



## Revisión

# Efectos adversos de la acumulación renal de hemoproteínas. Nuevas herramientas terapéuticas

Melania Guerrero-Hue<sup>a</sup>, Alfonso Rubio-Navarro<sup>a</sup>, Ángel Sevillano<sup>b,c</sup>, Claudia Yuste<sup>b,c</sup>, Eduardo Gutiérrez<sup>b,c</sup>, Alejandra Palomino-Antolín<sup>a</sup>, Elena Román<sup>d</sup>, Manuel Praga<sup>b,c</sup>, Jesús Egido<sup>a</sup> y Juan Antonio Moreno<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratorio de Nefrología Experimental, Patología Vasculiar y Diabetes, Fundación Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma, Madrid, España

<sup>b</sup> Red de Investigación Renal (REDINREN), Madrid, España

<sup>c</sup> Departamento de Nefrología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>d</sup> Departamento de Nefrología Pediátrica, Hospital La Fe, Valencia, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 7 de diciembre de 2016

Aceptado el 16 de mayo de 2017

On-line el xxx

### Palabras clave:

Hemoglobina

Mioglobina

Hemoglobinuria

Rabdomiólisis

Hematuria

Fracaso renal agudo

Enfermedad renal crónica

## R E S U M E N

La hemoglobina y la mioglobina son hemoproteínas que juegan un papel fundamental en el organismo ya que participan en el transporte de oxígeno. Sin embargo, debido a su estructura química, estas moléculas pueden ejercer efectos deletéreos cuando se liberan al torrente sanguíneo de forma masiva, como sucede en determinadas condiciones patológicas asociadas a rabdomiólisis o hemólisis intravascular. Una vez en el plasma, estas hemoproteínas se pueden filtrar y acumular en el riñón, donde resultan citotóxicas, principalmente para el epitelio tubular, e inducen fracaso renal agudo y enfermedad renal crónica. En la presente revisión analizaremos los distintos contextos patológicos que provocan la acumulación renal de estas hemoproteínas, su relación con la pérdida de función renal a corto y largo plazo, los mecanismos fisiopatológicos responsables de sus efectos adversos y los sistemas de defensa que contrarrestan tales acciones. Por último, describiremos los distintos tratamientos utilizados actualmente y mostraremos nuevas opciones terapéuticas basadas en la identificación de nuevas dianas celulares y moleculares, prestando especial atención a los diversos ensayos clínicos que se encuentran en marcha en la actualidad.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Adverse effects of the renal accumulation of haem proteins. Novel therapeutic approaches

## A B S T R A C T

Haemoglobin and myoglobin are haem proteins that play a key role as they help transport oxygen around the body. However, because of their chemical structure, these molecules can

### Keywords:

Haemoglobin

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jamoreno@fjd.es](mailto:jamoreno@fjd.es) (J.A. Moreno).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.05.009>

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Myoglobin  
 Haemoglobinuria  
 Rhabdomyolysis  
 Haematuria  
 Acute kidney failure  
 Chronic kidney disease

exert harmful effects when they are released massively into the bloodstream, as reported in certain pathological conditions associated with rhabdomyolysis or intravascular haemolysis. Once in the plasma, these haem proteins can be filtered and can accumulate in the kidney, where they become cytotoxic, particularly for the tubular epithelium, inducing acute kidney failure and chronic kidney disease. In this review, we will analyse the different pathological contexts that lead to the renal accumulation of these haem proteins, their relation to both acute and chronic loss of renal function, the pathophysiological mechanisms that cause adverse effects and the defence systems that counteract such actions. Finally, we will describe the different treatments currently used and present new therapeutic options based on the identification of new cellular and molecular targets, with particular emphasis on the numerous clinical trials that are currently ongoing.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La hemoglobina (Hb) y la mioglobina (Mb) son hemoproteínas que juegan un papel fundamental en la homeostasis del organismo, al oxigenar los tejidos y participar en la regulación del pH sanguíneo. La Hb tiene un peso molecular de 64,5 kDa y está formada por 4 cadenas polipeptídicas denominadas globinas<sup>1</sup>. Cada globina contiene un grupo hemo con un átomo de hierro en su interior, el cual es responsable de sus propiedades funcionales. La Mb es una proteína más pequeña, con un peso molecular de 17 kDa y está formada por una sola globina. En condiciones fisiológicas, tanto la Hb como la Mb se encuentran en el interior de los eritrocitos y de las células del músculo, respectivamente. Sin embargo, en determinadas condiciones patológicas, estas moléculas se liberan al torrente sanguíneo y pueden filtrarse y acumularse en el riñón, donde resultan citotóxicas, principalmente para el epitelio tubular proximal. De hecho, la acumulación renal de hemoproteínas puede inducir tanto fracaso renal agudo (FRA) como enfermedad renal crónica (ERC). En los últimos años se han identificado nuevos mecanismos implicados en el daño renal asociado a estas moléculas, los cuales han servido para desarrollar tratamientos experimentales que ya han dado buenos resultados en estudios publicados recientemente o en ensayos clínicos que se encuentran en marcha, tal y como describiremos más adelante en profundidad.

## Origen de la acumulación renal de hemoproteínas

La Mb se acumula en el riñón como consecuencia de un daño muscular severo (rhabdomiólisis), mientras que la Hb lo hace a partir de la hemólisis intravascular de glóbulos rojos o de la rotura de hematíes que atraviesan la membrana de filtración glomerular en enfermedades glomerulares hematóxicas como la nefropatía IgA (NIGA), lupus o el síndrome Alport, entre otras. En la presente revisión nos centraremos en la mioglobinuria y hemoglobinuria por las limitaciones de espacio.

## Mioglobinuria

La mioglobinuria es la presencia de Mb en orina, cuya causa principal es la rhabdomiólisis o rotura del músculo esquelético<sup>2</sup>. La rhabdomiólisis puede estar causada por traumatismos severos, situaciones de isquemia prolongada, alteraciones metabólicas, actividad física intensa, abuso de alcohol y algunos compuestos tóxicos de origen químico o biológico<sup>3</sup> (fig. 1). La incidencia de la rhabdomiólisis no es del todo clara, pero se ha estimado que podría llegar al 7-10% de los pacientes que presentan un FRA<sup>3,4</sup>.

## Hemoglobinuria

La hemoglobinuria es la presencia de Hb en orina como consecuencia de hemólisis intravascular. Este hecho provoca sobrecarga renal de Hb, sobre todo cuando la exposición a Hb libre es recurrente<sup>5</sup>. Entre las principales causas etiológicas de la hemoglobinuria destacan entidades hereditarias como la hemoglobinuria paroxística nocturna, la púrpura trombopénica trombocitopática, el síndrome hemolítico urémico (SHU), la anemia falciforme (AF), defectos en la membrana celular (eliptocitosis, esferocitosis...), defectos enzimáticos (déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, déficit de piruvato cinasa), anemias hemolíticas severas en el seno de reacciones transfusionales masivas, así como otras causas adquiridas de SHU y microangiopatías trombóticas de origen diverso<sup>6</sup> (fig. 1).

## Hemoproteínas y fracaso renal agudo

El FRA es una complicación frecuente en pacientes con hemoglobinuria o rhabdomiólisis, especialmente si tienen enfermedad renal previa. Hasta un 50% de los pacientes con rhabdomiólisis desarrolla FRA, dependiendo de la causa que la origine<sup>7,8</sup>. Así, la rhabdomiólisis es una de las principales causas de FRA (5-25%) y llega a producir la muerte en un 2-46% de los casos, en ausencia de diálisis<sup>3,4</sup>. Situaciones asociadas a hemólisis intravascular también pueden inducir FRA en muchas ocasiones<sup>9,10</sup>.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8774631>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8774631>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)