

# Papel de la hemostasia en la progresión de la insuficiencia renal crónica

A. Cases, R. Torra y G. Escolar

Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

Las enfermedades renales crónicas, una vez alcanzado un grado crítico de deterioro de la función renal, evolucionan progresivamente hacia la insuficiencia renal terminal, aun cuando el insulto original sobre el riñón haya cesado. La lesión histológica característica de la insuficiencia renal progresiva es la glomerulosclerosis y la fibrosis tubulointersticial. Ello sugiere que en las enfermedades renales crónicas existe un mecanismo destructivo común que conduce a la glomerulosclerosis y a la afectación tubulointersticial. En la última década ha aparecido una pléyade de trabajos en la literatura sobre los mecanismos fisiopatológicos que conducen al deterioro progresivo de las nefronas supervivientes en la insuficiencia renal crónica, destacándose el papel de los cambios morfológicos y funcionales compensatorios que ocurren en las nefronas residuales en el inicio y progresión de la esclerosis glomerular (para revisión ver referencias 1-5).

Entre los diversos mecanismos que se han implicado en la fisiopatología de la insuficiencia renal progresiva se ha prestado una atención creciente en los últimos años al papel del sistema hemostático en la misma. Diversas observaciones apuntan a la participación de este sistema en la progresión hacia la insuficiencia renal terminal. En primer lugar, la glomerulosclerosis presenta numerosas similitudes con la arteriosclerosis<sup>6,7</sup> y se asocia con lesión endotelial y microtrombosis dentro de los capilares glomerulares<sup>4</sup>. Por ello se ha postulado que la existencia de un daño endotelial en los capilares glomerulares secundario a los cambios hemodinámicos en las nefronas residuales o en respuesta a mediadores liberados localmente por células glomerulares o que infiltran el mismo condicionaría una alteración de las propiedades antitrombóticas del endotelio. En este sentido, en modelos de lesión de la microvasculatura de carácter hipertensivo se ha demostrado que el incremento de la presión intracapilar produce lesión endotelial y acumulación plaquetaria<sup>8</sup>. Esta lesión endotelial a nivel de los capilares glomerulares induciría la adhesión y extensión de las plaquetas sobre el subendo-

telio y la posterior agregación de nuevas plaquetas, lo que conduciría a una trombosis intraglomerular. Además, las plaquetas activadas exponen fosfolípidos en la superficie celular que actúan como matriz para las reacciones de coagulación y generan actividad protrombinasa, que acelera la formación de trombina<sup>9</sup>. Las plaquetas activadas son también capaces de liberar una serie de productos con potente actividad vasoactiva, trombogénica, quimiotáctica y proliferativa que podrían jugar un papel decisivo en el desarrollo de la glomerulosclerosis. El tromboxano A<sub>2</sub>, que se libera por las plaquetas durante la agregación, es un potente vasoconstrictor y agregante plaquetario<sup>10</sup> y facilita asimismo la formación de la matriz extravascular alrededor de las células mesangiales<sup>11</sup>. El PAF disminuye el flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular, aumenta la permeabilidad glomerular a las proteínas, induciendo proteinuria, y favorece la acumulación de plaquetas y neutrófilos en los capilares glomerulares<sup>12</sup>. El factor plaquetario 4, altamente catiónico, se liga fuertemente a los polianiones glomerulares neutralizando la barrera de carga e induciendo proteinuria; además neutraliza los proteoglicanos, que inhiben la proliferación de las células mesangiales, favoreciendo la proliferación de estas células. Las plaquetas contienen también heparinasa, que degrada los glicosaminoglicanos como el heparán sulfato<sup>13</sup>, favoreciendo el aumento de la permeabilidad glomerular a las proteínas<sup>14</sup>. Las plaquetas almacenan numerosos factores de crecimiento, que son liberados durante su activación, como el PDGF o el TGF-β, y cuya liberación induciría la proliferación de las células mesangiales<sup>15</sup> y la expansión de la matriz mesangial<sup>16</sup>, respectivamente. Es un hecho conocido que la proliferación y expansión del mesangio preceden al desarrollo de glomerulosclerosis. Además, la liberación de PDGF plaquetario produciría la síntesis y liberación de PDGF por las células mesangiales, iniciando un mecanismo de crecimiento autocrino autoperpetuativo<sup>17</sup>. La generación intraglomerular de trombina también contribuiría al proceso, ya que la activación de los receptores induce la liberación por las células endoteliales de diversos factores de crecimiento como el PDGF<sup>18</sup>. Las plaquetas activadas expresan en su superficie interleuquina I<sup>19</sup>, que podría contribuir a la coagulación intraglomerular y glomerulosclerosis progresiva. En apoyo de lo anteriormente expuesto se ha demostrado que lisados y sobrenadantes plaquetarios estimulan la proliferación de célu-

Correspondencia: Dr. Aleix Cases.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Clínic i Provincial.  
Villarreal, 170.  
08036 Barcelona.

las mesangiales en cultivo<sup>20, 21</sup>. Por lo tanto, el sistema hemostático induciría una glomerulosclerosis progresiva a través de la oclusión directa de los capilares glomerulares por trombos plaquetarios y de fibrina, así como por la proliferación y expansión mesangial, entrando en un círculo vicioso y progresivo que conduce a una disminución adicional de la población de nefronas residuales.

### Modelos experimentales

El modelo de insuficiencia renal progresiva más extensamente estudiado es la nefrectomía subtotal en la rata. Estos animales desarrollan proteinuria, hipertensión y glomerulosclerosis progresiva. Estudios ultraestructurales han demostrado la presencia de agregados plaquetarios y trombos de fibrina en los capilares glomerulares de este modelo experimental<sup>22</sup>. Asimismo se ha demostrado que la proliferación de las células glomerulares, que preceden al desarrollo de la glomerulosclerosis en este modelo, se asocia en el tiempo con el incremento en el número de plaquetas glomerulares, pero no con el incremento de fibrinógeno glomerular, el cual aparece en estadios posteriores<sup>23</sup>. Diversas evidencias apoyan también el papel de las plaquetas en diversas glomerulopatías experimentales. Así se ha descrito la presencia de plaquetas o agregados plaquetarios intraglomerulares en diversas nefropatías experimentales, especialmente en aquellas patologías asociadas con lesión endotelial<sup>24, 25</sup> o mesangial<sup>26</sup>, y se ha demostrado que la proliferación mesangial en algunas de ellas se inhibe con la depleción plaquetaria<sup>26, 27</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que la agregación plaquetaria inducida por la infusión de ADP induce glomerulosclerosis en conejos<sup>28</sup>.

Recientemente se está investigando el papel que los factores de crecimiento liberados por las plaquetas activadas, los leucocitos y las células glomerulares tienen en la progresión de la insuficiencia renal. Se ha demostrado que la proliferación mesangial, que precede a la glomerulosclerosis en el modelo de nefrectomía subtotal en la rata, se asocia con la deposición glomerular de plaquetas y con el aumento de la expresión glomerular de PDGF- $\beta$ <sup>29</sup>. Asimismo se ha demostrado un aumento de la expresión glomerular de PDGF en algunas nefropatías glomerulares proliferativas experimentales<sup>30, 31</sup> y que la utilización de anticuerpos anti-TGF- $\beta$  disminuye la proliferación mesangial en algunos modelos experimentales de glomerulonefritis<sup>32</sup>.

Además de las evidencias anteriores, el papel de la agregación plaquetaria y de la coagulación intraglomerulares en la progresión de la insuficiencia renal en modelos experimentales se ha visto confirmado por el efecto beneficioso que las intervenciones farmacológicas destinadas a prevenir la agregación plaquetaria y la trombosis intraglomerulares tienen sobre el curso de la insuficiencia renal y la glomerulosclerosis en estos modelos. La administración de heparina o warfarina retrasa la progresión de

la insuficiencia renal en el modelo de nefrectomía subtotal en la rata<sup>33</sup>. Sin embargo, el efecto beneficioso de la heparina podría ser independiente de su efecto anticoagulante, ya que la administración de un derivado de la heparina que carece de efecto anticoagulante también retrasa la progresión de la insuficiencia renal en este modelo experimental<sup>34</sup>. Probablemente, ello se debe al efecto inhibitorio de la heparina sobre la proliferación y expansión mesangiales<sup>35</sup>. También la administración de antiagregantes plaquetarios como la ticlopidina<sup>36</sup> o de inhibidores de la tromboxano sintetasa<sup>37</sup> frenan parcialmente la evolución de la insuficiencia renal en este modelo experimental, sugiriendo que la coagulación y la activación de las plaquetas juegan un papel en la progresión de la insuficiencia renal. Sin embargo, la administración de aspirina a bajas dosis<sup>38</sup> o de un antagonista selectivo del receptor del TXA<sub>2</sub><sup>36</sup>, que inhiben la agregación plaquetaria dependiente del tromboxano, pero no la agregación y degranulación plaquetarias inducidas por el colágeno, carecen de efecto protector sobre el desarrollo de insuficiencia renal en las ratas. En aparente contradicción con los resultados anteriores, los inhibidores de la tromboxano sintetasa mejoran la evolución hacia la insuficiencia renal. Ello se explicaría porque el efecto beneficioso de estos fármacos se debería principalmente a la inhibición de la producción de tromboxano intraglomerular y sugiere que el tromboxano plaquetario no juega un papel importante en la progresión de la insuficiencia renal. En este sentido se ha observado que un inhibidor de la síntesis de tromboxano con una mayor selectividad por la tromboxano sintetasa glomerular que la plaquetaria reducía la proteinuria, preservaba la función renal y mejoraba la histología de la glomerulosclerosis inducida por la edad en las ratas Milán normotensas<sup>39</sup>. Sin embargo, todos estos tratamientos se asocian con una disminución de la presión arterial sistémica, por lo que no puede excluirse que el efecto beneficioso de estos tratamientos pueda ser debido, al menos en parte, al efecto hipotensor.

### Estudios en el hombre

En el hombre se ha descrito la presencia de plaquetas y de fibrina intraglomerulares en diversas nefropatías crónicas<sup>40</sup>. Asimismo, se ha demostrado la existencia de una activación del sistema hemostático en la insuficiencia renal crónica definida por un aumento de la agregabilidad plaquetaria y del *turn-over* de fibrina<sup>41, 42</sup>. También se ha observado un aumento de la expresión glomerular de PDGF y otros antígenos plaquetarios en diversas glomerulopatías proliferativas<sup>43</sup>.

Asimismo se ha demostrado en estudios controlados que el tratamiento con aspirina y dipiridamol<sup>44</sup> o con dipiridamol y warfarina<sup>45</sup> mejoraba la progresión de la insuficiencia renal y reducía la proteinuria en pacientes afectados de glomerulonefritis mesangiocapilar tipo I. Está generalmente aceptado que los antiagregantes plaquetarios

(dipiridamol, trimetazidina o dilazep) mejoran la evolución de la nefropatía IgA<sup>46</sup>. Recientemente se ha descrito que el tratamiento fibrinolítico con uroquinasa en formas moderadas y avanzadas de esta nefropatía preservaba mejor la función renal que el tratamiento antiagregante aislado<sup>47</sup>. Estudios posteriores no controlados han confirmado el efecto beneficioso a corto y medio plazo del tratamiento antiagregante sobre la proteinuria y la evolución de la insuficiencia renal en las glomerulonefritis crónicas<sup>48-51</sup>. Por otra parte, los efectos del tratamiento antiagregante o anticoagulante sobre la progresión de la insuficiencia renal en las nefropatías no inmunológicas no está esclarecido. En la nefropatía diabética, los escasos resultados disponibles son contradictorios<sup>52, 53</sup> y no se han publicado hasta la fecha estudios sobre este tipo de tratamientos en la insuficiencia renal progresiva.

En conclusión, aunque las evidencias indican que el sistema hemostático podría jugar un papel en la progresión de la insuficiencia renal en el hombre, todavía no se ha demostrado de forma concluyente el efecto beneficioso del tratamiento antiagregante o anticoagulante en las nefropatías de origen no inmunológico. En la actualidad están en marcha varios protocolos para estudiar el efecto del tratamiento antiagregante sobre la insuficiencia renal crónica progresiva que nos ayudarán a clarificar el papel de la hemostasia en este trastorno.

## Bibliografía

1. Klahr S, Schreiner G e Ichikawa I: The progression of renal disease. *N Engl J Med*, 318:1657-1665, 1988.
2. Fine LG: Preventing the progression of human renal disease: Have rational therapeutic principles emerged? *Kidney Int*, 33:116-128, 1988.
3. Jacobson R: Chronic renal failure: pathophysiology. *Lancet*, 338:419-423, 1991.
4. Olson JL y Heptinstall RH: Nonimmunologic mechanisms of glomerular injury. *Lab Invest*, 59:564-578, 1988.
5. Montoliu J y Lens XM: La progresión de la insuficiencia renal. *Nefrología*, 11:4-6, 1991.
6. Diamond JR y Karnovsky MJ: Focal and segmental glomerulosclerosis: analogies to atherosclerosis. *Kidney Int*, 33:917-924, 1988.
7. El Nahas AM: *Glomerulosclerosis: a form of atherosclerosis*. Proceedings of the Xth International Congress of Nephrology. Vol. 2. Davison AM (ed.). Baillière Tindall, London, pp. 1206-1218, 1988.
8. Reidy M y Schwartz SM: A technique to investigate surface morphology and endothelial cell replication of small arteries. A study in acute angiotensin induced hypertensive rats. *Microvasc Res*, 24:158-167, 1982.
9. Walsh PN: Platelet-mediated coagulant protein interaction in hemostasis. *Semin Hematol*, 22:178-186, 1985.
10. Moncada S y Vane JR: Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A<sub>2</sub> and prostacyclin. *Pharmacol Rev*, 30:293-331, 1979.
11. Bruggeman LA, Burbelo PD, Yamada Y y Klotman PE: Regulation of renal transcriptional factors for type IV collagen gene expression by thromboxane. XI International Congress of Nephrology. Tokyo, p. 30A, 1990.
12. Schlondorff D y Neuwirth R: Platelet activating factor and the kidney. *Am J Physiol*, 251:F1-F11, 1986.
13. Yahalom J, Eldom A, Fuks Z y Vlodavsky I: Degradation of sulfated proteoglycans in the subendothelial extracellular matrix by human platelet heparitinase. *J Clin Invest*, 74:1842-1848, 1984.
14. Kanwar YS, Linker A y Farquhar MG: Increased permeability of the glomerular basement membrane to ferritin after removal of glycosaminoglycans by enzyme digestion. *J Cell Biol*, 86:688-693, 1980.
15. Shultz PJ, Dicorleto PE, Silver BJ y Abboud HE: Mesangial cell express PDGF mRNAs and proliferate in response to PDGF. *Am J Physiol*, 255:F674-F684, 1988.
16. Border WA, Okuda S, Languino LR y Ruoslati E: Transforming growth factor- $\beta$  regulates production of proteoglycans by mesangial cells. *Kidney Int*, 37:689-695, 1990.
17. Silver BJ, Jaffer FE y Abboud HE: Platelet-derived growth factor synthesis in mesangial cells: induction by multiple peptide mitogens. *Proc Natl Acad Sci USA*, 86:1056-1060, 1989.
18. Daniel TO, Gibbs VC, Millay DF, Garovoy MR y Williams LT: Thrombin stimulates c-sis gene expression in microvascular endothelial cells. *J Biol Chem*, 261:9579-9582, 1986.
19. Hawrylowicz CM, Santoro SA, Platt FM y Unanue ER: Activated platelets express IL-1 activity. *J Immunol*, 143:4015-4018, 1989.
20. Tranqui I, Duperray A, Chenais F, Alix JF y Cordonnier D: Influence of human platelet factors on the proliferation of rat mesangial glomerular cells. *Thromb Res*, 38:245-251, 1985.
21. Nakashima Y, Hirose S y Hamashima Y: Proliferation of cultured rabbit glomerular cells stimulated by platelet factor. *Acta Pathol JPN*, 30:1-7, 1980.
22. Purkerson ML, Hoffsten PE y Klahr S: Pathogenesis of the glomerulopathy associated with renal infarction in rats. *Kidney Int*, 9:407-417, 1976.
23. Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM y Venkatakalam MA: Mechanisms of altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int*, 22:112-116, 1982.
24. Johnson RJ, Alpers CE, Pruchno C, Schulze M, Baker PJ, Pritzl P y Couser WG: Mechanisms and kinetics for platelet and neutrophil localization in immunocomplex nephritis. *Kidney Int*, 36:780-789, 1989.
25. Johnson RJ, Guggenheim SJ, Klebanoff SJ, Ochi RF, Wass A, Baker P, Schulze M y Couser WG: Morphologic correlates of glomerular oxidant injury induced by the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-halide system of the neutrophil. *Lab Invest*, 58:294-301, 1988.
26. Cattell V: Focal mesangial proliferative glomerulonephritis in the rat caused by habu snake venom: the role of platelets. *Br J Exp Pathol*, 60:201-208, 1979.
27. Johnson RJ, García RL, Pritzl P y Alpers CE: Platelets mediate glomerular cell proliferation in immunocomplex nephritis induced by antimesangial cell antibodies in the rat. *Am J Pathol*, 136:369-374, 1990.
28. Jorgensen L, Glynn MF, Hovig T, Murphy EA, Buchanan MR y Mustard JF: Renal lesions and rise in blood pressure caused by ADP-induced platelet aggregation in rabbits. *Lab Invest*, 23:346-357, 1970.
29. Floege J, Burns MW, Alpers CF, Yoshimura A, Pritzl P, Gordon K, Seifert R, Bowen-Pope DF, Couser WJ y Johnson RJ: Glomerular cell proliferation and PDGF expression precede glomerulosclerosis in the remnant kidney model. *Kidney Int*, 41:297-309, 1992.
30. Gesualdo L, Pinzani M, Floriano JJ, Hassan MO, Nagy NU, Schena FP, Emancipator SN y Abboud HE: Platelet-derived growth factor expression in mesangial proliferative glomerulonephritis. *Lab Invest*, 65:160-167, 1991.
31. Iida H, Seifert R, Alpers CE, Grunwald RCK, Phillips PE, Pritzl P, Gordon K, Gow AM, Ross R, Bowen-Pope DF y Johnson RJ: Platelet-derived growth factor (PDGF) and PDGF receptors are induced in mesangial proliferative nephritis in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88:6560-6564, 1991.
32. Border WA, Okuda S, Languino LR, Spoin MB y Ruoslati E: Suppression of experimental glomerulonephritis by antiserum against transforming growth factor  $\beta$ . *Nature*, 346:371-374, 1990.
33. Purkerson ML, Joist JH, Greenberg JM, Kay D, Hoffsten PE y Klahr S: Inhibition by anticoagulant drugs of the progressive hypertension and uremia associated with renal infarction in rats. *Thromb Res*, 26:227-240, 1982.
34. Purkerson ML, Tollefsen DM y Klahr S: N-desulfated/acetlylated heparin ameliorates the progression of renal disease in rats with subtotal renal ablation. *J Clin Invest*, 81:69-74, 1988.

## A. CASES y cols.

35. Castellot JJ, Hoover RL, Harper PA y Karnovsky MJ: Heparin and glomerular epithelial cell-secreted heparinlike species inhibit mesangial cell proliferation. *Am J Pathol*, 120:427-435, 1985.
36. Zoja C, Perico N, Bergamelli A, Pasini M, Morigi M, Dadan J, Belloni A, Bertani T y Remuzzi G: Ticlopidine prevents renal disease progression in rats with reduced renal mass. *Kidney Int*, 37:934-942, 1990.
37. Purkerson ML, Joist JH, Yates J, Valdés A, Morrison A y Klahr S: Inhibition of thromboxane synthesis ameliorates the progressive kidney disease of rats with subtotal renal ablation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 82:193-197, 1985.
38. Zoja C, Benigni A, Livio M, Bergamelli A, Orisio S, Abbate M, Bertani T y Remuzzi G: 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*, 134:1027-1038, 1989.
39. Salvati P, Ferti C, Ferrario RG, Lamberti E, Duzzi L, Bianchi G, Remuzzi G, Perico N, Benigni A, Braidotti P, Coggi G, Pugliese F y Patrono C: Role of enhanced glomerular synthesis of thromboxane A<sub>2</sub> in the progressive kidney disease of normotensive rats of the Milan strain. *Kidney Int*, 38:447-458, 1990.
40. Neild GH y Cameron JS: Primary glomerulonephritis. En *Haemostasis and the kidney*. Remuzzi G, Rossi EC (eds.). Butterworths, Londres, pp. 56-79, 1989.
41. Gordge MP, Leaker BR, Rylance PB y Neild GH: Haemostatic activation and proteinuria as factors in the progression of chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 6:21-26, 1991.
42. Barradas MA, Fonseca VA, Gill DS, Jeremy JY, Varghese Z, Balliod R, Moorhead J y Dandona P: Intraplatelet serotonin,  $\beta$ -thromboglobulin and histamine and thromboxane A<sub>2</sub> synthesis in renal disease. *Am J Clin Pathol*, 96:504-511, 1991.
43. Duffus P, Parbtani A, Frampton G y Cameron JS: Intraglomerular localization of platelet related antigens, platelet factor 4 and  $\beta$ -thromboglobulin in glomerulonephritis. *Clin Nephrol*, 17:288-297, 1982.
44. Donadio JV, Anderson CF, Mitchell JC, Holley KE, Ilstrup DM, Fuster V y Chesebro JH: Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of platelet-inhibitor therapy. *N Engl J Med*, 310:1421-1426, 1984.
45. Zimmerman SW, Moorthy AV, Dreher WH, Friedman A y Varanasi U: Prospective trial of warfarin and dipyridamole in patients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Med*, 75:920-927, 1983.
46. Sakai H: IgA nephropathy: recent views on pathogenesis and treatment. En *Proceedings of the XIth International Congress of Nephrology*. Hatano M (ed.). Springer-Verlag, Tokio, pp. 62-76, 1991.
47. Miura M, Endo M, Nomoto Y y Sakai H: Long-term effect of urkinase therapy in IgA nephropathy. *Clin Nephrol*, 32:209-216, 1989.
48. Ueda N, Kawaguchi S, Niinomi Y, Nonoda T, Ohnishi M, Ito S y Yasaki T: Effect of dipyridamole treatment on proteinuria in pediatric renal disease. *Nephron*, 44:174-179, 1986.
49. Eiser AR, Neff MS, Slifkin RF y Adedeji F: Dipyridamole reduced nephrotic proteinuria in membranous nephropathy as well as focal sclerosing glomerulonephritis. *Kidney Int*, 25:163A, 1984.
50. Grekas D, Alivanis P, Kalekou H, Syrganis C y Tourkantoris A: Are antiplatelet drugs of value in the treatment of chronic glomerular disease? *Nephrol Dial Transplant*, 2:377-379, 1987.
51. Cámara S, De la Cruz JP, Frutos MA, Sánchez P, López de Novales E, Sánchez E y Sánchez de la Cuesta F: Effect of dipyridamole on the short-term evolution of glomerulonephritis. *Nephron*, 58:13-16, 1991.
52. Nyberg G, Larsson O, Westberg NG, Aurell M, Jagenburg R y Blohme G: A platelet aggregation inhibitor —ticlopidine— in diabetic nephropathy: a randomized double blind study. *Clin Nephrol*, 21:184-187, 1984.
53. Donadio J, Duane M, Ilstrup MS, Holley KE y Romero JC: Platelet-inhibitor treatment of diabetic nephropathy: a 10-year prospective study. *Mayo Clin Proc*, 63:3-15, 1988.