

**MECANISMOS DE
PROGRESIÓN A LA
INSUFICIENCIA RENAL
EN LAS
GLOMÉRULOPATÍAS**

Dr. Hernán Trimarchi



MECANISMOS DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL

**SI BIEN EXISTEN MUCHAS ENFERMEDADES
QUE PUEDEN PROVOCAR INJURIA RENAL
EXISTEN UN NÚMERO LIMITADO DE MECANISMOS
FISIOPATOLÓGICOS DE INJURIA**

UNA DE LAS RAZONES ES LA SIGUIENTE:

ANTE UNA SITUACIÓN PATOLÓGICA CAMBIOS

ADAPTATIVOS EN EL NEFRÓN

CONLLEVAN A UTILIZAR MECANISMOS

QUE DETERMINARÁN COMO CONSECUENCIA

SITUACIONES DE MALADAPTACIÓN

**UNO DE LOS MECANISMOS MÁS ESTUDIADOS
ES EL DE LA HIPERFILTRACIÓN QUE OCURRE
EN LOS NEFRONES REMANENTES LUEGO DE LA
PÉRDIDA DE MASA RENAL**

**LA HIPERFILTRACIÓN ES CONDUCTIDA
POR PRESIONES GLOMERULARES AUMENTADAS**

LOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS INCLUYEN:

- **INJURIA ENDOTELIAL**

- **ESTIMULACIÓN DE CITOQUINAS PROFIBRÓTICAS SINTETIZADAS POR EL MESANGIO**

- **DESPEGAMIENTO DE LOS PODOCITOS**

• **CRECIMIENTO GLOMERULAR**



• **AUMENTO DEL STRESS DE PARED**



• **> INJURIA GLOMERULAR**

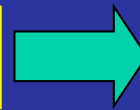
• **> AMONIAGÉNESIS POR NEFRON REMANENTE**



**ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO
ENFERMEDAD TÚBULO-INTERSTICIAL**

**ACOMPañANDO A TODAS LAS FORMAS DE INJURIA
GLOMERULAR HAY ENFERMEDAD TÚBULO-INTERSTICIAL**

PROTEINURIA NO SELECTIVA



**REABSORCIÓN
TUBULAR PROXIMAL**



ACUMULACIÓN EN ENDOLISOSOMAS Y REG



NF- κ B

INDUCCIÓN DE GENES INFLAMATORIOS Y VASOACTIVOS

rantes, mcp-1, complemento, endotelina



FIBROSIS TÚBULO-INTERSTICIAL

INJURIA



CÉLULA TUBULAR



APOPTOSIS

NECROSIS

**TRANSFORMACIÓN
FIBROBLÁSTICA**



CICATRIZACIÓN PARENQUIMATOSA RENAL

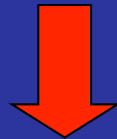
INJURIA GLOMERULAR



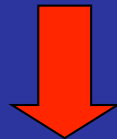
PROTEINURIA NO SELECTIVA



CÉLULA TUBULAR



HIPERPLASIA TUBULAR PROXIMAL



BARRERA FÍSICA PARA LA FILTRACIÓN GLOMERULAR

GLOMÉRULOPATÍA

TRÁFICO TRANS-GLOMERULAR DE PROTEÍNAS

GOTEO DE MEDIADORES INFLAMATORIOS
DEL GLOMÉRULO AL INTERSTICIO

HIPERTENSIÓN GLOMERULAR

PÉRDIDA DE INMUNOTOLERANCIA

ISQUEMIA TUBULAR POR FLUJO DISMINUÍDO
POSTGLOMERULAR

NH₂ AUMENTADA CON
ACTIVACIÓN DEL
COMPLEMENTO

DAÑO TÚBULO-INTERSTICIAL

INHIBE LA PROLIFERACIÓN CELULAR

TGF- β 1

AUMENTA EL DEPÓSITO DE MATRIZ

INHIBE LA METALOPROTEINASA DE MATRIZ

INHIBE LA SÍNTESIS DE PLASMINA

ESTIMULA A SUS INHIBIDORES

JASN 2003; 14: 2052-2062



TGF-β1

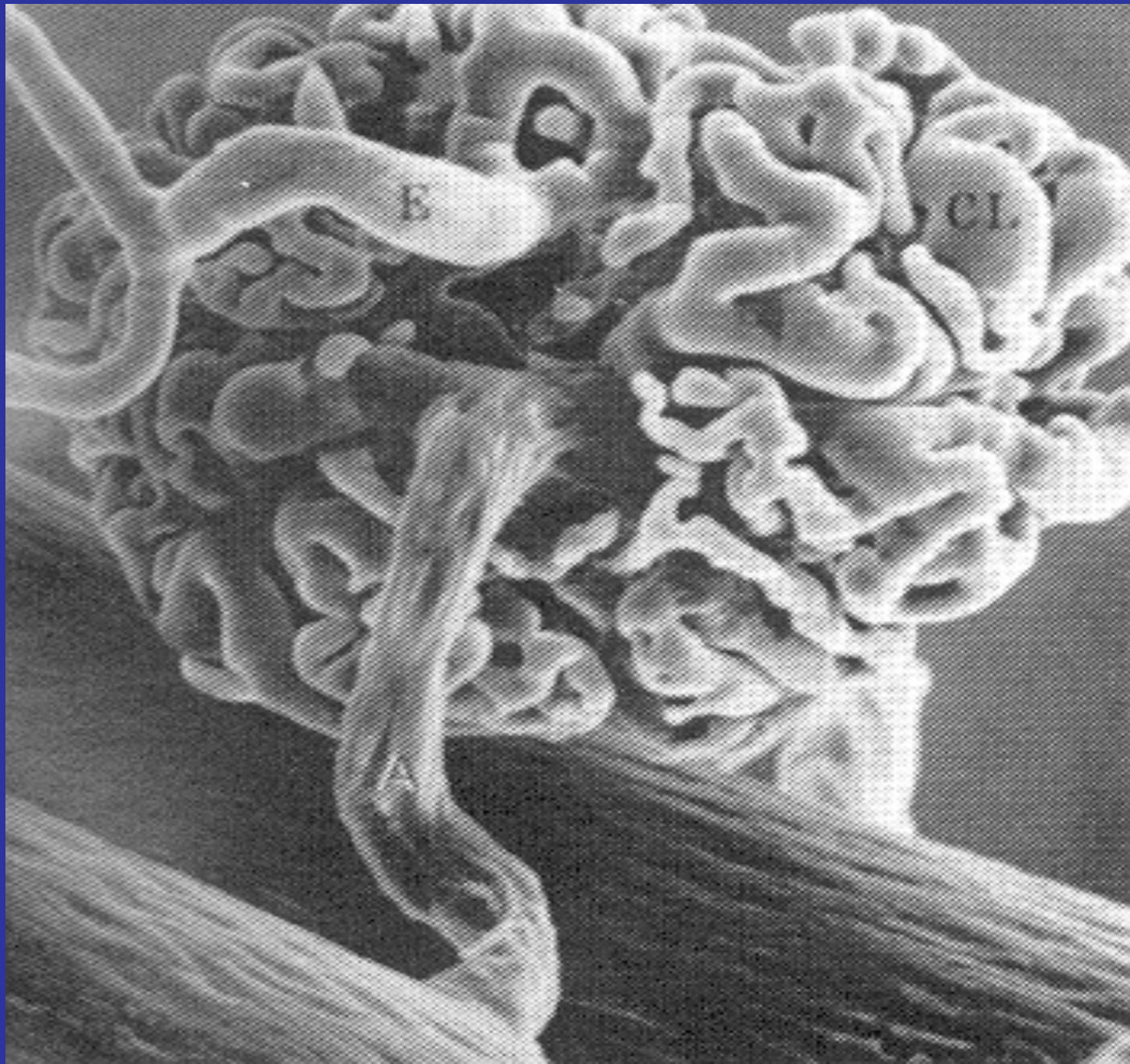
TRANSGLUTAMINASA TISULAR

**PRODUCE UNA CONECCIÓN CRUZADA IRREVERSIBLE
DE PROTEÍNAS A TRAVÉS DE UNA UNIÓN
γ-GLUTAMIL LISINA**

**ESTE CROSSLINKING ESTIMULA:
EL DEPÓSITO DE MATRIZ
LA RESISTENCIA A ENZIMAS PROTEOLÍTICAS
FIBROSIS**

ES SINTETIZADA POR EL TÚBULO

JASN 2003; 14: 2052-2062



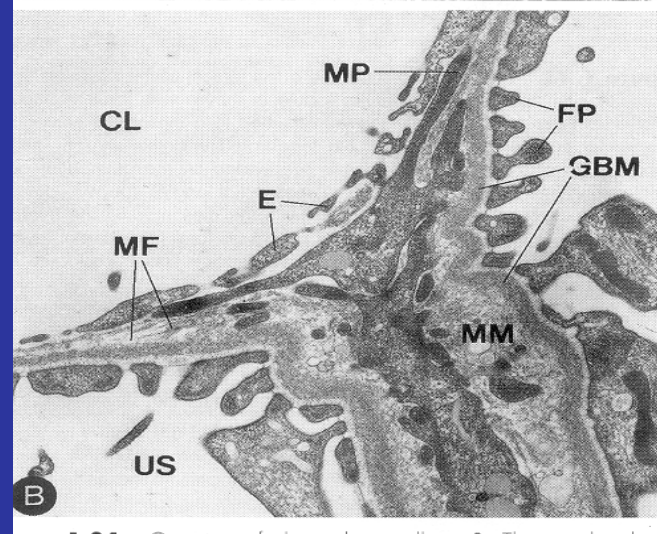
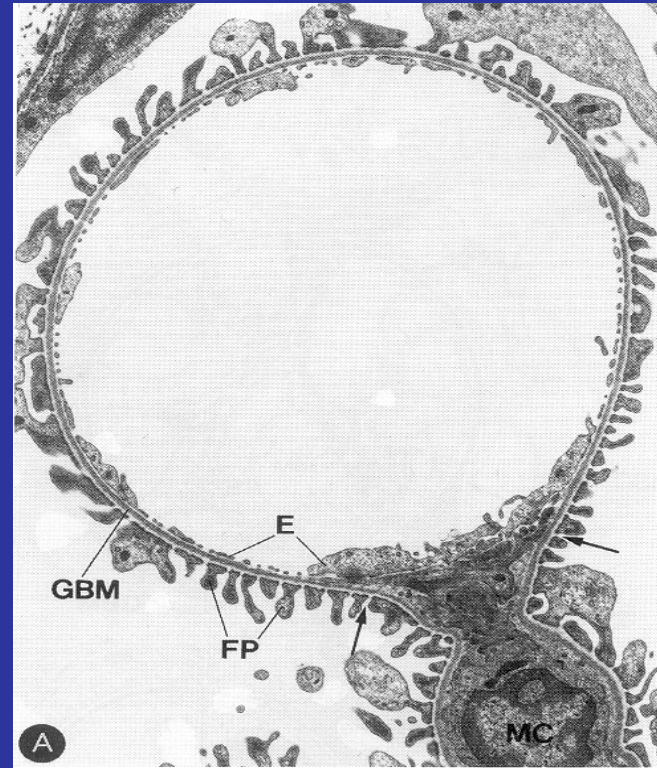
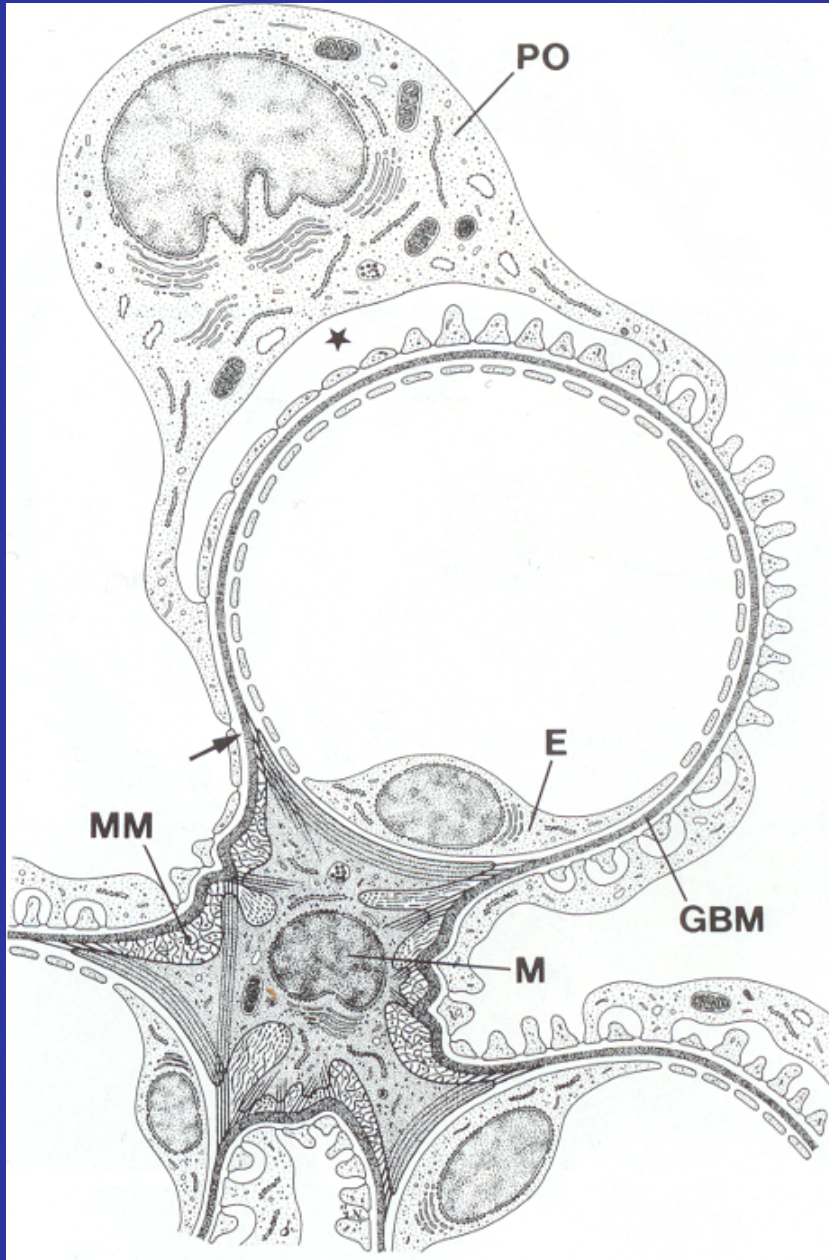
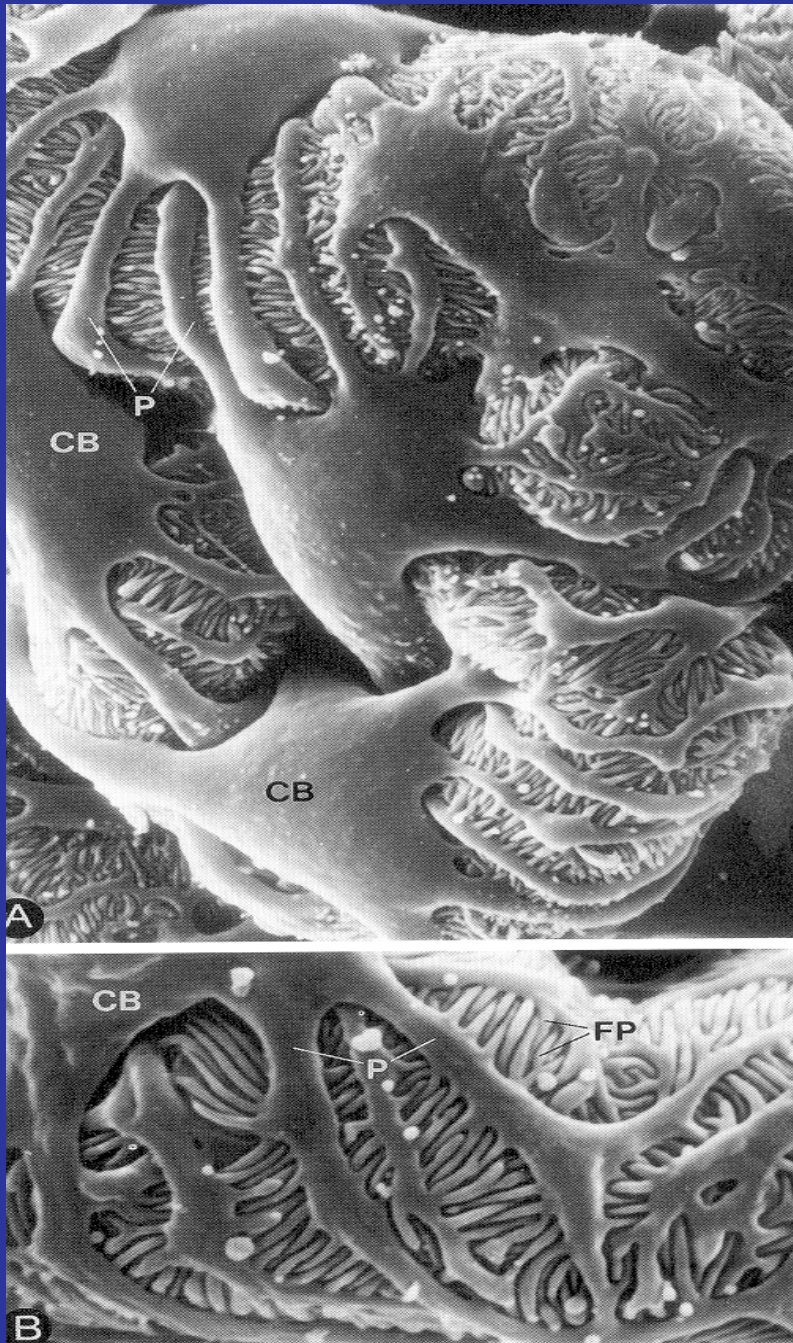


Figure 1.24. Glomerular capillary wall. A: The capillary wall is composed of the endothelial cell (E), the glomerular basement membrane (GBM), and the podocyte layer. B: Higher magnification of the glomerular capillary wall showing the mesangial cell (MM) and mesangial processes (MP).



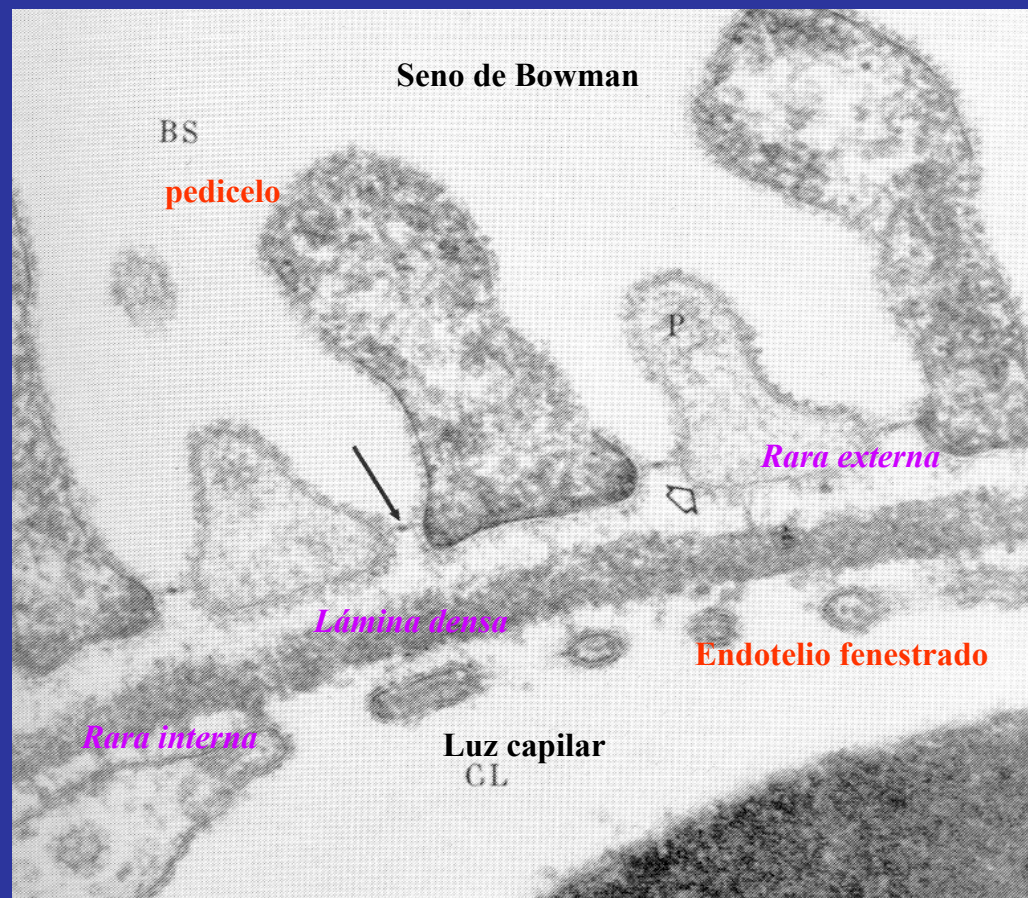
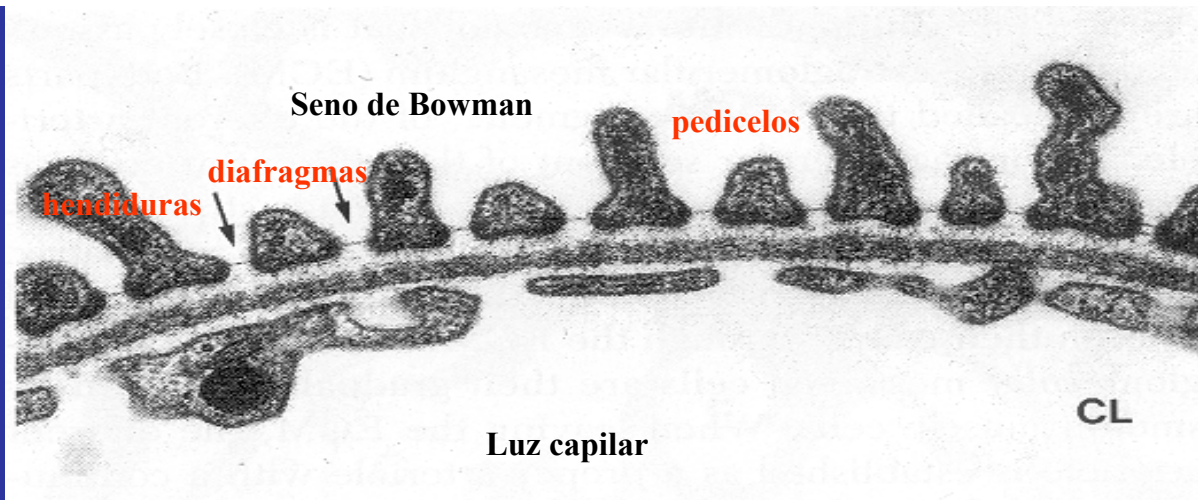
PODOCITO

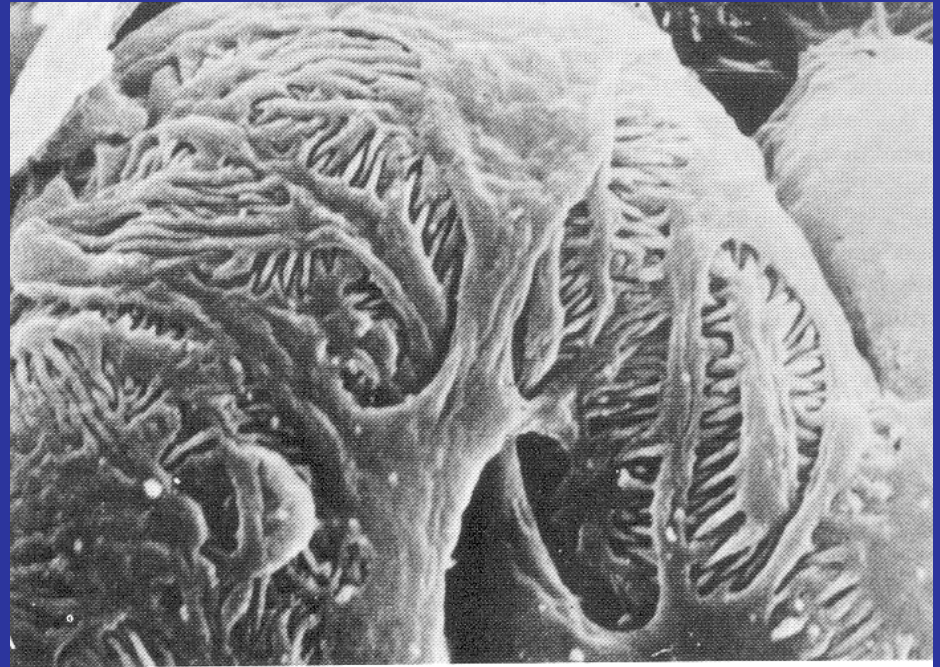
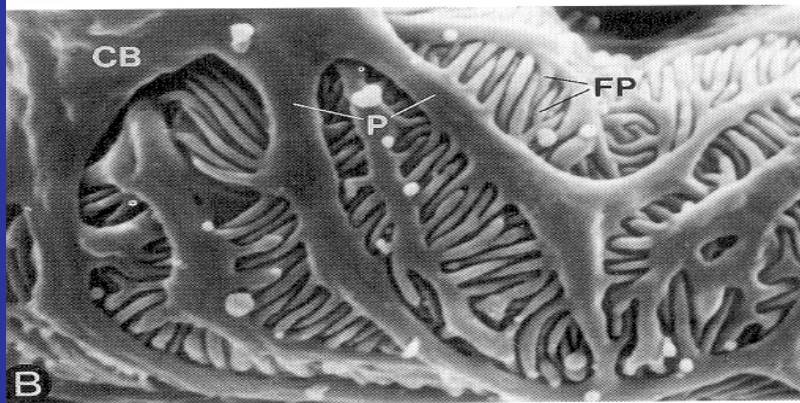
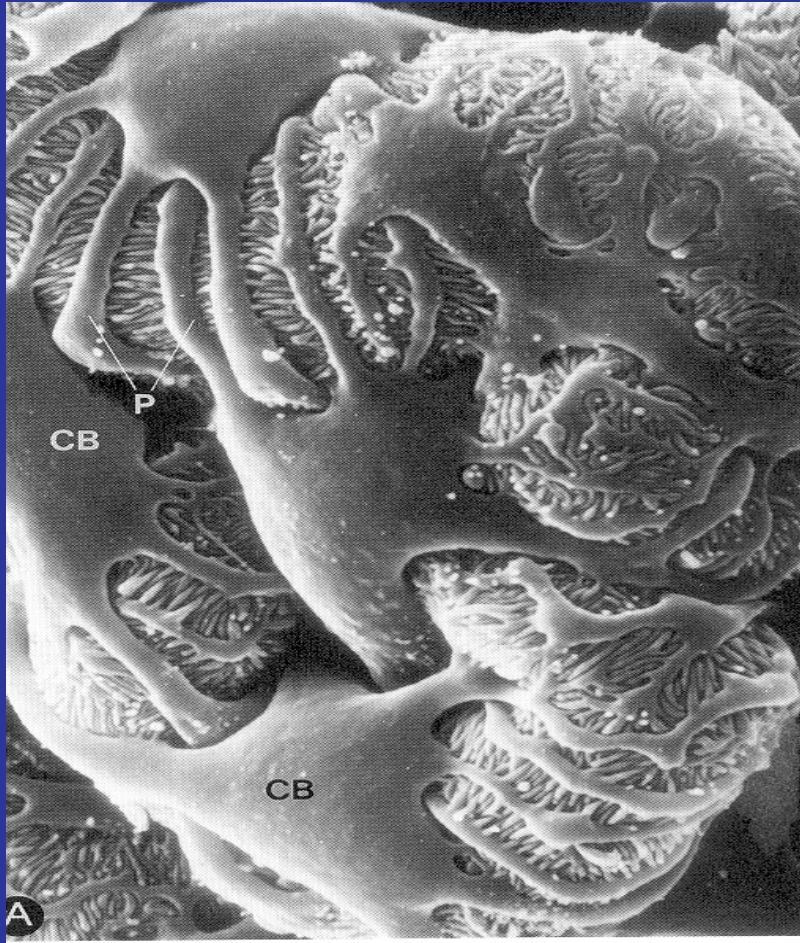
**LA CÉLULA MÁS GRANDE
DEL GLOMÉRULO**

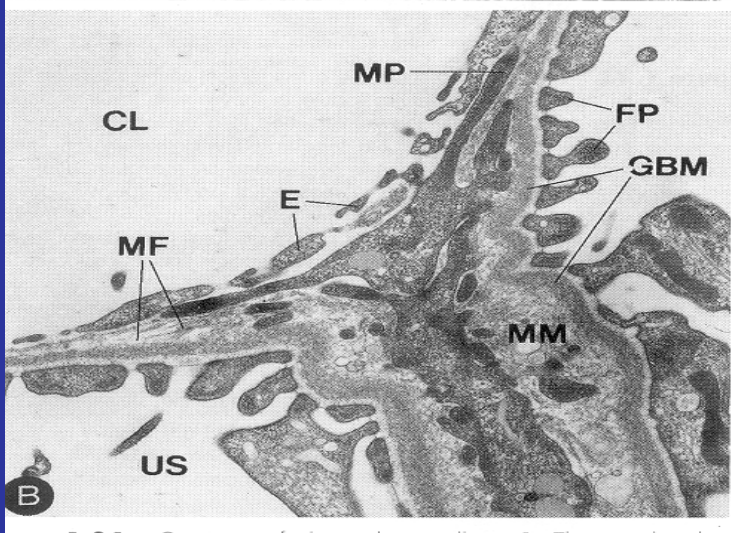
**ALTAMENTE
DIFERENCIADA**

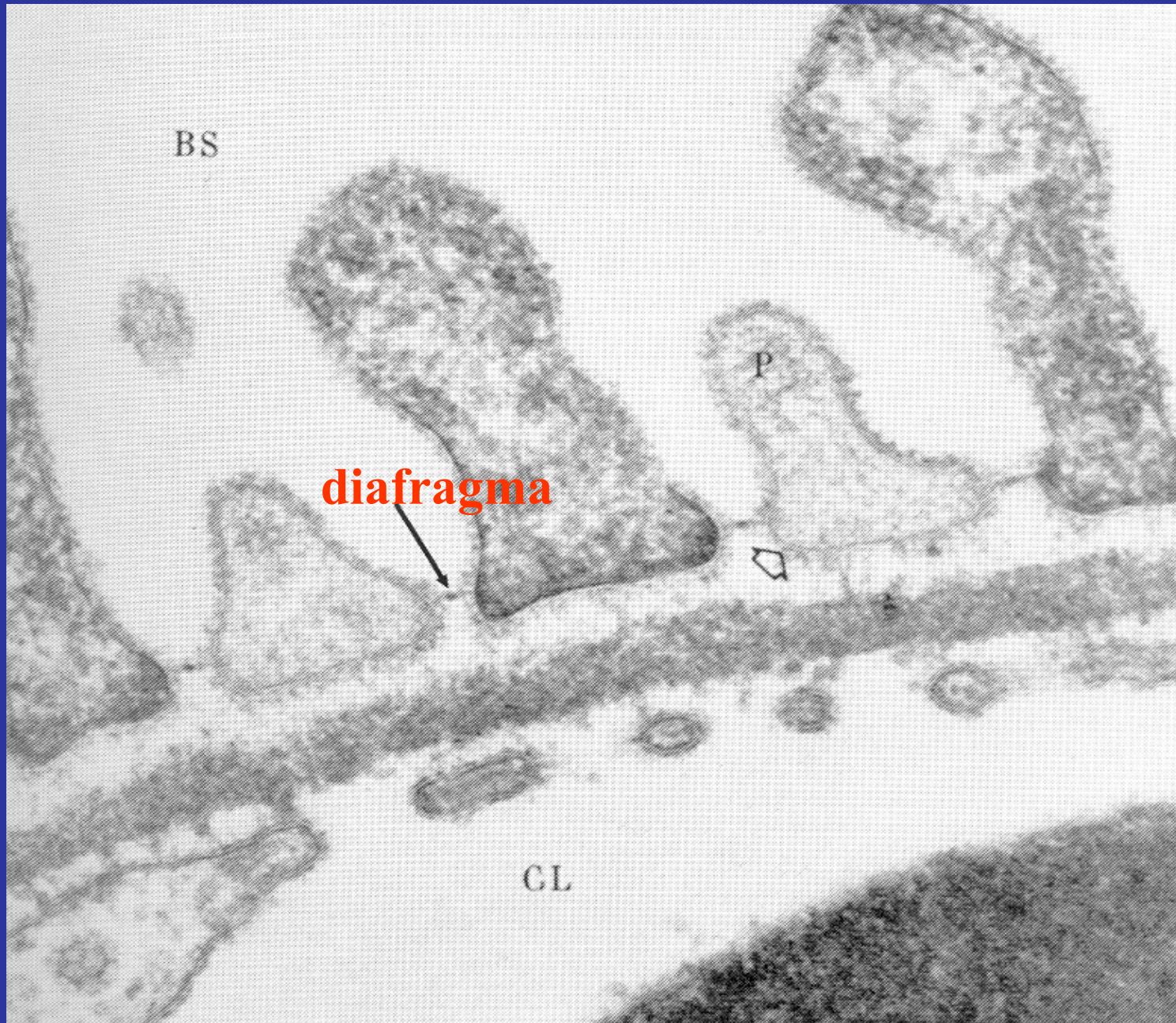
INCAPAZ DE DIVIDIRSE

**MANTENIMIENTO
(*síntesis y degradación*)
DE LA
MEMBRANA BASAL**

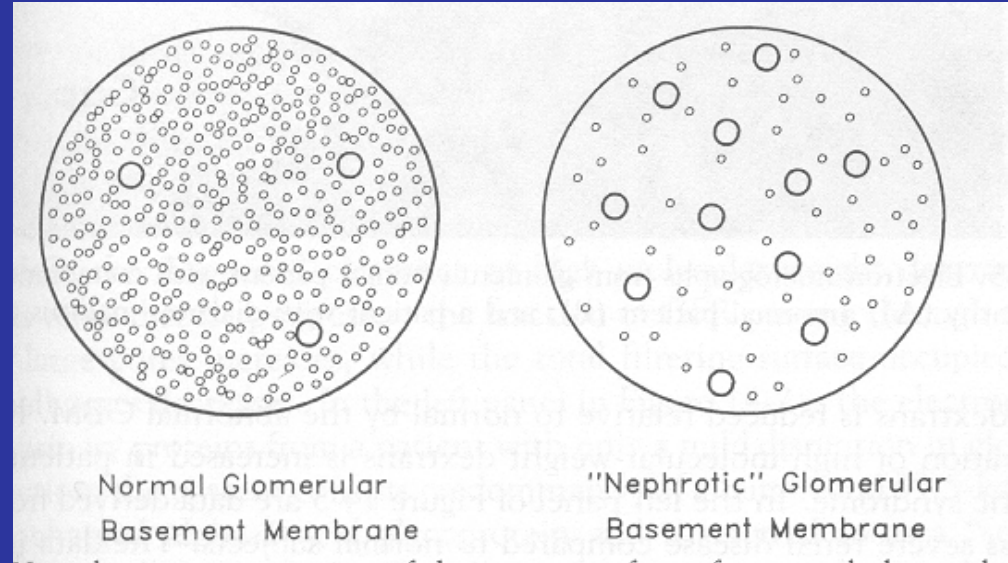
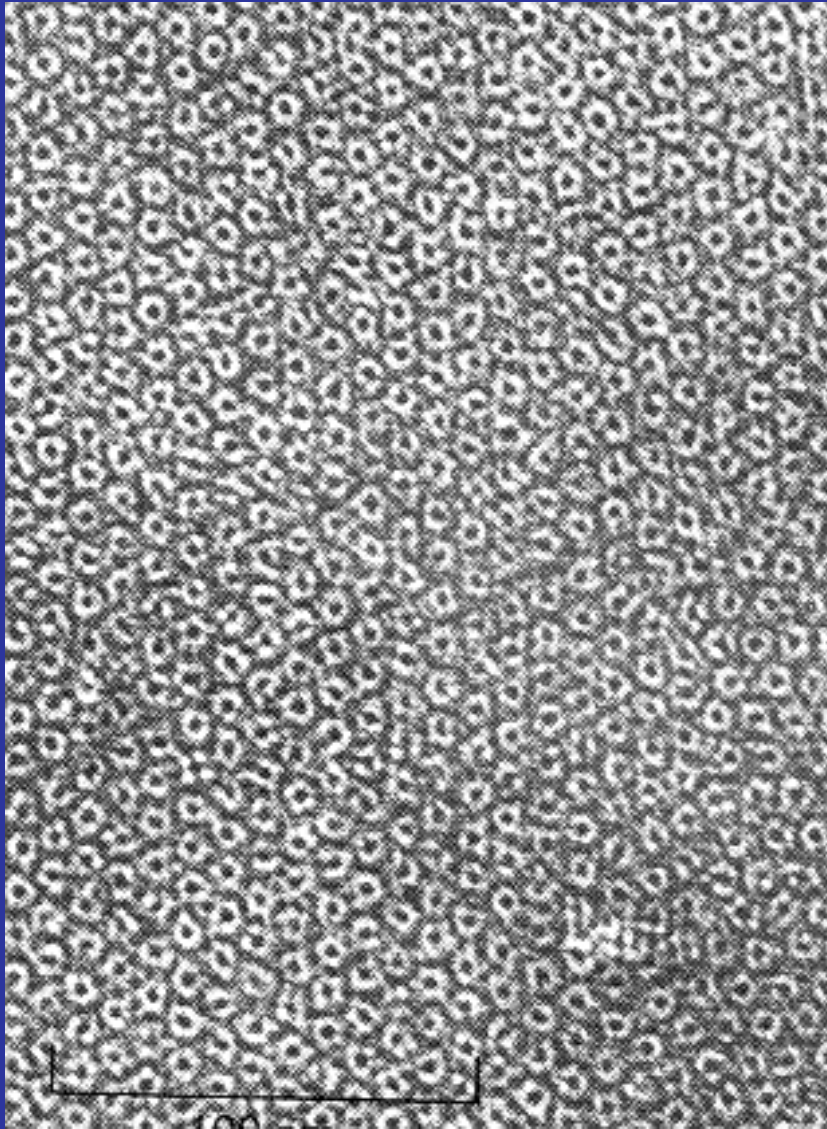








CORTE TRANSVERSAL DE LAS HENDIDURAS DE FILTRACIÓN- DIAFRAGMAS



PODOCITO: *funciones*

- **1. Barrera de permeabilidad**
- **2. mantenimiento de la arquitectura glomerular**
- **3. biosíntesis**
- **4. interacción con el medio**

PODOCITO

- **1. FILTRACIÓN:** es una barrera a la filtración de macromoléculas al cubrir la membrana basal con citoplasma.
- Las abundantes cargas negativas del glicocáliz actúan como una barrera electrostática.
- Los residuos filtrados y atrapados en la membrana basal son fagocitados por el podocito

PODOCITO

- **2. MANTENIMIENTO DE LA ARQUITECTURA**

GLOMERULAR: contrarrestan las fuerzas

hidrostáticas propias de los capilares glomerulares valiéndose de *integrinas y distroglicanos*.

- **3. BIOSÍNTESIS:** Síntesis y degradación de la membrana basal: colágeno tipo IV, fibronectina, laminina, heparán sulfato, prostaglandinas, factores de crecimiento.

PODOCITO

- **4. INTERACCIÓN CON EL MEDIO:**

con proteínas reguladoras del complemento,

receptores IgG-Fc, receptores de las LDL y del

sistema activador del plasminógeno

PODOCITO: *injuria*

- **La injuria y la disfunción del podocito se manifiestan clínicamente por sólo dos signos principales:**
- **PROTEINURIA POR DESDIBUJAMIENTO DE LOS PEDICELOS, VACUOLIZACIÓN Y DESPRENDIMIENTO DE LOS PODOCITOS**
- **DISMINUCIÓN DE LA CAPACIDAD DE FILTRACIÓN POR ESCLEROSIS**

PODOCITO

- La lesión puede causar fusión de los pedicelos al interferir con el metabolismo necesario que mantiene el citoesqueleto y el glicocáliz de los podocitos. Esta lesión se certifica por la pérdida de integrinas. Este daño es REVERSIBLE

PODOCITO

- Sin embargo, si la fusión de pedicelos continúa por un período prolongado de tiempo o si se acompaña por una lesión más severa hacia el podocito, comienza la CICATRIZACIÓN GLOMERULAR.
- El podocito dañado comienza entonces a secretar TGF-beta estimulando la producción de matriz mesangial.

PODOCITO

- POR LO TANTO:
- el aumento de la síntesis o la disminución de la degradación de las proteínas de la matriz EC
- la separación del podocito de la MBG
- la disfunción de las proteínas contráctiles del podocito o el desplazamiento en su localización crítica en la pared capilar puede contribuir a la ESCLEROSIS GLOMERULAR

PODOCITO

- **La pérdida de la integridad de la interacción PODOCITO-ENDOTELIO a través de una MBG enferma puede evolucionar al colapso capilar, pérdida del endotelio, formación de cicatrices y adherencias a la cápsula de Bowman**

- **TANTO LA FUSIÓN DE LOS PEDICÉLOS COMO LA VACUOLIZACIÓN Y EL DESPRENDIMIENTO DE LOS PODOCITOS NO SON PATOGNOMÓNICAS DE NINGUNA ENTIDAD, YA QUE SE PUEDEN VER TANTO EN CM COMO EN FSGS**
- **LA ESCLEROSIS TAMPOCO LO ES**

- **POST INJURIA GLOMERULAR:**
- la liberación de TGF-beta de las plaquetas y del mesangio juega un papel importante.
- TGF-beta estimula la producción de matriz extracelular, inhibe la degradación de la misma y favorece la adherencia de células inflamatorias a la matriz

BAJA MASA RENAL

Hipertensión glomerular compensadora

Hipertrofia de podocitos
Hiperplasia de endotelio
Hiperplasia de mesangio

Hipertrofia glomerular

FF para = VFG

**Infiltración de macrófagos
proliferación del mesangio
aumento de la matriz**

esclerosis

ESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA:

- **VASODILATACIÓN RENAL CRÓNICA:**
por efecto primario sobre cierto número de arteriolas aferentes con aumento localizado de la presión intraglomerular

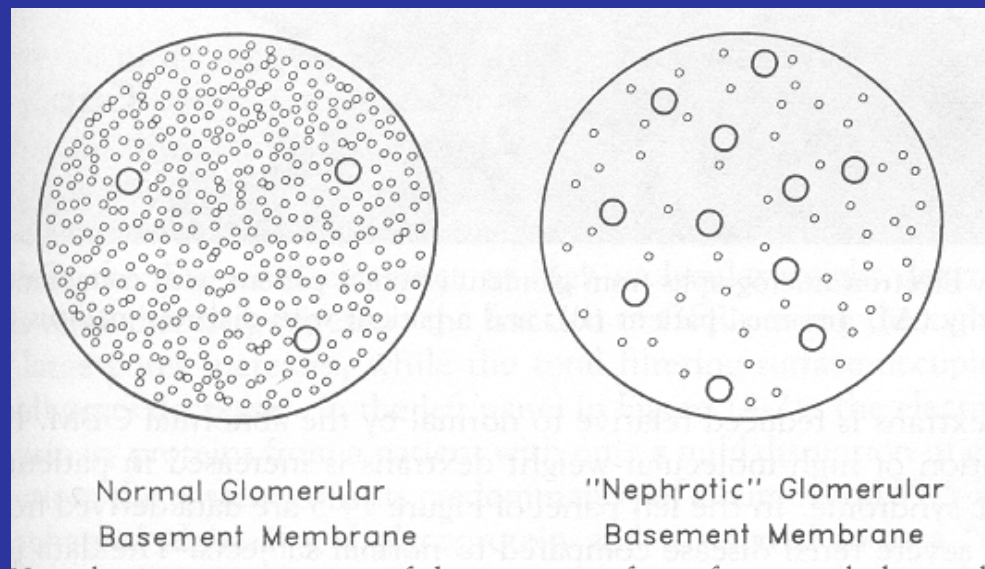
PATOGENIA

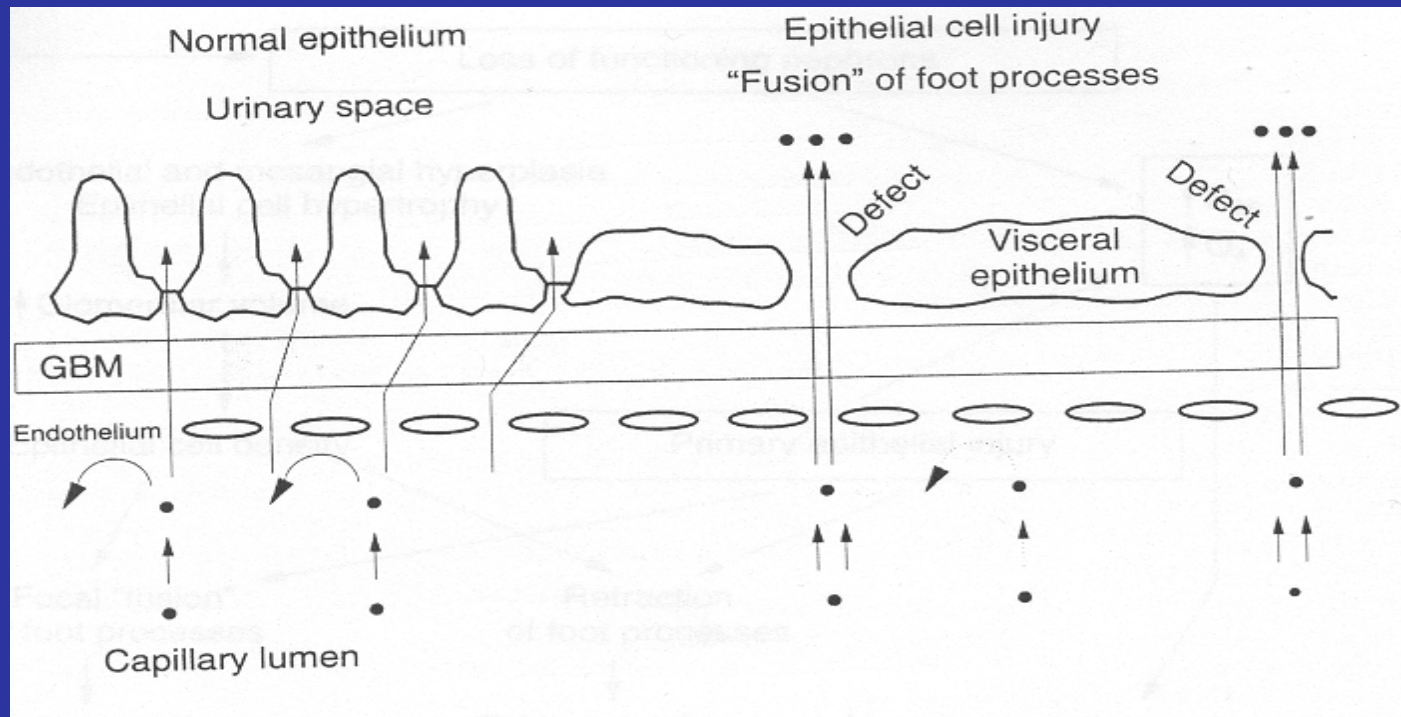
SECUENCIA:

- daño al podocito por **factor circulante** (*primaria*), por **injuria inflamatoria post-inflamatoria** o por **masa renal disminuída** (*secundaria*), con aumento del número de células mesangiales, endoteliales y leucocitos
- La **imposibilidad de replicación del podocito** lleva a una disminución de su densidad y a **áreas focales de denudación de la MBG**.

Las hendiduras de los diafragmas se pierden

- El aumento en el flujo de pequeños solutos y albúmina arrastra agua por convección. La IgM, el fibrinógeno y otras macromoléculas quedan atrapadas en la rara interna y forman los depósitos hialinos subendoteliales





- ALBÚMINA



FLUJO POR CONVECCIÓN



REFLEXIÓN DE LA ALBÚMINA EN ÁREAS DE ULTRAFILTRACIÓN NORMAL POR DIFERENCIAS DE CARGA

