

# Nefroprotección en pacientes con reducción quirúrgica de la masa renal

## *Nephroprotection in patients with surgical reduction of the renal parenchyma*

**Scuteri, Rosa María**

*Médica del Servicio de Nefrología del Hospital Alemán de Buenos Aires. Docente de la Facultad de Medicina de la UBA. Miembro del Comité de Docencia y Educación Médica Continua de la Sociedad Argentina de Nefrología.*

Los riñones reciben el 20% del volumen minuto cardíaco, son los órganos con mayor aporte de oxígeno y nutrientes por g/peso. Aproximadamente 2.000.000 de pequeñas estructuras, llamadas nefrones, son las encargadas de “manejar” tan enorme cantidad de sustancias y líquido, además de producir hormonas que regulan la presión arterial, la eritropoyesis y la salud de los huesos y varios sistemas, entre ellos el inmune (sistema renina-angiotensina-aldosterona: SRAA, prostaglandinas; eritropoyetina y activación final de la vitamina D a hormona D).

¿Por qué la evolución dotó a estos órganos del “poder” para manejar y mantener bajo control tan importante masa volumétrica, energética y de O<sub>2</sub>? Porque los organismos pluricelulares, una vez salidos del agua, necesitaban que su medio interno fuera diferente del medio externo (independencia necesaria si se quería conquistar la tierra), se conservara lo necesario, se eliminara lo sobrante, se autoregulara la presión sanguínea y la masa globular transportadora de O<sub>2</sub>, se detoxificaran/eliminaran las “xenosustancias”.

Semejante tarea sólo puede llevarse a cabo por el gran número de nefrones disponibles y porque los riñones están dotados de lo que se llama *reserva funcional renal*. Esta capacidad permite a los nefrones en forma individual, incrementar la tasa de filtrado glomerular (FG) desde un nivel basal a uno máximo. Este mecanismo se pone en juego ante la sobrecarga proteica o de aminoácidos, el embarazo y cualquier situación en donde se pierdan nefrones: nefrectomía unilateral, parcial bilateral, nefropatías... El mecanismo por el cual se produce es hemodinámico intrarrenal agudo y conduce al aumento del FG y del flujo plasmático renal (FPR), básicamente a través de la vasodilatación de la arteriola aferente (AA), de la eferente (AE) y aumento del flujo plasmático glomerular.

Pero, ¿cuál es el precio que hay que pagar para adaptarse y no tener signos y síntomas agudos, por la pérdida de nefronas y utilizar la reserva funcional renal?

En 1982, el Dr. Barry Brenner y cols.<sup>1</sup> presentaron la hipótesis de que la pérdida de nefronas modificaba la estructura y función glomerular remanentes. Debido a esta “pérdida crónica”, aumenta la producción de la angiotensina II intrarrenal (AII) (recuérdese que el riñón produce 1000 más AII que cualquier otro órgano). La AII

provoca una VC de la arteriola eferente mayor que de la aferente, lo cual aumenta la presión en los capilares: hipertensión glomerular, que llevaba a un aumento del FG y FPR por nefrona, aumentando así la fracción de filtración: hiperfiltración, cuyo objetivo final es aumentar la excreción fraccional de carga y soluto por cada nefrona remanente hipertrófica e hiperfuncionante (teoría de la nefrona intacta de Bricker), y esto objetivamente resultará en un aumento de la filtración de proteínas plasmáticas con aumento también de la reabsorción tubular. Por otra parte, el "exceso de AII" estimula la producción de sustancias proliferativas, como el TGF $\beta$ 1, NF $\kappa$  $\beta$ , que aumentan la síntesis de colágeno, llevan a la proliferación de fibroblastos y estimulación de genes inflamatorios... esta sobrecarga creará un círculo vicioso (virtuoso en la ficción, porque no hay síntomas) que finalmente lleva al "agotamiento" de las nefronas sanas, esclerosis glomerular e intersticial con lesión tubular y más estimulación del SRAA, con el empeoramiento progresivo de la función renal y la aparición de síntomas y signos de enfermedad renal crónica (ERC).

Varias evidencias se sumaron a las ya existentes a mediados y finales de los años '60 sobre las variaciones de la función renal luego de la nefrectomía de adultos sanos dadores para trasplante renal, y mostraron que la hiperfiltración es un fenómeno fisiológico/patológico, cuando hay menos nefronas, aún desde la infancia. Así, Stronska E y cols.<sup>2</sup> publicaron el seguimiento de 5 a 26 años (media de 12,2  $\pm$  5 años) de 40 niños de 6 meses a 8 años, nefrectomizados unilateralmente y que recibieron quimioterapia y 24 de ellos radioterapia (RXT) por tumor de Wilms. Los dividieron en 2 grupos, A y B, con menos o más de 10 años de seguimiento y según hubieran recibido RXT, y los compararon con 24 controles por edad. Los niños nefrectomizados tuvieron un clearance mayor que los controles: hiperfiltraron y los valores fueron mayores en el grupo A y no se encontraron diferencias entre los que recibieron RXT o no. Todos tuvieron una excreción de  $\beta$ 2 microglobulina mayor que los controles (posible expresión del daño tubular). Los autores sugieren el control nefrológico por largo tiempo. En un trabajo posterior, Nieto B y cols.<sup>3</sup> estudiaron 38 niños de 1 a 15 años que perdieron masa renal unilateral por enfermedades congénitas o adquiridas, o que tenían un solo riñón funcionante al nacimiento o lo perdieron después del 2° año de vida, y mostraron que todos desarrollaron hiperfiltración y 5 de ellos presentaron hipertensión arterial (HTA), mientras la excreción de proteínas se mantuvo "normal".

Entonces, parece claro que la hiperfiltración es un mecanismo que se observa si se pierden nefrones, aún en la infancia, pero esta hiperfiltración ¿lleva a desarrollar ERC en los niños? En el 2007, Giel DW y cols.<sup>4</sup> publicaron un trabajo sobre la función renal en pacientes

(P) que fueron tratados por tumor de Wilms bilateral, con cirugía conservadora de masa nefronal. Fueron 17 pacientes, 16 con tumor bilateral y 1 con riñón único. En 8/17 se realizó cirugía conservadora bilateral y en 9/17 nefrectomía y cirugía conservadora contralateral. Dos pacientes quedaron virtualmente anéfricos luego de una segunda cirugía. Todos tenían un clearance normal prequirúrgico por fórmula de Schwartz. El seguimiento medio fue de 72 meses (15 a 207 meses), y 10/17 pacientes presentaron HTA y 9 necesitaron medicación, 1 P desarrolló ERC y 3 P requirieron diálisis, ninguno presentó proteinuria.

Pero, ¿qué ocurre a medida que los riñones envejecen normalmente (es decir sin HTA, ni DBT mellitus, ni otra causa de enfermedad renal endógena o exógena [fármacos, contrastes, etc.], ni nefrectomía previa) y debemos indicar una cirugía que va a llevar a la pérdida de unidades nefronales? Basta recordar que a los 2 años de edad el FG normal es de 140 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y se mantiene así hasta la 4° década, luego el FG desciende aproximadamente 8 ml/década y el flujo sanguíneo renal, 10 %/década. Esto fue demostrado en hombres sanos en 1950 por Davies y Shock con clearance de inulina, y también mostraron que la pendiente se hacía negativa a partir de los 40 a 50 años, con un descenso de FG cercano a 1 ml/año posterior. En el 2003, el estudio NHANES III calculó el filtrado glomerular por fórmula de MDRD y encontró valores similares a los hallados por inulina. Un varón sano llega a los 80 años con un FG de entre 50 a 60 ml/min y con una creatinina plasmática dentro de valores "normales" gracias a haberse puesto en marcha el mecanismo de utilización de la reserva funcional renal y aumento de la función por cada nefrona remanente. Esto último ha llevado a varias sociedades de nefrología internacionales a adoptar y sugerir que la creatinina sea informada junto con el cálculo de FG por fórmula de MDRD, como mayor de 60 ml/min o el valor menor que corresponda. Localmente, la Sociedad Argentina de Nefrología está trabajando conjuntamente con las diferentes sociedades y organismos bioquímicos en esta iniciativa de estandarizar las mediciones de creatinina plasmática e informar el FG calculado/estimado por fórmula de MDRD. En el 2003, un estudio de Hoang K y cols.<sup>5</sup>, en 159 voluntarios sanos de 18 a 88 años de edad y 33 biopsias de dadores vivos sanos de riñón, de 23 a 69 años, mostró que P  $\geq$  55 años tenían un  $\downarrow$ FG del 22% respecto de los  $\leq$  40 años y un  $\downarrow$ FPR del 28%, y que la causa posible subyacente era un descenso del coeficiente de ultrafiltración por nefrón único del 30% y de la permeabilidad hidráulica glomerular del 14% en personas mayores de 55 años respecto de los menores de 40 años. Estudios recientes<sup>6</sup>, donde se compararon pacientes adultos nefrectomizados por ser dadores vivos sanos de riñón y

nefrectomizados por tumores renales versus una cohorte control de personas sanas mayores y menores de 55 años, mostraron que la hiperfiltración por nefrón único es mayor en los pacientes mayores que en los menores nefrectomizados y que la nefrectomía puede exacerbar la senescencia glomerular y conducir a la ERC.

Dada toda esta evidencia, ¿qué podemos hacer? Conservar, preservar, enlentecer, proteger las nefronas remanentes, ya que la reducción de la masa renal *per se* es el factor más importante en el desarrollo y mantenimiento de la HTA y la injuria glomerular. En modelos animales<sup>7</sup>, esto puede ser revertido “suplementando masa renal/nefronal” y esto provee un fuerte soporte a la noción de que la “masa renal” es un factor independiente y determinante significativo de la presión arterial (PA) y de la progresión de la enfermedad renal.

Toda cirugía renal que disminuya la “masa renal/nefronal” produce disminución significativa del número de nefronas y entonces tendremos un efecto similar al “envejecimiento fisiológico renal” con pérdida nefronal progresiva a medida que pasa el tiempo y descenso del FG, si no establecemos un plan de tratamiento conservador y nefroprotector de las unidades remanentes. En el período agudo trans la cirugía, en general, este menor número de nefronas se manifiesta con hiperfiltración y FG “casi normal”, que es “anormal en más” para la masa renal remanente y lo podemos evaluar en el laboratorio como un “clearance de creatinina o FG casi igual al prequirúrgico”, pero que por supuesto estará reflejando la hiperfiltración inicial y es una “falsa normalidad”.

¿Qué hacer entonces?

- 1- Ser lo más conservador posible a la hora de “seccionar o desechar masa renal”, en los tumores renales.
- 2- Ser lo más conservador posible a la hora de decidir una nefrectomía total.
- 3- Ser lo más conservador posible; si un riñón aporta 10% al FG total, es mejor que 0% al extirparlo.

¿Cómo hacerlo?

- 1- Establecer cuidadosamente la función renal individual para cada riñón y trabajar en equipo con el/la nefrólogo/a para evaluarla en el pre y postquirúrgico.
- 2- Planear la mejor cirugía para el paciente, aunque a veces sea más laboriosa.
- 3- Evaluar el balance riesgo/beneficio siempre. Recordar que los grupos de mayor riesgo para ERC postcirugía son los pacientes mayores de 55 años, aquellos con DBT mellitus, HTA, síndrome metabólico, obesos, fumadores, con enfermedad car-

díaca, con microalbuminuria/proteinuria, con enfermedades generales que comprometen al riñón, postquimioterapia nefrotóxica, etc.

4- Planear la estrategia previa y posterior a la cirugía:

- Control y tratamiento adecuado de la PA, de las enfermedades generales (DBT mellitus, dislipidemia, síndrome metabólico, obesidad, hiperuricemia, insuficiencia cardíaca, etc.), de las infecciones y de la obstrucción de la vía urinaria, si existiera (prostatismo crónico).
- Adecuación del plan de alimentación para mantener un estado nutricional y de hidratación normal (ajuste indispensable de la ingesta de calorías, de proteínas, ClNa, líquidos, glúcidos, grasas, etc.).
- Inhibir el sistema RAA extra e intrarrenal con inhibidores de la enzima de conversión y/o antagonistas de los receptores AT1, aún sin aumento de la PA o con PA controlada con otros fármacos.
- Tratar la anemia y la acidosis metabólica.

5- Preferir los fármacos menos nefrotóxicos, ajustar siempre al FG estimado o medido, las dosis de los fármacos potencialmente nefrotóxicos (como los antibióticos, por ejemplo) y disminuir al mínimo el uso de los medios de contraste yodado y gadolinio, así como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y preferir los derivados opioideos o morfínicos o de efecto central, tipo tramadol.

6- Cese del hábito de fumar siempre.

7- Seguimiento conjunto urológico, clínico-nefrológico y de laboratorio trimestral/semestral, según corresponda a la función renal remanente o al seguimiento oncológico, para detección temprana de factores adicionales y/o nuevas anomalías tratables, como proteínas en orina, aumento de creatinina, anemia, aumento del potasio, etc.

Una última reflexión a modo de conclusión: cuidemos todos los nefrones que tenemos, son los únicos que tendremos, y ayudemos a cuidar los de nuestros pacientes; hoy sabemos cómo y tenemos como hacerlo, involucremos con el cuidado renal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brenner BM y cols. Adaptation to nephron loss. In *The Kidney* by Brenner & Rector. 7<sup>o</sup> Edition. Saunders. 2004. Capítulo 43, pág 1955-97.
2. Stronska E, Zwolinska D, Sawicz-Birkowska K, Makulska I, Magier K, Czernik J. Assessment of function of the only kidney in children after ne-

- phrectomy due to Wilms tumor. *Pol Merkur Lekarski* 2003; 14(82):311-4.
3. Nieto B, Martín Aguado MJ, Verdú J, Canals A, Martín Hortigüela ME, Mira J, Garramone N. Study of renal function and compensatory changes in children with single kidney. *Cir Pediatr* 2005; 18(3):151-5. Spanish. Erratum in: *Cir Pediatr*. 2005 Oct; 18(4):205.
  4. Giel DW, Williams MA, Jones DP, Davidoff AM, Dome JS. Renal function outcomes in patients treated with nephron sparing surgery for bilateral Wilms tumor. *J Urol* 2007; 178(4 Pt 2):1786-9.
  5. Hoang K, Tan JC, Derby G, Blouch KL, Masek M, Ma I, Lemley KV, Myers BD. Determinants of glomerular hypofiltration in aging humans. *Kidney Int* 2003; 64(4):1417-24.
  6. Saxena AB, Myers BD, Derby G, Blouch KL, Yan J, Ho B, Tan JC. Adaptive hyperfiltration in the aging kidney after contralateral nephrectomy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291:F629-F634.
  7. Ots M, Troy JL, Rennke HG, Mackenzie HS, Brenner BM. Impact of the supplementation of kidney mass on blood pressure and progression of kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:337-41.