1</sup> Juliana Reynaldi<sup>2</sup>, Juan F. Macías Núñez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

<sup>2</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Salamanca. España.

[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2008;1:61-66

[English version](#)

---

[Comentario del revisor Abdías Hurtado Arístegui, MD, DM.](#) Hospital Arzobispo Loayza. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Peru.

[Comentario del revisor Secundino Cigarrán Guldrís, MD.](#) Servicio de Nefrología - Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Pontevedra. España

### RESUMEN

Insuficiencia renal aguda (IRA) es el término con el cual se designa a la reducción abrupta y sostenida del filtrado glomerular, de la cual resulta la retención de productos de desecho del metabolismo corporal. Clásicamente se dividen los mecanismos de la IRA en pre-renal, parenquimatoso, y obstructivo.

En el caso de la IRA parenquimatosa, ésta pareciera ser el resultado de la sumatoria de las múltiples variables: necrosis y apoptosis tubular, alteración de la barrera de filtración, retrodifusión del filtrado glomerular, vasoconstricción intra-renal, contracción del mesangio, obstrucción intratubular, inflamación intersticial, activación de enzimas proteolíticas, entre otros.

Por este motivo se postula que sólo una mirada de perspectiva multicausal de este síndrome pareciera ser la estrategia adecuada para conseguir su entendimiento cabal y tendiente a la resolución del mismo.

**PALABRAS CLAVE:** Insuficiencia renal aguda, filtrado glomerular

---

## SUMMARY

Acute renal failure (ARF) is the term used to describe the sustained and abrupt reduction of the glomerular filtration, which causes the retention of waste products that come from the metabolism.

Normally, the mechanisms potentially involved in ARF are divided into: pre-renal, parenchymatous, and post-renal. Regarding the etiology of the parenchymatous ARF, it would seem to be the sum of multiple pathogenic variables such as: tubular necrosis and apoptosis, alteration of the filtration barrier, retrodiffusion of glomerular filtration, intrarenal vasoconstriction, contraction of the mesangium, intratubular obstruction, interstitial swelling, activation of proteolytic enzymes, and so on.

Because of the above exposed data, only a multicausal perspective would seem to be adequate to understand and solve this syndrome.

**KEY WORDS:** Acute renal failure, glomerular filtration

---

## INTRODUCCIÓN

Insuficiencia renal aguda (IRA) es el término con el cual se designa a la reducción abrupta y sostenida del filtrado glomerular, de la cual resulta la retención de productos de desecho del metabolismo corporal<sup>1-3</sup>.

Si bien no existe hasta la fecha una definición universal para este síndrome, resulta razonable tomar como parámetro para su detección el documentar un incremento agudo y sostenido de 0.5 mg/dl en la creatinemia basal, de ser ésta inferior a 2,5 mg/dl, ó de un aumento de la misma mayor del 20%, de ser su valor basal mayor de 2,5 mg/dl<sup>1,2,4</sup>.

Clásicamente se dividen los mecanismos potencialmente involucrados en la aparición de una IRA en:

1. Caída del flujo renal con preservación de la integridad del parénquima (IRA pre-renal)<sup>5-9</sup>.
2. Daño agudo parenquimatoso renal (IRA intrínseca)<sup>10-14</sup>.
3. Obstrucción al flujo urinario (IRA post-renal)<sup>15-16</sup>.
4. Mixto<sup>15,17-18</sup>.

Con respecto a la etiología de la IRA parenquimatosa, después de más de medio siglo de investigaciones no se ha encontrado aun un mecanismo fisiopatológico central, el cual pareciera ser en realidad la sumatoria de las múltiples variables patogénicas que en él se despliegan. A continuación describiremos cada una de estas variables cuyo conocimiento deriva de modelos experimentales (basados en el uso de noxas isquémicas o tóxicas) efectuados principalmente en roedores:

- a) **Necrosis tubular:** cualquiera de las noxas renales puede conducir a la muerte de las células tubulares por daño de al menos uno de sus elementos constitutivos: membrana celular, lisosomas, etc dando lugar al fenómeno conocido como *necrosis tubular aguda* (NTA). No obstante, el número de células necrosadas no alcanza a justificar per se la disfunción renal propia de este síndrome<sup>10-14</sup>.
- b) **Apoptosis tubular:** Recientemente algunos autores han remarcado la importancia que tendrían en la fisiopatología de la IRA no sólo la inducción por parte de las noxas de necrosis tubular, sino además el fenómeno de activar prematuramente el mecanismo habitual de muerte celular programada o apoptosis, sumándose así el concepto de *apoptosis celular aguda* al ya clásico de NTA<sup>15</sup>.
- c) **Alteración de la barrera de filtración:** Se ha documentado a nivel de los poros endoteliales del ovillo glomerular una reducción en la longitud y densidad de los mismos<sup>19-21</sup>.
- d) **Retrodifusión del filtrado glomerular:** Otro de los mecanismos que participa en la caída de la función renal es la retrodifusión del filtrado glomerular como consecuencia de la alteración de las fuerzas de Starling peritubulares del nefrón proximal. De esta manera gran parte de las sustancias inicialmente filtradas son reabsorbidas retornando inmediatamente al compartimento vascular tornando así inefectivo el filtrado<sup>16,22</sup>.

e) **Vasoconstricción intra-renal:** Este mecanismo es en parte responsable de la caída de filtrado glomerular propia de la IRA parenquimatosa, pero no sería su principal determinante desde el momento que la magnitud de su caída es inferior a la sufrida por el filtrado, e incluso el reestablecimiento de la perfusión renal suele no sólo acompañarse de una persistencia de la caída del filtrado glomerular, sino incluso de un mayor deterioro del mismo<sup>23-28</sup>.

f) **Contracción del mesangio:** Las células mesangiales se contraen generando así una reducción del KF (coeficiente de ultrafiltración), lo cual contribuye decididamente a reducir la superficie de filtración<sup>29</sup>.

g) **Disbalance entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras:** Los mecanismos antes mencionados de vasoconstricción arteriolar y contracción mesangial están estimulados por un incremento local de sustancias vasoconstrictoras (angiotensina II, factor activador de las plaquetas (PAF), adenosina, endotelina 1, tromboxano A2, etc) y una reducción de las vasodilatadoras (prostaglandina E2, óxido nítrico, etc) que se instala durante la IRA<sup>23-28, 30</sup>.

h) **Obstrucción intratubular:** En la IRA parenquimatosa, las células tubulares redistribuyen sus integrinas (moléculas de adhesión de la membrana celular) las cuales se desplazan de su posición habitual (polo capilar) y se reubican en el polo apical. Este fenómeno contribuye a la obstrucción intratubular pues las células tubulares, ahora ya no tan adheridas a la membrana basal, descaman hacia la luz tubular donde merced a sus integrinas se agregan tanto entre sí, como a la cara apical de aquellas que aun siguen unidas a la membrana basal. A este conglomerado celular suele sumársele la proteína tubular de Tam-Horsfall, con lo cual termina aumentando el volumen de estos tapones celulares y por consiguiente su poder obstructivo<sup>22</sup>.

i) **Inflamación intersticial:** Las células inflamatorias serían reclutadas a nivel del intersticio renal por la liberación local de citokinas (ej: TNF alfa, etc) a partir de un estímulo hipóxico o tóxico. Dicha infiltración generaría edema y compromiso de la microcirculación local<sup>15</sup>.

j) **Activación de enzimas proteolíticas:** La isquemia tisular conduce a un aumento de los niveles de calcio intracelular, el cual tendría un efecto deletéreo para las células tubulares. El calcio intracelular desencadena la activación de enzimas que dañan las estructuras subcelulares: Por ejemplo, así se activa el calpain, una proteasa que daña el citoesqueleto tubular. Esta observación ha llevado a algunos autores a proponer el uso de bloqueantes cálcicos en la IRA parenquimatosa<sup>15</sup>.

k) **Stress oxidativo:** Las noxas capaces de producir IRA parenquimatosa son también inductoras de la aparición de metabolitos histotóxicos derivados del oxígeno<sup>31</sup>.

l) **Factores de crecimiento tisular:** el daño celular estimula la liberación de diversos factores de crecimiento que contribuyen a la regeneración de las células tubulares necrosadas, incluso algunas de ellas como IGF o EGF han demostrado su efectividad al ser utilizados exógenamente en modelos animales de IRA. Sin embargo, la actividad de algunos de estos factores puede contribuir a la generación de excesiva fibrosis durante los procesos de reparación<sup>32-33</sup>.

De lo antes expuesto podemos obtener dos conclusiones principales:

- Los tres mecanismos fisiopatológicos propuestos para interpretar la generación de una IRA: hipoflujo, daño tisular y obstrucción se dan en alguna medida conjuntamente en la IRA parenquimatosa.
- Decididamente un modelo fisiopatológico monocausal, al estilo del pensamiento médico del siglo pasado, no puede dar cuenta de un fenómeno complejo como es la insuficiencia renal aguda<sup>34-35</sup>. Sólo una mirada de perspectiva multicausal pareciera ser la adecuada para entender y resolver este síndrome.

## REFERENCIAS

1. Racusen LC. The morphologic basis of acute renal failure. In: Acute renal failure: A comparison to Brenner and Rector's The Kidney. Molitoris BA, Finn WF, editors. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001; 1-12
2. Stein JH, Lifschitz BD, Barnes LD. Current concepts on the pathophysiology of acute renal failure. Am J Physiol 1978; 234:F171-81
3. Musso C, Macías-Núñez JF. Renal disease. In: Principles and Practice of Geriatric Medicine. Pathy MSJ, Sinclair AJ, Morley, J.E editors. Chichester: John Wiley and sons. 2006;1496-1506.

4. Lamiere NH, Van Den Noortgate N, Vanholder RC. Acute renal failure in the elderly. In: Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Davison A, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls, C.G, Van Ypersele Ch, editors. Oxford: Oxford University Press 2005;1630-1644
5. Solez K, Altman J, Rienhoff H et al.: Early angiographic and renal blood flow changes after HgCl<sub>2</sub> or glycerol administration. *Kidney Int* 1976; 10:S153-S159
6. Hsu CH, Kurtz TW, Rosenzweig J, Weller JM: Renal hemodynamics in HgCl<sub>2</sub>-induced acute renal failure. *Nephron* 1977; 18:326-332
7. Goormaghtigh N. Existence of an endocrine gland in the arteriolar media of renal arterioles. *Proc Soc Exp Biol Med* 1939; 42: 688-9
8. López-Novoa JM, Casado S, Hernando L: Protection by propanolol against Glycerol-induced acute renal failure. Role of extracellular volume expansion. *Biomedicina* 1978; 29:303-306.
9. Macías-Núñez JF, López Novoa JM, Martínez Maldonado, M. Acute renal failure in the aged. *Seminars in Nephrology* 1996;16: 330-338
10. Flamenbaum W, McNeil JS, Kotchen TW, Saladino AJ. Experimental acute renal failure induced by uranyl nitrate in the dog. *Circ Res* 1972; 31:682-698
11. Venkatachalam MA, Bernard BD, Donohoe JF y Levinsky NG. Ischemic damage and repair in the rat proximal tubule: differences among the S1, S2 and S3 segments. *Kidney Int* 1978; 14:31-49
12. Baylis C, Rennke HG, Brenner BM: Mechanisms of the defect in glomerular ultrafiltration associated with gentamicin administration. *Kidney Int* 1977; 12:344-353
13. Schor N, Ichikawa I, Rennke HG et al.: Pathophysiology of altered glomerular function in aminoglycoside-treated rats. *Kidney Int* 1981; 19:288-296
14. Aspelin P, Aubry P, Franson S et al. Nephrotoxic effects in high risk patients undergoing angiography. *N. Engl.J. Med* 2003;348:491-9.
15. Lamiere NH and Vanholder RC. Acute renal failure: Pathophysiology and prevention. In: Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Davison A, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls, C.G, Van Ypersele Ch, editors. Oxford: Oxford University Press 2005;1445-1464
16. Mason J, Olbricht C, Takabatake T, Thurau K: The early phase of experimental acute renal failure. Intratubular pressure and obstruction. *Pflügers Arch* 1977; 370:155-163
17. Akposso K, Hertig A, Couprie R et al. Acute renal failure in patients over 80 years old: 25 years' experience. *Intensive care medicine*.2000; 26: 400-406).
18. Macías JF, Sánchez Tomero J.A. Acute renal failure in old people. In: *Renal function and disease in the elderly*. Macías Núñez JF, Cameron J.S, editors. London: Butterworths, 1987; 461-484
19. Rodríguez Mañas L. Aging and the Vascular Wall *Circulation* 200,104:2638-40.
20. Avasthi P, Evan AP, Hay D: Glomerular endothelial cells in uranyl nitrate-induced acute renal failure in rats. *J Clin Invest* 1980; 65:121-127
21. Ramos B, López-Novoa JM y Hernando L: Role of hemodynamic alterations in the partial protection afforded by uninephrectomy against glycerol-induced acute renal failure in rats. *Nephron* 1982; 30: 68-72
22. Donohoe JF, Venkatachalam MA, Bernard DB, Levinsky NG: Tubular leakage and obstruction after renal ischemia: structure-function correlations. *Kidney Int* 1978; 13:208-222
23. Werb R, Clark WF, Lindsay RM et al.: Protective effect of prostaglandin (PGE<sub>2</sub>) in glycerol-induced acute renal failure in rats. *Clin Sci Mol Med* 1978; 55:505-507
24. Mauk RH, Patak RV, Fadem SZ et al.: Effect of prostaglandin E administration in a nephrotoxic and a

vasoconstrictor model of acute renal failure. *Kidney Int* 1977;12:122-130

25. Role of endothelin in the patogenesis of hypertension. Perez del Villar C, Garcia Alonso C J, Feldstein CA, Luncos LA, Romero JC. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:84-96

26. Garcia RE. Therapeutic strategies in the prevention of acute renal failure. *Ren. Fail.* 1997; 19: 231-235.

27. Tsau YK, Tsai WS, Chen Ch. Urinary entothelin-1 in children with acute renal failure of tubular origin. *J. Fromo. Med Assoc* 1998; 97: 387-391

28. Macías JF, García Iglesias C, Santos JC, Villamediana LM, López-Novoa J.M: Influence of plasma renin content, intrarrenal angiotensin II, captopril and calcium channel blockers on the vasoconstriction and renin release promoted by adenosine in the kidney. *J Lab Clin Med* 1985; 106: 562-567

29. Martínez-Salgado C, Rodríguez-Barbero A, Rodríguez-Puyol D, Pérez de Lema G, López-Novoa JM: Involvement of phospholipase A2 in gentamicin-induced rat mesangial cell activation. *Am. J. Physiol* 1997; 273: F60-F66

30. Kolonko A, Wiecek A, Kokot F: The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents. *J Nephrol* 1998; 11:151-156

31. Valdivielso JM, Rivas cabañero L, Perez-Barriocanal F, Lopez-Novoa JM: Effect of nitric oxide synthesis modification on renal function in gentamicin-induced nephrotoxicity. *Environ Toxicol Pharmacol* 1997; 3: 123-128

32. López-Novoa JM: Potential role of platelet activating factor in acute renal failure, *Kidney Int* 1999; 55: 1672-1682.

33. Griño JM. BN 52021: A platelet activating factor antagonist for preventing post-transplant renal failure. A double-blind, randomized study. *Ann Intern Med* 1994; 121:345-347

34. Mirolí A. La medicina en el tiempo. Buenos Aires. El Ateneo. 1978

35. Escuela Nacional de Salud Pública. La causalidad compleja: ¿un nuevo paradigma causal en epidemiología?. *Rev Cubana Salud Publica* 2004; 30(3): 1-10

---

Comentario del revisor Abdías Hurtado Aréstegui MD. PhD. Hospital Arzobispo Loayza. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Peru

La Insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome que puede ser definido como una pérdida rápida (horas a días) de la función renal, el que es ocasionado por diversas enfermedades, por lo que podemos suponer que hay diferentes mecanismos de daño renal.

Los modelos experimentales de IRA han generado hipótesis hemodinámicas (disminución del coeficiente de ultrafiltración, vasoconstricción, congestión medular), y de injuria tubular (retrodifusión del filtrado, obstrucción), el advenimiento de la biología molecular ha permitido describir alteraciones celulares (injuria del citoesqueleto, pérdida de la polaridad) que conducen a la célula tubular a la muerte<sup>1-2</sup>. La revisión de Musso y col, enumera las alteraciones que se han descrito en estos estudios experimentales.

---

1.- Bonventre JV. Pathophysiology of acute kidney injury: roles of potential inhibitors of inflammation. *Contrib Nephrol.* 2007; 156: 39-46.

2.- Lameire N. The pathophysiology of acute renal failure. *Crit Care Clin.* 2005; 21:197-210

---

**Comentario del revisor Secundino Cigarran Guldrís, MD. Servicio de Nefrología - Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Pontevedra. España**

**El artículo de Musso y colaboradores, aporta de una forma académica, breve y concisa una actualización sobre los factores implicados en el desarrollo y perpetuación del fracaso renal agudo. Los mecanismos fisiopatológicos son tratados de forma clara y sobre todo actual combinando los evidenciados en forma experimental como en el humano, con amplia bibliografía.**

**Supone para el lector una amplia bibliografía actual donde buscar las líneas futuras, y es de agradecer el cuidadoso uso del lenguaje.**

---

**Recibido: 26 de Diciembre de 2007.**

**Publicado: 29 de Febrero de 2008.**