

Lo inesperado: insuficiencia renal crónica, parasitismo y ventaja selectiva

Fabio Salamanca-Gómez*

Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

La insuficiencia renal crónica es un síndrome que se caracteriza por deterioro progresivo de la función renal y por las graves consecuencias que implica sobre todos los aparatos y sistemas del organismo.

El Sistema Nacional de Salud de México destina una enorme cantidad de recursos para el tratamiento de las manifestaciones clínicas y de las múltiples complicaciones de este síndrome.

La magnitud del problema es impresionante: se ha estimado que en Estados Unidos, donde las estadísticas son bastante confiables, 6 % de la población adulta se encuentra en estadios 1 y 2 de la insuficiencia renal crónica y que cerca de 5 % de la población se encuentra en estadios 3 y 4.

La trascendencia de esta complicación en nuestro medio es aún mayor si consideramos que las principales causas de la insuficiencia renal crónica son la diabetes mellitus y la hipertensión, entidades con elevada frecuencia en la población general y que tienen un componente genético poligénico o multifactorial.

Pero, además, hay que considerar otras causas importantes de insuficiencia renal crónica: desde el punto de vista genético sobresale el riñón poliquístico, entidad autosómica dominante que constituye el motivo más común en todo el mundo, de origen monogénico, que inexorablemente desemboca en insuficiencia renal; la enfermedad de Alport y la enfermedad de Fabry, las dos con un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X; la nefronoptosis, la cistinosis, la hiperoxaluria y la acidosis tubular renal.¹

Pero, además, hay que tomar en cuenta una amplia gama de factores etiológicos involucrados en la insuficiencia renal crónica. Cabe destacar los siguientes: la glomerulonefritis proliferativa focal o difusa, la glomerulonefritis membranoproliferativa, la glomeruloesclerosis, la nefritis tubulointersticial, la nefroesclerosis, la esclerodermia, las uropatías obstructivas, las disproteinemias tales como el mieloma múltiple, la amiloidosis, la macroglobulinemia de Waldenström; y las enfermedades sistémicas que se acompañan de glomerulonefritis como la púrpura de Henoch-Schonlein, la poliarteritis nodosa, la glomerulomatosis de Wegener y el síndrome de Goodpasture.²

El espectro clínico es muy variado pero en forma constante incluye anemia normocítica normocrómica, hiperten-

sión arterial, cardiomiopatía, osteodistrofia, hiperuricemia, hiperparatiroidismo, hiperglucemia, hiperlipidemia e hipertrigliceridemia.

Desde el punto de vista poblacional un hecho muy interesante es que en Estados Unidos la población americana de origen africano tiene mayor frecuencia de enfermedad renal que la población de origen europeo.¹ Estudios previos habían apuntado que probablemente la mayor frecuencia de glomeruloesclerosis segmental focal, una de las causas de enfermedad renal crónica, en la población con ancestros africanos pudiera estar asociada con variantes del gen 9 de la cadena pesada de la miosina no muscular localizado en el brazo largo del cromosoma 22.^{3,4} Pero mutaciones en este gen relacionadas etiológicamente con la insuficiencia renal crónica no han sido identificadas hasta la fecha.

Un reciente hallazgo de Genovese y colaboradores ha revolucionado completamente el estudio de la susceptibilidad a la enfermedad renal crónica en la población de origen africano. Los autores realizaron un estudio de análisis de asociación en 205 pacientes de origen africano-americano con glomeruloesclerosis segmental focal comprobada mediante estudio anatomopatológico, sin historia familiar de esta entidad, y compararon los resultados con los obtenidos en 180 sujetos controles con el mismo origen ancestral.⁵

El hallazgo fue extraordinariamente novedoso: la mayor asociación genética se encontró en un polimorfismo del gen que codifica para la apolipoproteína L1 (APO-L1), localizado también en el cromosoma 22, en las inmediaciones donde se ubica el gen 9 de la cadena pesada de la miosina no muscular (MYH9). La frecuencia del polimorfismo en los pacientes fue de 52 % mientras que en los controles fue de 18 %.

Un segundo polimorfismo en esta misma región del gen también se encontró asociado con la susceptibilidad a la enfermedad renal crónica en la población de origen africano. Vale la pena resaltar que los polimorfismos están ausentes en la población de origen europeo.

Con la hipótesis de que estas variantes polimórficas confieren una ventaja selectiva a la población de origen africano frente a noxas de naturaleza ambiental, de manera similar a la que sucede con sujetos heterocigotos para la mutación de la anemia de células falciformes, quienes resisten de modo más adecuado la infestación por *Plasmo-*

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Fabio Salamanca-Gómez. Apartado Postal 12-951, 03020 México D.F., México.

dium falciparum, los autores procedieron a realizar estudios de lisis *in vitro* frente al *Trypanosoma brucei rhodesiense* que causa la enfermedad del sueño.

La hipótesis fue comprobada de manera concluyente: únicamente el suero de los pacientes con los polimorfismos del gen de la APO-L1 asociados con la enfermedad renal crónica tuvieron la capacidad de lisar las cepas del *Trypanosoma brucei rhodesiense*.

El hallazgo no solo es interesante desde el punto de vista de profundizar en los mecanismos involucrados con la evolución de las poblaciones humanas sino que permite conocer polimorfismos relacionados con la susceptibilidad a una patología tan frecuente e importante como la insuficiencia renal crónica y, lo que es muy relevante, vislumbrar tratamientos para las enfermedades ocasionadas por el tripanosoma mediante transfusiones de plasma que conten-

ga los polimorfismos APO-L1, así como con el desarrollo de proteínas recombinantes terapéuticas.

Referencias

1. **Byrne C, Nedelman J, Luke RG.** Race, socioeconomic status, and the development of end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1994;23:16-28.
2. **Drummond KN.** Hemolytic uremic syndrome, then and now. *N Engl J Med* 1985;312:116-118.
3. **Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, Johnson RC, Freedman BI, Bowden DW, et al.** MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2008;40:1175-1184.
4. **Kao WH, Klag MJ, Meoni LA, Reich D, Berthier-Schaad Y, Li M, et al.** MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African-Americans. *Nat Genet* 2008;40:1185-1192.
5. **Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, et al.** Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African-Americans. *Science* 2010 Jul 15 [Epub ahead of print].