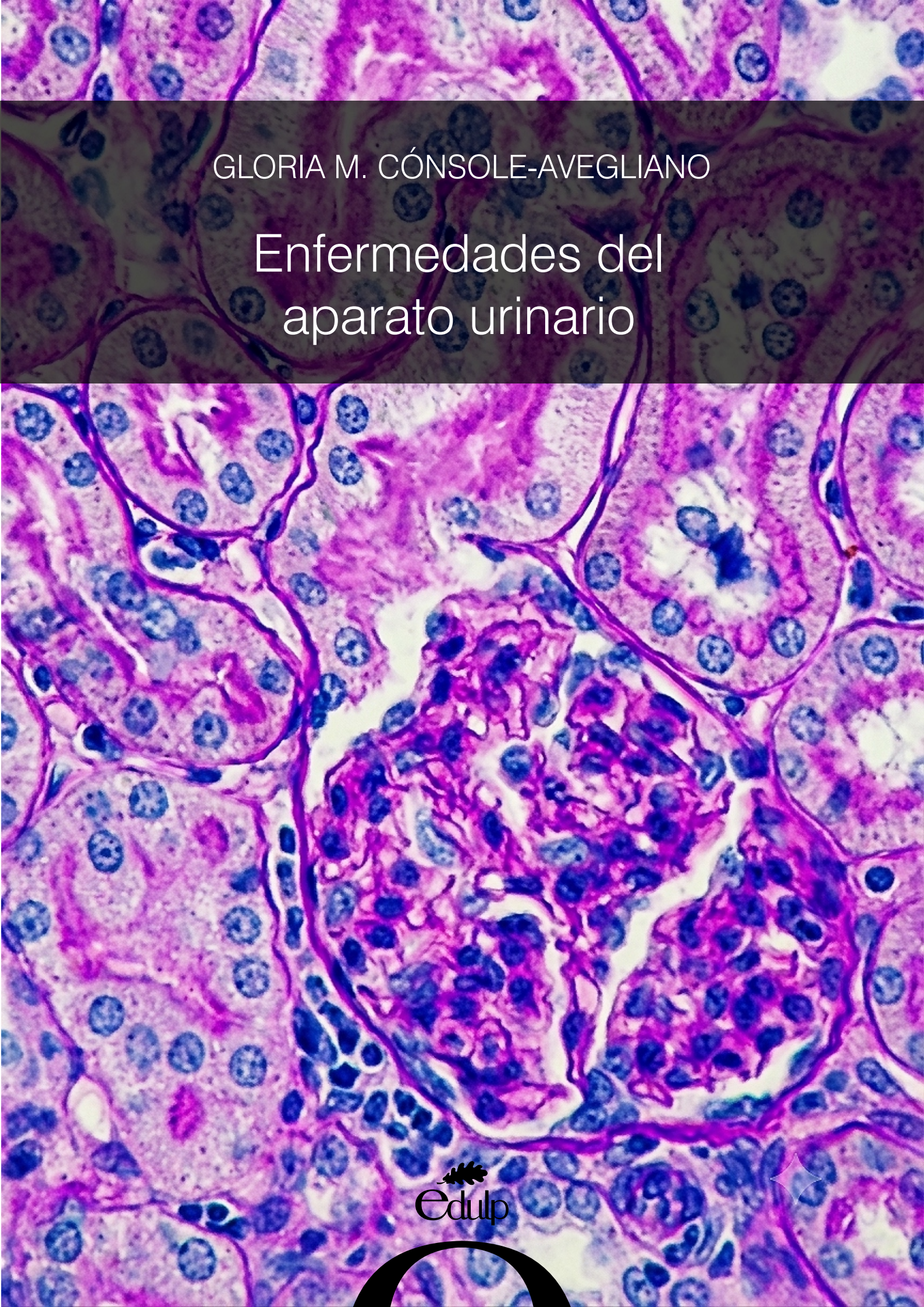


The background of the cover is a microscopic image of prostate tissue, stained with hematoxylin and eosin (H&E). It shows several glandular structures lined by epithelial cells with prominent, dark blue nuclei. A central, more complex glandular structure is visible in the lower half of the image.

GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO

Enfermedades del aparato urinario

ENFERMEDADES DEL APARATO URINARIO

ENFERMEDADES DEL APARATO URINARIO

GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO

Cónsole Avegliano, Gloria Miriam
Enfermedades del aparato urinario / Gloria Miriam Cónsole Avegliano.
- 1a ed. - La Plata: EDULP, 2026.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-631-6568-96-0

1. Medicina. I. Título.
CDD 616.6

ENFERMEDADES DEL APARATO URINARIO

GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO



Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (Edulp)
48 N.º 551-599 / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina
+54 221 644 7150
edulp.editorial@gmail.com
www.editorial.unlp.edu.ar

Edulp integra la Red de Editoriales de las Universidades Nacionales (REUN)

Primera edición, 2026

Queda hecho el depósito que marca la Ley 11723
© 2026 - Edulp
Impreso en Argentina

Dedicatoria

A mi esposo Dr. Hugo Avegliano, a mis hijos Gustavo y Guillermo y a mis queridos nietos Bianca y Lorenzo.

A Dios: generador de las fuerzas para desarrollar mi vocación Docente-Investigadora y para vencer los numerosos obstáculos que me permitieron llegar a los logros obtenidos.

Agradecimientos

A quienes despertaron mi vocación por la investigación científica: *Prof. Dr. Bernardo Houssay, Prof. Dr. Herberto Prieto Díaz y Prof. Dr. Ricardo R. Rodríguez.*

A mi querido Maestro: *Prof. Dr. César Gómez Dumm.*

A quienes me alentaron para retomar las tareas de investigación y docencia en momentos muy difíciles: *Prof. Dr. Eduardo Charreau y Dr. Rodolfo Goya.*

Índice

Prólogo	10
CAPÍTULO 1	
Embriología del aparato urinario	11
1.1 Desarrollo inicial: mesodermo intraembrionario.	11
1.2 Pronefros.	12
1.3 Mesonefros.	12
1.4 Metanefros.	15
1.5 Cambios posteriores en el desarrollo del metanefros.	17
1.6 Bases moleculares de la formación del metanefros y del uréter.	19
1.7 Migración de los riñones desde la pelvis hasta su localización definitiva.	20
1.8 Desarrollo de vejiga y uretra.	20
1.9 Principales malformaciones congénitas del aparato urinario.	22
Referencias	26
CAPÍTULO 2	
Aspectos anatómicos del aparato urinario	27
2.1 Aparato urinario masculino y femenino: riñones, uréteres, vejiga, uretra.	27
2.2 Anatomía y topografía del riñón.	28
2.3 Hilio renal y superficie externa.	29
2.4 Médula y corteza.	31
2.5 Arterias y venas del riñón.	33
2.6 Linfáticos renales.	34
2.7 Inervación renal.	35
2.8 Cálices renales.	35
2.9 Pelvis renal.	36
2.10 Uréteres.	37
2.11 Vejiga urinaria.	39
2.12 Uretra masculina.	41
2.13 Uretra femenina.	42
Referencias	42
CAPÍTULO 3	
Histología del aparato urinario	43
3.1 Aparato urinario.	43
3.2 Corteza y médula renal.	44
3.3 Lóbulo y lobulillo renal.	45
3.4 Nefrona y sistema tubular.	45
3.5 Imágenes histológicas.	54
Referencias	60

CAPÍTULO 4

Fisiología del aparato urinario	61
4.1 Funciones del riñón.	61
4.2 Nefrona: unidad funcional renal.	62
4.3 Sitios de filtración glomerular, reabsorción y secreción tubular.	63
4.4 Filtración glomerular.	64
4.5 Reabsorción tubular.	68
4.6 Secreción de sustancias en la orina.	72
4.7 Relación anátomo-funcional.	73
4.8 Función endócrina renal.	74
Referencias	78

CAPÍTULO 5

Aspectos inmunológicos de las enfermedades urinarias	79
5.1 Inmunidad innata y adquirida.	79
5.2 Inmunidad celular y humoral.	79
5.3 Uropatógenos.	81
5.4 Inmunidad innata e infecciones urinarias (IU).	82
5.5 Inmunidad adquirida e infecciones urinarias (IU).	83
Referencias.	88

CAPÍTULO 6

Enfermedades urinarias	89
6.1 Infecciones en vías urinarias altas y bajas.	89
6.2 Clasificación de las infecciones urinarias.	90
6.3 Pielonefritis aguda.	92
6.4 Pielonefritis crónica.	93
6.5 Ureteritis.	95
6.6 Cistitis.	95
6.7 Uretritis.	96
6.8 Síndrome urémico hemolítico (SHU).	100
6.9 Neoplasias urinarias.	103
Referencias	110

CAPÍTULO 7

Genética de las enfermedades urinarias	111
7.1 Genética: conceptos básicos.	111
7.2 Genética y enfermedades renales (Ars E).	114
7.3 Enfermedades genéticas y patrones de herencia (Ars E).	115
7.4 Métodos de diagnóstico genético (Ars E).	117
7.5 Nomenclatura y clasificación de las variantes de secuencia (Ars E).	119
7.6 Utilidades clínicas del diagnóstico genético en Nefrología (Ars E).	120
7.7 Síndrome nefrótico genético (Health in Code).	121
7.8 Glomerulonefritis de base genética (Health in Code).	121
7.9 Glomerulosclerosis focal y segmentaria genética (GEFS) (Health in Code).	121
7.10 Síndrome urémico hemolítico atípico (SHUa) genético (Health in Code).	122

7.11 Poliquistosis renal genética (PKD) (Health in Code).	122
7.12 Nefronoptosis genética (NPHP) (Health in Code).	122
7.13 Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante (NTAD) (Health in Code).	123
7.14 Anomalías congénitas de riñón y tracto urinario genéticas (ACRTU o CAKUT) (Health in Code).	123
7.15 Enfermedad renal crónica genética (ERC).	123
7.16 Causalidad genética y poder predictivo del análisis de mutaciones.	124
7.17 Análisis de mutaciones en enfermedades renales de un solo gen.	124
7.18 Nefrolitiasis.	127
7.19 Alelos de riesgo en trastornos renales comunes y poligénicos.	128
Referencias	131

CAPÍTULO 8

Epigenética de las enfermedades urinarias	132
8.1 Epigenética (<i>griego epi: sobre</i>): conceptos básicos.	132
8.2 Mecanismos epigenéticos.	132
8.3 Epigenoma.	136
8.4 Epigenética y enfermedad renal crónica (ERC).	138
8.5 Epigenética y nefropatía diabética (ND).	139
8.6 Epigenética y proteinuria.	140
8.7 Transición epitelial mesenquimal (TEM).	141
8.8 Epigenética y fibrosis renal.	143
8.9 Epigenética del envejecimiento en las enfermedades renales.	144
Referencias	150

Prólogo

La presente obra actualiza conceptos sobre las enfermedades urinarias. Se han reunido trabajos de embriólogos, histólogos, patólogos, genetistas, epidemiólogos y hematólogos involucrados en su diagnóstico y tratamiento.

Mi experiencia como docente en Histopatología e Inmunología me ha permitido presentar con idoneidad los aportes en dichas especialidades. Deseo que dichos aportes permitan que los estudiantes y los profesionales de la salud actualicen sus conocimientos y optimicen las estrategias terapéuticas.

CAPÍTULO 1

Embriología del aparato urinario

1.1 Desarrollo inicial: mesodermo intraembrionario.

El **mesodermo intraembrionario** se diferencia en 3 porciones: **mesodermo paraaxial** (*somitos*), **mesodermo intermedio** y **mesodermo lateral** con dos hojas: *somatopleura* y *esplacnopleura*, ambas limitan un espacio denominado *celoma intraembrionario* (3ra. sem.).

El **aparato uro-genital** proviene del **mesodermo intermedio**, y los conductos derivados de ambos aparatos desembocan en una cavidad común denominada **cloaca**.

El *desarrollo del aparato urinario* comprende 3 etapas sucesivas, que son 3 sistemas renales diferentes: el **pronefros**, el **mesonefros** y el **metanefros**. El primero es rudimentario y no llega a funcionar, el segundo funciona durante un tiempo breve, mientras que *el tercero representa el riñón definitivo* (fig. 1.1).

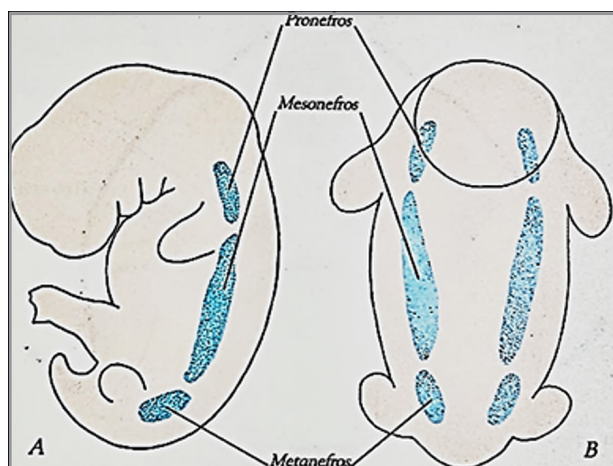


Fig. 1.1 Pronefros, mesonefros y metanefros (Embriología humana. Gómez Dumm y col.).

1.2 Pronefros.

En el **mesodermo intermedio** cervical, aparecen acúmulos celulares macizos segmentarios denominados **nefrotomos** (7-10), que luego se ahuecan para formar los **tubos pronéfricos** conectados con el **conducto néfrico primario** que crece hasta la **cloaca**. El **pronefros** involuciona y al final de la 4ta. semana ha desaparecido.

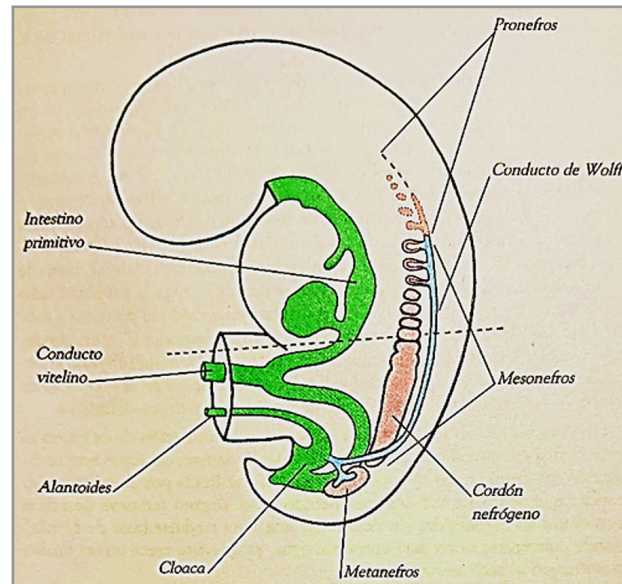


Fig. 1.2 Pronefros en degeneración, mesonefros y metanefros en formación
(Embriología humana. Gómez Dumm y col.).

El **pronefros** involuciona y al final de la 4ta. semana ha desaparecido. Este estadio depende del **ácido retinoico** que determina la expresión del factor de transcripción **Pax-2** que induce a **Lim-1**, necesario para la agregación de las células mesenquimáticas y su conversión en túbulos epiteliales.

1.3 Mesonefros.

A medida que los **túbulos pronéfricos** se extienden en sentido caudal, estimulan al **mesodermo intermedio** y se forman nuevos túbulos denominados **túbulos mesonéfricos**. En la fase terminal se ve el **cordón nefrógeno**. Además, se forma el **conducto mesonéfrico de Wolff** que consiste en un tubo longitudinal que recorre el **mesonefros** y cuyo extremo distal desemboca en la pared lateral de la **cloaca**.

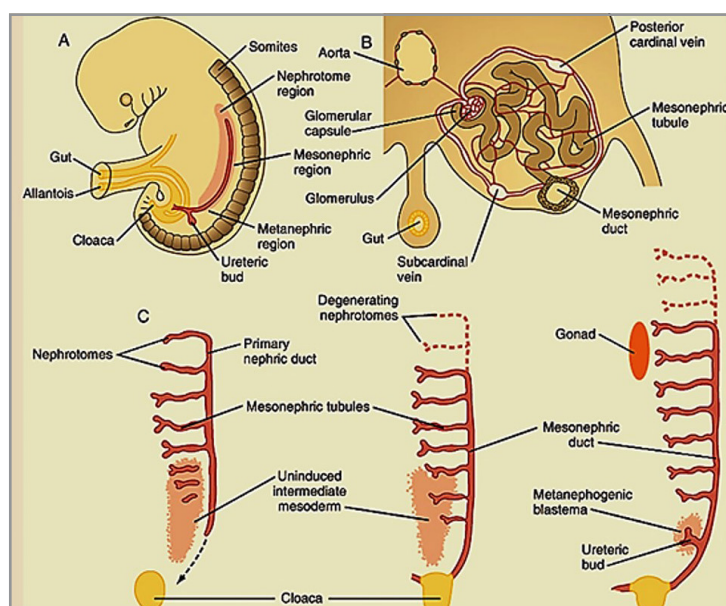


Fig. 1.3 Primeras etapas del desarrollo del aparato urinario (Carlson).

A. División del mesodermo intermedio en áreas de pronefros (nefrotomos), mesonefros y metanefros: somitos, regiones: nefrotomo, mesonéfrica, metanéfrica (yema ureteral), cloaca, intestino, alantoides.

B. Corte transversal del mesonefros que muestra un túbulo mesonéfrico con sus vasos: aorta, glomérulo, cápsula glomerular, vena cardinal posterior, túbulo mesonéfrico, conducto mesonéfrico, vena subcardinal, intestino.

C. Progresión caudal de la formación del mesonefros y degeneración de los segmentos más craneales: conducto néfrico primario, nefrotomos, túbulos mesonéfricos, mesodermo intermedio no inducido, cloaca. Nefrotomos en degeneración, conducto mesonéfrico, blastema metanefrogénico, yema ureteral.

El **mesonefros** realiza un *filtrado glomerular de sangre*, así como una *reabsorción selectiva en los túbulos contorneados*. La mayor parte de este órgano está destinada a desaparecer, pero en el embrión masculino persiste una porción, relacionada con la *gónada (futuro testículo)*, que junto con el *conducto de Wolff* constituirán una vía de salida del esperma. El **mesonefros** es especialmente prominente hacia la mitad del segundo mes de desarrollo, y hace saliencia en el celoma, a cada lado de la línea media. Allí, junto con la gónada en evolución, forma la denominada *cresta* o *pliegue urogenital*. Hacia el final de la 4ta. semana de gestación, el *conducto de Wolff* desarrolla una evaginación epitelial denominada **brote ureteral**. A principios de la 5ta. semana, este brote comienza a crecer dentro del mesénquima correspondiente al mesodermo intermedio caudal. Asimismo, los túbulos mesonéfricos toman forma contorneada (en "s"), y su extremo medial sufre una expansión en forma de cáliz, esbozo de la **cápsula de Bowman**, que rodea parcialmente a un **glomérulo vascular** (ovillo de capilares sanguíneos). La *arteriola eferente* del glomérulo nace de una arteria segmentaria lateral, rama de la aorta. La *arteriola eferente*, en cambio, se ramifica, irriga la pared del tubo mesonéfrico, y sus capilares se conectan con las venas cardinal posterior y subcardinal. La **unidad mesonéfrica** está constituida por: un **glomérulo vascular rodeado por la cápsula de Bowman**, en continuidad con un **túbulo contorneado proximal y distal**, que desemboca en el **conducto de Wolff**.

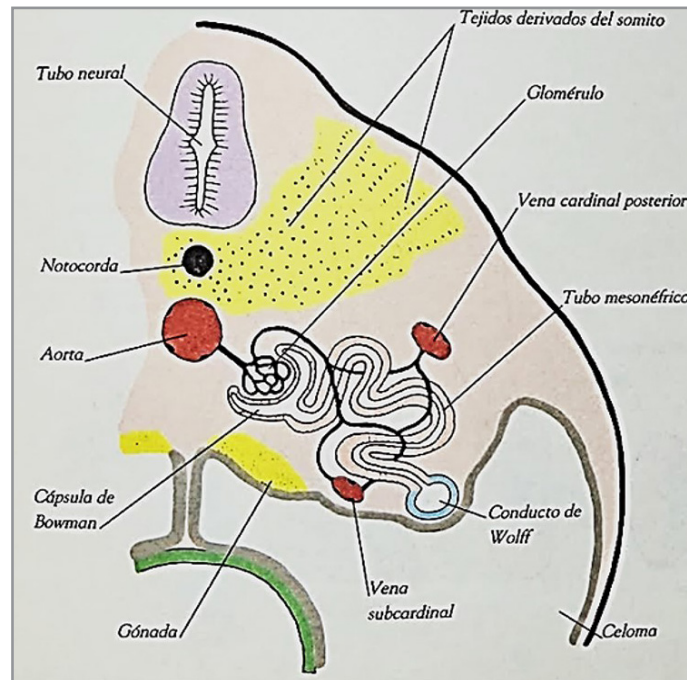


Fig. 1.4 Corte transversal a la altura del mesonefros (Embriología humana. Gómez Dumm y col.).

Tubo mesonéfrico, vena subcardinal, vena cardinal posterior, conducto de Wolff, glomérulo, cápsula de Bowman, aorta.

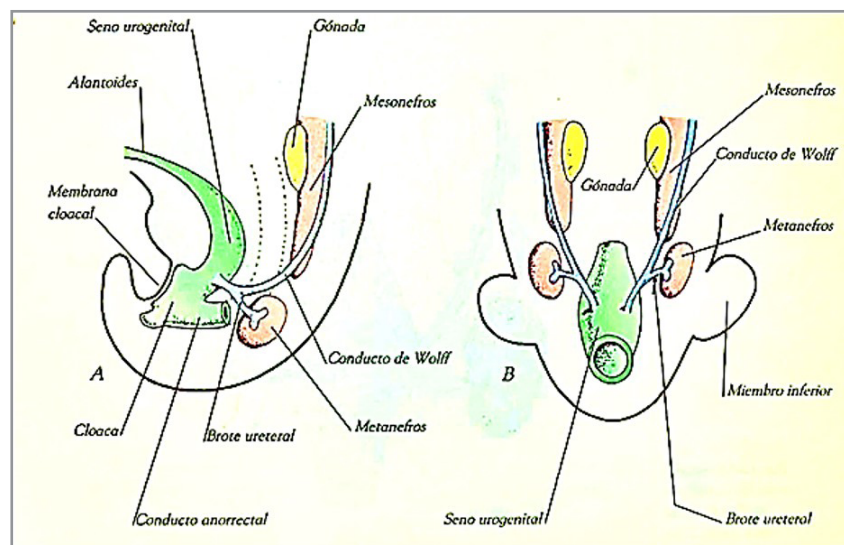


Fig. 1.5 Región caudal de un embrión de 5ta. semana (Embriología humana. Gómez Dumm y col.).

A. Mesonefros, conducto de Wolff, metanefros, brote ureteral, cloaca, membrana cloacal, conducto anorrectal, gónada. **B.** Mesonefros, conducto de Wolff, metanefros, seno urogenital, brote ureteral.

Durante la 8va. semana el tabique uro-rectal ya dividió la *membrana cloacal* en *membrana urogenital* y *membrana anal*. Se observa el *conducto anorrectal* y la *vejiga urinaria* en desarrollo. Además, se muestran *riñón y uréter*, *mesonefros* y *gónada*.

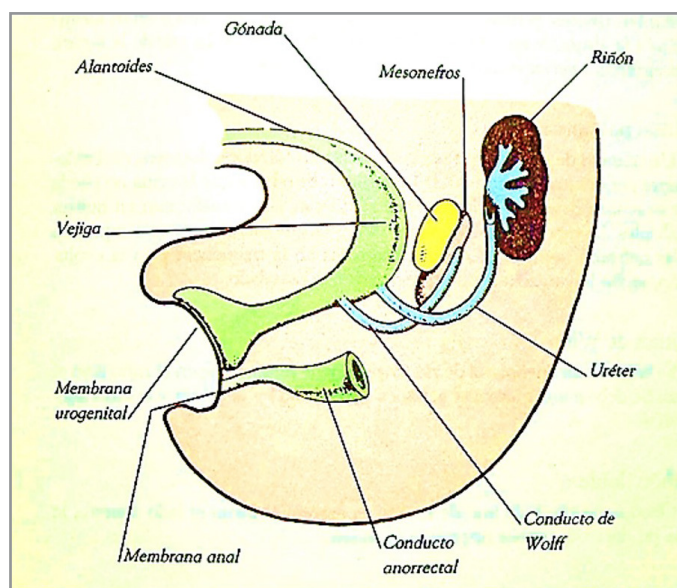


Fig. 1.6 Región caudal de un embrión de 8va. semana
(Embriología humana. Gómez Dumm y col.).

1.4 Metanefros.

El metanefros se desarrolla por detrás del epitelio celómico, lo cual explica la ubicación retroperitoneal del riñón definitivo. Se extiende en la región lumbar y en la sacra. Su formación comienza durante la 5ta. semana, coincidiendo con el crecimiento retrógrado del brote ureteral desde el conducto de Wolff. El mesénquima metanéfrico se condensa rodeando al brote ureteral y forma el **blastema metanéfrico**. El brote ureteral se transforma en el sistema colector metanéfrico, alargándose y ramificándose en forma dicotómica unas 15 veces.

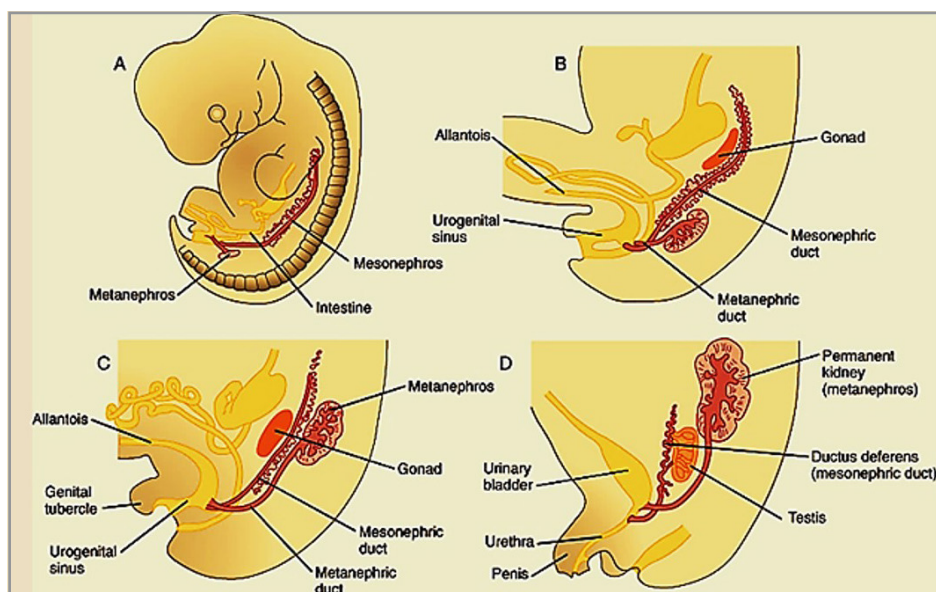


Fig. 1.7 Formación del metanefros (Carlson).

A. 6 semanas: mesonefros, intestino, metanefros.

B. 7 semanas: alantoides, seno urogenital, gónada, conducto mesonéfrico, conducto metanéfrico.

C. 8 semanas: alantoides, tubérculo genital, seno urogenital, metanefros, gónada, conducto mesonéfrico, conducto metanéfrico.

D. 3 meses: vejiga urinaria, uretra, pene, metanefros, conducto deferente (conducto mesonéfrico), testículo.

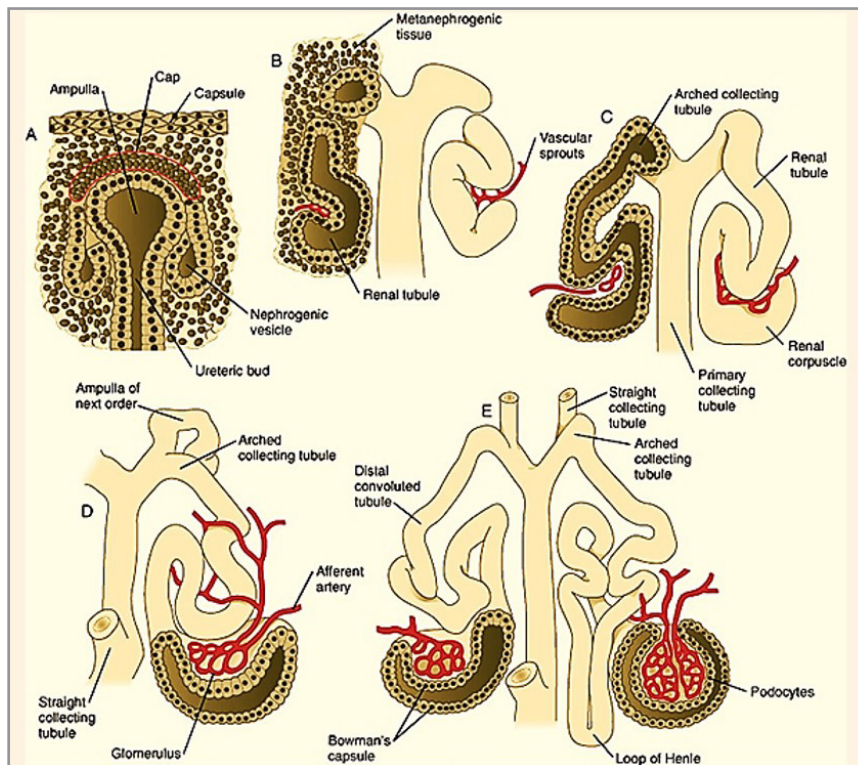


Fig. 1.8 Etapas del desarrollo del tubo metanéfrico (Carlson).

A. Ampolla, cúpula, capsula.

B. Tejido metanefrogénico, tubo renal, brotes vasculares.

C. Tubo colector arqueado, tubo renal, corpúsculo renal.

D. Ampolla de siguiente orden, tubo colector arqueado, tubo colector recto, glomérulo, arteria aferente.

E. Tubo contorneado distal, capsula de Bowmann, tubo colector recto, tubo colector arqueado, asa de Henle, podocitos.

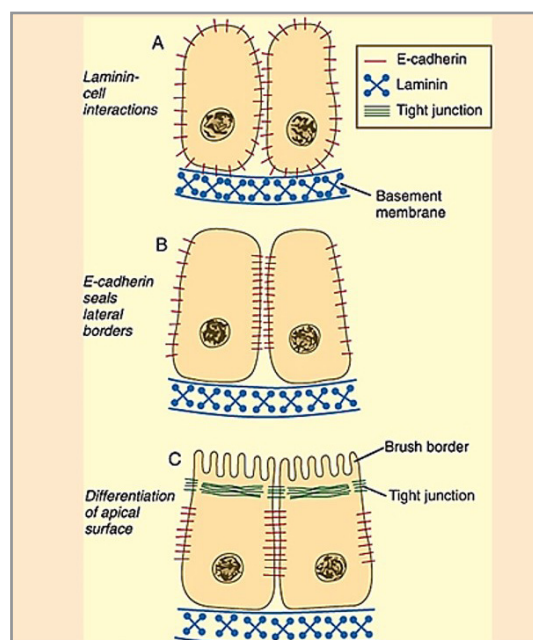


Fig. 1.9 Etapas de la transformación del mesénquima renal en epitelio (Carlson).

A. El desarrollo de la polaridad se desencadena por interacción entre laminina y superficie celular, pero la caderina-E se distribuye todavía de forma no polar.

B. Se redistribuye la **caderina E** y su acción sella los laterales celulares.

C. Se diferencia el margen apical y se forma **borde en cepillo** y unión estrecha.

1.5 Cambios posteriores en el desarrollo del metanefros.

El **metanefros** (riñón definitivo) desarrolla un *divertículo metanéfrico* que dará origen a las vías urinarias: *uréter*, *pelvis renal*, *cálices mayores y menores*. El **brote ureteral** da origen al **uréter**, se dilata dentro del blastema y forma la *pelvis renal* en conexión con los *cálices renales*. El sistema colector sigue dividiéndose y penetrando más profundamente en el blastema, para originar *cálices mayores*, *cálices menores* y *túbulos colectores* que terminan en fondo de saco. En el período fetal avanzado, los *cálices menores* reciben numerosos *túbulos colectores*, cada uno de los cuales experimenta ramificaciones dicotómicas sucesivas, originando así varias generaciones de túbulos colectores. Los túbulos colectores están rodeados por mesénquima del blastema en su extremo distal bifurcado. Su condensación se denomina *caperuza*. Las células que componen esta cubierta forman acúmulos a cada lado del túbulo colector, que luego se tornan huecos y originan las *vesículas renales*, que ya tienen características epiteliales, gracias a los procesos inductivos de diferenciación. Más adelante, el *túbulo colector* termina en forma arqueada, a cada lado. Las vesículas renales se alargan y forman *túbulos renales* (futuras nefronas) que continúan alargándose, y ahora desembocan en el *túbulo colector*, a cada lado. El extremo libre del *túbulo renal* se aplana e invagina, para originar la **cápsula de Bowmann**.

La **nefrona** crece y desarrolla:

a) El **corpúsculo renal**, formado por la **cápsula de Bowmann** conteniendo el **glomérulo** (ovillo de capilares en conexión con arteriolas aferente y eferente).

- b) **Túbulo contorneado proximal.**
- c) **Asa de Henle** (rama descendente y ascendente).
- d) **Túbulo contorneado distal.**
- e) **Túbulo colector.**

Las primeras generaciones de *túbulos colectores* son absorbidas por los cálices menores, y las nefronas correspondientes terminan por desaparecer. Parece que no se forman nuevas *nefronas* luego del nacimiento, pero las ya existentes continúan su diferenciación. Las *arteriolas aferentes* del glomérulo nacen de arterias segmentarias, derivadas de la arteria renal. Las *arteriolas eferentes* del glomérulo irrigan los túbulos uriníferos y se conectan con las venas tributarias de la vena renal, a su vez derivada de la subcardinal. En un principio el riñón está ubicado en la pelvis y luego crece y asciende. En el desarrollo de la nefrona y del sistema colector renal intervienen 3 líneas de células mesodérmicas: a) *células epiteliales derivadas del brote ureteral*, b) *células mesenquimáticas del blastema metanéfrico* y c) *células endoteliales de los vasos*. El mesodermo periférico del metanefros genera la *cápsula renal*. Las *lobulaciones*, marcadas en el riñón fetal, *desaparecen en el adulto*. El denominado ascenso del riñón, se debe en realidad al crecimiento del uréter y al menor incurvamiento del embrión. El **metanefros** produce orina a partir del 3er. mes de vida prenatal. Poco antes del nacimiento, ambos riñones vuelcan en la cavidad amniótica 500 ml de orina por día. La orina fetal no contiene desechos metabólicos, ya que éstos se eliminan a través de la placenta (**fig. 1.10**).

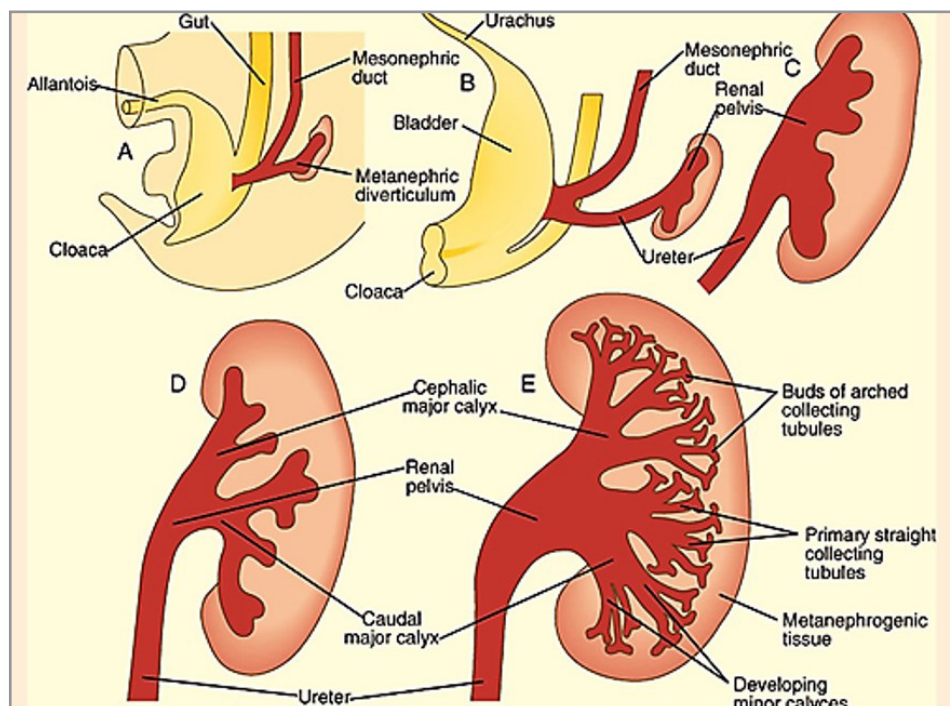


Fig. 1.10 Cambios posteriores en el desarrollo del metanefros (Carlson).

- A.** Alantoides, intestino, cloaca, conducto mesonéfrico, divertículo metanéfrico. **B.** Uraco, vejiga urinaria, cloaca. **C.** Pelvis renal, uréter. **D.** Cáliz mayor cefálico, pelvis renal, cáliz mayor caudal, uréter. **E.** Yemas de los túbulos colectores arqueados, túbulos colectores primarios rectos, tejido metanefrogénico, cálices menores en desarrollo.

1.6 Bases moleculares de la formación del metanefros y del uréter.

El blastema expresa **WT-1**, que regula la producción del **GDNF** (factor neurotrófico derivado de la glía) y también del **HGF** (factor de crecimiento hepatocítico). Estas sustancias tienen sus receptores en las células epiteliales del brote ureteral (**RET** y **MET**, respectivamente) y actúan como inductores del crecimiento y ramificación de túbulos. Esta inducción hace que las células epiteliales del brote respondan produciendo **FGF-2** (factor de crecimiento fibroblástico), **BMP-7** (proteína morfogenética del hueso-7) y **Wnt-1, 4, 11**. Estas sustancias son inductoras del tejido mesenquimático favoreciendo su proliferación.

El blastema estimulado, comienza a diferenciarse en células epiteliales neoformadas, que conforman el esbozo de las primeras **nefronas**. Por otra parte, las *proteínas intersticiales del blastema*: **fibronectina**, **colágeno I** y **colágeno II**, son reemplazadas por *proteínas del tipo epitelial*: **laminina**, **colágeno IV**, **sindecán-1** y **heparán sulfato** (lámina basal de epitelios de nefronas). La **E-caderina** es importante como molécula de adhesión para sellar bordes laterales de las células epiteliales (fig. 1.11).

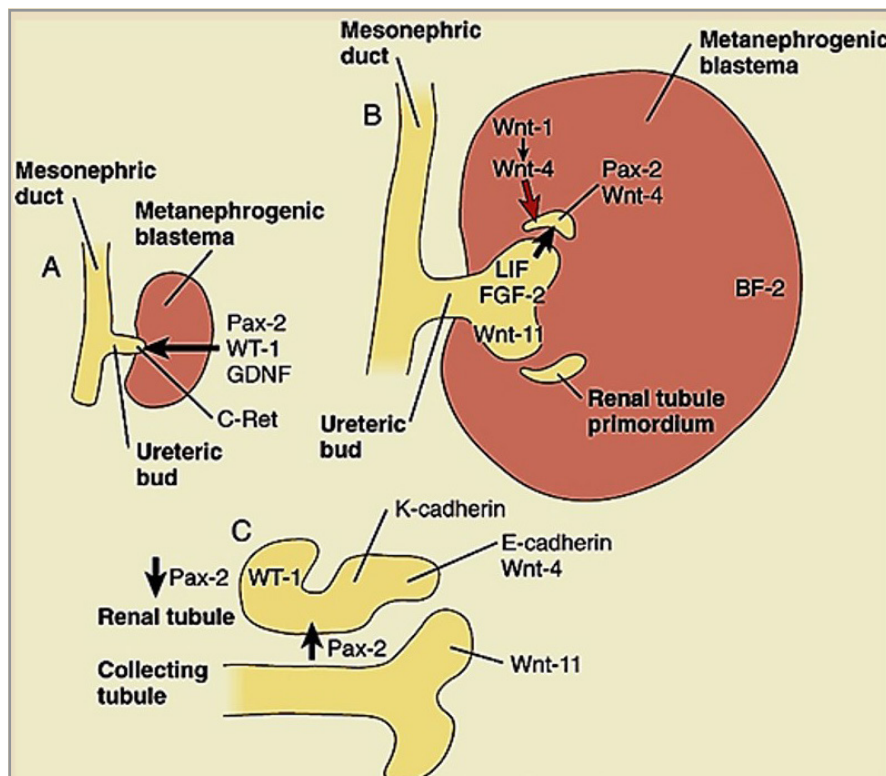


Fig. 1.11 Bases moleculares de la formación del metanefros y el uréter (Carlson).

A. Inducción temprana del metanefros: conducto mesonéfrico, blastema metanefrogénico: Pax-2, WT-1, GDNF, yema ureteral: C-Ret. **B. Ramificación de la yema ureteral:** conducto mesonéfrico, blastema metanefrogénico: BF-2, yema ureteral: LIF, FGF-2, Wnt-11, primordio del túbulo renal. **C. Formación inicial de los túbulos:** túbulo renal: Pax-2, WT-1, K-caderina, E-caderina, Wnt-4. Túbulo colector: Pax-2, Wnt-11.

1.7 Migración de los riñones desde la pelvis hasta su localización definitiva.

Los riñones primero tienen una localización pélvica y luego migran hacia la cavidad abdominal. Hay migración y desplazamiento por expansión de la región caudal del embrión. Uno es el desplazamiento caudocraneal desde la cuarta vértebra lumbar hasta la primera lumbar. El otro componente es un desplazamiento lateral. Estos cambios hacen que los riñones entren en contacto con las suprarrenales. Durante la migración también experimenta una rotación de 90°, de forma que la pelvis está dirigida hacia la línea media (**fig. 1.12**).

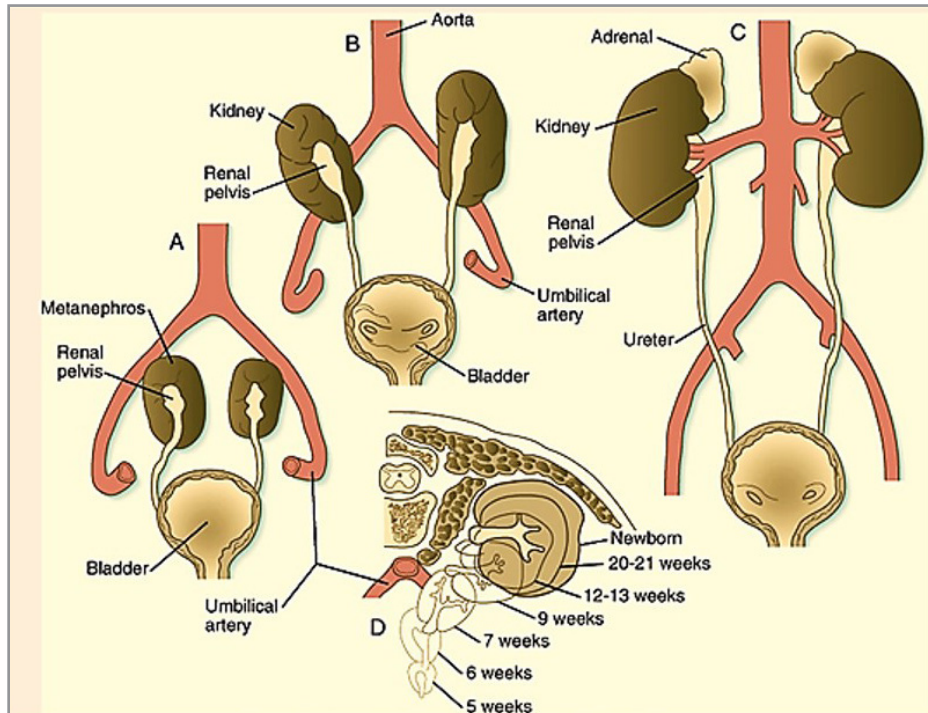


Fig. 1.12 A-C Migración de los riñones desde la pelvis hasta su localización definitiva. D. Corte transversal de la vía de migración de los riñones fuera de la pelvis (Carlson).

A-C. Migración de los riñones desde la pelvis hasta su localización definitiva: metanefros, pelvis renal, vejiga urinaria, arteria umbilical. **B.** Aorta, riñón, pelvis renal, vejiga urinaria, arteria umbilical. **C.** Suprarrenal, riñón, pelvis renal, uréter. **D. Corte transversal de la migración renal fuera de la pelvis:** Recién nacido, 20-21 semanas, 12-13 semanas, 9 semanas, 7 semanas, 6 semanas, 5 semanas.

1.8 Desarrollo de vejiga y uretra.

El *seno urogenital*, que está separado del *conducto anorrectal* por un *tabique urorrectal*. El seno urogenital se continúa con el *alantoides* y recibe el *conducto de Wolff* y el *brote ureteral* (5ta. semana). El *tabique urorrectal* alcanza la membrana cloacal al final de la 7ma. semana. El *conducto de Wolff* desemboca junto con el *brote ureteral*, que ya constituye el *uréter*, en el *seno urogenital*. Durante la 8va. semana, el *tabique urorrectal* ya ha dividido la *membrana cloacal* en *membrana urogenital* y *membrana anal*. La *cloaca* ha desaparecido, observándose ahora el *conducto anorrectal* y por delante, la *porción vesicoureteral* del *seno urogenital*. La parte cefálica, dilatada, formará la *vejiga urinaria*, en continuidad con el *alantoides*, mientras que la porción

caudal, más estrecha, da origen a estructuras que varían según el sexo. En el varón forma la *mitad superior de la uretra prostática* y la *uretra membranosa*. En la mujer, toda la *uretra*. Desde la desembocadura del conducto de Wolff, en sentido caudal, se observa la *porción pélvica* del seno urogenital. Esta parte formará la *mitad inferior de la uretra prostática* en el embrión masculino. En la mujer no origina ninguna estructura urinaria.

Finalmente, la *porción fállica del seno urogenital*, aplanada transversalmente, corresponde a la parte caudal del mismo. En un principio, esta porción está ampliamente abierta en la cara ventral del *falo*, en el feto masculino. La porción fállica origina la *uretra peniana* en el varón. En la mujer, algunos aceptan que también contribuye a formar una pequeña parte de la uretra, así como del *vestíbulo de la vulva*.

El *alantoides* se oblitera y forma el *uraco*, grueso cordón que en el adulto constituye el *ligamiento umbilical medio*. El *conducto de Wolff* y el *uréter* se abren separadamente en la *vejiga*.

El desplazamiento de la desembocadura de dichos conductos permite delimitar una zona triangular de tejido mesodérmico, que termina siendo tapizada por epitelio endodérmico desde la vejiga, y que se denomina *trígono*.

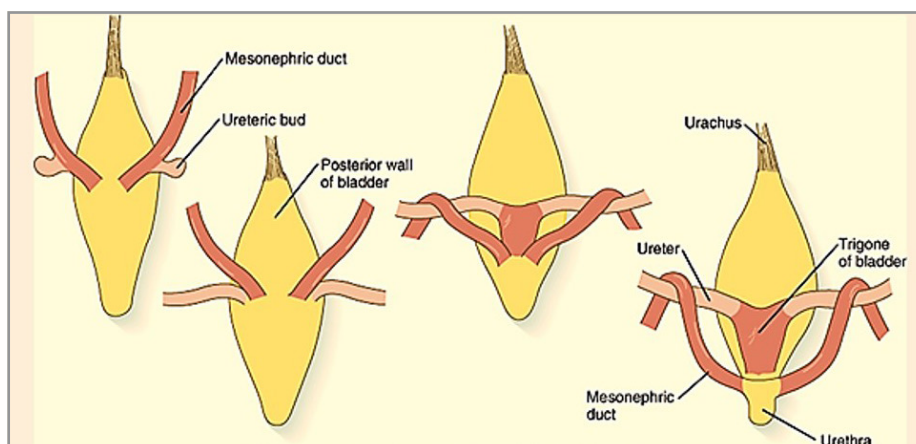


Fig. 1.13 Visiones dorsales de la vejiga urinaria en desarrollo (Carlson).

Conducto mesonéfrico, yema ureteral. Pared posterior de vejiga. Uréter, conducto mesonéfrico, uraco, uretra, trígono vesical.

1.9 Principales malformaciones congénitas del aparato urinario (fig. 1.14).

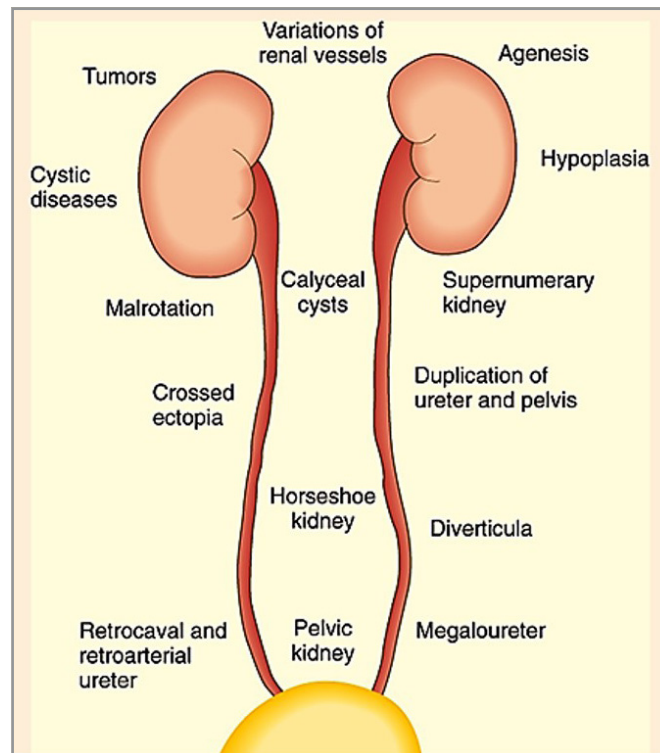


Fig. 1.14 Malformaciones urinarias (Carlson).

Variaciones de los vasos renales. Tumores. Enfermedades quísticas renales. Malrotación. Ectopía cruzada. Quistes caliciales. Riñón en herradura. Riñón pélvico. Agenesia. Hipoplasia. Riñón supernumerario. Duplicación de uréter y pelvis. Divertículos. Megalouréter. Uréter retrocava y retroarterial.

Alteraciones renales y ureterales frecuentes (fig. 1.15).

- **Agenesia renal:** puede ser uni o bilateral, y se debe a una alteración en la acción inductiva del brote ureteral, y que produce la falta del riñón, al no formarse las nefronas.
- **Riñón pélvico:** puede ocurrir que uno de los riñones no ascienda, sino que permanezca en la pelvis, cerca de la arteria ilíaca primitiva.
- **Riñón en herradura:** ambos riñones permanecen unidos por sus polos inferiores, y están localizados a la altura de las vértebras lumbares más caudales. La raíz de la arteria mesentérica inferior es la que no permite su “ascenso”.
- **Riñón poliquístico:** un número de nefronas no se conecta con los túbulos colectores, probablemente por desarrollo anormal de las mismas. Esto hace que la orina no pueda ser evacuada desde las nefronas, que se dilatan y se transforman en *quistes múltiples*. La función renal se altera debido a que dichos quistes comprimen a las nefronas normales.
- **Tumor de Wilms:** se trata de un cáncer de riñón que puede presentarse en el niño o en el feto. Se debe a una mutación genética (*gen WT-1*) y se asocia con otras anomalías.

- **Riñón doble:** obedece al cruce de uno de los brotes ureterales hacia el lado opuesto, lo que produce que ambos riñones se fusionen.
- **Vasos renales supernumerarios:** existe cuando los vasos segmentarios laterales destinados a desaparecer, no lo hacen. Estas venas o arterias supernumerarias se extienden desde la aorta o la vena cava inferior hasta el riñón.
- **Extrofia de la vejiga:** en esta anomalía la vejiga se abre ampliamente en la pared abdominal. Se debe a insuficiente formación de tejido mesodérmico en la pared abdominal infraumbilical, de manera que se rompe la delgada capa de ectodermo de esa zona, acompañada por la degradación del endodermo anterior de la vejiga.
- **Anomalías del uraco:** ocurre cuando no se oblitera el alantoides, y consiste en quistes, senos y fistulas del uraco. En el caso de la fistula, se elimina orina por el ombligo.
- **Anomalías de pelvis y uréter:** cuando el brote ureteral se bifurca a niveles anormales, antes de alcanzar al metanefros, se producen distintas variedades de malformaciones, tales como *pelvis doble, uréter bífido, uréter doble o triple*. Existe además la formación de *divertículos ureterales*, resultado de ramificaciones que sólo progresan parcialmente. También ocurren *anomalías de posición de los uréteres*, coincidiendo muchas veces con *ectopías renales cruzadas*, así como *acodaduras, estrecheces y dilataciones*.

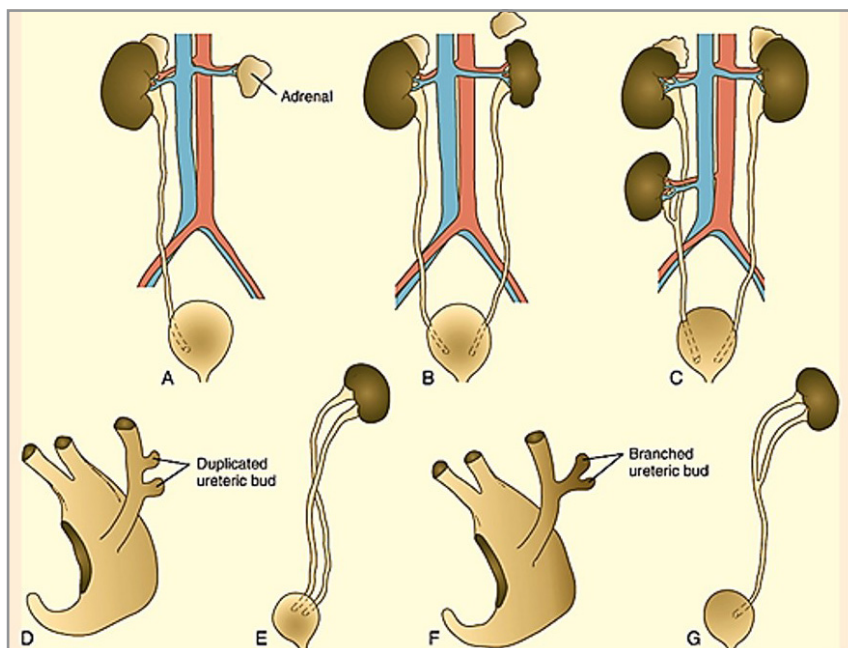


Fig. 1.15 Alteraciones renales y ureterales frecuentes (Carlson).

- A. Agenesia renal unilateral. Falta el uréter.
- B. Hipoplasia renal unilateral.
- C. Riñón supernumerario.
- D-E. Duplicación completa del uréter (duplicación de la yema ureteral).
- F-G. Duplicación parcial del uréter.

Defectos en la migración del riñón (fig. 1.16).

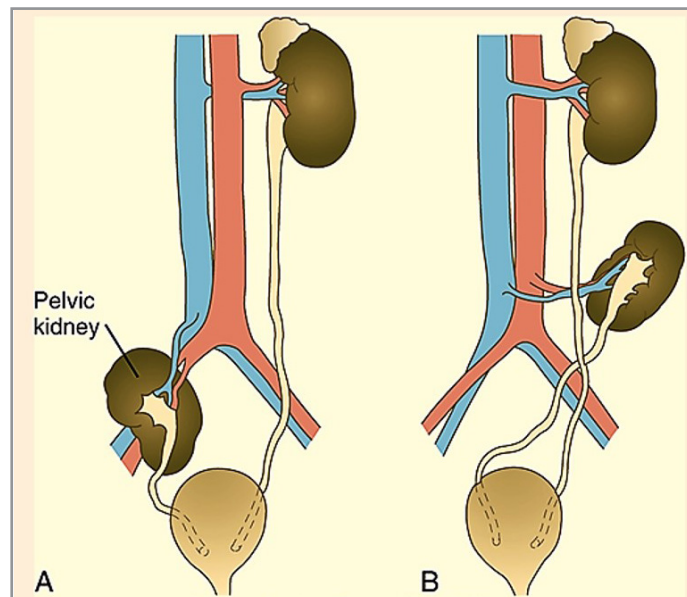


Fig. 1.16 Defectos en la migración del riñón (Carlson).

Etapas en la formación de un riñón en herradura (fig. 1.17).

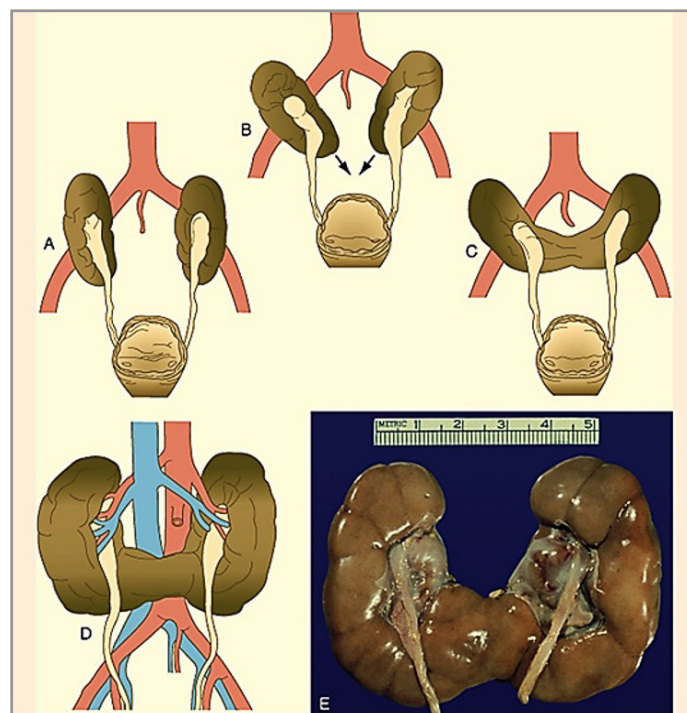


Fig. 1.17 Etapas en la formación de un riñón en herradura (Carlson).

A-C. Cuando los riñones abandonan la pelvis, sus extremos caudales se tocan y se fusionan. **D. Riñón pélvico en un adulto:** hay falta de rotación, de modo que los uréteres quedan orientados en dirección ventral en lugar de medial. **E. Riñón en herradura.**

Localizaciones frecuentes de los orificios ureterales ectópicos (fig. 1.18).

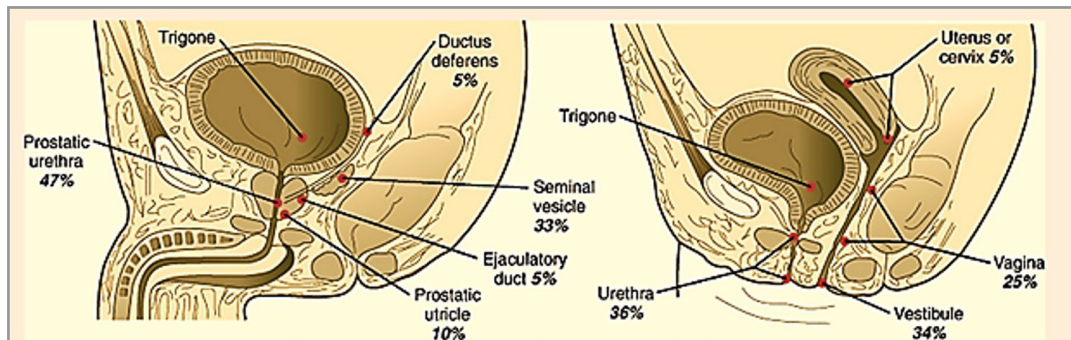


Fig. 1.18 Localizaciones frecuentes de los orificios ureterales ectópicos (Carlson).

Uretra prostática: 47%; conducto deferente: 5%, vesícula seminal 33%, conducto eyaculador: 5%, utrículo prostático: 10%. Uretra: 36%, vestíbulo: 34%, vagina: 25%, útero-cuello: 5%.

Alteraciones del uraco (fig. 1.19).

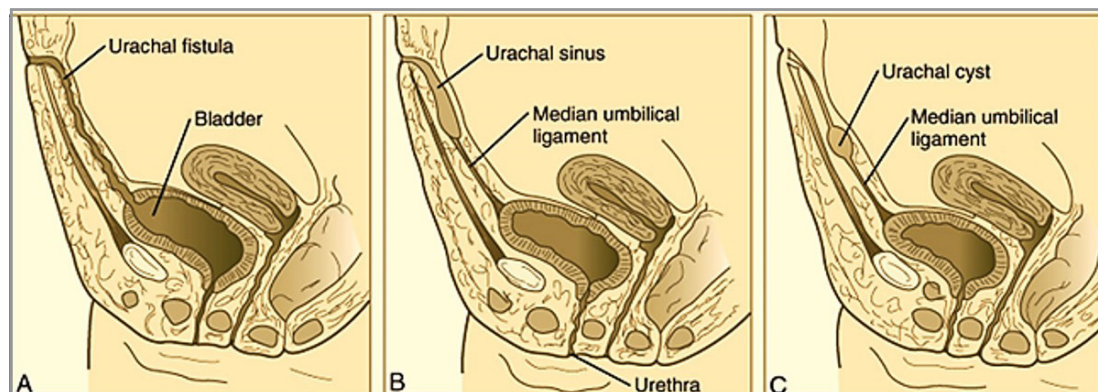


Fig. 1.19 Alteraciones del uraco (Carlson).

A. Fístula del uraco. **B.** Seno del uraco. **C.** Quiste del uraco.

Referencias

- Bard JBL and others. Kidney development: the inductive interactions. *Semin Cell Biol* 7: 195, 1996.
- Bouchard M. Transcriptional control of kidney development. *Differentiation* 72:295-306, 2004.
- Brenner-Anantharam et al. Tailbud-derived mesenchyme promotes urinary tract segmentation via BMP-4 signaling. *Development* 134:1967, 2007.
- Eklblom P. Developmentally regulated conversion of mesenchyme to epithelium. *FASEB J.* 3: 2141, 1989.
- Gómez Dumm CLA y col. *Embriología humana. Atlas y texto*. Ed. El Ateneo.
- Lechner MS, Dressler GR. The molecular basis of embryonic kidney development. *Mech Dev* 62:105, 1997.
- Ludwig KS, Lamdmann L. Early development of the human mesonephros. *Anat Embryol* 209:439, 2005
- Sainio K et al. Differential regulation of two sets of mesonephric tubules by WT-1. *Development* 124:1293, 1997.
- Saxen L. *Organogenesis of the kidney*. Cambridge Univ Press, England, 1987.
- Vainio S, Mueller U. Inductive tissue interactions, cell signaling, and the control of kidney organogenesis. *Cell* 90:975, 1997.
- Wool AS. Multiple causes of human kidney malformations. *Arch Dis Childhood* 77:471, 1997.

CAPÍTULO 2

Aspectos anatómicos del aparato urinario

2.1 Aparato urinario masculino y femenino: riñones, uréteres, vejiga, uretra.

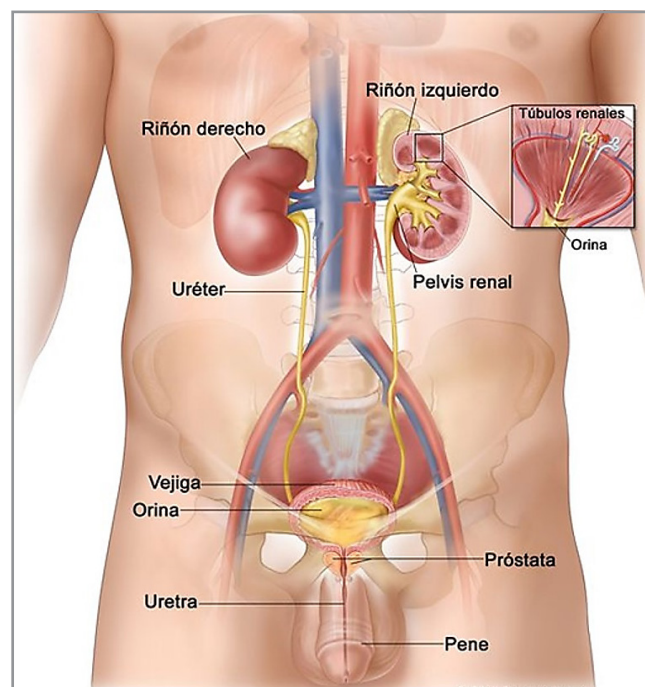


Fig 2.1 Aparato urinario masculino (Inst Nac Cancer).

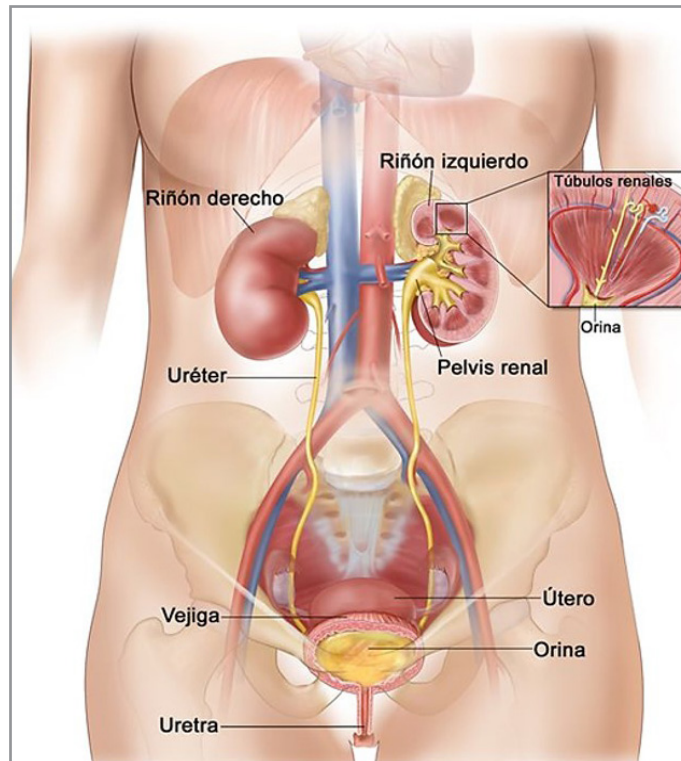


Fig. 2.2 Aparato urinario femenino (Inst Nac Cancer).

2.2 Anatomía y topografía del riñón (figs. 2.3-2.4).

- Color: rojo moreno, marrón.
- Consistencia: mayor que la del hígado o del bazo, muy friable.
- Forma: judía, cóncavo hacia el hilio y convexo hacia fuera.
- Tamaño: 12 cm de longitud, 6 cm de ancho y 3 cm de espesor.
- Peso: aprox. 140 g en el varón y 125 g en la mujer.
- Localización: fosa lumbar, entre T11 y L3. Contenido en la celda renal.

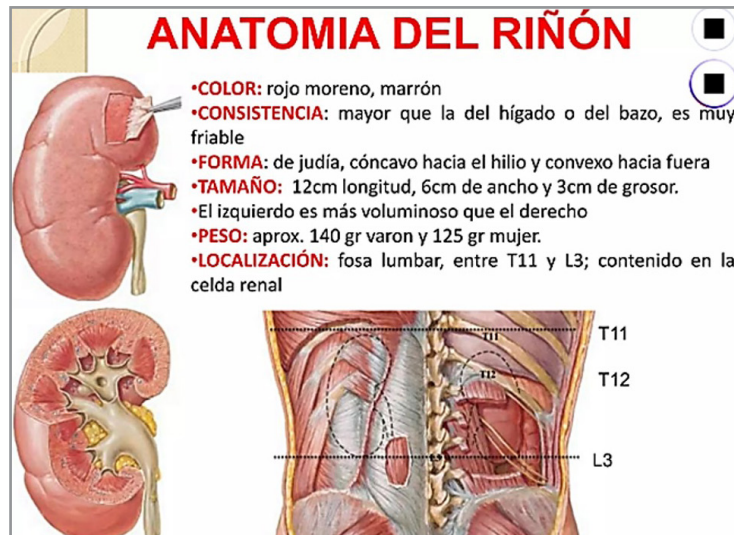


Fig. 2.3 Anatomía del riñón (Slideshare).

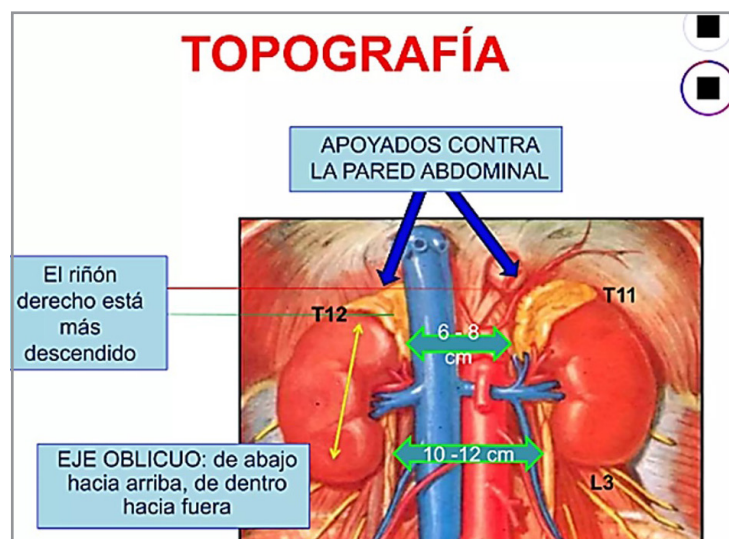


Fig. 2.4 Topografía del riñón (Slideshare).

2.3 Hilio renal y superficie externa.

Es la hendidura en la zona medial del riñón por donde entra la arteria renal y la vena renal y pelvis renal salen del riñón.

En la **fig. 2.5** se muestran: arteria y vena renal, uréter, cápsula, pirámides (médula), corteza, hilio, pelvis renal, cálices.

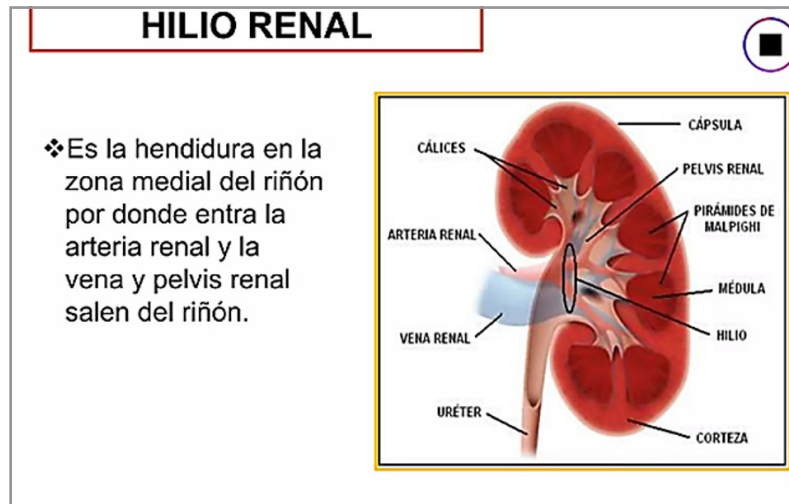


Fig. 2.5 Hilio renal (Slideshare).

En la **fig. 2.6** se presentan las 2 caras renales, 2 bordes, 2 polos, 3 lóbulos esfumándose. Se ven arteria, vena renal y uréter.

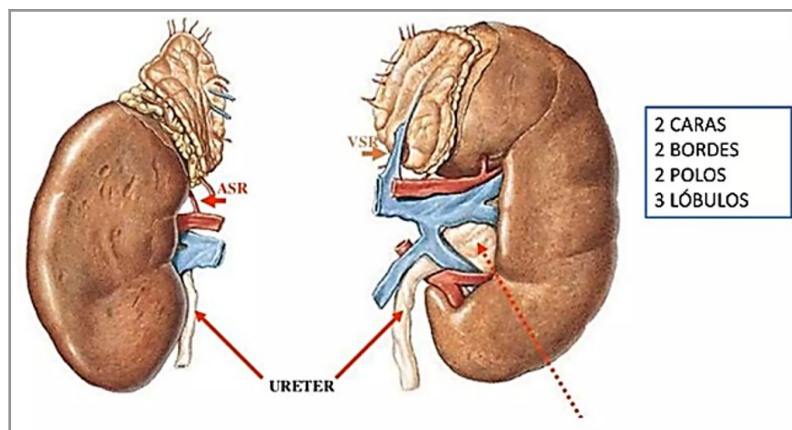


Fig. 2.6 Riñones: 2 caras, 2 bordes, 2 polos, 3 lóbulos. Uréter (Slideshare).

En la **fig. 2.7** se muestra hilio: arteria renal, vena renal, pelvis renal. En la superficie externa se indican: polo superior, borde lateral, cara anterior.

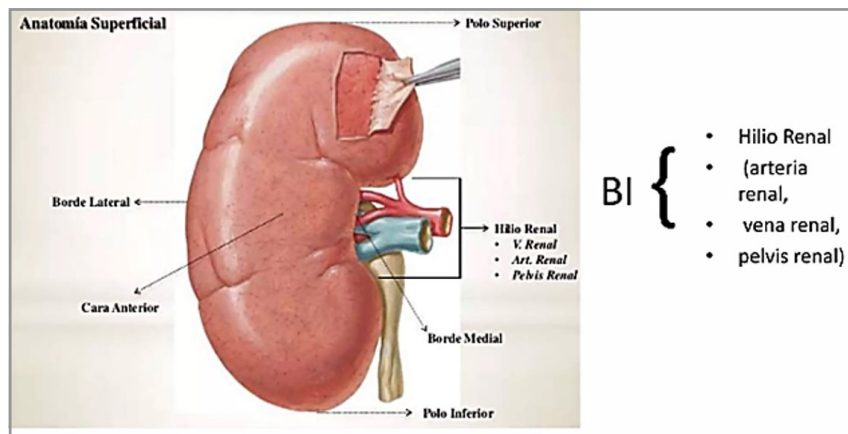


Fig. 2.7 Hilio y superficie externa (Slideshare).

2.4 Médula y corteza.

En la **fig. 2.8** se puede observar:

- **Médula:** presenta *pirámides* renales estriadas, cónicas, de base periférica cuyos vértices convergen en el seno renal donde forman *papilas* cribosas que se proyectan en los cálices. Hay una *medular externa* y una *interna*.
- **Corteza:** es subcapsular, se prolongan hacia el seno renal en formas de *columnas*. La *cortical externa* tiene *rayos medulares* y la *interna o yuxtamedular* tiene *arterias y venas arciformes*.
- **Cálices mayores:** 2-5, por lo regular 3: superior, medio, inferior.
- **Cálices menores:** 7-14. Se insertan alrededor de cada papila y se abren en los cálices mayores.

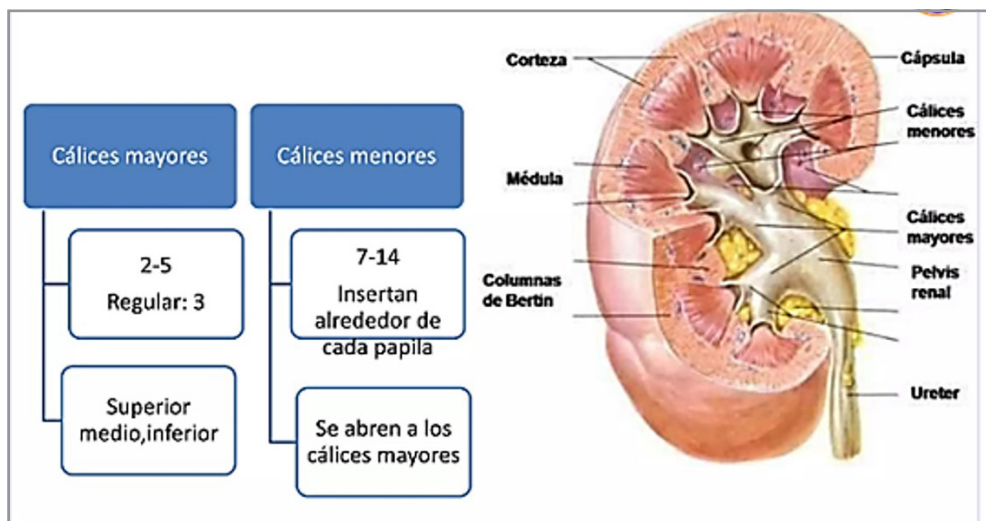


Fig. 2.8 Cálices y constitución interna (Slideshare).

Constitución interna (figs. 2.9-2.10).

- **Cubierta fibrosa:** membrana blanquecina, 1 mm de espesor, se refleja a nivel del hilio y penetra en el seno renal. Se une a la cápsula adiposa.

- **Tejido propio del riñón:**

a. **Corteza:** color amarillento, comprende **glomérulos** y **primeros segmentos tubulares**.

b. **Médula:** rojo oscuro, muestra las **pirámides medulares**, **túbulos de Bellini**: conductos colectores de las pirámides.



Fig. 2.9 Constitución interna (Slideshare).

En la fig. 2.10 se puede observar: **cápsula**, **parénquima: corteza y médula**.

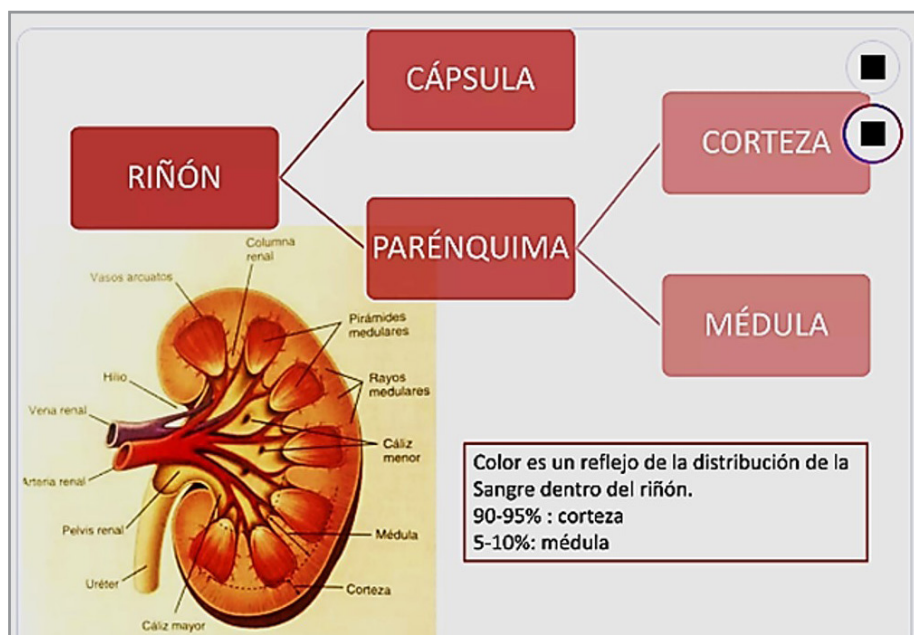


Fig. 2.10 Cápsula-parénquima: corteza y médula (Slideshare).

2.5 Arterias y venas del riñón (figs. 2.11 a 2.13).

1. Arteria renal.
2. Arterias prepiélica, retropiélica.
3. Arterias segmentarias: anterior, superior e inferior y posteriores.
4. Arterias interlobulares.
5. Arterias arciformes (arqueadas).
6. Arterias interlobulillares.
7. Arterias capsulares.

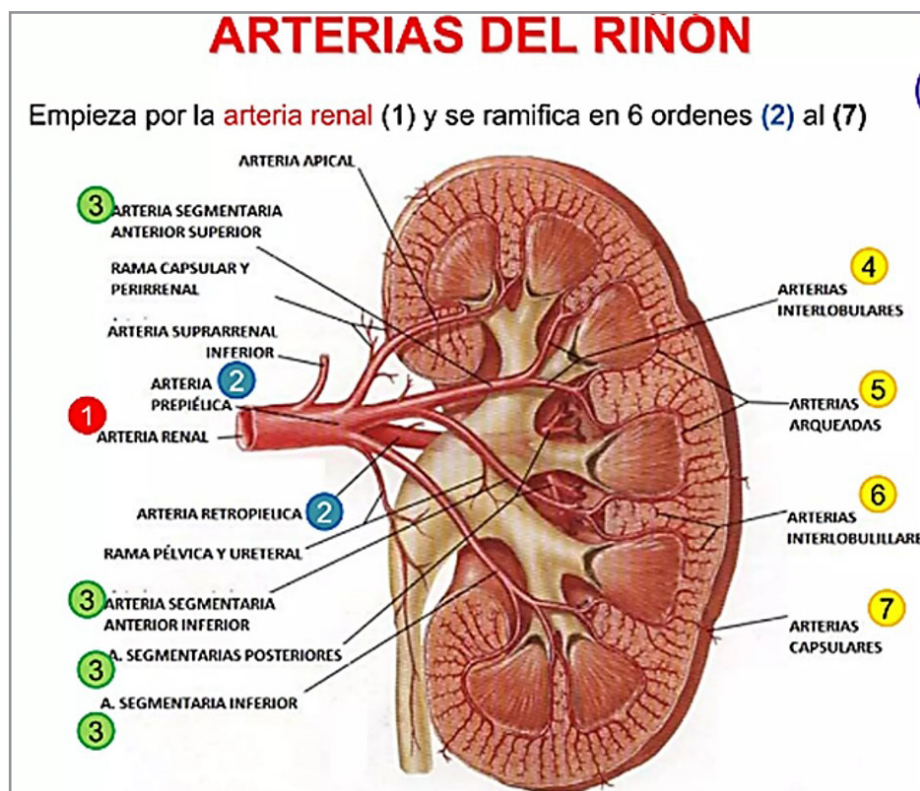


Fig. 2.11 Arterias del riñón (Slideshare).

Venas renales.

Vena renal: igual ramificación que las arterias:

- Venas segmentarias.
- Venas interlobulares.
- Venas arciformes.
- Venas interlobulillares.

Termina en *vena cava inferior*.

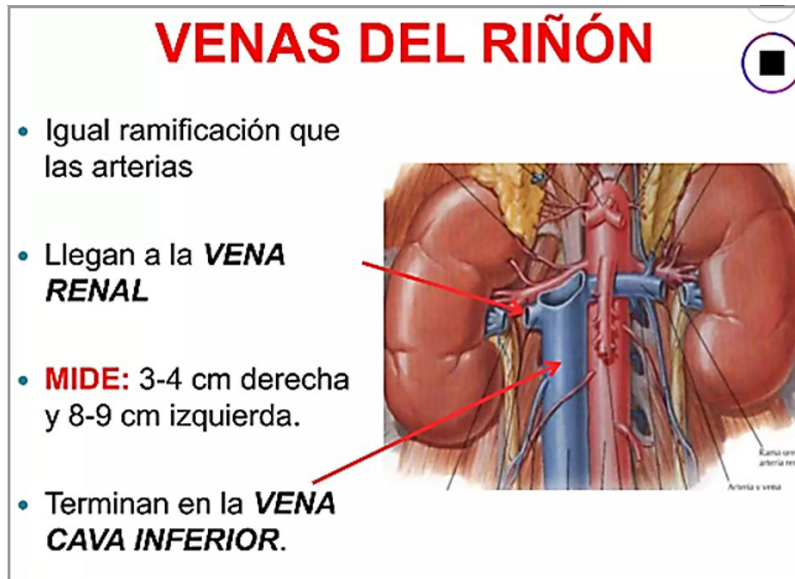


Fig. 2.12 Venas del riñón (Slideshare).

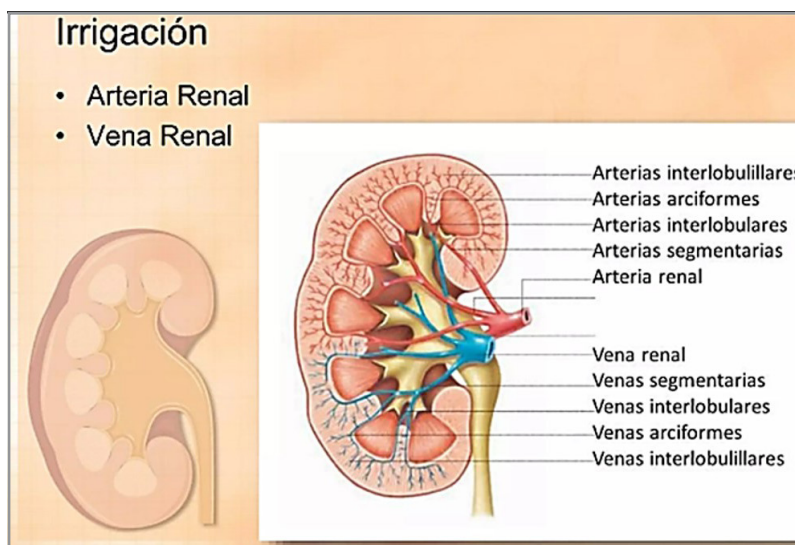


Fig. 2.13 Irrigación (Slideshare).

2.6 Linfáticos renales.

Lado derecho: ganglios aórticos.

Lado izquierdo: 4-5 ganglios sobre aorta abdominal.

Cápsula adiposa: ganglios capsulares (fig. 2.14).

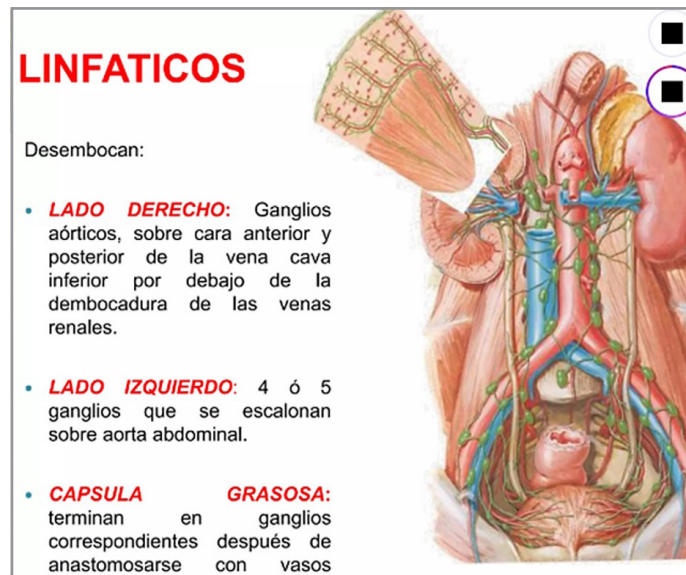


Fig. 2.14 Linfáticos renales (Slideshare).

2.7 Inervación renal.

Ingresa con las arterias renales. Proviene del *plexo solar* y del *esplácnico menor*. Algunos nervios salen directamente del cordón lumbar del *gran simpático* (fig. 2.15).

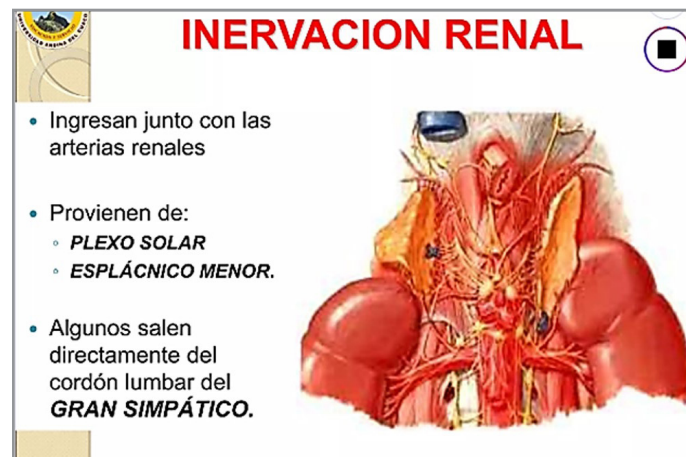


Fig. 2.15 Inervación renal (Slideshare).

2.8 Cálices renales.

Cálices menores: 7 a 13, miden 1 cm de longitud y 6 a 12mm de ancho. Son más anchos a nivel de su implantación en las papilas.

Cálices mayores: 3, de 12 a 18 mm de longitud (fig. 2.16).



Fig. 2.16 Porción abdominal del conducto excretor del riñón: cálices (Slideshare).

2.9 Pelvis renal.

Los *cálices mayores* se unen y forman la **pelvis renal**. La base mira hacia fuera y arriba. Vértice y cuello se dirigen hacia abajo.

Altura: 20-30 mm.

Ancho: 15-20 mm a nivel de la base (fig. 2.17).

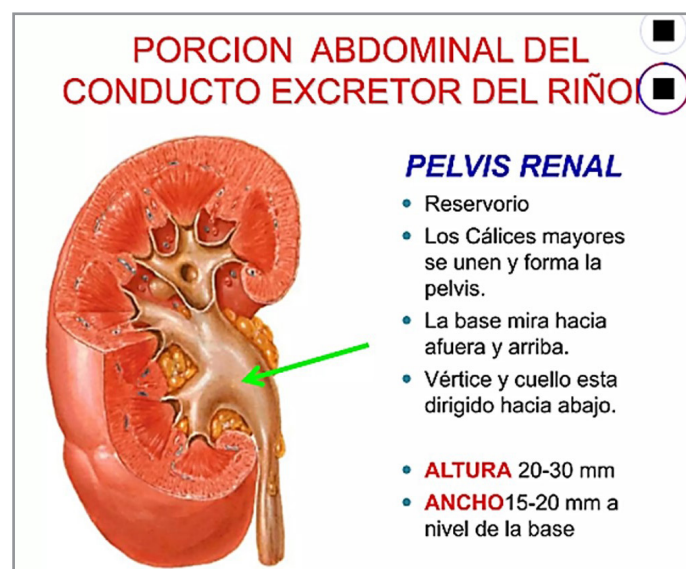


Fig. 2.17 Porción abdominal del conducto excretor del riñón: pelvis renal (Slideshare).

2.10 Uréteres.

Nacimiento del uréter (fig. 2.18).

- Tubo membranoso, cilindroide, poco aplanado por delante atrás, de gran elasticidad.
- Longitud: 12-13 cm.
- Presenta estrechamiento en cuello o istmo de calibre de 2-4 mm: infundíbulo.
- Codo marginal de Schwalbe donde se cruza con los vasos ilíacos. (fig. 2.18).

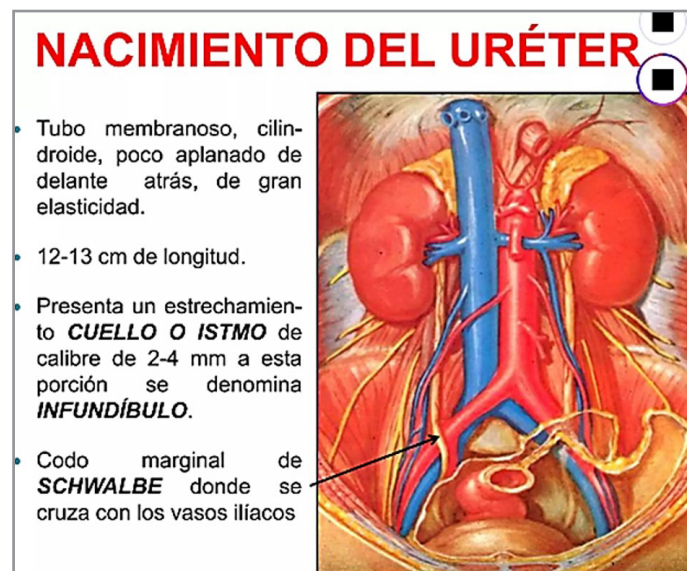


Fig. 2.18 Nacimiento del uréter (Slideshare).

Uréteres: conductos largos y finos que se extienden desde la pelvis renal, ubicada a nivel de la primera y segunda vértebra lumbar, hasta la vejiga urinaria, situada en la pelvis menor.

- Son conductos musculares que presentan movimientos peristálticos.
- Miden 30-35 cm de largo en el adulto. El izquierdo es algo más largo (+15-20 mm).
- Su diámetro en el ser vivo y en estado normal no sobrepasa los 6-8 mm, pero puede distenderse mucho por encima de un obstáculo (fig. 2.19).

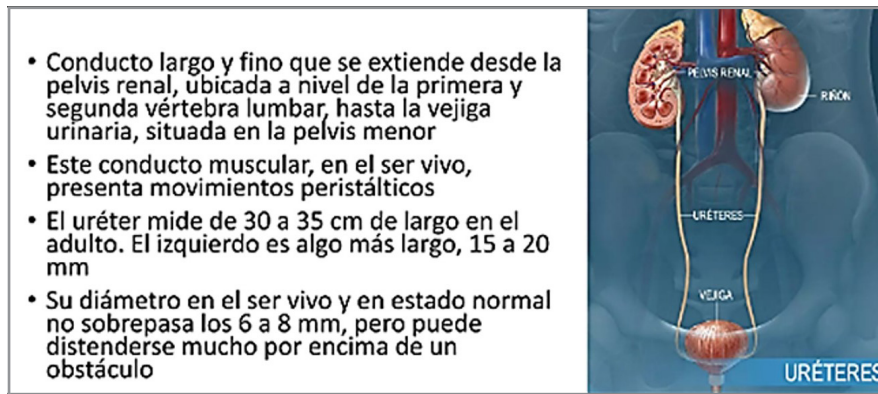


Fig. 2.19 Uréteres (Slideshare).

Porciones y estrecheces ureterales:

- Se estrecha a nivel de la unión pieloureteral.
- Se dilata formando un huso lumbar: porción abdominal.
- Se estrecha a nivel de los vasos ilíacos.
- Porción pélvica: se estrecha cuando atraviesa la pared vesical.

Uréteres: entran en la cavidad pélvica desde el abdomen en la zona anterior a la bifurcación de la *arteria ilíaca común*.

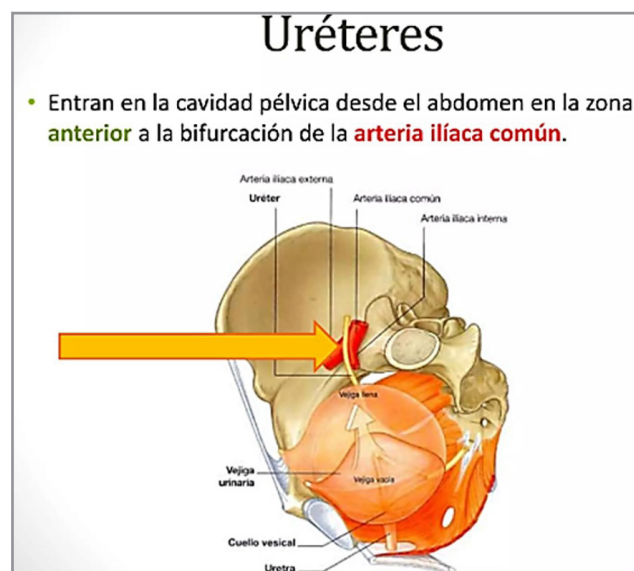


Fig. 2.20 Uréteres (Slideshare).

Uréteres: continúan a lo largo de la pared y suelo de la pelvis para introducirse en la base de la vejiga.

Trígono vesical: desembocadura de los dos uréteres + orificio uretral.

Uréteres

- Continúan a lo largo de la pared y suelo de la pelvis para introducirse en la base de la vejiga.
- **Trígono vesical**
= Desembocadura de los dos uréteres + orificio uretral

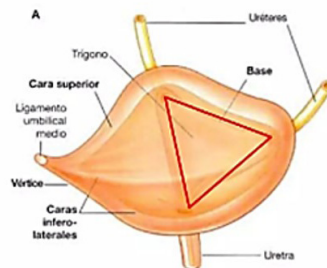


Fig. 2.21 Uréteres (Slideshare).

2.11 Vejiga urinaria (figs. 2.22 a 2.24).

Es una víscera hueca distensible. Descansa: sobre la sínfisis del pubis y hueso púbicos (anterior) y sobre la próstata o pared anterior de la vagina (posterior).

Vejiga Urinaria

- Es una víscera hueca distensible.
- Descansa:
- Anteriormente sobre la **sínfisis** y **huesos púbicos**
 - Posteriormente sobre la **próstata** o pared anterior de la **vagina**.

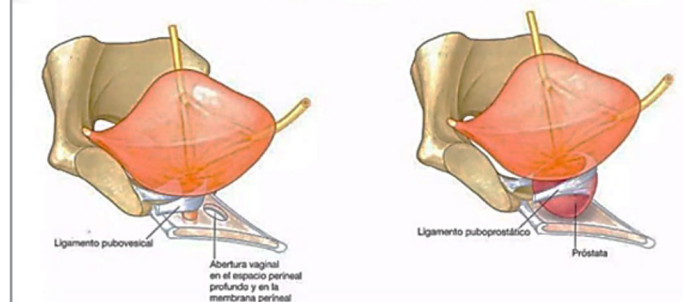


Fig. 2.22 Vejiga urinaria (Slideshare).

Vejiga urinaria: es el elemento más anterior de las vísceras pélvicas. Al llenarse se expande en sentido superior hacia el abdomen. Posee un vértice, una base, una superficie superior y dos superficies inferolaterales, como una pirámide invertida.

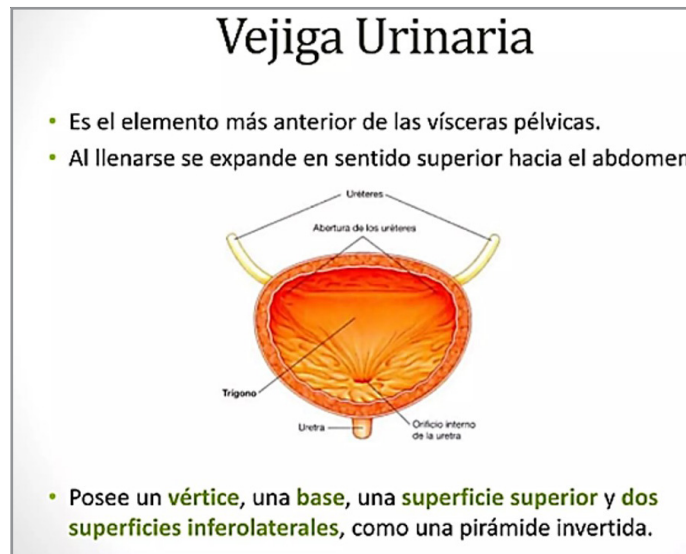


Fig. 2.23 Vejiga urinaria (Slideshare).

Inervación e irrigación de la vejiga urinaria:

- **Arterias:** provienen de la ílica interna directamente o de sus ramas: arteria umbilical, arteria genitovesical o arteria pudenda.
- **Venas:** drenan en plexo venoso pélvico y termina en vena hipogástrica.
- **Nervios:** plexo lumboaórtico o hipogástrico (fibras simpáticas) y plexo presacro (fibras para-simpáticas).

Control de la vejiga:

- Los músculos de la pelvis sostienen vejiga y uretra.
- Los músculos del esfínter abren y cierran la uretra.

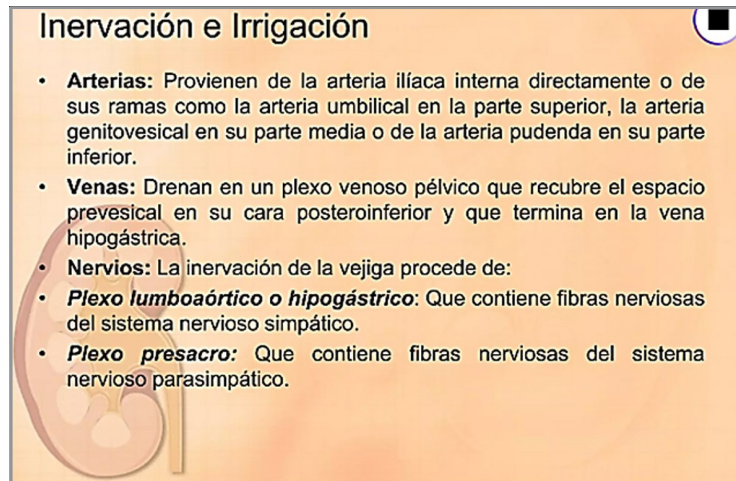


Fig. 2.24 Inervación e irrigación (Slideshare).

2.12 Uretra masculina:

- Porción preprostática.
- Porción prostática.
- Porción membranosa.
- Porción esponjosa (fig. 2.25).

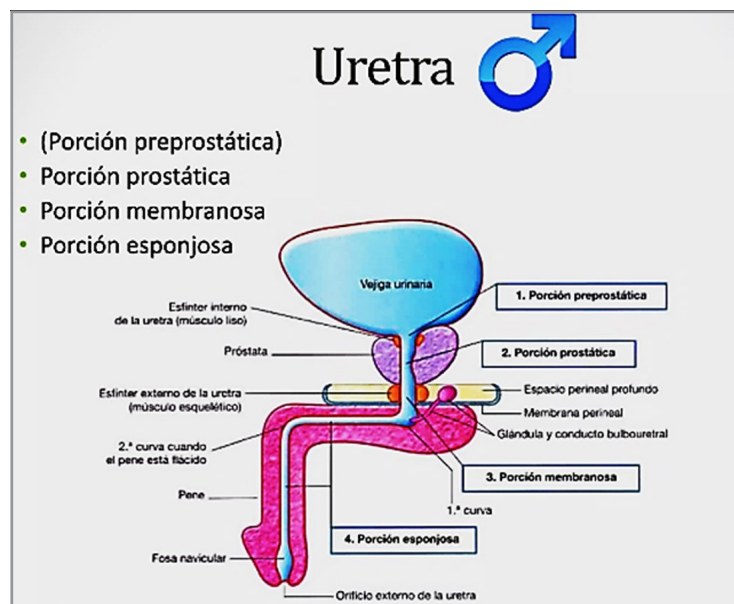


Fig. 2.25 Uretra masculina (Slideshare).

Vejiga urinaria, esfínter interno de la uretra (músculo liso), próstata, esfínter externo de la uretra (músculo esquelético), espacio perineal profundo, membrana perineal, glándula y conducto bulbouretral, pene: 1ra. curva, 2da. Curva cuando el pene está flácido, fosa navicular, orificio externo de uretra.

2.13 Uretra femenina.

Esfínter externo, espacio perineal profundo, membrana perineal, glándula de clítoris, orificio externo de la uretra, conducto de la glándula de Skene, glándula parauretral, glándula vestibular mayor, abertura vaginal en el espacio perineal profundo y membrana perineal (**fig. 2.26**).

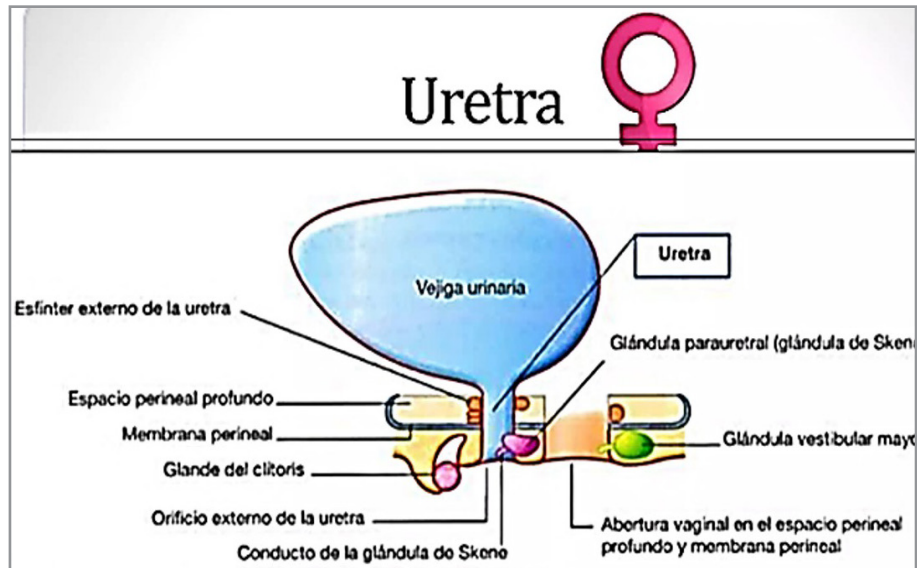


Fig. 2.26 Uretra femenina (Slideshare).

Referencias.

- Anatomía de Gray. Churchill Livingstone.

CAPÍTULO 3

Histología del aparato urinario

3.1 Aparato urinario.

- **Histogénesis:** el *aparato urinario* deriva del **mesodermo intermedio (gononefrotomo)**. Los *nefrones* se originan en el *blastema metanéfrico* y la *vía urinaria* en la *yema ureteral*.

- **Histofisiología:** produce orina, regula líquidos/sales corporales, elimina desechos metabólicos, equilibrio ácido-base, metabolismo de vitamina D₃, eritropoyesis (eritropoyetina) y regula presión arterial.

a. Riñones: Órganos retroperitoneales con borde externo convexo e interno cóncavo (hilio).

- **Estroma:** cápsula, tejido conectivo intersticial.

- **Parénquima:**

Nefrón: corpúsculo renal: glomérulo, cápsula de Bowmann, mesangio intraglomerular.

Túbulo proximal: contorneado, recto.

Túbulo intermedio.

Asa de Henle.

Túbulo distal: recto, mácula densa, contorneado.

Tubos colectores: de conexión, arqueados, descendentes, medulares externos, medulares internos.

b. Vía urinaria: (extrarrenal)

Cálices menores, cálices mayores, pelvis renal, uréter, vejiga, uretra (**cuadro 3.1**).

APARATO URINARIO

RIÑONES: CORTEZA MÉDULA	ESTROMA		CÁPSULA				
			TEJIDO CONECTIVO INTERSTICIAL				
	PARÉNQUIMA	NEFRÓN	CORPÚSCULO RENAL: GLOMÉRULO CÁPSULA DE BOWMANN MESANGIO INTRAGLOMERULAR				
			TÚBULO PROXIMAL	CONTORNEADO			
			TÚBULO INTERMEDIO	RECTO	ASA DE HENLE		
			TÚBULO DISTAL	DELGADO			
		TUBOS COLECTORES (VÍA URINARIA INTRARRENAL)	RECTO				
			MÁCULA DENSA				
			CONTORNEADO				
			DE CONEXIÓN				
			ARQUEADOS				
			DESCENDENTES				
			MEDULARES EXTERNOS				
			MEDULARES INTERNOS				
			CONDUCTOS DE BELLINI				
			CÁLICES MENORES				
			CÁLICES MAYORES				
			PELVIS RENAL				
VÍA URINARIA	EXTRARRENAL		URÉTER				
			VEJIGA				
			URETRA				

Cuadro 3.1. Aparato urinario.

3.2 Corteza y médula renal (fig. 3.1).

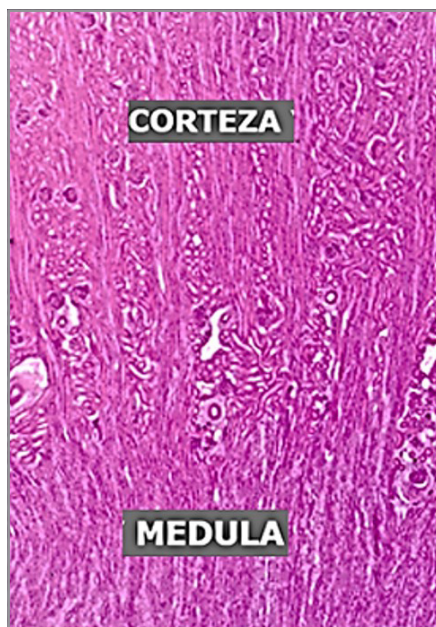


Fig. 3.1 Corteza y médula renal (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

- **Corteza:** corpúsculos renales.
- **Médula:** sistema tubular.

3.3 Lóbulo y lobulillo renal (fig. 3.2).

- **Lóbulo renal:** pirámide medular y el tejido cortical circundante.

Pirámides medulares de Malpighi: 8-12. Tienen forma cónica y en su vértice está la *papila renal* (área cribosa) que desemboca en el *cáliz menor* (comienzo de la vía urinaria extrarrenal) y emiten *rayos medulares* o *pirámides de Ferrein* hacia la corteza.

- **Lobulillo renal:** rayo medular y el tejido cortical circundante.

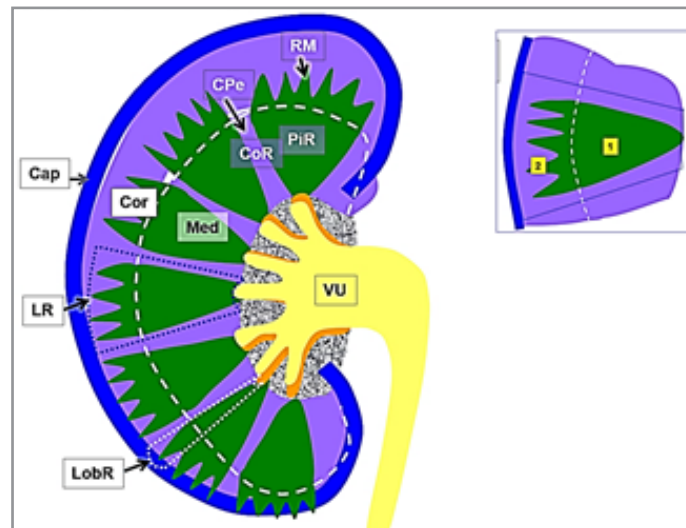


Fig. 3.2 Riñón. Lóbulo y lobulillo renal (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

Cápsula (Cap), corteza (Cor), médula (Med), lóbulo renal (LR), lobulillo renal (LobR), corteza periférica (CPe) → columna renal (CoR), pirámide renal (PiR) → rayo medular (RM) y vía urinaria (VU).

1: **Lóbulo renal:** una pirámide medular y el tejido cortical asociado a base y lados.

2. **Lobulillo renal:** un rayo medular y el tejido cortical circundante.

3.4 Nefrona y sistema tubular.

1. **Nefrona:** es la unidad funcional del parénquima renal:

Unidad funcional del riñón → **nefrón** → blastema metanéfrico.

Túbulo urinífero → **tubo colector** → yema ureteral.

El nefrón produce la orina y el tubo colector la concentra. Corpúsculo renal (**figs. 3.3-3.4**).

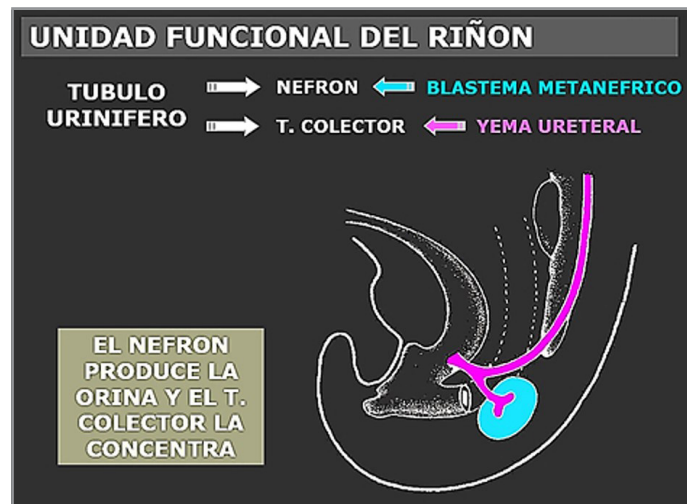


Fig. 3.3 Unidad funcional del riñón (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

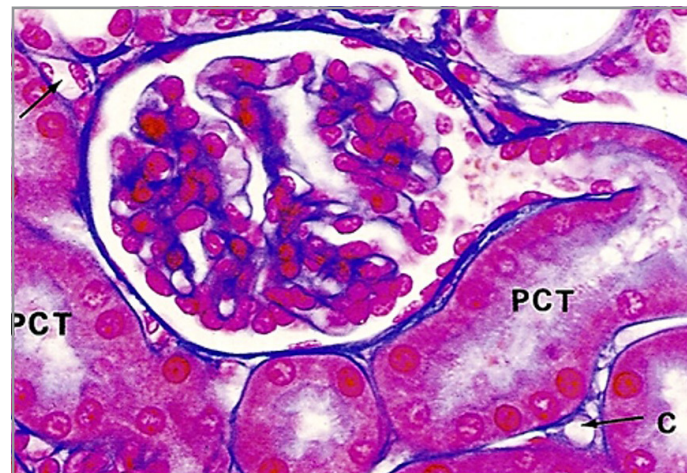


Fig. 3.4 Corpúsculo renal (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

- **Corpúsculo renal de Malpighi:** tiene un *polo vascular* (arteriolas aferente y eferente) y un *polo urinario* (unión con la parte tubular). Presenta:

a. Cápsula de Bowmann: *hoja parietal* externa de epitelio simple plano, *espacio urinífero* interpuesto, *hoja visceral* interna formada por **podocitos con pedicelos (prolongaciones)** que apoyan en la *lámina basal endotelial* y están separados por *ranuras de filtración*.

b. Glomérulo renal: *ovillo de capilares fenestrados* (poros grandes, sin diafragma) tapizados por endotelio simple plano que apoya en la *lámina basal* mencionada y ultrafiltra el plasma.

c. Mesangio intraglomerular: *células y matriz mesangiales* que constituyen un sostén estructural con funciones fagocíticas y de secreción (fig. 3.5).

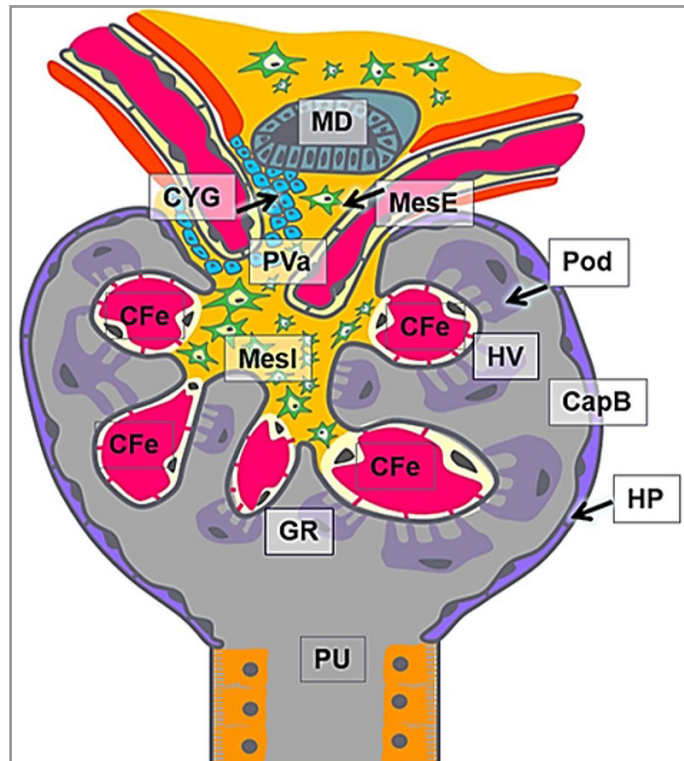


Fig. 3.5 Corpúsculo renal.

Cápsula de Bowman (CapB): hoja parietal (HP): epitelio simple visceral (HV): podocitos (Pod) con pedículos (Ped). Glomérulo renal (GR): ovillo de capilares fenestrados (CFe). Mesangio intraglomerular (MesI). Polos vascular-urinario (PVA y PU). LB: lámina basal. Mácula densa (MD). Células yuxtaglomerulares (CYG). Mesangio extraglomerular (MesE).

- Capilar glomerular y podocitos (fig. 3.6).



Fig. 3.6 Capilar glomerular y podocitos.

2. Sistema tubular:

a. Túbulo proximal: es el segmento más largo de la nefrona. Tiene una parte contorneada y una parte recta. Posee un epitelio simple cúbico alto, acidófilo, con ribete en cepillo y está cubierto por glucocáliz. Reabsorbe 80 % del agua y sodio filtrados.

b. Túbulo intermedio (delgado): asa de Henle:

- *Descendente gruesa (proximal):* epitelio simple cúbico bajo.

- *Segmento delgado:* epitelio simple plano.

- *Recta ascendente gruesa (distal):* epitelio simple cúbico.

c. Túbulo distal: tiene una porción recta y otra contorneada: epitelio simple cúbico, pared más baja, luz mayor, menos acidofilia, sin ribete en cepillo.

d. Túbulo conector: entre el túbulo distal y el conducto colector.

e. Conducto colector: cortical, medular externo, medular interno y papilares (conductos de Bellini): epitelio simple cúbico claro.

f. Mácula densa: segmento del túbulo distal con *células cilíndricas* que contacta con la arteriola aferente (miocitos modificados).

g. Aparato yuxtaglomerular: constituido por: *mácula densa*, *células yuxtaglomerulares* y *células mesangiales extraglomerulares*: regula el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Las células principales reabsorben sodio y secretan potasio por acción de la aldosterona y las células intercalares oscuras secretan protones. Sobre los conductos colectores actúa la *hormona antidiurética* que regula la reabsorción de agua controlando los canales acuosos (*acuaporinas*). En el intersticio cortical hay *células peritubulares* que sintetizan *eritropoyetina*.

- **Corpúsculos renales:** polos vascular y urinario (fig. 3.7 A y B).

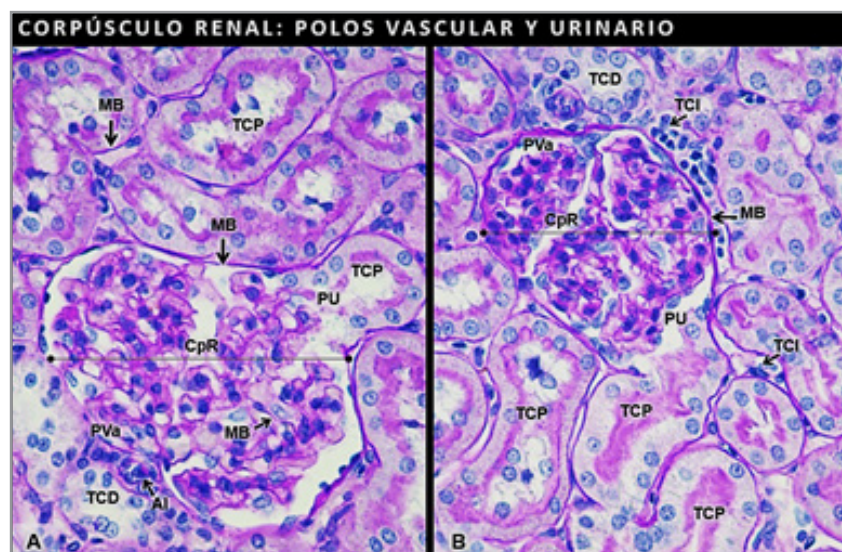


Fig. 3.7 A y B. Riñón (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

Corpúsculos renales (CpR): polo vascular (PVa) y polo urinario (PU): membranas basales (MB) PAS+. Túbulo contorneado proximales (TCP), túbulo contorneado distales (TCD). Tejido conectivo intersticial (TCI) y arteriola (Al). H-E/PAS 900x.

- **Barrera de filtración glomerular:** luz capilar, endotelio fenestrado, rara interna, lámina densa, rara externa, pediceles. La lámina basal que actúa como una barrera física, semipermeable y filtro iónico selectivo, espacio urinífero (**fig. 3.8**).

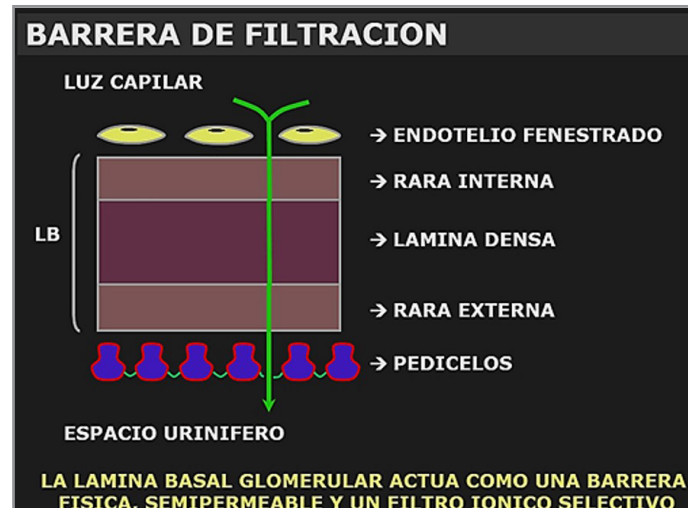


Fig. 3.8 Barrera de filtración glomerular.

- **Túbulo proximal: parte contorneada (TCP):** sitio de reabsorción: 80% del ultrafiltrado (150 litros).

- Transporte activo de Na⁺.

- Reabsorción.

- Secreción (**figs. 3.9-3.10**).

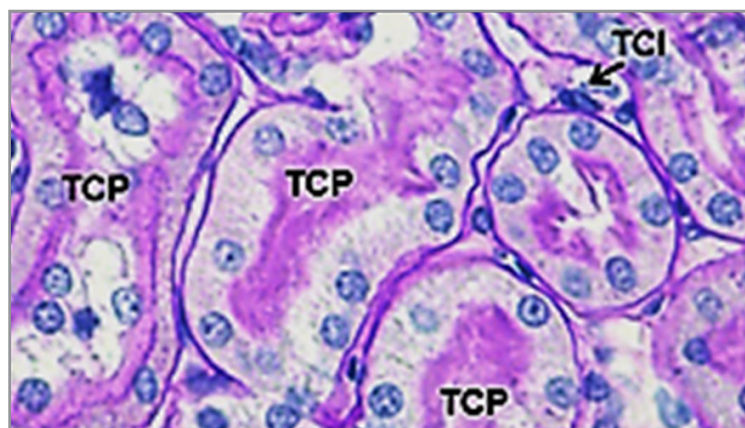


Fig. 3.9 TCP (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

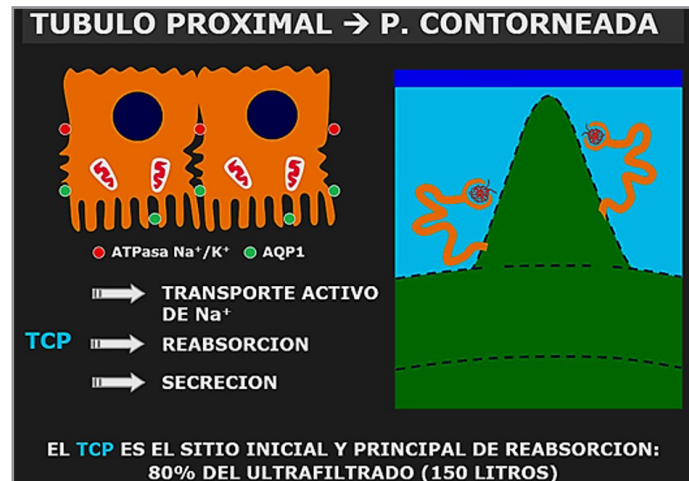


Fig. 3.10 TCP.

- **Asa de Henle:** mecanismo multiplicador de contracorriente.
- Las ramas ascendentes (RA) y descendentes (RD) tienen diferente permeabilidad.
- RD: ultrafiltrado isosmótico.
- RA: ultrafiltrado hiposmótico (figs. 3.11A-B-3.12A-B).

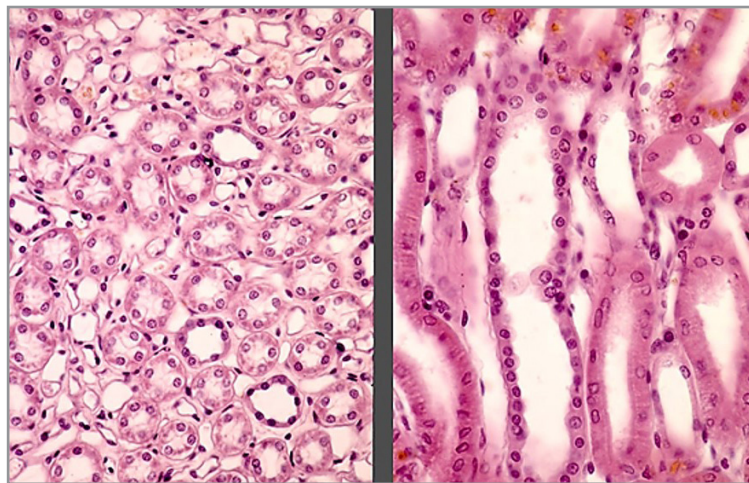


Fig. 3.11 A y B. Asa de Henle (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

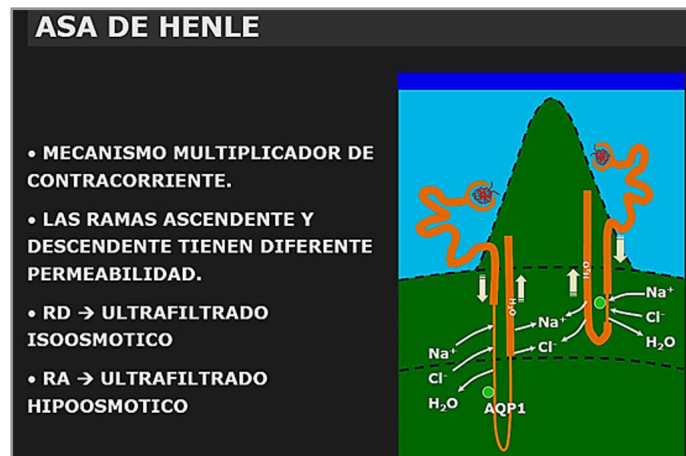


Fig. 3.12 A y B. Asa de Henle.

- **Túbulo distal:**

- **Porción recta (TDR)** → rama ascendente del asa de Henle. Presenta la **mácula densa**: osmoreceptor.

- **TD: porción contorneada:** reabsorción de Na^+ , secreción de K^+ , Reabsorción de HCO_3^- , secreción de H^+ (figs. 3.13 a 3.15).

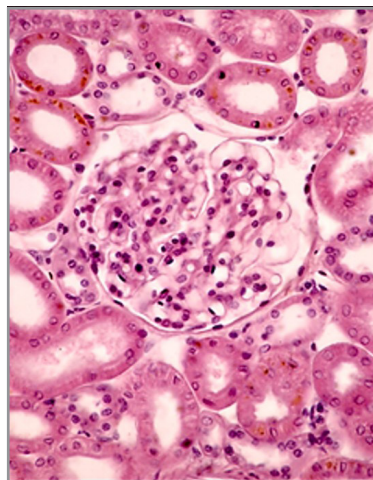


Fig. 3.13 Túbulo distal (TD) (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

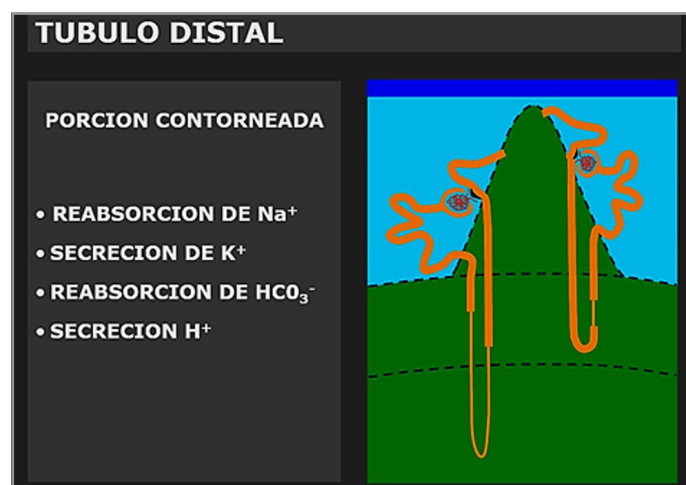


Fig. 3.14 Túbulo distal: porción contorneada (TD).

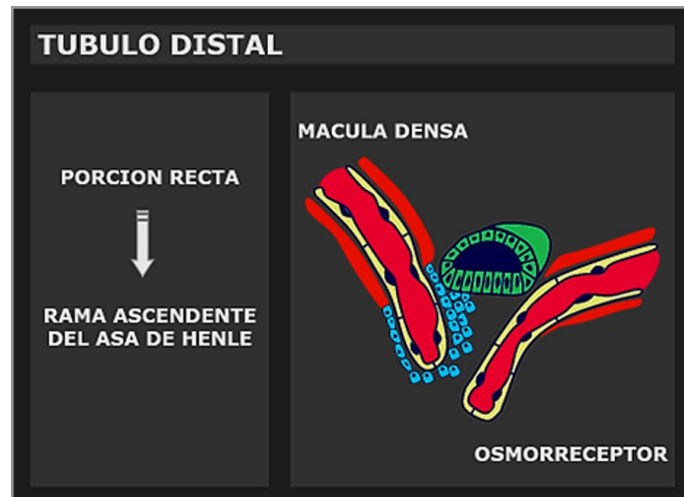


Fig. 3.15 Túbulo distal y mácula densa (TD).

- **Aparato yuxtaglomerular:** angiotensinógeno $\rightarrow$ renina $\rightarrow$ angiotensina $\rightarrow$ ECA $\rightarrow$ Angiotensina II. Regula la tensión arterial mediante el sistema renina-angiotensina-aldosterona (figs. 3.16-3.17).

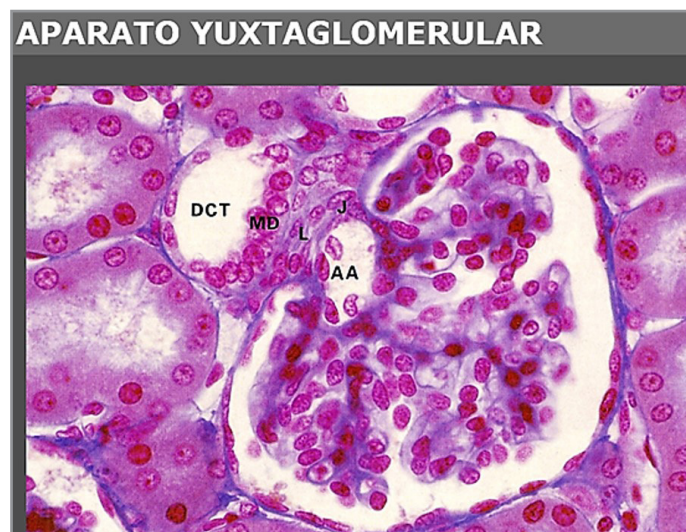


Fig. 3.16 Aparato yuxtaglomerular (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

DTC: túbulo contorneado distal, MD: mácula densa, J: células yuxtaglomerulares.

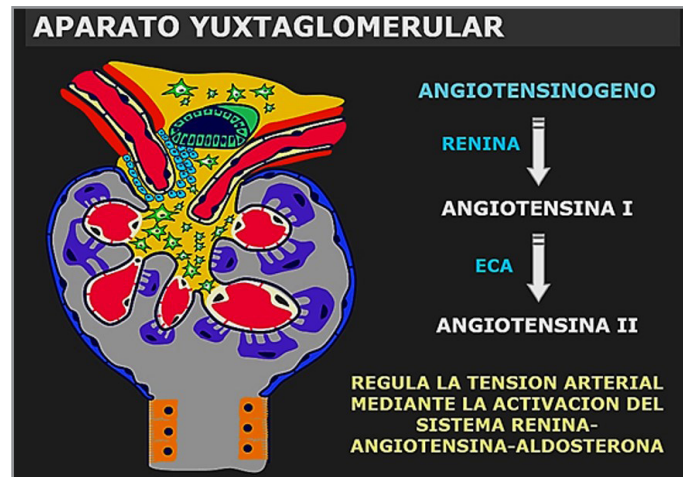


Fig. 3.17 Aparato yuxtaglomerular.

- **Conducto o ducto colector (CD)** → entra Na^+ , sale K^+ (ATPasa). Hormona antidiurética (ADH) y acuaporina (AQP2) → AQP3 y 4 (figs. 3.18-3.19).

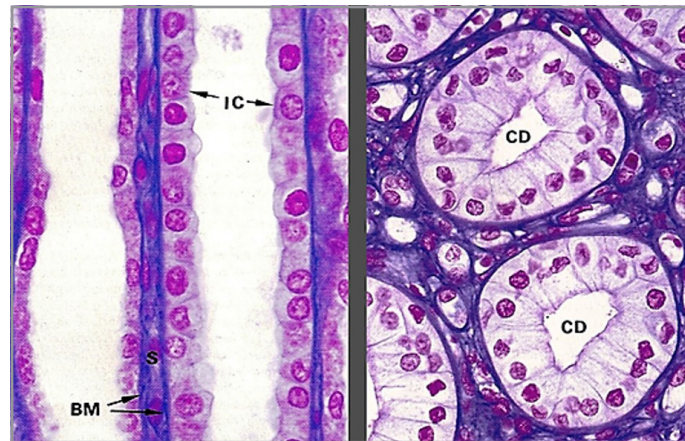


Fig. 3.18 Ducto conector (CD) (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

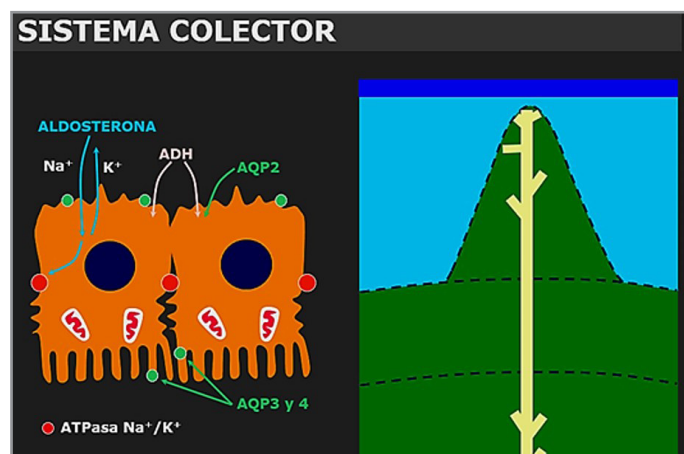


Fig. 3.19 Sistema colector: tubo conector y tubo colector.

Integración del sistema urinario: corpúsculo renal: glomérulo y cápsula. **Sistema tubular urinario:** tubo contorneado proximal (TCP), asa de Henle (ramas descendente y ascendente), tubo contorneado distal (TCD), tubo conector (TC) y tubo colector final (fig. 3.20).

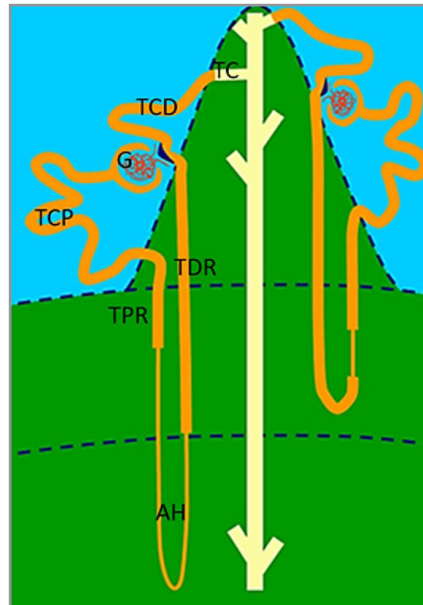


Fig. 3.20 Integración del corpúsculo renal y sistema tubular urinario (fig. 3.21).

3. Vía urinaria extrarrenal: cálices menores, cálices mayores, pelvis renal, uréter, vejiga y uretra. Se trata de un sistema de órganos huecos que almacenan la orina y la conducen al exterior.

Capas: mucosa: epitelio de transición-lámina propia. Muscular (músculo liso). Adventicia.

- **Uréter:** tiene 20-30 cm de longitud. Es continuación de la pelvis renal y desemboca en la vejiga.

- **Vejiga:** es un órgano hueco que con una capacidad de 350 ml desencadena la necesidad miccional. El epitelio de transición tiene un espesor de 5-10 capas cuando la vejiga está contraída y descende cuando se distiende. Su capa muscular es gruesa (externa: longitudinal, media: circular; interna: longitudinal) y tiene fibras elásticas.

- **Uretra:** contiene glándulas y esfínteres interno y externo.

3.5 Imágenes histológicas (figs. 3.21 a 3.37).

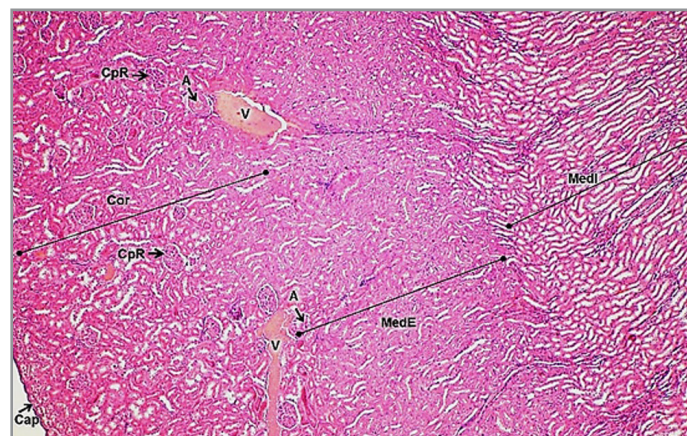


Fig. 3.21 Riñón (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

Cápsula (Cap), corteza (Cor) con corpúsculos renales (CpR). Arterias (A) y venas (V) en el límite córtico-medular. Médula externa (MedE) y médula interna (MedI). H-E 300x.

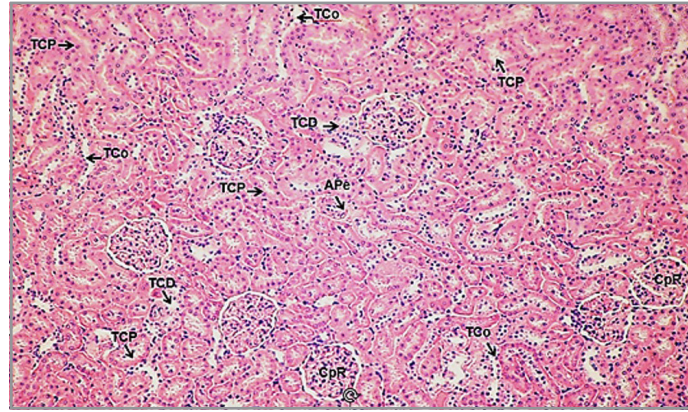


Fig. 3.22 Sector de la corteza renal (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

Corpúsculos renales (CpR), túbulos contorneados proximales (TCP) (células altas eosinófilas), túbulos contorneados distales (TCD) (células bajas, menos eosinófilas) y tubos colectores (TCo) (luces longitudinales). Arteria pequeña (APe) H-E 400x.

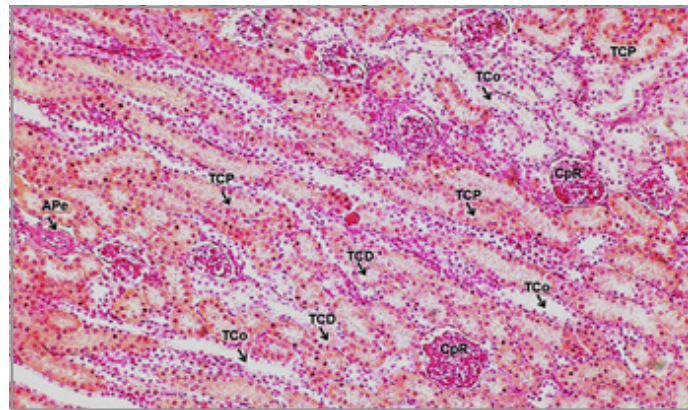


Fig. 3.23 Corteza renal (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

Corpúsculos renales (CpR), túbulos contorneados proximales (TCP), túbulos contorneados distales (TCD) y tubos colectores (TCo) (luces longitudinales y oblicuas). Arteria pequeña (APe). Mallory-Azán 400x.

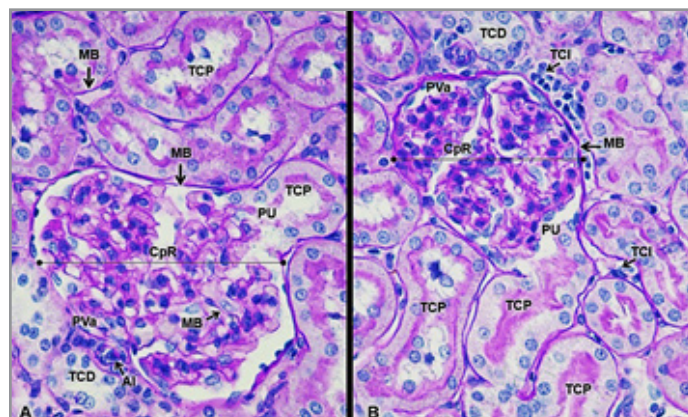


Fig. 3.24 A y B. Corpúsculo renal: polos vascular y urinario (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

Corpúsculos renales (CpR): polo vascular (PVa) y polo urinario (PU). Membranas basales (MB) PAS+. Túbulos contorneados proximales (TCP), túbulos contorneados distales (TCD). Tejido conectivo intersticial (TCI) y arteriola (AI). H-E/ PAS 900x.

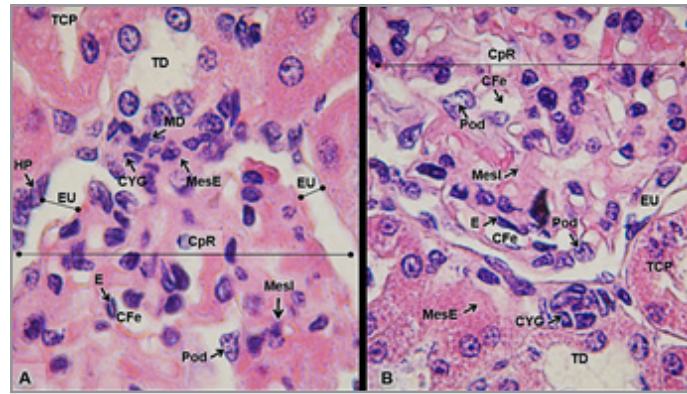


Fig. 3.25 A y B. Polo vascular del corpúsculo renal (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

Mácula densa (MD), células yuxtaglomerulares (CYG) y mesangio extraglomerular (esE). Corpúsculos renales (CpR): Hoja parietal (HP), espacio urinario (EU), capilares fenestrados (CFe), endotelio (E), mesangio intraglomerular (MesI) y podocitos (Pod). Segmento intermedio del túbulo distal (TD) y túbulos contorneados proximales (TCP) H-E 900x.

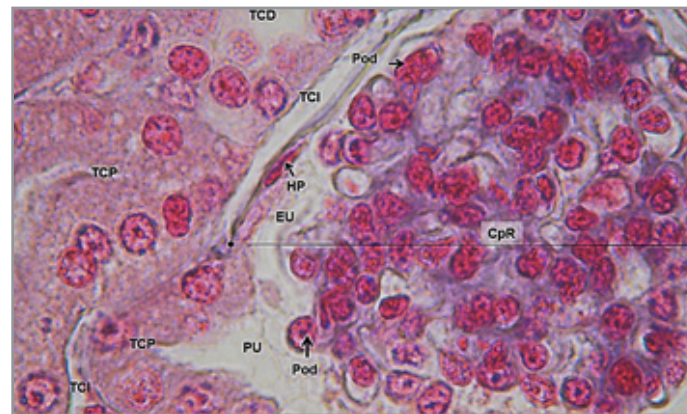


Fig. 3.26 Corpúsculo renal: polo urinario (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

Corpúsculo renal (CpR): polo urinario (PU). Podocitos (Pod), cápsula de Bowmann: hoja parietal (HP), espacio urinario (EU), túbulo contorneado proximal (TCP). Túbulo contorneado distal (TCD) y tejido conectivo intersticial (TCI). Mallory-Azán 1000x.

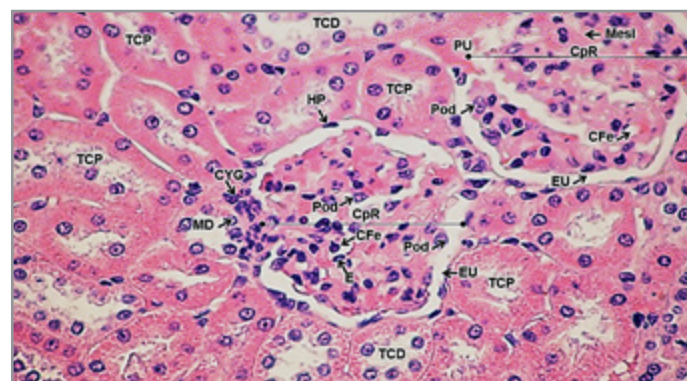


Fig. 3.27 Laberinto cortical (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

Dos corpúsculos renales (CpR): células yuxtaglomerulares (CYG), mácula densa (MD). a. Cápsula de Bowmann: hoja parietal (HP), hoja visceral: podocitos (Pod), espacio urinario (EU); b. Glomérulo: capilares fenestrados (CFe): endotelio (E); c. Mesangio intraglomerular (MesI). Túbulos contorneados proximales (TCP) y túbulos contorneados distales (TCD). CpR derecho se ve el polo urinario (PU). H-E 800x.

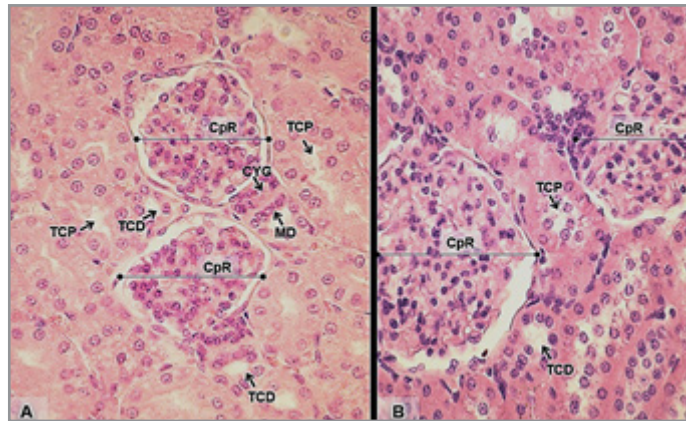


Fig. 3.28 A y B. Laberinto cortical (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

Corpúsculos renales (CpR). Células yuxtaglomerulares (CYG) y mácula densa (MD). Se ven túbulos contorneados proximales (TCP) y túbulos contorneados distales (TCD). H-E 600x.

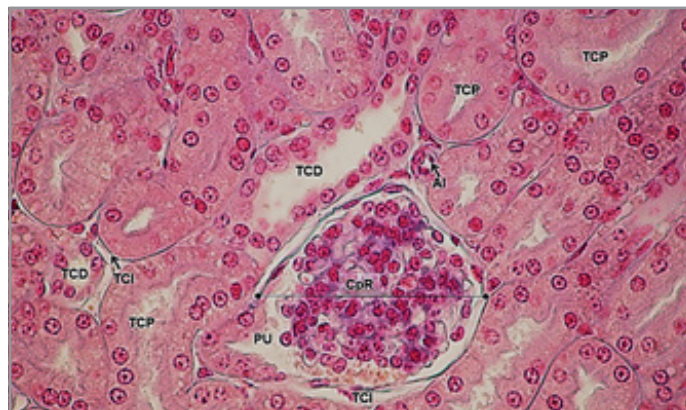


Fig. 3.29 Laberinto cortical (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

Corpúsculo renal (CpR), polo urinario (PU), túbulos contorneados proximales (TCP), túbulos contorneados distales (TCD), tejido conectivo intersticial (TCI) y arteriola (AI). Mallory-Azán 800x.

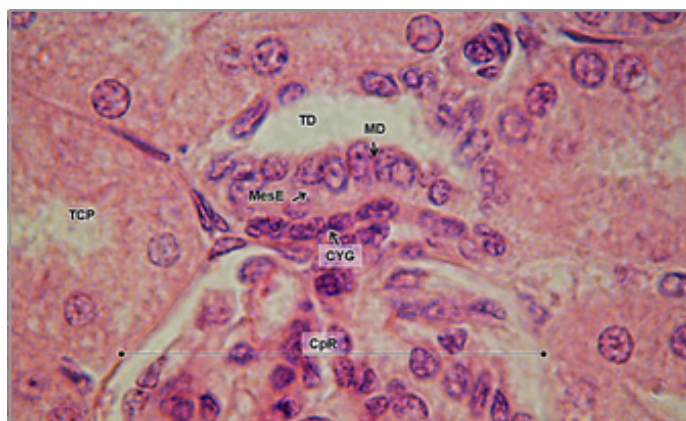


Fig. 3.30 Aparato yuxtaglomerular (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

Corpúsculo renal (CpR). Aparato yuxtaglomerular: 1. Mácula densa (MD) - túbulo distal (TD). 2. Células yuxtaglomerulares (CYG) (media de arteriola aferente) → renina. 3. Mesangio extraglomerular (MesE). Se ve un túbulo contorneado proximal (TCP). H-E 1000x.

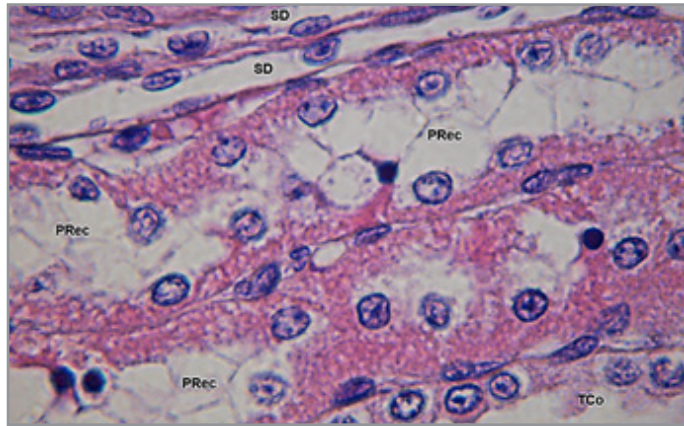


Fig. 3.31 Médula externa (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

Segmentos delgados (SD) intermedios (epitelio simple plano) del asa de Henle, porciones rectas (PRC) descendentes del tubo proximal y tubo colector (TCo) (epitelio simple cúbico). H-E 1000x.

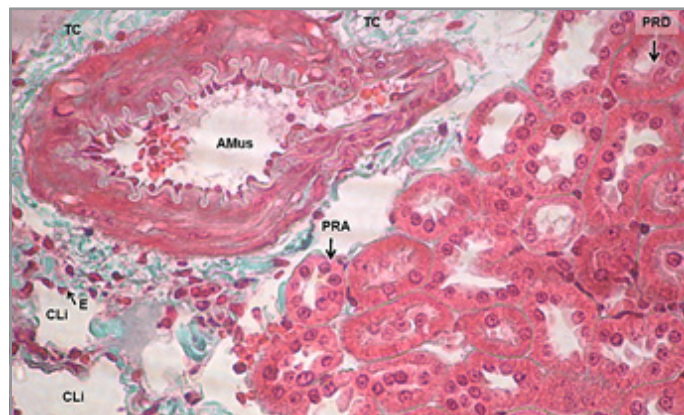


Fig. 3.32 Médula externa (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

Asa de Henle: porción recta ascendente (PRA) y descendente (PRD) ambas: epitelio simple cúbico. Corte de arteria muscular (AMus) de mediano calibre y capilares linfáticos (CLi) con endotelio (E). Tejido conectivo (TC). Gomori 800x.

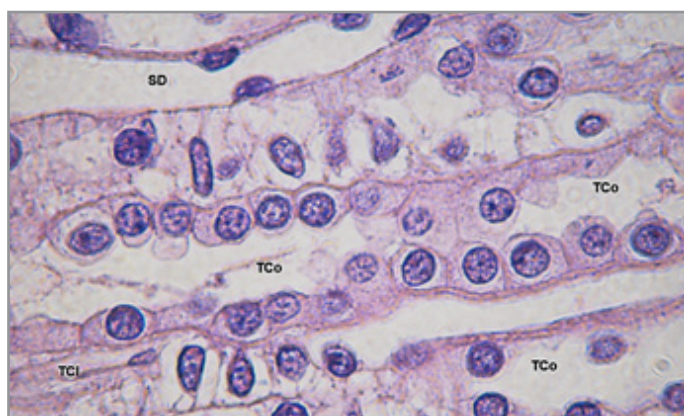


Fig. 3.33 Médula interna (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

Segmento delgado (SD) (túbulo intermedio del asa de Henle), tubos colectores (TCo) (epitelio simple cúbico) y tejido conectivo intersticial (TCI). H-E 1000x.

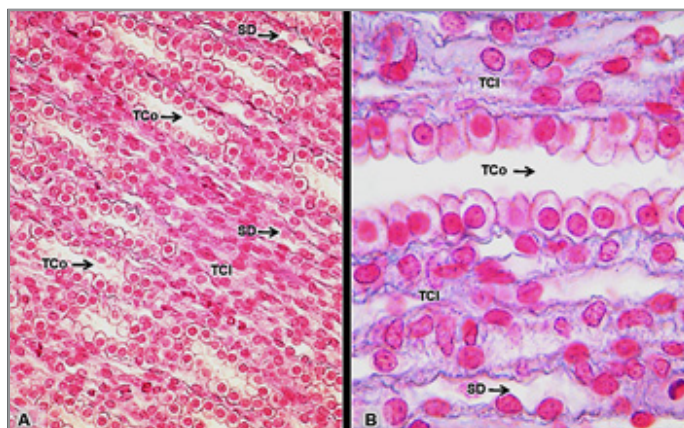


Fig. 3.34 A y B. Médula interna (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

Tubos colectores (TCo), segmentos delgados (SD) del asa de Henle y tejido conectivo intersticial (TCI). Mallory-Azán **A.** 400x y **B.** 1000x.

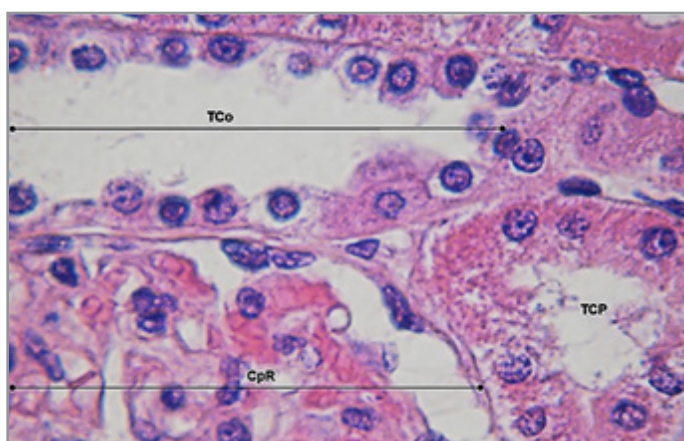


Fig. 3.35 Corteza renal: tubo colector (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

Tubo colector (TCo) (en rayo medular), túbulo contorneado proximal (TCP) y corpúsculo renal (CpR). H-E 1000x.

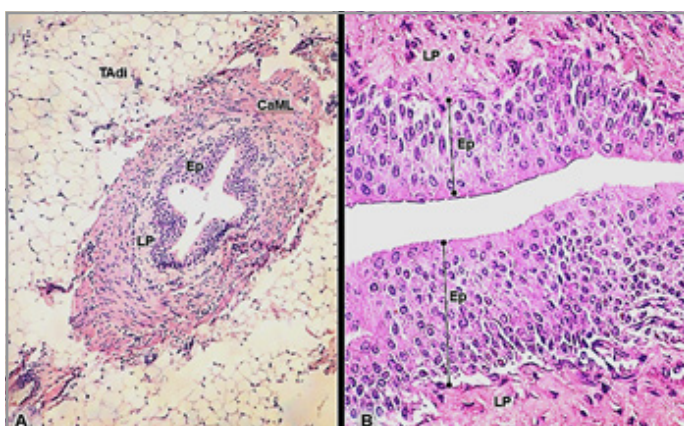


Fig. 3.36 A y B. Uréter (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

Epitelio (Ep) de transición y lámina propia (LP). Capa muscular lisa (CaML), tejido adiposo (TAdi). H-E **A.** 200x y **B.** 800x.

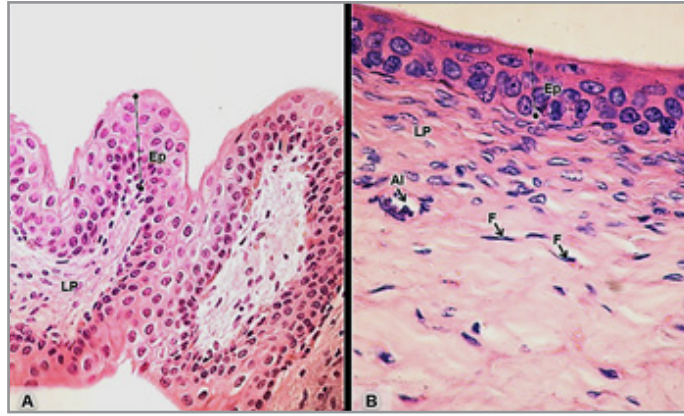


Fig. 3.37 A y B. Vejiga (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

A. Vejiga contraída. **B.** Vejiga distendida. Epitelio (Ep) de transición y lámina propia (LP). Arteriola (Al) y fibroblastos (F). H-E ambas 500x.

Referencias

- Cónsole GM y Vidal MS. Atlas de Histología. Ed. Journal.
- Gartner LP Histología básica. Ed. Elsevier.
- Ross-Pawlina. Histología. Texto y Atlas. Ed. Panamericana.
- Sobotta-Welsch. Histología. Ed. Panamericana.
- Stevens A, Lowe J. Texto y Atlas de Histología. Ed. Mosby.

CAPÍTULO 4

Fisiología del aparato urinario

4.1 Funciones del riñón:

1. Regulación del equilibrio hidroelectrolítico.
2. Regulación dl equilibrio ácido-base.
3. Remoción de productos de desecho.
4. Remoción de producto químicos extraños.
5. Gluconeogénesis.
6. Secreción de hormonas: renina, eritropoyetina, vitamina D3.

Fisiología renal.

Nefrona → arteriola aferente y eferente → glomérulo, cápsula de Bowmann → **Túbulo contorneado proximal (TCP)**: reabsorción de agua, iones y nutrientes orgánicos **Túbulo contorneado distal (TCD)**: secreción de iones, ácidos, drogas, toxinas. Reabsorción variable de agua, sodio, calcio (bajo control hormonal) → **Asa de Henle**: segmento descendente: reabsorción adicional de agua y segmento ascendente: reabsorción adicional de sodio y cloruro → **Túbulo contorneado distal (TCD)**: secreción de iones, ácidos, drogas, toxinas. Reabsorción variable de agua, sodio, calcio (bajo control hormonal) → **Conducto colector**: reabsorción variable de agua, reabsorción o secreción de sodio, potasio, hidrógeno y bicarbonato (**fig. 4.1**).

4.2 Nefrona: unidad funcional renal.

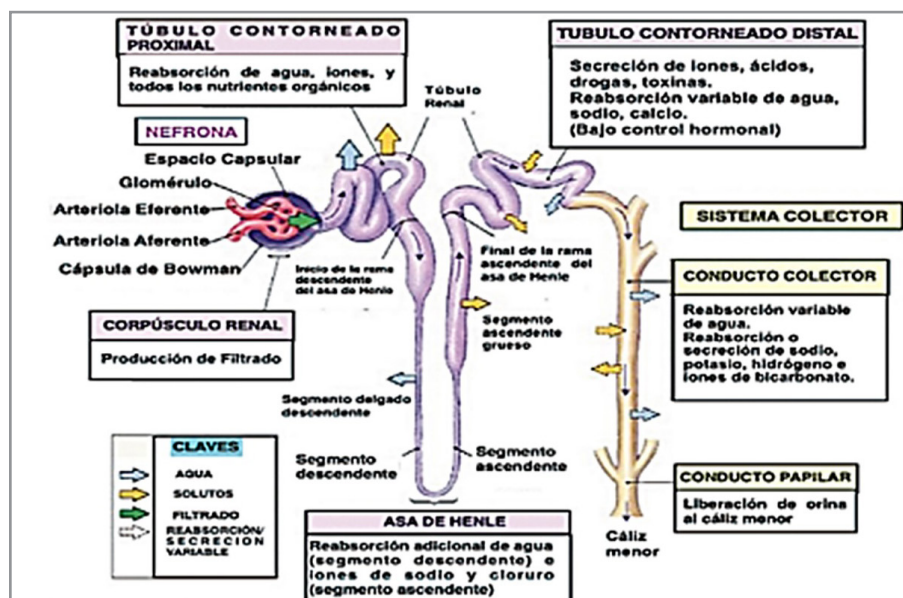


Fig. 4.1 Fisiología renal (Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla).

Los riñones son órganos esenciales que actúan como filtro eliminando productos metabólicos y toxinas de la sangre, regulando el **líquido extracelular**, el **equilibrio electrolítico** y el **equilibrio ácido-básico**. Los riñones cuentan con una rica vascularización y reciben un 20% del gasto cardíaco. Los riñones filtran diariamente alrededor de 120 a 150 litros de sangre para eliminar las toxinas y equilibrar los líquidos. Se producen 1 a 2 litros de orina por día.

La unidad funcional renal es la **nefrona**. Cada riñón humano contiene alrededor de 800.000 a 1.000.000 nefronas. A lo largo del envejecimiento renal normal, por lesión o por enfermedad, el número de nefronas puede reducirse debido a que no se pueden regenerar. Sin embargo, la pérdida de nefronas no suele comprometer la función renal porque se producen cambios adaptativos que suplen la funcionalidad del sistema.

Cada **nefrona** está formada por un ovillo de vasos capilares llamado **glomérulo**, por el que se filtran grandes cantidades de líquido desde la sangre, y por un **túbulo largo** en el que el líquido filtrado se convierte en orina. Los capilares glomerulares tienen una presión hidrostática elevada (**60 mmHg**). El glomérulo está cubierto por la **cápsula de Bowmann** que recibe el filtrado y lo envía al **túbulo proximal**. Dichas estructuras se encuentran en la **corteza renal**. Desde el **túbulo proximal**, el líquido filtrado discurre hacia el **asa de Henle**, que desciende hasta la **médula renal**. El **asa de Henle** está constituida por una **rama descendente** y otra **ascendente**. Las paredes de la rama descendente y el segmento inferior de la rama ascendente del asa de Henle son muy finas, y se llaman **segmento fino del asa de Henle**. Cuando la rama ascendente del asa de Henle vuelve a la corteza renal, la pared se engrosa denominándose **segmento grueso del asa ascendente**. En la zona final del segmento grueso de la rama ascendente se localiza una placa de células epiteliales especializadas: la **mácula densa**. A continuación del asa de Henle, el líquido llega al **túbulo distal** que se ubica en la **corteza renal**. Al **túbulo distal** le siguen los **túbulos conectores** (8 a 10) que se unen para formar un solo **conducto colector mayor** que va hacia el interior de la médula. Los conductos colectores se van uniendo y vacían su contenido en la **pelvis renal** (fig. 4.2).

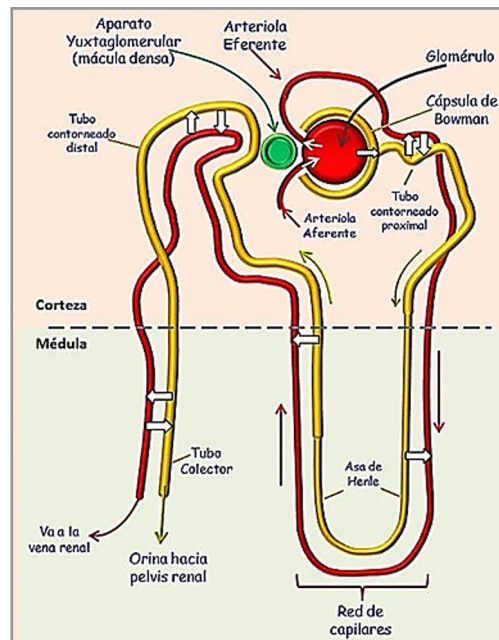


Fig. 4.2 Nefrona: unidad funcional renal (Carracedo y Ramírez).

La *arteria renal* entra en el riñón a través del *hilio* y después se ramifica hasta formar *arterias interlobulares*, *arterias arciformes*, *arterias interlobulillares* y *arteriolas aferentes de los capilares glomerulares*, donde se produce la filtración de grandes cantidades de líquido y solutos para comenzar la formación de orina. Los extremos distales de los capilares glomerulares se unen hasta formar la *arteriola eferente*, que llega a la segunda red capilar formando los *capilares peritubulares*, que rodean a los túbulos renales. Se puede afirmar que la circulación renal tiene dos lechos capilares: los *capilares glomerulares* y los *capilares peritubulares*, que están dispuestos en serie y están separados por las *arteriolas eferentes*. Estas *arteriolas* participan en la *regulación de la presión hidrostática* en los dos grupos de capilares, ajustando la resistencia de las *arteriolas aferente y eferente*. Los *capilares peritubulares* continúan hacia los vasos del *sistema venoso*, que discurren paralelos a las *arteriolas*.

4.3 Sitios de filtración glomerular, reabsorción y secreción tubular (figs. 4.3-4.4).

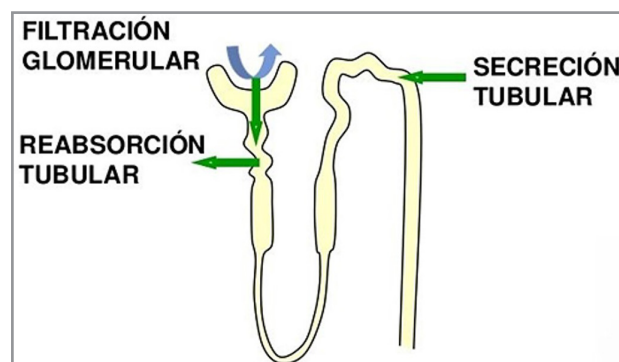


Fig. 4.3 Sitios de filtración glomerular, reabsorción tubular y secreción tubular (GoConqr).

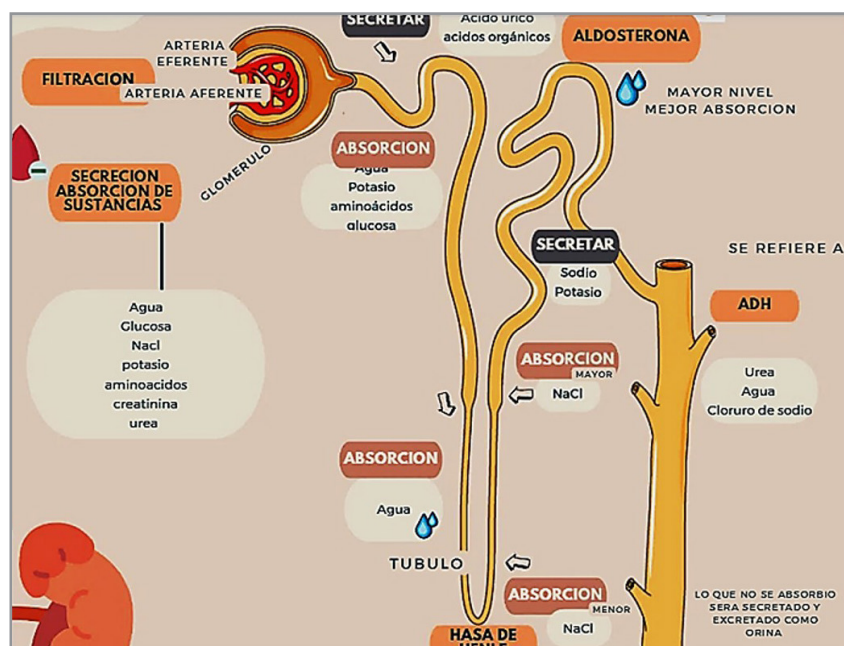


Fig. 4.4 Sitios de filtración glomerular, reabsorción tubular y secreción tubular (UDocz).

4.4 Filtración glomerular.

La formación de la orina se inicia en la cavidad glomerular, en la que se puede distinguir una *capa parietal externa de epitelio escamoso simple*, que contribuye a su mantenimiento estructural pero que no participa en la formación de la orina; y una *capa visceral*, en la que la *red capilar vascular* y las *estructuras glomerulares* forman una unidad funcional gracias a la actividad de células epiteliales ramificadas altamente modificadas llamadas **podocitos**, que abrazan a los capilares glomerulares.

Los riñones procesan un volumen enorme de sangre cada día. Cada minuto, el flujo sanguíneo que llega a los glomérulos renales es de unos **1.200 mililitros de sangre**, de los cuales, **650 ml** corresponden a plasma sanguíneo y de éste, *una quinta parte aprox.* será filtrado en el glomérulo. Esto implica que **cada 24 horas, los riñones filtran más de 60 veces todo el plasma sanguíneo**.

La *filtración glomerular* es un *proceso pasivo*, meramente mecánico en el que la *presión hidrostática de la arteriola aferente* empuja a la sangre contra la *membrana de filtración glomerular*. Se realiza en la *nefrona*. Su principal característica es poseer un dintel máximo de filtración de aproximadamente **4,5 nm de diámetro**, y *mantener una carga electrostática que repele a proteínas y otros elementos*.

Para ello cuenta con: (**fig. 4.5**).

- Un *endotelio capilar* capaz de mantener estable el flujo y a presión sanguínea, con *poros de 50 a 100 μm de diámetro* que permita la salida de elementos del plasma.
- Una *membrana basal glomerular*, con células cargadas electronegativamente.

c) Una *capa de podocitos*, contráctiles, que envuelven a los capilares regulando la actividad capilar y dejando a su vez entre ellos **ranuras** que permitan el paso de pequeñas sustancias.

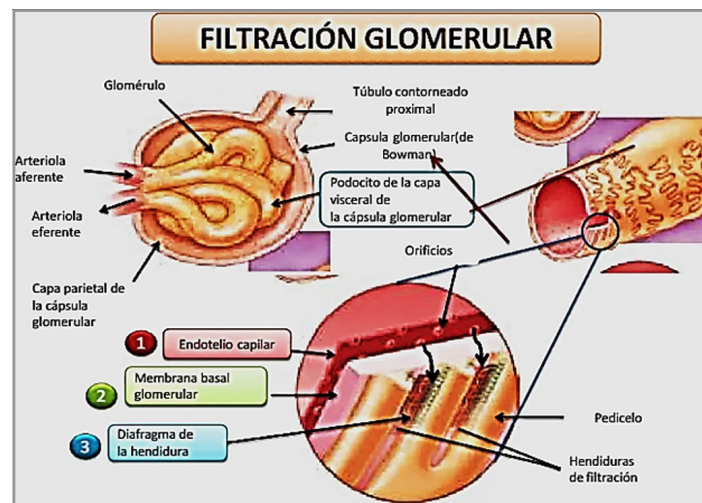


Fig. 4.5 Filtración glomerular (Scribd).

Cuantificación del proceso de filtración: se consigue calculando la depuración de un soluto indicador que se filtre totalmente a su paso por el riñón. Por ejemplo: *inulina o creatinina*. Se calcula que cada glomérulo mantiene una **TFG media de 125 ml/min.**, que va disminuyendo a medida que aumenta la edad.

a. Membrana de filtración glomerular.

Esta membrana constituye una *barrera que evita el paso al túbulo renal de células y de la mayor parte de las proteínas plasmáticas*, generando un **“ultrafiltrado”** compuesto fundamentalmente por agua y elementos de pequeño tamaño circulantes en la sangre. La membrana de filtración consta de un *endotelio capilar fenestrado (con poros)*, cuyo tamaño impide el paso de células o la mayor parte de las proteínas.

b. Membrana basal.

Está localizada *entre la capa endotelial y la epitelial*. Presenta un grosor de 240 a 340 nm. Está constituida por *colágenos de tipo IV y V, glicoproteínas, y proteoglicanos como el heparán sulfato*. Esta composición hace que presente una *carga electro-negativa* que repele a pequeñas proteínas y otros elementos cargados negativamente que hubiesen atravesado la barrera endotelial fenestrada.

c. Membrana podocitaria.

Los **podocitos** son células polarizadas, con una *parte apical orientada hacia el espacio de la cápsula de Bowman y otra hacia la lámina basal del endotelio*. Presentan un citoplasma aplanado, que emite multitud de prolongaciones que abrazan a la lámina basal del endotelio, constituyendo los **pies interdigitados o pedicelos**. Estos pies, suelen contactar con otros pies de podocitos vecinos mediante *complejos moleculares para formar diafragmas de ranura*, a través de los cuales moléculas de pequeño tamaño y elementos líquidos pasan de la estructura glomerular al túbulo. Los **podocitos** mantienen una baja actividad mitótica, y su número permanece prácticamente

invariable al estar reprimida su capacidad replicativa. Pero esto no quiere decir que sean células funcionalmente inactivas ya que *sintetizan y liberan moléculas colágeno de tipo IV, fibronectina, laminina, o heparán sulfato*, por lo que presentan una *carga electro-negativa* muy importante. Los podocitos abrazan mediante los pedicelos a los capilares glomerulares, contribuyen a que estos soporten la presión hidrostática, ya que los podocitos tienen un citoesqueleto formado por filamentos de actina que al formar el complejo actina-miosina modulan la respuesta de los capilares a la presión hidrostática. Por otra parte, a través de las **ranuras** que dejan estos pedicelos, el líquido y las pequeñas moléculas que atraviesan las membranas precedentes salen del glomérulo renal. El resultado del proceso de filtración en la estructura glomerular hace que las *moléculas de menos de 3 nm de diámetro*, como el agua, la glucosa, aminoácidos y desechos nitrogenados, atraviesen este filtro. Las moléculas más complejas y con cargas eléctricas como proteínas o ciertos oligoelementos, permanecen en la sangre, lo que resulta clave para la presión coloidal osmótica.

d. Presiones en el filtrado glomerular.

Al tratarse de un proceso físico dependiente de presiones, los principios que rigen la filtración glomerular no difieren de los establecidos para cualquier otro lecho vascular, y por tanto depende de los siguientes factores:

- Presión hidrostática sanguínea.

La presión hidrostática en capilares glomerulares es la fuerza principal que empuja a la sangre contra la barrera de filtración glomerular. Por esta razón, la presión sanguínea en el glomérulo renal es excepcionalmente elevada (**aprox. 55 mm Hg**) en comparación con la observada en otros lechos capilares (26 mm Hg). Para mantener esta elevada presión hidrostática sanguínea, arteriolas aferentes y eferentes en el glomérulo presentan diferencias importantes en su diámetro. Esto hace que se dificulte el drenaje capilar por la arteriola eferente, y se mantenga en todo el lecho capilar glomerular una elevada presión hidrostática, generándose a nivel de arteria eferente una presión promedio de **30 mm Hg**.

- Presión hidrostática capsular.

Es la presión hidrostática ejercida contra la membrana de filtración por el líquido del espacio capsular. Esta presión se opone a la filtración hacia el túbulo renal y oscila en unos **15 mm Hg**.

- Presión oncótica coloidal en los capilares glomerulares.

Es la presión ejercida por las proteínas en la sangre, que tiende a recuperar el agua filtrada. A nivel de la cápsula glomerular se mantiene de forma más o menos constante una presión coloidal de aprox. **30 mm Hg**. Las presiones citadas determinan la **presión de filtración neta**. Esta representa el resultado de la suma de las presiones que favorecen o se oponen al filtrado glomerular. En definitiva, a nivel capilar renal se genera una fuerza de empuje extremadamente elevada y constante de unos **10 mm Hg**.

Si aumenta la presión hidrostática glomerular, se producirá más filtrado, y en consecuencia, más orina y una reducción en la volemia con el consiguiente descenso de la presión sistémica. El mantenimiento de la presión capilar renal depende de la regulación nerviosa y endocrina que regula la presión sistémica, pero también cuenta con un sistema de autorregulación local que garantiza su mantenimiento.

e. Sistemas de autorregulación en capilares glomerulares y túbulos.

La red capilar glomerular cuenta con un sistema de autorregulación que compensa las fluctuaciones que pueda sufrir la presión sistémica.

- **Control miogénico:** depende de las *células musculares lisas de la pared de los capilares aferentes*. Estas células poseen canales de sodio/calcio sensibles al estiramiento, de forma que, frente a un aumento de presión sistémica, las células musculares se contraen disminuyendo la luz capilar y con ello, el flujo vascular. Por el contrario, un descenso en la presión sistémica provoca la dilatación de las arteriolas aferentes.

- **Sistema de retroalimentación túbulo-glomerular:** actúa cuando las células de la **mácula densa del túbulo distal detectan un incremento en sodio y/o cloruro**. En respuesta a este incremento de electrolitos, las células de la mácula densa secretan sustancias vasoconstrictoras: **adenosina, ATP y/o tromboxano**, que por mecanismos mal conocidos llegan a la arteria aferente provocando vasoconstricción y con ello un descenso de la presión capilar glomerular y de la filtración glomerular. Estos mecanismos de autorregulación son muy eficaces para mantener la presión hidrostática glomerular prácticamente constante, con independencia de las fluctuaciones que sufra la presión sistémica; en consecuencia, mantienen el flujo renal sin estar condicionados por mecanismos sistémicos cuando la presión arterial sistémica se mantiene en rangos entre **80 y 180 mm Hg**. Sin embargo, son incapaces de compensar grandes fluctuaciones de presión. Cuando la presión arterial cae por debajo de 80 mm Hg, cesa la autorregulación intrínseca, y se activan los mecanismos reguladores sistémicos que tienden a preservar la actividad de elementos fundamentales como corazón o SNC.

- **Mecanismos neurogénicos:** el control del sistema nervioso simpático mantiene la homeostasis vascular sistémica independiente de lo que ocurra a nivel renal. Sin embargo, cuando el volumen de líquido extracelular es extremadamente bajo (como en el shock hipovolémico durante una hemorragia severa), la actividad del sistema simpático provoca una vasoconstricción general, que hace que se limite el flujo sanguíneo glomerular hasta el punto de dañar los riñones, con independencia de la actividad del control intrínseco renal.

- **Sistema renina-angiotensina-aldosterona:** frente a una caída importante de la presión sistémica, la secreción de renina hace que se pierda la capacidad de regulación intrínseca por diferentes vías:

- Actividad de retroalimentación del sistema nervioso simpático.

- Efecto sobre las células de mácula densa que, frente al descenso de filtrado glomerular, dejan de producir elementos vasoconstrictores.

f. Tasa de filtración glomerular.

La cantidad de filtrado glomerular que se forma en todos los corpúsculos renales de ambos riñones por minuto es la **tasa de filtración glomerular (TFG)**, que suele ser de unos **125 ml/min**, en los hombres, y algo menor, unos de **105 ml/min**, en las mujeres. Esta TFG se mantiene relativamente constante. Si se eleva de forma importante, el ultrafiltrado glomerular sería tan alto que se dificultaría la actividad de reabsorción tubular. Si es muy baja, un exceso de reabsorción en el túbulo dificultaría la excreción de productos a este nivel. La TFG depende básicamente de 3 condicionantes.

- La presión hidrostática sanguínea.
- La longitud o extensión de la membrana de filtración.
- La permeabilidad de la misma.

Una pérdida importante de sangre reduce la *tensión arterial media*, y con ello, la *presión hidrostática glomerular*. Si ésta desciende por **debajo de 45 mm Hg**, cesa el filtrado, y la actividad renal en gran medida. Sin embargo, los elementos de regulación de la presión glomerular son muy eficaces: *cuando la tensión arterial sistémica se eleva por encima de lo normal, la presión de filtración neta y la TFG aumentan muy poco, y son capaces de trabajar con rangos de presión sanguínea entre 80 y 180 mm Hg*.

Tras el filtrado glomerular, la formación de orina se completa con la reabsorción y filtración tubular, de forma que la orina contenga menos del 1% de la parte líquida filtrada, y no se eliminen sales, iones y otros metabolitos que puedan ser útiles. **Cada 22 minutos, la totalidad del plasma sanguíneo ha sido filtrado en los glomérulos**. Esto quiere decir que los riñones filtran aprox. **180 l/día de plasma**. Sin embargo, el volumen de orina en 24 horas suele ser algo inferior a **1,5 litros**, de los que aprox. el 95 % es agua y el 5% restante son sustancias de desecho.

4.5 Reabsorción tubular (fig. 4.6).

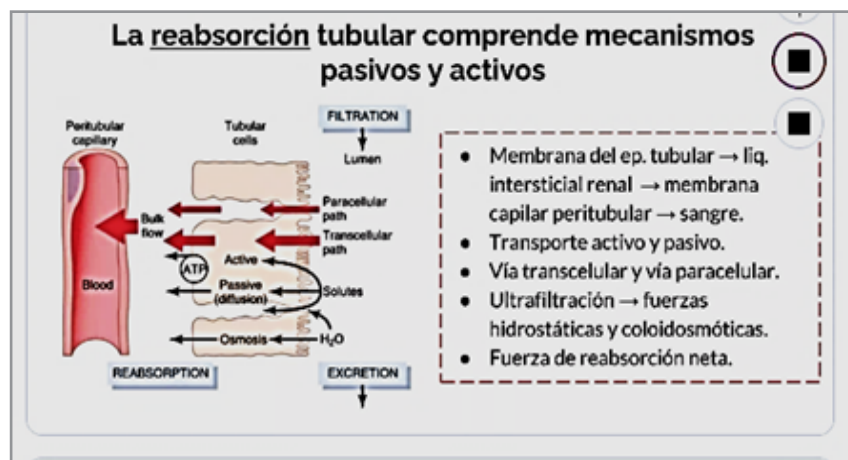


Fig. 4.6 Reabsorción tubular (Guyton).

El proceso de reabsorción permite que, solutos importantes como la *glucosa se recuperen completamente*. Se trata de procesos adaptativos que varían en función de las necesidades fisiológicas.

En el túbulo, se reabsorbe más del 90% del H₂O y ClNa filtrados, aprox. el 70% del K y el 80% del bicarbonato. En particular, la reabsorción de Na⁺ y agua se verá condicionada por mecanismos de ajuste en las regiones terminales del túbulo, que permitirán de manera precisa regular la cantidad de estos elementos reabsorbidos en función de las necesidades hídricas del organismo. **En la región proximal, más del 65% de Na⁺ será reabsorbido, así como gran parte del agua, aminoácidos o glucosa.** La actividad de hormonas en los túbulos distal y colector condicionará que pequeñas cantidades de agua y algunos iones que han llegado hasta aquí (en torno al 10% de sales), se reabsorban.

a. Reabsorción de grandes moléculas.

A pesar del dintel de filtración glomerular, unos 30 g de proteínas con peso molecular inferior a 70.000 atraviesan diariamente el glomérulo. Estas proteínas, junto con otros elementos como pequeñas hormonas peptídicas, se recuperan en su totalidad en el TP mediante un proceso de endocitosis que tiene lugar en el borde en cepillo de la cara apical del TP.

b. Reabsorción de glucosa y otras moléculas importantes.

Glucosa, aminoácidos y vitaminas, son también reabsorbidos en su práctica totalidad en el TP por un mecanismo de transporte activo secundario, mediante cotransporte con el Na⁺. Este mecanismo de transporte utiliza bombas y otras unidades de transporte específicas situadas en la membrana luminal de la célula tubular, que son diferentes a las encontradas en la membrana basolateral.

En general, la máxima absorción de estos elementos se produce en la **primera porción del TCP, en la cara apical de las células del túbulo: borde en cepillo**. Desde aquí, los aminoácidos salen por difusión pasiva o facilitada hacia el líquido intersticial.

Se filtran 180g de glucosa cada día, de los que más del 99% es reabsorbida a nivel tubular. Este proceso ocurre a diferentes niveles en el túbulo y se hace a expensas de los transportadores de membrana de sodio y glucosa: SGLT (sodium-glucose transporters).

La glucosa plasmática es filtrada y recuperada por completo. La reabsorción de glucosa está sujeta a un máximo de transporte tubular y la cantidad reabsorbida por unidad de tiempo constituye el transporte de glucosa (Tg), expresado en mg/min, hasta que se alcanza el máximo de transporte tubular (Tmg), a partir del cual el transporte se hace constante y concentraciones superiores conllevan a la eliminación del exceso por la orina. El valor de Tmg es de 320 mg/min e indica el máximo de glucosa que puede transportar el sistema.

c. Transporte máximo.

Los sistemas de transporte transcelular para los diversos solutos requieren un funcionamiento coordinado y aunque presentan cierta especificidad para la sustancia que transportan, son saturables. De ahí que se establezca un **transporte máximo** para casi todas las sustancias que se reabsorben utilizando transportadores de membrana, que se determina como los mg/min de

sustancia transportada, y que presenta diferencias para los diferentes solutos. Por ejemplo, la necesidad de reabsorber casi toda la glucosa que se filtra hace que el transporte máximo para esta sustancia sea alto, ya que dispone de muchos transportadores. Por el contrario, los elementos de desecho que no tienen transportadores son excretados en su mayor parte.

d. Reabsorción de iones y agua.

Agua, iones y algunos nutrientes son reabsorbidos a nivel del TP por diferentes mecanismos. El H_2O , seguirá un proceso de **transporte pasivo por arrastre osmótico**. Por el contrario, iones y algunos pequeños nutrientes no reabsorbidos utilizarán **transportadores que necesitan energía**. Esta energía, será aportada en gran medida por intercambiadores ligados al Na.

Al igual que ocurriría con los restantes elementos útiles para el organismo, el H_2O , y la mayor parte de los iones son recuperados. De hecho, *más del 90% del H_2O y del $ClNa$ filtrado son reabsorbidos*. El 10% restante tendrá una reabsorción condicionada a las necesidades del organismo. La actividad del túbulo depende en gran medida de mantener una presión osmótica del fluido similar a la del plasma. Puesto que proteínas y otros elementos que mantienen la presión osmótica plasmática no atraviesan la barrera glomerular, en el túbulo, la *presión isoosmótica* con el plasma está condicionada por el contenido de agua y sal (disociado como Cl^- y Na^+) del ultrafiltrado.

e. Reabsorción de Na^+ .

Es el principal motor para el transporte de múltiples elementos que se acoplan a los intercambiadores de Na^+ en las células del túbulo. El Na^+ , es el catión más abundante en el ultrafiltrado, y en función de la región del túbulo donde se reabsorba, parte del Na^+ entra por difusión a través de canales situados en la *cara apical* de las células del túbulo. Pero el mayor porcentaje de Na^+ , se reabsorbe en la **región proximal del túbulo** utilizando un **mecanismo de transporte activo** con gran gasto energético. De hecho, el 80% de la energía utilizada para el transporte activo a nivel tubular se consumirá en el transporte de Na^+ (fig. 4.7).

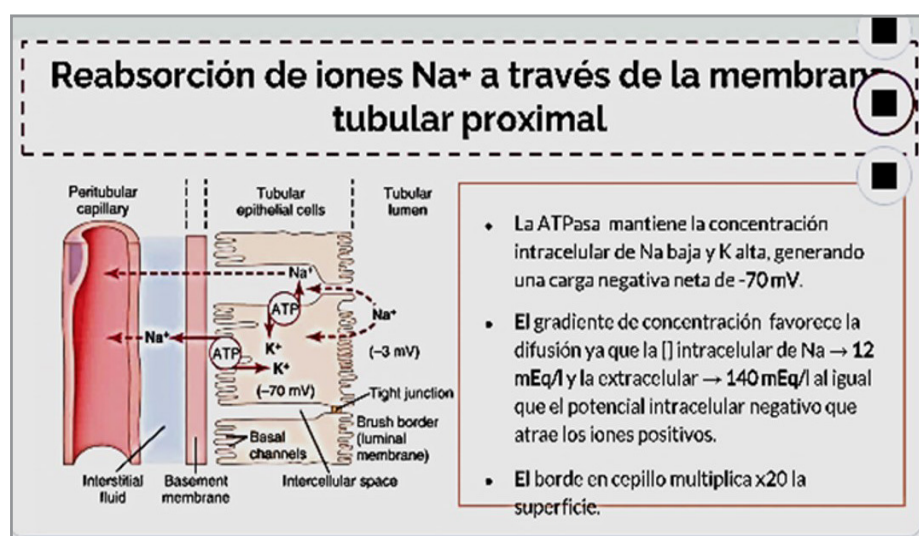


Fig. 4.7 Reabsorción de iones Na^+ (Guyton).

- Transporte de sodio a través de la membrana basolateral.

El sodio es transportado fuera de la célula del túbulo por un *transportador activo primario*, la **bomba de Na-K-ATPasa de la membrana basolateral**. A partir de ahí, el Na^+ es arrastrado por el agua hacia los *capilares peritubulares*. Este arrastre es favorecido porque el agua fluye rápidamente por las diferencias de presiones entre un intersticio con muy baja presión osmótica hacia un capilar que al contener proteínas y otros coloides presenta una elevada presión osmótica. La **bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$** es una *enzima ATPasa* que saca 3 Na^+ a la vez que ingresa 2 K^+ en el interior de la célula, generando un *gradiente electronegativo intracelular*.

- Transporte de sodio a través de la membrana apical.

El *gradiente electronegativo generado en el interior de la célula del túbulo favorece la entrada del Na^+ desde el ultrafiltrado*, y para ello, se utilizan diferentes mecanismos en función de la región del túbulo. La bomba de **Na-K-ATPasa** de la *pared basal* había generado un *gradiente electronegativo* en el interior de la célula del túbulo, al sacar 3 Na^+ hacia fuera por 2 K^+ que entran, por lo que se favorece la entrada de Na^+ desde el *borde apical*. Pero además este Na^+ que entra abre *canales de escape para el K* que difunde hacia el intersticio, acentuando la electronegatividad intracelular y favoreciendo la incorporación de Na^+ .

f. Reabsorción de cloro.

Se produce por *vía paracelular*, sin requerir energía para su transporte, en el **último segmento del TP y asa de Henle**. Pero un pequeño porcentaje de *cloro* es absorbido mediante un *cotransportador $\text{Na}/2\text{Cl}/\text{K}$* , que aprovecha el movimiento de cargas positivas para recuperarlo.

g. Reabsorción de agua.

En el **asa de Henle**, la permeabilidad de las células del túbulo cambia, y esta modificación, tiene una función primordial en la capacidad renal para *concentrar la orina en función de la dinámica de reabsorción del agua* mediante un **mecanismo de intercambio a contracorriente** condicionado por su disposición en forma de U, paralela al conducto colector, y penetrando hasta la papila de la médula renal, lo que ocasiona que las nefronas se dispongan de forma radial en el riñón.

En el **asa de Henle** se distingue un **segmento delgado**, que da continuidad al **TP**, formado por células epiteliales muy delgadas, con pocas mitocondrias, y baja actividad metabólica. Sin embargo, en esta rama descendente siguen estando presente **aquaporinas** que permitirán la *reabsorción de agua*.

La **rama ascendente gruesa**, de células epiteliales con **bombas de Na-K-2Cl** en su *región apical* y **bombas de Na-K-ATPasa** en su *zona basolateral*, que al mantener una alta actividad metabólica permiten la *reabsorción de iones como el sodio, cloro y potasio*. Sin embargo, en la *región ascendente*, las **acuaporinas** son escasas, lo que *prácticamente imposibilita la reabsorción de agua a este nivel*.

Como consecuencia de estas características diferenciales en la absorción en el **asa de Henle**, se genera un intercambio de solutos y solventes hacia el **espacio intersticial** que será clave en la reabsorción de elementos. Aprox. un **20% del agua** que llega a la **rama descendente** será reabsorbida siguiendo un *gradiente osmótico*, y como *consecuencia por difusión simple sin consumo de energía*. Por el contrario, en la **rama ascendente** la *actividad de transportadores hace*

que se lleguen a reabsorber hasta un **25% del Na⁺**, al que acompañan otros iones: K, Cl, calcio, bicarbonato y magnesio. De esta manera, se genera un **mecanismo a contracorriente** por el que a medida que el filtrado glomerular pasa por el **asa de Henle**, el ultrafiltrado pierde agua y va concentrándose. Al llegar a las ramas ascendentes ocurrirá el proceso opuesto, la salida de solutos del filtrado al espacio extracelular. El resultado es que en el asa se ha generado un **gradiente osmótico** que arrastra agua, que pasa a los capilares peritubulares de las nefronas, devolviéndola a la circulación sistémica.

4.6 Secreción de sustancias en la orina.

El plasma vehiculiza diferentes metabolitos y elementos que no son útiles para el organismo, y que deben ser eliminados. La forma más directa es *no reabsorberlos a partir del ultrafiltrado*. Pero en ocasiones además de no ser reabsorbidos, es necesario que elementos no útiles del plasma sean **secretados hacia la luz del túbulo para ser excretados en la orina**. Sustancias como H, K, NH₄ (ion amonio), creatinina, y algunos ácidos y bases orgánicos son secretados desde los capilares peritubulares hacia la luz tubular. En la formación de la orina es importante considerar la **secreción de:**

- *Medicamentos y metabolitos*, que sobre todo al estar unidos a proteínas transportadoras no son filtrados y deben secretarse.
- *Sustancias fisiológicamente no útiles o productos intermedios* que se han utilizado en la reabsorción tubular.

Muy importante es la **secreción de urea** por su actividad modulando la osmolaridad en la *región medular interna*. La **urea**, vista como un simple metabolito de desecho, debe ser eliminada. Pero, además, en el proceso de reabsorción de agua en la nefrona, la actividad de la urea es clave para formar el gradiente medular y para reabsorber el agua en el *asa de Henle*. *Aprox. un 50% de la urea filtrada en el glomérulo se reabsorbe en el TP* a través de una vía transcelular por un *mecanismo pasivo* de arrastre de solventes. El resto, continúa sin ser absorbida por la estructura tubular que es impermeable a la urea, hasta llegar a la **parte distal del tubo colector**, donde se expresan transportadores de urea que la hacen de nuevo *permeable a la urea*. Por tanto, la práctica totalidad de la urea que entra en el túbulo colector baja hasta la médula interna, incrementando su concentración en el túbulo colector a medida que desciende. Además, se produce reabsorción de agua a este nivel, que incrementará aún más la concentración de urea en la región medular. Como el *colector* en esta región cuenta con transportadores de urea, que son estimulados entre otros factores por la hormona antidiurética (**ADH**), a medida que se incrementa el nivel de urea y/o se reabsorbe agua, **la urea sale del túbulo colector hacia el intersticio**. Esto hace que en la zona medular interna se produzca una alta concentración de urea. A medida que se incrementa la concentración de urea es secretada por difusión al *asa de Henle*, incrementando la osmolaridad en esta región, y con ello el arrastre de agua. Conforme la nefrona va saliendo de la *región medular*, *el proceso se invierte, y la urea retorna de nuevo al túbulo colector donde volverá a ser reconcentrada y reabsorbida*. Por lo tanto, una gran cantidad de **urea** simplemente se recicla a lo largo del túbulo, aunque una parte importante de esta urea pasa desde el líquido intersticial a los capilares peritubulares para ser llevada fuera de los riñones. Como la urea reciclada desde el espacio intersticial al colector sigue al agua que no se ha reabsorbido, el porcentaje de urea reciclado depende en gran medida de volumen de agua en el túbulo colector, y por tanto de la actividad de la **ADH**. En ausencia de **ADH**, los transportadores de urea tienen menor actividad.

Además, el túbulo colector es más impermeable al agua. Por lo tanto, concentración de orina es menor y tiene menos transportadores y será menos reabsorbida y más excretada en la orina. Por el contrario, *si aumenta la secreción de ADH, se incrementa la concentración de urea en el túbulo colector y se facilita su salida, con lo que se incrementa el gradiente osmótico medular formando orina más concentrada.*

4.7 Relación anátomo-funcional.

a. Túbulo proximal (TP).

En el TP se realiza la reabsorción y secreción casi total de los principales solutos, además de la reabsorción del 70% del agua filtrada. El motor fundamental son movimientos de arrastre del sodio por las bombas de sodio/potasio ubicadas en la membrana basolateral celular. Junto con el sodio, mediante cotransporte se reabsorbe glucosa, aminoácidos, fosfatos, sulfatos, etc. Este tipo de transporte presenta saturación y por tanto un máximo (**Tm**). Significa que a partir de cierta concentración del soluto en plasma (umbral), todo exceso en la filtración se excretará. Mientras no se alcance el umbral todo lo filtrado será reabsorbido. Además, *el movimiento de sodio condiciona un antitransporte sodio/hidrogenión (NHE3) que facilita la secreción de hidrogeniones y la recuperación del bicarbonato filtrado.* Este antitransporte se inhibe con **hormona paratiroidea (PTH) y glucagón** y se activa con **angiotensina II, alfa-catecolaminas o endotelina.**

En la parte final del TP el aumento de la concentración de cloruro hace que éste junto al sodio pasen en forma de ClNa por las uniones intercelulares. El potasio se moviliza mediante conductancias específicas y se reabsorbe siempre la misma proporción del filtrado, aunque en la parte final del TP se produce algo de secreción. En el TP, se produce *secreción de todos los ácidos y bases orgánicas, toxinas, y drogas.* En este segmento se reabsorbe el 70% del agua filtrada, y se realiza en isotonicidad. Se establece un gradiente osmolar entre la luz tubular y el espacio basolateral donde se acumulan sales por la actividad de las bombas de sodio/potasio. El incremento de la presión de agua en dicho espacio supone el paso de ésta hacia el capilar.

b. Asa de Henle.

- **Rama descendente delgada:** alta permeabilidad al agua y nula reabsorción de ClNa e impermeabilidad a la urea.

- **Rama descendente delgada:** impermeabilidad al agua y la permeabilidad al ClNa que sale por gradiente químico, así como para la urea que entra por gradiente químico.

- **Rama ascendente gruesa:** se caracteriza por su impermeabilidad al agua, la alta actividad de las bombas basolaterales de Na⁺/K⁺ y la ubicación luminal de un cotransportador Na/K/2Cl, que saca estos iones del túbulo, por lo que el líquido tubular se hace aún **más hipotónico**. Este transportador está activado por la **ADH**.

c. Túbulo contorneado distal (TCD): en la superficie apical se halla el cotransportador Na⁺/Cl⁻. En el lado basolateral está el intercambiador 2Na/Ca, de forma que la reabsorción de sodio supone secreción de calcio y depende del cotransportador apical Na⁺/Cl⁻ y las bombas Na⁺/K⁺ y Ca/Mg. La **mácula densa** se encarga de analizar la concentración tubular de sodio, de forma que cuando ésta aumenta sus células liberan **renina**.

d. Túbulo conector y conducto colector.

En estos segmentos los transportadores y canales están regulados hormonalmente.

En la *región apical* se expresan *canales específicos de sodio regulados por la aldosterona*. Los *canales específicos de potasio* que favorecen su secreción son activados por la **aldosterona** e *inhibidos por el hidrogenión luminal*. En la *región basolateral* se hallan las bombas de Na/K reguladas por la **aldosterona** y en las células intercalares tipo A los intercambiadores Na/hidrogenión-Cl/bicarbonato y **aquaporinas** (Carracedo y Ramírez).

4.8 Función endócrina renal.

Esta función renal presenta una doble vertiente, como *órgano en el que se producen hormonas con actividad exocrina y paracrina*, pero también como *pieza fundamental que contribuye a la degradación de otras hormonas como insulina u hormona paratiroidea (PTH)*.

- **Eritropoyetina (EPO): proteína reguladora de la hematopoyesis**, luego de unirse a receptores específicos expresados en las células progenitoras eritrocíticas. Es una glicoproteína de 30,4 kDa, cuya estructura proteica consta de 165 aminoácidos, y está codificada por el gen de 2,9 kb localizado en el cromosoma 7 (q11-q22). En condiciones fisiológicas, su concentración plasmática basal se encuentra en un **rango de 6-32 UI/ml (100 pg/ml aprox.)**. Su función principal es controlar la eritropoyesis en la médula ósea. En los adultos, aprox. **el 90% de la eritropoyetina se origina en los riñones**. Se produce en los *fibroblastos intersticiales de la corteza renal*. La activación genética de la **EPO** se encuentra bajo el control de factores de transcripción. Además, el locus del gen de eritropoyetina tiene un promotor que es activado por *factores de transcripción inducibles por hipoxia (HIFs)* que se unen al gen de la eritropoyetina en lugares que permiten una regulación en respuesta a los niveles locales de oxígeno en sangre. **HIF** presenta en su secuencia un aminoácido *prolina* cuyo radical es un grupo hidroxilo. En situaciones de *normoxia*, el oxígeno mantiene hidroxilada la prolina de la subunidad **HIF**. En *hipoxia*, la hidroxilación de la prolina de **HIF** no es posible debido a la falta de oxígeno, por lo que se puede formar **HIF/β** activo que actúa como factor de transcripción que tras unirse a regiones promotoras induce la **síntesis de eritropoyetina**. Por lo tanto, si a nivel renal se detectan bajos niveles de oxígeno, aumentan los niveles de **HIF** y con ello la transcripción de **EPO**. Una vez que el hematocrito y la hemoglobina son restaurados, **HIF** se desactiva y la producción de **EPO** vuelve a sus valores normales.

- **Trombopoyetina (TPO): es la glicoproteína principal responsable de la producción y activación de plaquetas**. Aunque el hígado es el principal órgano responsable de la mayor parte de su producción, el riñón en sus células del **TCP**, también producen **TPO**.

- **Hormona antidiurética (ADH): péptido de 9 aminoácidos liberado por la hipófisis posterior**, que actúa a nivel de los túbulos renales donde *promueve la recuperación de agua, disminuye el volumen de orina, regula la osmolaridad plasmática y la presión arterial*. La producción de **angiotensina II**, estimula la liberación de **ADH**, aunque el principal estímulo para la producción de **ADH** son los cambios en la osmolaridad sérica y/o en el volumen sanguíneo. La regulación se hace por *mecanorreceptores y quimiorreceptores*. La **ADH** actúa a nivel tubular estimulando el movimiento de las **aquaporinas** hacia la membrana celular apical de las células principales de los conductos colectores para formar canales de agua, lo que permite la salida del agua desde la luz del conducto colector hacia el espacio intersticial en la médula renal. Desde allí, ingresa a los *capilares vasa recta* para regresar a la circulación. *El agua es atraída por el ambiente altamente osmótico de la médula renal profunda*.

- **Renina:** es una *proteasa* producida por las **células granulares de la arteriola aferente**. *Cataliza el angiotensinógeno en angiotensina I*. Su liberación está estimulada a través de 3 mecanismos principales responsables de detectar una caída en la presión arterial: **barorreceptores de la arteriola aferente**; una *concentración disminuída de ClNa en la mácula densa* y un *aumento de catecolaminas que activan receptores beta-adrenérgicos en las células yuxtaglomerulares*. Una vez activada la **angiotensina I**, la *enzima convertidora de angiotensina (ECA)*, hará que se transforme en **angiotensina II** que aumenta la presión sanguínea por estimulación de las células del músculo liso vascular. Además, la *angiotensina II actúa en el intercambiador Na/H en los TP del riñón para estimular la reabsorción de Na⁺ y la excreción de H⁺ que está acoplado a la reabsorción de bicarbonato*. Esto hace que en respuesta a angiotensina II *se favorezca la producción de ADH, la secreción de aldosterona, la reabsorción de sodio, y la retención de agua*, dando como resultado un *aumento del volumen y de la presión sanguíneas, así como del pH*.

- **Aldosterona:** producida en la *corteza suprarrenal* en respuesta a la angiotensina II o directamente en respuesta al aumento de K plasmático. Esta hormona *favorece la reabsorción de Na⁺ por parte de la nefrona, y con ello, la retención de agua*. También es importante para regular los niveles de K⁺, *favoreciendo su excreción* (figs. 4.8-4.9).

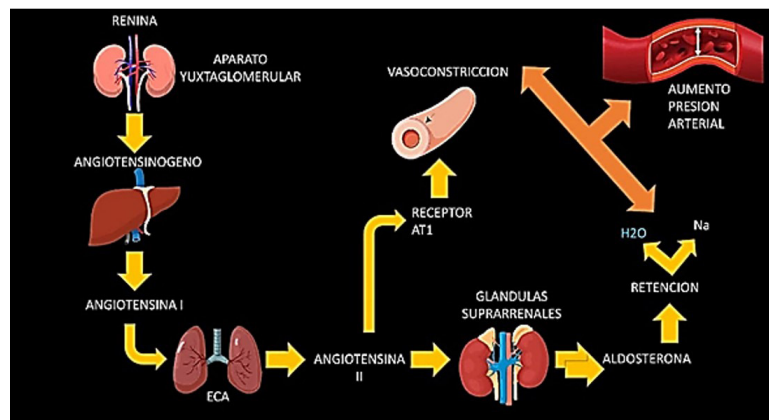


Fig. 4.8 Sistema renina-angiotensina-aldosterona (uDocz).

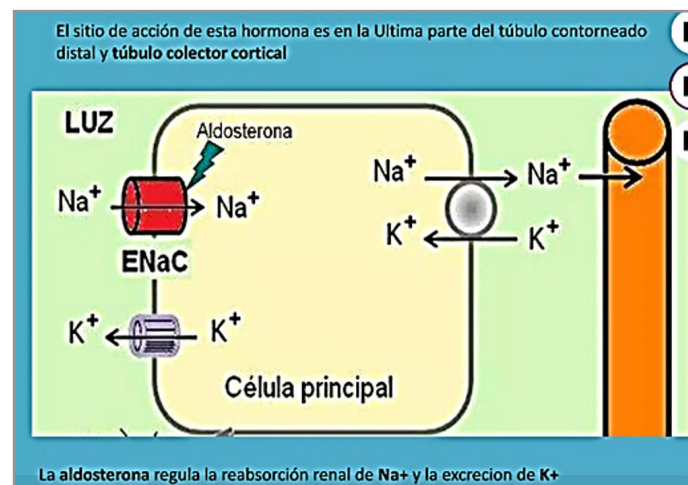


Fig. 4.9 Aldosterona (slideshare).

- **Hormona paratiroidea y calcitriol:** la **hormona paratiroidea (PTH)** y el **calcitriol**, forma activa de la **vitamina D**, van a jugar un papel clave regulando el *metabolismo fosfo-cálcico*. La **PTH** es un péptido de 84 aminoácidos secretado por las células principales de las glándulas paratiroides en respuesta a la disminución de los niveles circulantes de Ca. Su principal función es aumentar la concentración de Ca en sangre y en el líquido extracelular, y disminuyendo los niveles de iones fosfato (PO_4^{+}) en la sangre. La actividad de la **PTH** depende de su acción sobre las células tubulares, donde estimula la formación de calcitriol. Aunque el **calcitriol** presenta diferentes actividades sobre las células del sistema inmune innato, en la pared vascular, o sobre el manejo celular de la insulina, la principal actividad del calcitriol se asocia a su capacidad para modular el **balance calcio/fósforo**, incrementando la calcemia al promover el metabolismo óseo, la reabsorción de Ca a nivel intestinal y renal, y la eliminación de fósforo.

- **Péptidos natriuréticos:** tienen acciones importantes en el mantenimiento de la *homeostasis cardiovascular*, regulando la presión arterial y el volumen del fluido extracelular. Los principales son: **péptido natriurético atrial (PNA)**, **péptido natriurético tipo B (PNB)** y **péptido natriurético tipo C (PNC)**. Aunque su función se relaciona con la actividad cardíaca, los 3 péptidos tienen una representación funcional renal. El **PNA** es el que mayor relevancia. Hacen un ajuste fino de la presión arterial. El PNA se produce en *células de las aurículas en respuesta al estiramiento excesivo de la pared auricular*. Esto se observa en personas con presión arterial elevada o insuficiencia cardíaca. Los sitios de acción del **PNA** a nivel renal incluyen: *médula interna, tubos colectores, glomérulos y células mesangiales*. El **PNA** estimula la excreción renal de Na^+ y agua, disminuyendo la presión arterial. Además, *actúa inhibiendo la liberación de aldosterona y, por tanto, inhibiendo la recuperación de Na^+ en los conductos colectores; lo que junto a su acción inhibitoria en la liberación de ADH, dará como resultado una menor recuperación de agua*.

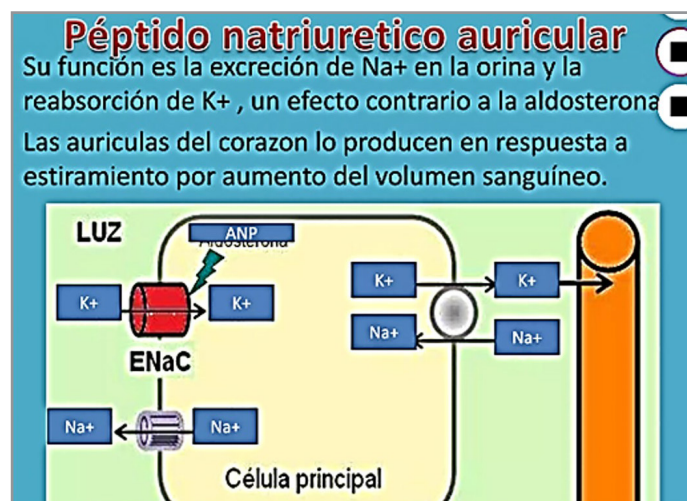


Fig. 4.10 Péptido natriurético auricular (slideshare).

- **Endotelinas:** son péptidos de 21 aminoácidos, sin aparente función, pero cuya potente *actividad vasoconstrictora* parece jugar un papel muy importante en enfermos con daño renal. Son producidas por las *células endoteliales de los vasos sanguíneos renales, células mesangiales y células del túbulo*. La producción de endotelinas es estimulada por *angiotensina II, bradicinina o epinefrina*. En enfermos con enfermedad renal su incremento mantenido produce daño podocitario y vasoconstricción en las arteriolas glomerulares provocando un descenso en el filtrado glomerular y retención de Na^+ .

- **Prostaglandinas y ciclooxigenasa:** las *prostaglandinas* son compuestos lipídicos producidos en todo el cuerpo que contribuyen a la *vasodilatación* y la *inflamación*. La síntesis se produce a partir del *ácido araquidónico*, y está catalizada por las *ciclooxigenasas (COX)* que originan prostanoideos. Existen dos isoformas principales de *ciclooxigenasa*, **COX-1** y **COX-2** y están expresadas a nivel renal. Modulan la actividad de prostaglandinas que juegan un papel fisiológico *regulando el flujo vascular renal y participando en la homeostasis renal de la sal y el agua*. A nivel renal las dos prostaglandinas con mayor relevancia son la **prostaglandina E2 (PGE2)** y **prostaciclina (PGI2)**. La **PGE** es sintetizada por el *epitelio tubular* y las *células intersticiales*, y participan en los *mecanismos celulares que regulan el transporte de cloruro y sodio en el asa de Henle*. Además, *regulan la respuesta vasodilatadora renal manteniendo una perfusión adecuada del órgano y la redistribución del flujo sanguíneo de la corteza renal a las nefronas en la región intramedular*. La **PGI2** se localiza en la corteza renal, participando en la *regulación del flujo vascular glomerular, la tasa de filtración glomerular y la secreción de renina* (Carracedo y Ramírez).

Síntesis:

La función del sistema renal ha evolucionado para resolver aspectos esenciales:

1. Mantener un flujo sanguíneo estable que permite una continua de filtración glomerular.
2. Realizar un proceso de depuración selectiva que evita la pérdida de elementos necesarios para el organismo.
3. Depurar elementos tóxicos para el organismo.
4. Interactuar con otros sistemas biológicos para mantener la homeostasis (fig. 4.11).

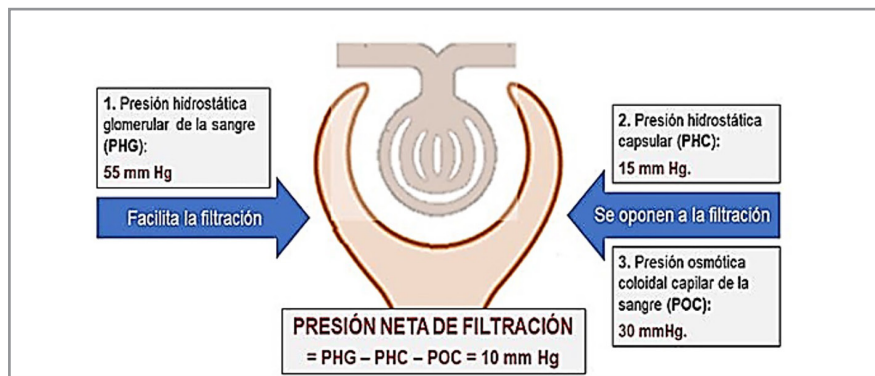


Fig. 4.11 Presiones que participan en el proceso de filtrado glomerular

(Carracedo J., Ramírez R.).

- Presión hidrostática sanguínea en los capilares glomerulares (PHG) (55 mm Hg).
- Presión hidrostática capsular (PHC) (15 mm Hg).
- Presión osmótica coloidal capilar (POC) (30 mm Hg).
- Presión neta de filtración: PHG/PHC/POC: 10 mmHg.

Referencias

- Carracedo J, Ramírez R. Fisiología renal.
- Ganong Fisiología Médica. 26ª edición Lange McGraw Hill.
- Rhoades R, Bell D. ISBN-13: 9781496388186.
- Silverthorn SA. Fisiología Humana. Un Enfoque Integrado, 8ª Edición. Ed. Médica Panamericana. ISBN-13: 9786078546220.

CAPÍTULO 5

Aspectos inmunológicos de las enfermedades urinarias

5.1 Inmunidad innata y adquirida.

Existe una **respuesta inmune innata y adquirida**. En la *innata* se activan los **fagocitos** y las **células NK**, mientras que en la *adquirida* asumen su rol los **LB** que generan **anticuerpos** a través de los **plasmocitos** y los **LT** (fig. 5.1).

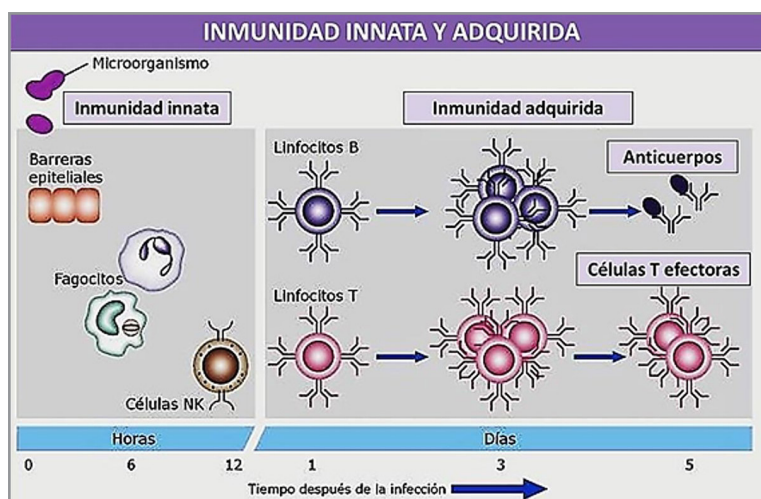


Fig. 5.1 Inmunidad innata y adquirida (educar.chile).

5.2 Inmunidad celular y humoral.

La respuesta inmune implica la *captación y presentación del antígeno* mediante: *células dendríticas, macrófagos y LB* que deriva en las respuestas de la **inmunidad celular** (*LT y macrófagos*) y **humoral** (*LB y plasmocitos*) (fig. 5.2).

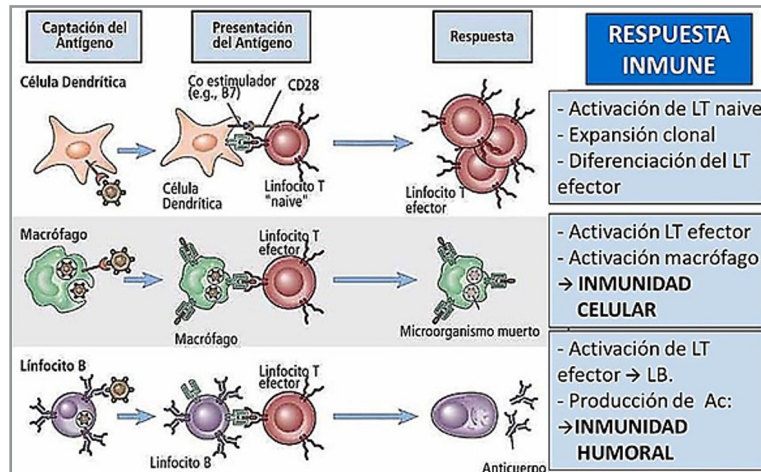


Fig. 5.2 Inmunidad celular y humoral (elsevier.es).

Cuando se activa la línea de **LB** de la respuesta inmune, también se estimulan los *plasmocitos* (productores de anticuerpos), los *fagocitos*, las *NK* y la *cascada del complemento*. Se logra:

- **Neutralización.**
- **Opsonización.**
- **Fagocitosis.**
- **Lisis de los microorganismos.**
- **Activación del complemento (fig. 5.3).**

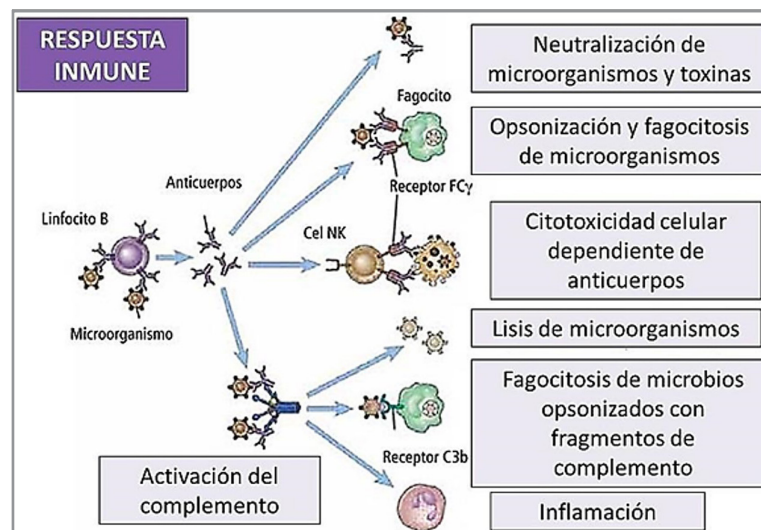


Fig. 5.3 Respuesta inmune (sciencedirect).

En la **figura 5.4** se presentan las vías de diferenciación T e interleuquinas: Th1, Th2, Th9, Th17, Treg. Con ello se logra:

- Regulación de la respuesta inmune celular frente a virus y patógenos intracelulares.
- Regulación de la respuesta inmune humoral.
- Respuesta inmune a parásitos extracelulares.
- Reclutamiento de neutrófilos y macrófagos ante bacterias y hongos.
- Efecto supresor que impide las reacciones exageradas y la inmunidad.

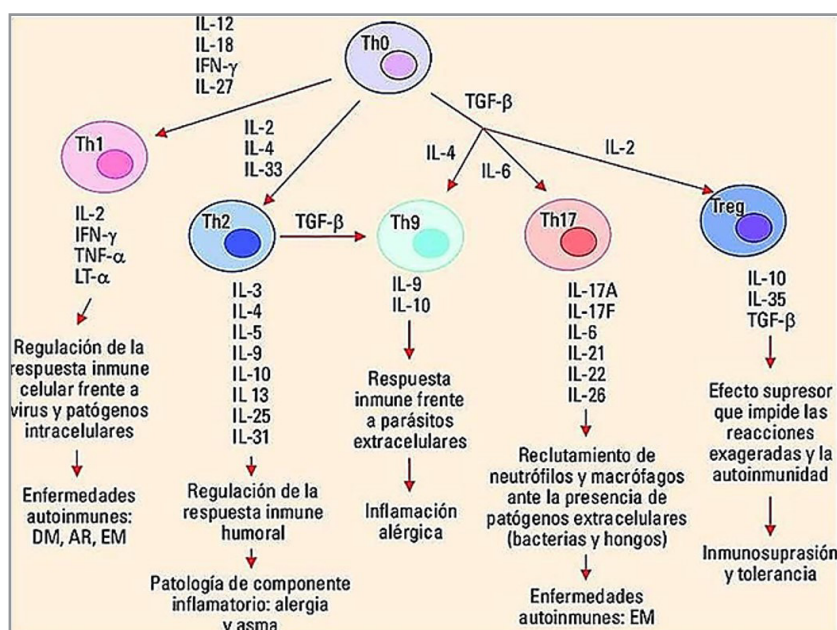


Fig. 5.4 Vías T de la respuesta inmune (Researchgate.net).

5.3 Uropatógenos.

El tracto urinario está expuesto a diferentes microorganismos. La resistencia a las infecciones se logra gracias a la versatilidad del *sistema inmunitario* del tracto, con respuestas inmunitarias tanto *innatas* como *adquiridas*. La respuesta inmune a los **uropatógenos** depende de la interacción de numerosas moléculas y células.

- El *microbioma urinario* contribuye a la *homeostasis* en la *respuesta inmune*, pero la colonización con *uropatógenos* puede verse favorecida por su virulencia.

- La defensa contra los *uropatógenos* se puede lograr con éxito con moléculas como *péptidos antimicrobianos*, *uromodulina*, *pentaxina* y otros factores locales producidos por el urotelio, así como con **IgA** producida por **LB** específicos.

- Es deseable que la respuesta inmune actúe rápidamente para detener la infección sin causar daños mayores a fin de evitar *daños excesivos al urotelio* e *infecciones recurrentes*.

La proximidad de la uretra al intestino hace que la colonización por *Escherichia coli* uropatógena sea frecuente, sobre todo en pacientes cateterizados. El movimiento ascendente a través del uréter puede provocar inflamación y liberación de proteasas, lo que causa daño renal y diseminación hematógena. Otros uropatógenos comunes incluyen:

- *Klebsiella pneumoniae*.
- *Proteus mirabilis*.
- *Pseudomonas aeruginosa*.
- *Staphylococcus saprophyticus*.
- *Proteus mirabilis*.
- *Enterococci faecalis* y *faecium*.

Todos estos uropatógenos expresan factores de virulencia que favorecen la adhesión (adhesinas), la liberación de nutrientes (toxinas), la evasión inmunitaria (cápsulas) y la captación de hierro (sideróforos).

Los uropatógenos contrarrestan las defensas del tracto urinario y pueden evitar a los neutrófilos formando *biopelículas* que ayudan a la proliferación y colonización de la uretra y la vejiga. Pueden escapar de la expulsión mediada por **TLR4**, manipular los *lisosomas* para perjudicar su capacidad digestiva y permanecer dentro de la membrana del *autofagosoma* para evitar la *fagocitosis*.

La colonización del tracto urinario por uropatógenos depende de su capacidad para unirse a las células y tejidos del huésped. La adherencia también estimula la entrada en las células epiteliales del huésped. Los principales factores de adherencia codificados son *orgánulos adhesivos filamentosos* conocidos como *pili* o *fimbrias*. La expresión de pili P se asocia frecuentemente con uropatógenos *pielonefríticos*. Una proteína adhesina específica, llamada **PapG**, localizada en el extremo distal del pili P, media la adhesión bacteriana a las células huésped. Se han identificado tres tipos de adhesinas PapG (PapG I, II y III), en el riñón.

5.4 Inmunidad innata e infecciones urinarias (IU).

Estudios recientes han revelado la existencia de una respuesta inmune innata multifacética desencadenada por el receptor **tipo Toll 4 (TLR4)** en las células epiteliales superficiales de la vejiga dirigidas a eliminar la infección por patógenos *Gram-negativos*. Aunque anteriormente se consideraba estéril, cada vez se piensa más que el *microbioma* de la vejiga y la uretra tienen un papel protector. Las barreras a la colonización bacteriana patógena del tracto urinario incluyen el pH ácido y el transporte de orina. El **urotelio** es la principal barrera constitutiva a la infección en el tracto urinario. Consiste en *glicosaminoglicanos* mucosos, que retardan la adherencia de patógenos, varias capas de *células multinucleadas* resistentes a infecciones y placas de glucoproteínas llamadas *uropiaquinas*. Las células epiteliales infectadas apoptóticas se liberan en el lumen de la vejiga a través de la exfoliación.

Factores solubles, como la *uromodulina*, pueden inhibir la adherencia de los uropatógenos a las células epiteliales. Otro factor soluble, la *catelicidina (LL-37)*, un *péptido antimicrobiano (AMP)*, forma un componente importante de la respuesta a patógenos, al dirigirse a factores de virulencia. La proteína *lipocalina* asociada a la *gelatinasa de neutrófilos (NGAL)* se une a sideró-

foros bacterianos que limitan la proliferación bacteriana. Las *pentraxinas (PTX)* son una familia de proteínas que pueden funcionar como receptores solubles **tipo Toll (TLR)**. Se cree que **PTX3** se une a las superficies bacterianas, lo que conduce a la muerte mediada por el complemento y al aumento de la captación por los fagocitos. Las células inmunitarias también están presentes tanto en el epitelio como en los compartimentos intersticiales. En el tracto urinario superior: células dendríticas, macrófagos, neutrófilos y linfocitos interactúan para defenderse contra los microorganismos. En el tracto inferior: mastocitos, macrófagos, neutrófilos y, en particular, las NK actúan para combatir la colonización.

Además de su función de barrera, las células epiteliales expresan **TLR** para responder a patógenos. La activación de **TLR4/5** expresados en el urotelio conduce a la liberación de *citoquinas proinflamatorias*, *AMP* y *varias quimioquinas*, que atraen a los neutrófilos del torrente sanguíneo hacia la luz vesical para su fagocitosis. Tanto los macrófagos como las células NK liberan **citoquinas** para promover este proceso, mientras que los factores derivados de los mastocitos (ej., la histamina) causan vasodilatación para facilitar la migración celular.

TLR4.

Los **TLR** son *receptores inmunitarios innatos que contribuyen a la defensa del huésped* al iniciar una respuesta inflamatoria a patrones microbianos conservados, expresados tanto en patógenos invasores como en microorganismos comensales. El **TLR4** en los leucocitos es activado por **LPS** en la superficie de las bacterias gramnegativas, lo que induce el reclutamiento de moléculas accesorias: la respuesta primaria de diferenciación mieloide **88 (MyD88)** o el **interferón β** inductor de adaptadores (**TRIF**) que contiene el dominio del receptor **Toll/Interleucina 1**. Esto contribuye a la inducción del factor de transcripción **NF-KB** (potenciador de la cadena ligera del factor nuclear κ de las células B activadas) o el factor regulador del interferón 3 (**IRF-3**), y a la eliminación final del microorganismo invasor. Aunque **TLR4** tiene un papel característico en la defensa del huésped a través de su expresión en las células inmunes, **TLR4** también se expresa en el uroepitelio, donde regula la apoptosis y la migración epitelial, y la proliferación, y por lo tanto contribuye a la patogénesis de las infecciones del tracto urinario, especialmente si su activación no está modulada (Ortega Martell, 2021).

5.5 Inmunidad adquirida e infecciones urinarias (IU).

Mientras que la *respuesta inmunitaria innata* de amplio espectro del tracto urinario es altamente sensible a las IU, la *respuesta inmunitaria adquirida particularmente en la vejiga, tiende a ser limitada*. Las infecciones urinarias (IU) que progresan a los riñones pueden conducir a la producción de *anticuerpos específicos* para el agente infeccioso, pero los pacientes con infecciones limitadas a la vejiga inexplicablemente no logran inducir una respuesta de anticuerpos. Este aparente defecto en la respuesta de anticuerpos de la vejiga podría ser una razón importante para la notable recurrencia de las IU, especialmente después de una infección vesical. La base subyacente de la incapacidad de la vejiga para generar una respuesta adaptativa se ha relacionado con un aumento en la producción local de **IL-10**, ya que los ratones deficientes mostraron respuestas de anticuerpos sustanciales a la infección vesical. Los **mastocitos** son una fuente importante de **IL-10** en la vejiga después de una infección bacteriana. Si bien estas células secretoras desempeñan un papel importante en el inicio de una respuesta inmunitaria vigorosa en las fases tempranas de la infección vesical, los *mastocitos* parecen revertir su actividad aprox. 6 horas después de la infección al cambiar a la producción de **IL-10** para detener esta respuesta.

La **IL-10** generada por los mastocitos puede inhibir la expresión de moléculas coestimulantes en las *células dendríticas* (**CD**) y, por lo tanto, limitar su capacidad para funcionar como células presentadoras de antígenos eficaces cuando se desplazan hacia los ganglios linfáticos de drenaje.

Como en todas las respuestas inmunes, las ramas dependientes del estímulo del sistema inmune en el tracto urinario deben equilibrarse entre la *potencia de respuesta y la inflamación excesiva*. Un desequilibrio puede resultar en la persistencia de bacterias que causan una infección posterior o daño inflamatorio al urotelio. Por ejemplo, la activación de **TLR/PRR** induce respuestas inflamatorias específicas de la célula dirigidas a la defensa, pero también se asocia con la enfermedad renal. Para mantener el equilibrio, los *neutrófilos* se expulsan en la orina para reducir la inflamación. En la última etapa de la infección, los mastocitos junto con otras poblaciones de células reguladoras asumen un papel inhibitorio, manteniendo a las células dendríticas en un estado inhibitorio de **LT** inmaduros y reduciendo la inflamación a través de la producción de **IL-10**. Además, los *neutrófilos* son capaces de producir enzimas meta-proteasas antiinflamatorias que inducen la restauración del urotelio.

La barrera física y las acciones antibacterianas de las secreciones urinarias y las células residentes que recubren el tracto urinario constituyen un sistema de defensa integrado de múltiples capas que protege contra la mayoría de los posibles patógenos. Debido a la necesidad imperiosa de conservar o restaurar la barrera epitelial, las *respuestas inmunes innatas y adquiridas en la vejiga* a menudo se reducen prematuramente, lo que predispone a los individuos a *infecciones crónicas o recurrentes*.

Se necesita una memoria inmunitaria adquirida duradera y de larga duración para las infecciones urinarias recidivantes. Si bien esto probablemente ocurre en algunos individuos, la alta incidencia de **IU** recidivantes sugiere que la memoria no se desarrolla en todos. La inmunidad adquirida se observa en modelos experimentales de ratones, en los que los **LT** memoria se desarrollan en la vejiga, se vuelven residentes después de la infección y responden rápidamente a la reinfección. Los enfoques para promover el desarrollo de **LT memoria** residentes que reconocen uropatógenos pueden ser de gran beneficio para los pacientes que experimentan **IU** recidivantes.

La respuesta inmunitaria adquirida es marcadamente diferente si la infección se limita a la vejiga o si asciende al riñón. La infección renal en niños induce IgG específica del patógeno, aunque no se ha demostrado si estas respuestas de anticuerpos son protectoras contra la pielonefritis. A diferencia de la pielonefritis, los **LB** y las respuestas de anticuerpos son prescindibles para la cistitis en ratones jóvenes. Curiosamente, en mujeres posmenopáusicas con **IU**, se detectan **LB** en biopsias de vejiga, lo que sugiere que se desarrolla una respuesta inmunitaria humoral en la vejiga crónicamente inflamada, aunque no está claro si esta respuesta es protectora. En conjunto, estos datos sugieren que la presencia de **LB** es un correlato de **IU recidivante** y, potencialmente, respuestas inmunitarias ineficaces. La ineficacia de las respuestas de anticuerpos podría estar relacionada con **citoquinas supresoras**. El bloqueo transitorio de la señalización supresora o la estimulación de centros germinales de **LB** con estrategias inmunomoduladoras aumentarían los anticuerpos en **IU** recidivantes (Ortega Martell, 2021).

Las *infecciones del tracto urinario* (**ITU**) se encuentran entre las infecciones bacterianas más comunes en humanos, afectando particularmente a mujeres. A pesar de los avances en la investigación médica, los criterios diagnósticos para las **ITU** se han mantenido prácticamente sin cambios, lo que enfatiza la necesidad de una reevaluación a la luz de nuevos hallazgos científicos. Estudios recientes han resaltado la importancia del **urobioma**, una comunidad de microorganismos previamente subestimada dentro del tracto urinario, y su papel en el mantenimiento

de la salud urogenital. El eje intestino-vejiga se ha convertido en una vía crucial para comprender las ITU como una disbiosis, donde los desequilibrios en la comunidad microbiana y su relación con el huésped contribuyen a la susceptibilidad a la infección. Esta revisión explora las definiciones cambiantes y los desafíos diagnósticos de las ITU, y examina las implicaciones de los descubrimientos sobre el *urobioma* y el *eje intestino-vejiga*. Además, se analiza el potencial de nuevas estrategias terapéuticas para restablecer el equilibrio microbiano, ofreciendo una vía prometedora para la terapéutica (González y col., 2024).

La patogénesis de la infección del tracto urinario y los mecanismos del efecto protector de la terapia con *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) para el cáncer de vejiga resaltan la importancia de estudiar la vejiga como una superficie mucosa única. Se revisan las *respuestas innatas a las bacterias*, y se discute cómo se puede generar inmunidad adquirida tras el desafío bacteriano en el microambiente vesical. Curiosamente, la creencia generalizada de que la vejiga es estéril ha sido cuestionada recientemente, lo que indica la necesidad de un mayor estudio del impacto de los microorganismos comensales en la respuesta inmunitaria a la infección por uropatógenos o la instilación intencional de BCG. Esta revisión aborda los aspectos de la biología de la vejiga que han sido bien explorados y define lo que aún queda por descubrir sobre la *inmunobiología* de la vejiga (Ingersoll y Albert, 2013).

El tracto urinario está expuesto a los microorganismos que habitan en el tracto gastrointestinal, pero generalmente resiste las infecciones causadas por microorganismos intestinales. Esta resistencia a las infecciones se atribuye a la versatilidad de las *defensas inmunitarias innatas en el tracto urinario*, ya que las respuestas inmunitarias adquiridas son limitadas, especialmente cuando sólo se infecta el tracto urinario inferior. A medida que se han descubierto las fortalezas y debilidades del sistema inmune del tracto urinario y se reconocen los atributos de *virulencia de los uropatógenos*, han surgido diversas estrategias eficaces para contener o prevenir las infecciones del tracto urinario (Abraham y Miao, 2015) (figs. 5.5).

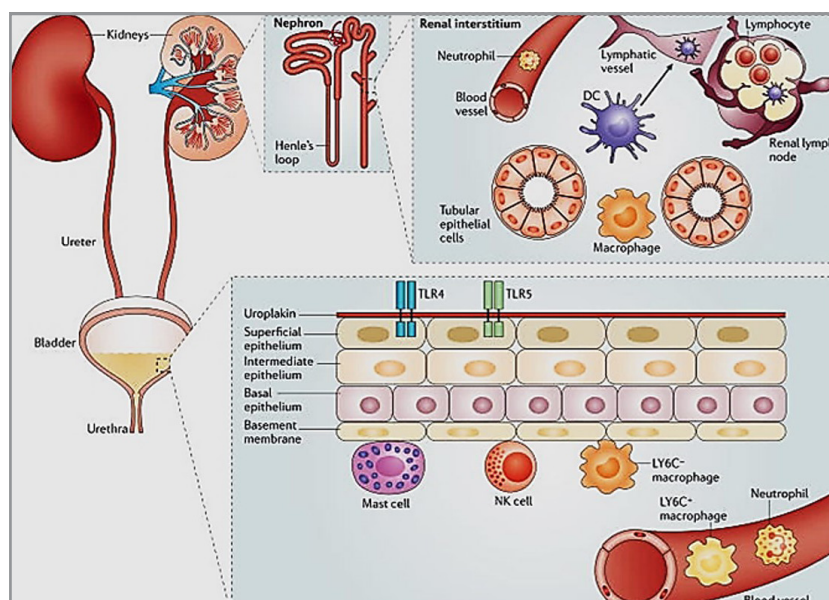


Fig. 5.5 Células inmunocompetentes en el tracto urinario (Abraham y Miao).

Células implicadas: neutrófilos, linfocitos, macrófagos, células dendríticas, células epiteliales tubulares, mastocitos, NK. TLR4 y TLR5 → uroplakina.

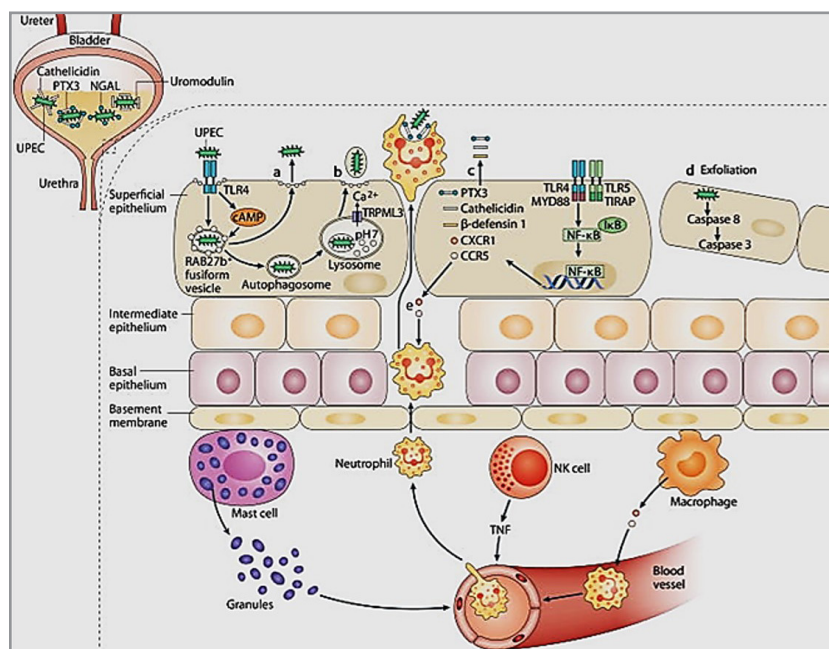


Fig. 5.6 Respuesta inmune innata en vejiga (Abraham y Miao).

1. UPEC → RAB27b → autophagosome → lisosoma → TRPML3.
2. PTX3-cathelicidin-β-defensin 1-CXCR1-CCR5 ← neutrófilos
3. TLR4-TLR5 → MYD88-TIRAP → NF-κB.
4. Vasos sanguíneos → mastocitos, neutrófilos, NK, macrófagos.

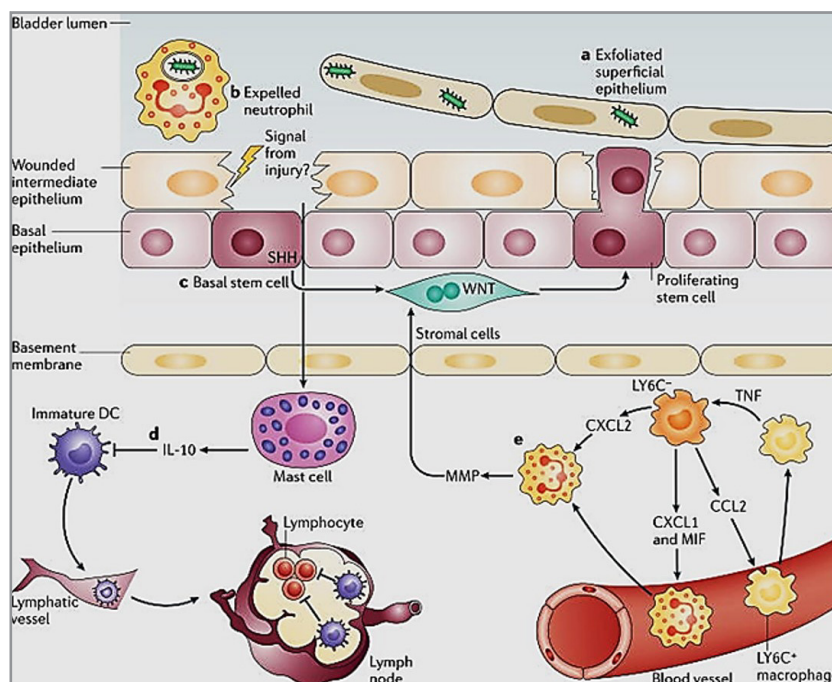


Fig. 5.7 Mecanismos para disminuir la respuesta inflamatoria en la vejiga (Abraham y Miao).

- a. Exfoliación del epitelio superficial.
- b. Neutrófilos expulsados: señal de injuria epitelial.
- c. Células madre basales → WNT → proliferación de células madre.
- d. Intersticio: mastocitos → células dendríticas → linfocitos (ganglio linfático).
- e. Vasos sanguíneos → linfocitos, macrófagos: TNF → LY6C- → CXCL2 → MMP → células estromales.

Escherichia coli uropatógena (UPEC), causante de la mayoría de las infecciones del tracto urinario (ITU), utiliza la *adherencia mediada por pilus* para iniciar la formación de *biopelículas* en el tracto urinario. Los gradientes de oxígeno en las biopelículas de *E. coli* regulan la expresión y la localización de los *pili adhesivos de tipo 1*. Un cribado de mutantes de transposón para cepas defectuosas en la formación de biopelículas identificó el **gen de la ubiquinona sintasa aeróbica *ubiI*** (anteriormente *visC*) como crítico para la formación de biopelículas de UPEC. En este estudio, se caracteriza un mutante de delección de *ubiI* apolar y se compara su comportamiento con el de bacterias de tipo silvestre cultivadas en condiciones aeróbicas y anóxicas. En consonancia con su función como **ubiquinona-8 sintasa aeróbica**, la delección de *ubiI* en UPEC resultó en una reducción del potencial de membrana, una disminución de la motilidad y una reducción de la expresión de los pili de la vía chaperona-usher. Se había demostrado previamente que la pérdida de la respiración aeróbica afecta negativamente la expresión de los pili de tipo 1. Para determinar si esta reducción en los pili tipo 1 se debía a un déficit energético, se compararon UPEC de tipo silvestre y el mutante *ubiI* para fenotipos dependientes de energía en condiciones anóxicas, en los que la síntesis de quinona es realizada por quinona sintasas anaeróbicas. En condiciones anóxicas, las dos cepas exhibieron niveles de motilidad de tipo silvestre pero produjeron un número disminuido de pili tipo 1, lo que sugiere que la reducción de la expresión de pilus tipo 1 en ausencia de oxígeno no se debe a un déficit energético celular. La mayoría de las infecciones del tracto urinario son causadas por *E. coli uropatógena*, una bacteria que puede respirar en presencia y ausencia de oxígeno. El ambiente vesical es hipóxico, con concentraciones de oxígeno que oscilan entre el 4 % y el 7 %, en comparación con el 21 % de oxígeno atmosférico. Este trabajo proporciona evidencia de que la síntesis aeróbica de **ubiquinona** debe estar activa durante la infección vesical, lo que indica que las bacterias UPEC detectan y utilizan el oxígeno como aceptor terminal de electrones en la vejiga, y que esta capacidad impulsa el potencial de infección a pesar de que UPEC es un anaerobio facultativo (Floyd y col., 2016).

Referencias.

- Abraham SN, Miao Y. Naturaleza de las respuestas inmunitarias a las infecciones del tracto urinario. *Nat Rev Immunol* 15(10):655-663, 2015.
- Floyd KA et al. La ubiquinona sintasa aeróbica UbiI (VisC) es necesaria para la expresión de pili tipo 1, la formación de biopelículas y la patogénesis en *Escherichia coli* uropatógena. *J. Bacteriol* 198(19):2662-2672, 2016.
- González MJ et al. Infección del tracto urinario: ¿es hora de un nuevo enfoque que considere una perspectiva de género y nuevos avances microbianos? *Urol Front* 4:1487858, 2024.
- Ingersoll MA, Albert ML. De la infección a la inmunoterapia: respuestas inmunitarias del huésped a bacterias en la mucosa vesical. *Mucosal Immunol* 6(6):1041–1053, 2013.
- Ortega Martell JA. Inmunología de las infecciones del tracto urinario. *GMS Infect Dis* 8:2021.

CAPÍTULO 6

Enfermedades urinarias

6.1 Infecciones en vías urinarias altas y bajas.

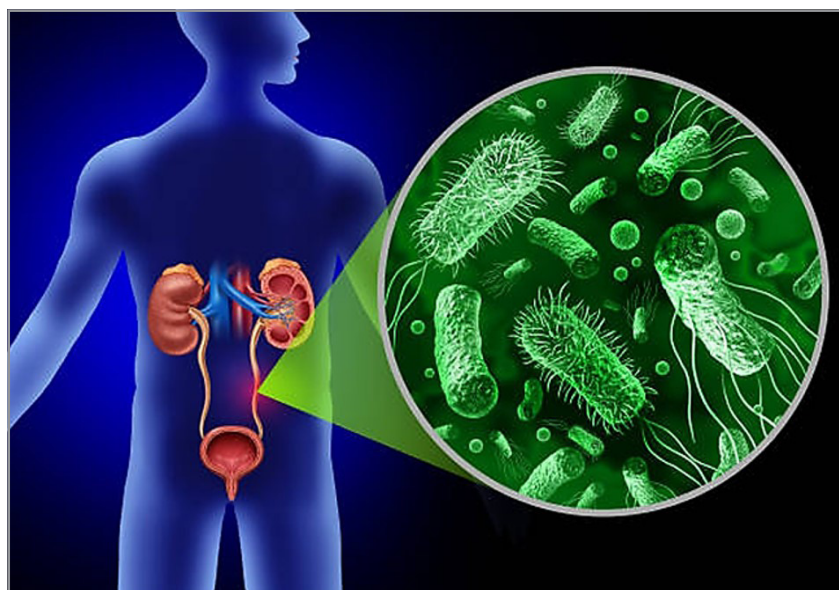


Fig. 6.1 Infecciones urinarias (iStock).

- a. Infección de vías urinarias altas:** síntomas por gérmenes a nivel ureteral y del parénquima renal, acompañados de síntomas generales.
- b. Infección de vías urinarias bajas:** colonización bacteriana a nivel de la uretra y vejiga que ocasiona la presencia de síntomas urinarios bajos, sin síntomas generales.

Vías de infección.

- **Ascendente:** las bacterias luego de colonizar en el ano, la uretra distal o la vagina pueden invadir la uretra próxima y la vejiga.
- **Hemática:** poco común. Suele observarse en bacteriemia por *Staphylococcus aureus* o *Candida*.
- **Linfática:** transmisión directa de bacterias desde órganos adyacentes. Poco usual.

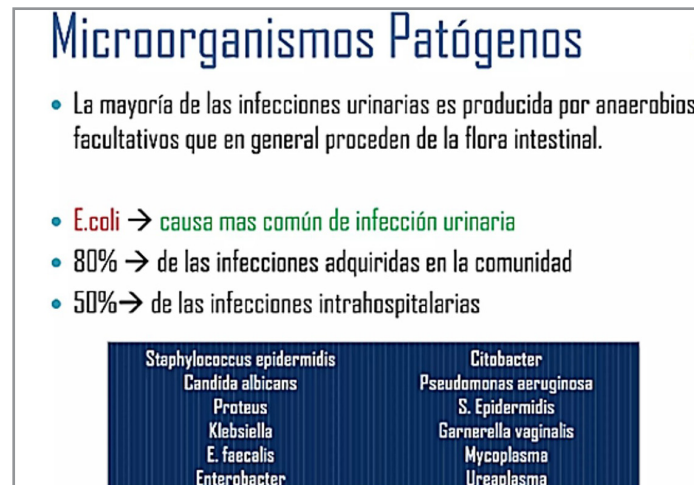


Fig. 6.2 Uropatógenos (slideshare).

6.2 Clasificación de las infecciones urinarias (cuadro 6.1).

- Según etiología:

- Bacterianas.
- Micobacterianas.
- Micóticas.

- Según localización (fig. 6.3).

IU altas: pielonefritis aguda, crónica.

IU bajas: cistitis, prostatitis, epididimitis, uretritis.

Según el agente etiológico:	
Bacterianas	
Micobacterianas	
Micóticas	
Según su localización:	
IU alta	Pielonefritis aguda Pielonefritis crónica
IU baja	Cistitis Prostatitis Epididimitis Uretritis

Cuadro 6.1 Clasificación (slideshare).

- Según complejidad:

- Bacteriuria asintomática.

- IU no complicada: baja-alta.

- IU complicada: personas mayores, catéter urinario, síntomas más de 7 días, embarazo, diabetes, inmunosupresión.

Por su recurrencia: recaída, reinfección.

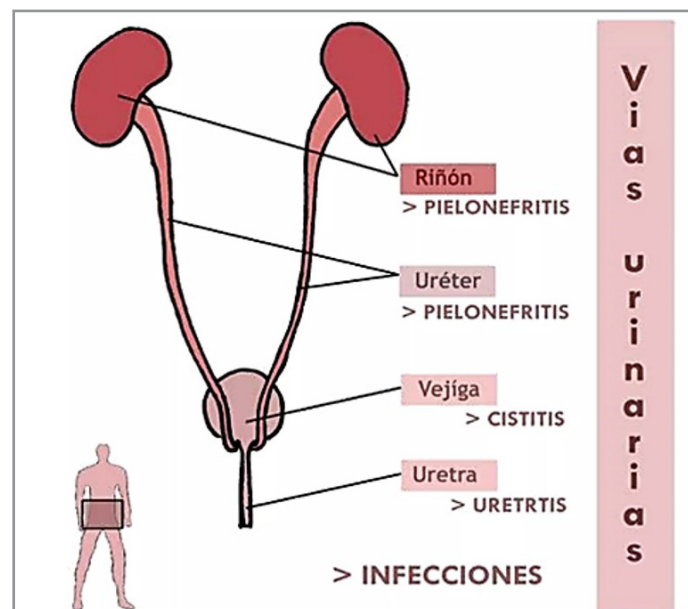


Fig. 6.3 Infecciones urinarias según localización (slideshare).

6.3 Pielonefritis aguda (fig. 6.4).

Infección aguda, supurativa, necrosis tubular, cilindros neutrófilos intratubulares.

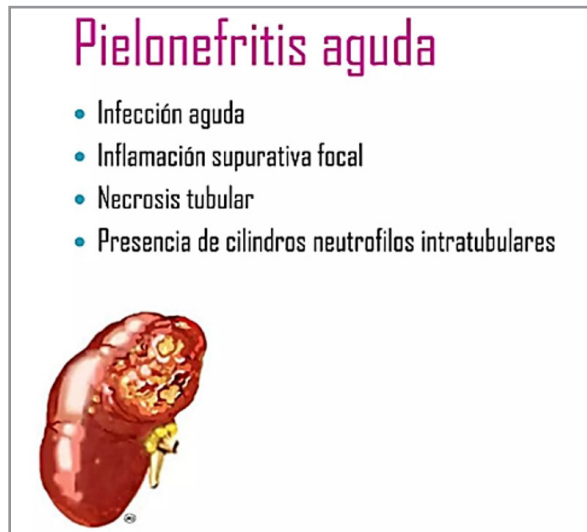


Fig. 6.4 Pielonefritis aguda (slideshare).

Clínica.

- Dolor en el flanco (fosa renal).
- Fiebre con escalofríos.
- Disuria, polaquiuria, tenesmo vesical.
- Piuria.
- Bacteriuria de 2 semanas.

Diagnóstico (fig. 6.5).

- Clínica.
- Laboratorio.
- Rx.
- Pielografía.
- TAC.
- Biopsia.
- Ecografía.

Diagnóstico

- Clínica del paciente
- **Análisis de sangre** (hemograma con fórmula leucocitaria, ionograma, pruebas de función renal y hepática).
- **Sedimento de orina** (piuria y bacteriuria)
- **Radiografía simple de abdomen** (descartar urolitiasis) Hemocultivo
- **Pielografía intravenosa (PIV)**
- **Tomografía computarizada del abdomen** pueden mostrar riñones inflamados.
- **Los exámenes y procedimientos adicionales que se pueden hacer** abarcan: Biopsia del riñón, Gammagrafía renal, Ecografía renal, Cistouretrógrafa miccional

Fig. 6.5 Diagnóstico (slideshare).

Tratamiento.

- **Ambulatorio:** oral: TMP-SMX, ciprofloxacino, levofloxacino, norfloxacino.
- **Internado:** parenteral: TMP-SMX, ampicilina, gentamicina, ciprofloxacino, levofloxacino, ceftriaxona.
- **Embarazada:** parenteral: ceftriaxona, ampicilina, gentamicina, aztronam. Oral: cefalexina.

6.4 Pielonefritis crónica (fig. 6.6).

- Grave, puede darse por malformaciones congénitas, frecuente en niños, complicaciones: daño de túbulos → insuficiencia renal crónica.

Pielonefritis crónica

- Más grave que la forma aguda
- Puede darse por malformaciones congénitas que impidan el vaciado normal de los túbulos recolectores renales.
- Es más frecuente diagnosticarlo en niños
- Las complicaciones más temibles son el daño de los túbulos renales que pueden progresar a una insuficiencia renal crónica, puede existir sepsis.

Fig. 6.6 Pielonefritis crónica (slideshare).

Clínica (fig. 6.7).

- Malestar general.
- Anorexia.
- Fiebre alta, escalofríos.
- Náuseas y vómitos.
- Disuria.
- Polaquiuria.
- Hematuria.

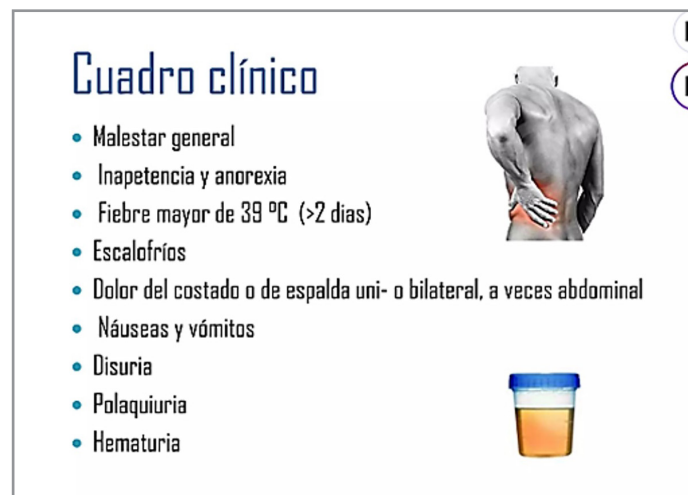


Fig. 6.7 Clínica (slideshare).

Diagnóstico (fig. 6.8).

- **Ecografía:** asimetría e irregularidades en los bordes del riñón, deformación de cálices renales y cicatriz en los mismos.

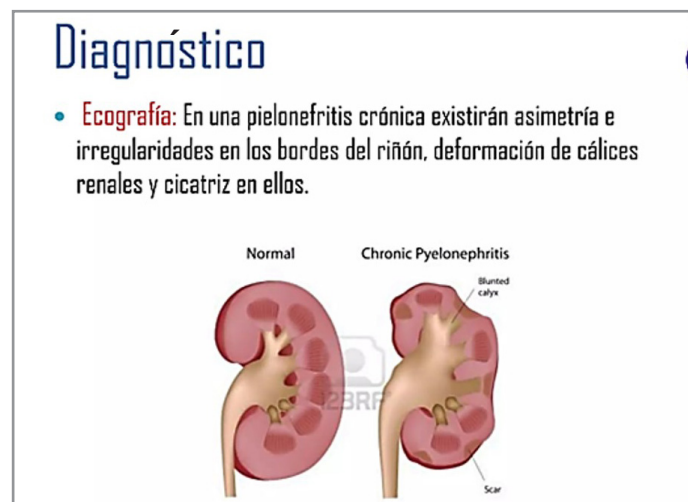


Fig. 6.8 Diagnóstico (slideshare).

6.5 Ureteritis.

La *infección en el uréter* puede presentar desde fiebre y dolor en el flanco hasta molestias urinarias. El diagnóstico se basa en un análisis y cultivo de orina, y el tratamiento incluye *anti-bióticos*. Tratamiento de obstrucciones o catéteres si están presentes.

6.6 Cistitis (fig. 6.9).

- Infección bacteriana de la *vejiga* es causada por lo general por bacterias que ingresan a la uretra y luego a la vejiga. La infección puede diseminarse a los riñones.

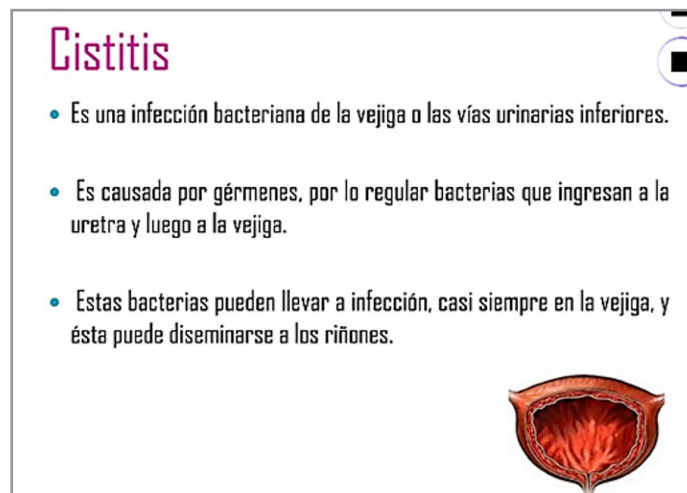


Fig. 6.9 Cistitis (slideshare).

Clínica (fig. 6.10).

- Orina turbia o con sangre.
- Olor fétido.
- Febrícula.
- Dolor o ardor al orinar.
- Presión o calambres en parte baja de abdomen o espalda.
- Necesidad imperiosa de orinar con frecuencia, incluso luego de evacuar la vejiga.

Cuadro clínico

- Orina turbia o con sangre
- Olor fuerte o fétido
- Febrícula
- Dolor o ardor al orinar
- Presión o calambres en la parte baja del abdomen (normalmente la parte media) o en la espalda
- Necesidad imperiosa de orinar con frecuencia, incluso inmediatamente después haber vaciado la vejiga



Fig. 6.10 Clínica (slideshare).

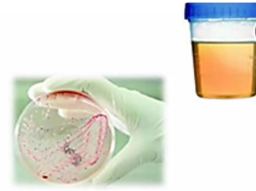
Diagnóstico (fig. 6.11).

- Análisis de orina: glóbulos blancos y rojos, bacterias, químicos: nitritos.
- Urocultivo: identifica bacteria.

Diagnóstico

Un análisis de orina para buscar:

- Glóbulos blancos
- Glóbulos rojos
- Bacterias
- Evaluar ciertos químicos, como nitritos en la orina



- Se puede efectuar un urocultivo para identificar la bacteria en la orina con el fin de constatar que se esté usando el antibiótico correcto para el tratamiento.

Fig. 6.11 Diagnóstico (slideshare).

6.7 Uretritis.

- Infección de la uretra. En mujeres los gérmenes se desplazan a la uretra desde la vagina. Las bacterias llegan desde el intestino grueso y desde el ano alcanzan la vagina. *Neisseria gonorrhoeae* (fig. 6.12).

Uretritis

- La uretritis es una infección de la uretra
- Mujeres: Microorganismos se desplazan a la uretra desde la vagina.
- Las bacterias llegan desde el intestino grueso y alcanzan la vagina desde el ano.
- *Neisseria Gonorrhoeae*



Fig. 6.12 Uretritis (slideshare).

Cínica (fig. 6.13).

- Varones: secreción purulenta de la uretra. Gonorrea. Dolor durante la micción. Frecuente y urgente necesidad de orinar.
- Mujeres: dolor durante la micción a medida que pasa la orina, que es ácida, pasa por encima de los labios inflamados.

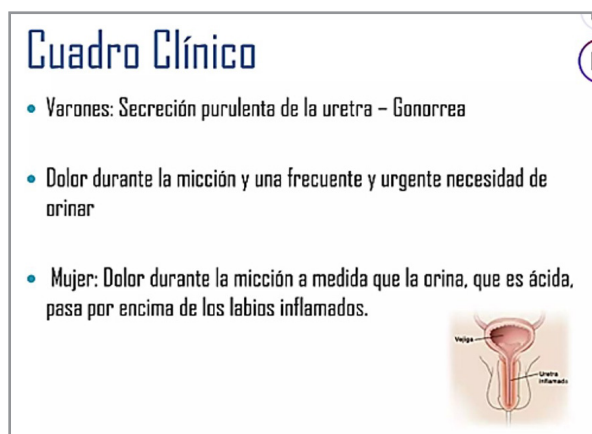


Fig. 6.13 Clínica (slideshare).

Tratamiento según diagnóstico (cuadro 6.2).

Antibióticos recomendados y duración del Tto con base en el tipo de ITU			
DIAGNÓSTICO	PATÓGENO	ANTIBIÓTICO	DURACIÓN
Cistitis	E.coli	1a.TMP-SMZ	1 a 3 días
	Klebsiella	2a. Fluoroquinolona	
	Proteus		
Pielonefritis	E.coli	1a. Fluoroquinolona	7 a 10 días
	Proteus	2a. Cefalosporina 2a	
	Klebsiella	3a. Aminopenicilina /IBL	
	Enterobacteria		
ITU Complicada	E.coli	1a. Fluoroquinolona	3 a 5 días Despues de que no hay fiebre
	Enterococcus	2a. Aminopenicilina /IBL	
	Pseudomonas	3a. Cefalosporina 3a	
	Staphylococcus	Aminoglucosidos	
Prostatitis	E.coli	1a. Fluoroquinolona	Aguda: 2 semanas Crónica: 4 a 6 semanas
	Enterobacteria	2a. Cefalosporina 2a	
	Pseudomonas	3a. Cefalosporina 3a	
	Enterococci		
Epididimitis	E.coli	1a. Fluoroquinolona	2 semanas
	Enterobacteria	2a. Cefalosporina 2a	
	Enterococci		
	Chlamydia	1a. Doxiciclina	
	Ureaplasma	2a. Macrólidos	



Cuadro 6.2 Tratamiento (slideshare).

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de una población de pacientes hospitalizados con diagnóstico de infecciones del tracto urinario (ITU). Se reclutaron 992 pacientes (61,8% mujeres) de 57 hospitales. La edad media fue de 75,3 años, el 18,1% procedía de residen-

cias de ancianos. La mayoría (78,3%) presentaba algún factor de riesgo (diabetes mellitus 33,6%, sondaje vesical 24,1%). La ITU inespecífica fue el diagnóstico más frecuente (38,1%). El diagnóstico de ITU se realizó en el 46%, basándose exclusivamente en alteraciones del sedimento urinario y/o cultivos positivos. *E. coli* fue el patógeno más frecuente (64,17%), con sensibilidad o resistencia intermedia del 22,8% a amoxicilina-clavulánico, del 34,8% a levofloxacino y del 40,6% a ciprofloxacino. La amoxicilina-clavulánico fue el antibiótico más utilizado (30,9%). La ITU intrahospitalaria fue estadísticamente más frecuente (23%) con sondaje vesical (50,5 vs 16,2%) y mortalidad (3,4%) en pacientes mayores (81,2 vs 75,1 años), en pacientes con cultivos de *P. aeruginosa* (11,8 vs 4,1%) y en aquéllos con sepsis urinaria (41,4 vs 16,2%) (García Viejo y col. 2010).

Las infecciones del tracto urinario no complicadas son un motivo frecuente de consulta. La mayoría de los casos se tratan empíricamente, pero la susceptibilidad antimicrobiana de los microorganismos causantes ha cambiado en los últimos años. Los objetivos de este estudio fueron determinar los microorganismos causantes de ITU y sus perfiles de susceptibilidad antimicrobiana en mujeres adultas. Se realizó un estudio analítico prospectivo 2016 y 2017. A partir de la identificación de urocultivos positivos, se incluyeron infecciones del tracto urinario (ITU) en mujeres ≥ 18 años sin factores de riesgo de ITU complicadas, excluyendo las bacteriurias asintomáticas. Se identificaron 610 ITU-CU, el 62,6% de ellas en pacientes menores de 50 años; el 73,3% de los casos correspondieron a cistitis, siendo más frecuente en mujeres mayores. Se aisló *Escherichia coli* en el 89,2% de las ITU y *Staphylococcus coagulasa negativo* en el 4,2%. En cuanto a *Escherichia coli*, su resistencia a ciprofloxacino fue del 18,8%; a ceftriaxona, del 4,4%; y a nitrofurantoína, del 1,8%. Se observó una resistencia elevada a ampicilina, trimetoprima-sulfametoxazol y ampicilina-sulbactam. El microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli*. Este microorganismo mostró una resistencia total inferior al 20 % a ciprofloxacino, ceftriaxona y nitrofurantoína (Saad y col., 2020).

Las infecciones del tracto urinario (ITU) se encuentran entre las más comunes a nivel mundial, e imponen una carga personal y económica a los recursos sanitarios. A pesar de la preocupación internacional por la salud y las constantes campañas de concienciación pública sobre la aparición de microorganismos resistentes debido al uso terapéutico inadecuado de agentes antimicrobianos, el problema de la resistencia a los antimicrobianos (RAM) está empeorando, y representa un problema crítico de salud global. Esta revisión resume material científico basado en la evidencia, recomendaciones de la literatura médica actual y las últimas guías clínicas sobre antibióticos y estrategias de ahorro de antibióticos para el manejo de las infecciones urológicas, incluyendo enfoques prácticos para mejorar el manejo de pacientes con ITU agudas y recurrentes (ITUr) en la práctica clínica habitual. Se describen nuevas terapias emergentes y opciones de profilaxis como posibles alternativas para superar el abuso y el uso excesivo de antibióticos, así como la aplicación práctica de las recomendaciones de las guías y las cuestiones relacionadas con las mejores prácticas en el manejo de las ITU (Pothoven, 2023).

Las infecciones del tracto urinario (ITU) tienen un impacto significativo en la calidad de vida del paciente y en la sociedad. La **antibioticoterapia** es el tratamiento principal para las ITU; sin embargo, presenta importantes limitaciones en la prevención de las ITU recurrentes (ITUr), además de aumentar el riesgo de desarrollo de microorganismos multirresistentes. El objetivo es analizar las guías de la Asociación Europea de Urología para el manejo de las ITU recurrentes, el nivel de cumplimiento de estas recomendaciones y la evidencia disponible sobre el uso de *glicosaminoglicanos* (GAG) como posible tratamiento alternativo para prevenir las ITU

recurrentes. Esta revisión e informe de reunión de expertos se basa en una búsqueda bibliográfica sobre las guías actualmente disponibles para las infecciones del tracto urinario (ITU), los resultados de una encuesta realizada a 227 urólogos y la opinión de un panel de expertos en el campo de las ITU. Los resultados obtenidos de la búsqueda bibliográfica mostraron que la adherencia a las guías clínicas no es óptima. La encuesta demostró que los *antibióticos* siguen siendo uno de los tratamientos para las infecciones del tracto urinario (ITU). Sin embargo, la mayoría de los urólogos son conscientes del problema causado por la *resistencia a los antibióticos* y prefieren métodos alternativos para la profilaxis de las ITU. Considerando estos métodos alternativos, los autores concluyeron que la terapia con **GAG** es altamente eficaz para prevenir las *ITU recurrentes* (Bonkat y col., 2024).

La resistencia antimicrobiana (**RAM**) se ha convertido en un importante problema de salud pública a nivel mundial. El uso de *antibióticos* ha acelerado el proceso fisiológico de la **RAM**, especialmente en patógenos Gram negativos. Las infecciones del tracto urinario (ITU) son predominantemente causadas por *bacterias Gram negativas*. Los uropatógenos son cepas altamente adaptadas y seleccionadas, con factores de virulencia específicos, lo que sugiere mecanismos comunes en la adquisición de factores de virulencia y **RAM** por parte de las células bacterianas. El aumento simultáneo de resistencia y virulencia es un fenómeno complejo y dependiente del contexto. Entre los mecanismos conocidos, se destaca la abundancia de diferentes **β -lactamasas**. El riesgo de RAM en las ITU varía según la población de pacientes. Los antecedentes de consumo de antibióticos y la fisiología del flujo urinario son factores clave que influyen en la prevalencia de la RAM. El tracto urinario interactúa estrechamente con su microbiota de otros compartimentos, como el intestino y el tracto genital. Además, las propiedades farmacocinéticas y la composición fisicoquímica de los compartimentos urinarios pueden contribuir a la aparición de la RAM. Se necesitan alternativas al tratamiento antibiótico y un enfoque más amplio para abordar las infecciones bacterianas. Entre las diversas alternativas estudiadas, los **péptidos antimicrobianos y el tratamiento con bacteriófagos** se perfilan como enfoques muy prometedores. Se resume el conocimiento actual sobre la **resistencia antimicrobiana (RAM)** clínica y microbiológica en las infecciones del tracto urinario (ITU) y se analizan enfoques innovadores, como nuevas herramientas de predicción de riesgo y el uso de estrategias no antibióticas para combatir los microorganismos uropatógenos (Von Vietinghoff y col., 2024).

Cada año se reportan cerca de 150 millones de casos de infecciones del tracto urinario (ITU), de los cuales la cistitis no complicada desencadena más del 25% de las prescripciones ambulatorias de *tratamiento antimicrobiano oral (TAO)*. El **TAO** ayuda a las células inmunes que se infiltran en el urotelio a eliminar uropatógenos capaces de invadir el urotelio y sobrevivir a la orina hiperosmótica. Esta evidente adaptabilidad de los uropatógenos y el corto intervalo entre la introducción de la penicilina y el primer informe de resistencia a los antimicrobianos implican a la RAM como un rasgo hereditario conservado evolutivamente de cepas mutantes seleccionadas por el principio darwiniano para sobrevivir a las amenazas ambientales a través de la proliferación exponencial. Por lo tanto, la **RAM** solo puede contrarrestarse mediante la administración responsable de *antimicrobianos (AMS)* siguiendo el principio de las cinco D: *droga, dosis, duración, vía de administración y desescalada*. Si bien su administración es conveniente, el inicio de la concentración mínima inhibitoria (**CMI**) para el TAO en orina ofrece una ventana de oportunidad para que los uropatógenos sobrevivan al primer contacto con un antimicrobiano y doten a sus colonias descendientes con RAM para sobrevivir a niveles urinarios superiores posteriores. Mientras tanto, la dosis inicial del *tratamiento antimicrobiano intravesical (TAI)* puede ser muy superior a la **CMI**. Por lo tanto, el uso clínico generalizado del **TAO** para la cis-

titis justifica un análisis de las fortalezas, debilidades, oportunidades y amenazas (**FODA**) y un análisis de la causa raíz de la **RAM** asociada con el **TAO** (Tyagi y col., 2024).

El aumento de patógenos multirresistentes complica el manejo de las infecciones del tracto urinario (**ITU**), especialmente en la terapia empírica. Este estudio tiene como objetivo desarrollar y describir un modelo bayesiano jerárquico de antibiograma sindrómico de incidencia ponderada (**WISCA**) para optimizar la *selección de antibióticos* en pacientes adultos con **ITU** adquiridas en la comunidad. Se realizó un estudio retrospectivo utilizando un modelo jerárquico bayesiano. Se analizaron datos de registros de laboratorios de microbiología y bases de datos médicas, centrándose en la edad, la exposición previa a antibióticos y las características clínicas. Se evaluaron los resultados clínicos, incluyendo estancias hospitalarias prolongadas y mortalidad intrahospitalaria. A diferencia de los antibiogramas tradicionales, el modelo **WISCA** integra factores específicos del paciente para mejorar las estimaciones de cobertura antimicrobiana. Se probaron un total de 11 monoterapias y 18 terapias combinadas contra 15 patógenos, utilizando las probabilidades de cobertura posteriores y los intervalos de densidad más alta (**IDH**) del 95% para evaluar la cobertura. El tratamiento antibiótico final inadecuado se asoció con peores resultados. El marco bayesiano mejoró las estimaciones, en particular para las interacciones patógeno-antibiótico poco frecuentes, aumentando la aplicabilidad del modelo en entornos de alta resistencia. Los regímenes combinados mostraron una cobertura superior, especialmente en casos de resistencia a múltiples fármacos y en adultos mayores. El estudio empleó un enfoque metodológico integral para el desarrollo de **WISCA**, mejorando la selección empírica de antibióticos mediante la incorporación de datos locales de resistencia y factores específicos del paciente en un país latinoamericano de ingresos medios con un alto perfil de resistencia antimicrobiana. Estos hallazgos sientan las bases para futuras aplicaciones clínicas y estrategias de optimización del uso de antimicrobianos en entornos de alta resistencia (Gómez-Quiroz y col., 2025).

6.8 Síndrome urémico hemolítico (SHU).

El **síndrome hemolítico urémico (SHU)** es una entidad clínica definida como la tríada de **anemia hemolítica no inmunitaria, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda**, en la que las lesiones subyacentes están mediadas por la *microangiopatía trombótica sistémica (MAT)*. Diferentes causas pueden inducir este proceso que caracteriza al **SHU**. En esta revisión, consideramos el **SHU atípico (SHUa)** como un subtipo de **SHU** en el que los fenómenos de **MAT** son consecuencia del daño endotelial en la microvasculatura renal y de otros órganos, debido a una desregulación de la actividad del sistema del complemento. En los últimos años, se han identificado diversas mutaciones relacionadas con las **MATa** en *genes del sistema del complemento*, que pueden explicar aproximadamente el 60 % de los casos de **SHUa**, y se han caracterizado funcionalmente diversas mutaciones y polimorfismos. Estos hallazgos han establecido que el **SHUa** es consecuencia de una *regulación insuficiente de la activación del complemento* en las superficies celulares, lo que provoca daño endotelial mediado por C5 y la vía terminal del complemento. **Eculizumab** es un *anticuerpo monoclonal* que inhibe la activación de C5 y bloquea la generación de la molécula proinflamatoria C5a y la formación del complejo de ataque a la membrana celular. En estudios prospectivos en pacientes con **SHUa**, el uso de **Eculizumab** ha demostrado una interrupción rápida y sostenida del proceso de **MAT** y se ha asociado con mejoras significativas a largo plazo de la función renal, la interrupción de la terapia plasmática y reducciones importantes en la necesidad de diálisis. En la versión actual, actualizamos la clasificación etioló-

gica de las **MAT**, la fisiopatología del **SHUa**, su diagnóstico diferencial y su manejo terapéutico (Campistol y col., 2015).

El objetivo del estudio fue analizar y describir las concentraciones de **eculizumab** y el bloqueo del complemento en pacientes con síndrome urémico hemolítico atípico (**SUHa**) y **glomerulopatía C3**, y definir un margen terapéutico donde exista una alta probabilidad de lograr eficacia terapéutica. Es un estudio observacional, ambispectivo y multicéntrico que incluyó pacientes adultos y pediátricos diagnosticados con **SHUa** y **glomerulopatía C3** entre 2020 y 2022 en 5 hospitales de España. Se administró **eculizumab** a las dosis recomendadas en la ficha técnica según la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Se determinaron las concentraciones de **eculizumab** antes y después de la administración, así como el bloqueo de la vía clásica del complemento (CH50). Se recopilaron datos sociodemográficos y clínicos, y se calcularon los parámetros farmacocinéticos. Para establecer el punto de corte de las concentraciones que predijeran el bloqueo del complemento, se realizó un análisis de la curva ROC (característica operativa del receptor). Se incluyeron 25 pacientes, 19 adultos (76,0 %) y 6 pediátricos (24,0 %), con edades medianas de 43,4 años (rango intercuartílico [RIC] 35,7-48,8) y 10,1 años (RIC 9,6-11,3), respectivamente. De estos, 22 (88,0 %) pacientes fueron diagnosticados con **SHUa** y 3 (12,0 %) con **glomerulopatía C3**. Se determinaron un total de 111 concentraciones de **eculizumab**. Los valores medios de concentración pre y postdosis detectados durante la fase de mantenimiento fueron de 243,8 (DE 240,6) µg/ml y 747,4 (DE 444,3) µg/ml, respectivamente. Se observó un mayor bloqueo del complemento a concentraciones predosis más elevadas ($p=0,002$) y una disminución de la creatinina sérica tanto a concentraciones predosis como posdosis elevadas ($p=0,001$ y $p=0,017$, respectivamente). Mediante curvas ROC, se determinó que una concentración predosis $>149,0$ µg/ml era óptima para lograr el bloqueo del complemento, con un AUC de 0,87 (0,78-0,95). Finalmente, se observó una alta variabilidad interindividual (coeficiente de variación [CV] del 48,9 %) y una baja variabilidad intraindividual (CV del 11,9 %) en el aclaramiento de **eculizumab**. El presente estudio reporta concentraciones supratrapéuticas de **eculizumab** en pacientes con **SHUa** y define concentraciones más altas que las descritas en la ficha técnica para lograr el bloqueo, fomentando así la personalización del tratamiento con **eculizumab** (Pau Parra y col., 2025).

El tratamiento del *síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa)* con el inhibidor del complemento C5 **eculizumab** es altamente eficaz, pero lamentablemente supone una carga económica para los sistemas de salud. Si bien se ha propuesto la administración espaciada de infusiones como la única solución para minimizar este impacto económico, no se dispone de pruebas de laboratorio fiables para optimizar dicha terapia. El *objetivo fue proponer y evaluar un marcador compuesto del complemento para monitorizar la eficacia de eculizumab en el SUHa*. Se analizaron retrospectivamente los perfiles del complemento de 8 pacientes con **SUHa** tratados con **eculizumab**, procedentes del Registro Internacional de SUH/Púrpura Trombocitopénica Trombótica, y calculamos un nuevo marcador, la «relación C3:CH50, dividiendo el valor de C3 entre el de CH50 para cada muestra durante los períodos de inducción y mantenimiento. La significación de los resultados se comparó con la de los biomarcadores utilizados actualmente para la optimización del tratamiento con **eculizumab**. A diferencia de los biomarcadores actuales utilizados para monitorizar la eficacia de eculizumab, como **CH50** y los complejos de ataque a la membrana solubles o depositados, la relación C3:CH50 parece ser el más interesante, ya que su valor previo a la administración de eculizumab fue de $0,92\pm0,2$, mientras que el posterior aumentó significativamente hasta alcanzar $24,54\pm10,7$ ($p<0,001$). Además, esta relación se correlacionó negativamente con el recuento de plaquetas ($r=-0,722$, $p=0,018$), mientras que no se

observó correlación entre los *biomarcadores de microangiopatía trombótica (MAT)* y el *bloqueo del complemento* para los demás parámetros que varían antes y después del tratamiento con **eculizumab**. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que sugiere un parámetro posterior al tratamiento con **eculizumab** que se correlaciona simultáneamente con la actividad del fármaco (inhibición del complemento) y la actividad de la enfermedad (recuento de plaquetas). No obstante, el número limitado de pacientes incluidos en este estudio debe tenerse en cuenta en estudios más amplios para orientar la optimización del eculizumab, indicando el momento en que se permite o recomienda la interrupción o el espaciamiento de las infusiones posteriores (Kerboua y col., 2017).

Las *microangiopatías trombóticas (MAT)* son un grupo de trastornos caracterizados por *anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia no inmunitaria y disfunción orgánica*. Un tipo de **MAT** es el *síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa)*, un trastorno causado por la hiperactivación de la vía alternativa del complemento debido a la sobreactivación de las convertasas de C3 y la pérdida de los mecanismos reguladores del complemento. El mecanismo fisiopatológico del **SUHa** implica una hidrólisis espontánea continua y aumentada de C3 a C3b, lo que conduce a la deposición tisular de C3b, la formación del complejo de ataque a la membrana y la consiguiente lesión tisular. Los factores de susceptibilidad subyacentes al **SUHa** incluyen autoanticuerpos adquiridos o mutaciones germinales en las proteínas del complemento o sus reguladores. Actualmente no existen criterios diagnósticos claros para el **SUHa**. El diagnóstico implica descartar otras causas de **MAT** e incorporar datos serológicos y genéticos del complemento. La *plasmaféresis terapéutica (PT)* se ha utilizado para tratar el **SUHa**; sin embargo, la mejoría clínica en estos pacientes es mucho menor que en los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica. Además, existe una mayor tasa de progresión a enfermedad renal terminal, con casi la mitad de los pacientes presentando progresión a pesar de la *plasmaféresis terapéutica (TPE)*. Para estos casos, otra opción de tratamiento es el **eculizumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea el complemento C5**. El eculizumab ha demostrado ser eficaz en el **SUHa** y ha mejorado drásticamente el pronóstico de este síndrome (Sridharan y col., 2018).

Diversos trastornos renales mediados por el complemento se tratan actualmente con el *inhibidor del complemento eculizumab*. Al bloquear la escisión de C5, este anticuerpo monoclonal previene el daño celular causado por la inflamación mediada por el complemento. Se incluyen 23 pacientes con síndrome urémico hemolítico atípico (**SUHa, n=12**), **glomerulopatías C3 (C3G, n=9)** y **rechazo agudo del injerto renal mediado por anticuerpos (AMR, n=2)**, tratados con **eculizumab** en 12 hospitales de Alemania. Se exploró la evolución de los biomarcadores de activación del complemento y el beneficio del monitoreo terapéutico de eculizumab. La activación del complemento se evaluó mediante el análisis de la función hemolítica del complemento por la vía clásica (CH50) y la vía alternativa (APH50), C3 y los productos de activación C3d, C5a y sC5b-9 antes del tratamiento con eculizumab, a los 3 y 6 meses posteriores. Las concentraciones de eculizumab se determinaron mediante un nuevo ensayo inmunoenzimático (ELISA) específico. Concentraciones séricas de **eculizumab** de hasta 1082 µg/ml indican acumulación del fármaco, especialmente en pacientes pediátricos. La pérdida del anticuerpo terapéutico por la orina, con concentraciones de hasta 56 µg/ml, se correlacionó con proteinuria. En pacientes con **SUHa**, *se demostró una inhibición eficaz del complemento mediante reducciones significativas de los niveles de CH50, APH50, C3d y sC5b-9, mientras que los niveles de C5a solo se redujeron significativamente tras 6 meses de tratamiento*. Los pacientes con C3G presentaron niveles elevados de C3d y niveles de C3 consistentemente bajos, lo que refleja la activación y el consumo continuos del complemento a nivel de C3, a pesar del tratamiento con eculizumab. Se requiere

un análisis exhaustivo del complemento, junto con la monitorización del fármaco, para distinguir el modo de activación del complemento y la eficacia del tratamiento con **eculizumab** en distintas nefropatías. La acumulación del anticuerpo anti-C5 pone de manifiesto la necesidad de una terapia personalizada orientada a cada paciente (Wehling y col., 2017).

6.9 Neoplasias urinarias (Rodríguez-Monsalve Herrero y col., 2015).

El *carcinoma epitelial de células transicionales* es el tumor más frecuente de la vía urinaria. Pueden aparecer en cualquier punto de la vía urinaria, aunque el sitio más frecuente es la vejiga. Los tumores uroteliales son generalmente tumores superficiales, con carácter reincidente y con riesgo de progresión, por lo que su diagnóstico y tratamiento temprano son importantes. La *hematuria macroscópica* es el síntoma de presentación más frecuente. La *cistoscopia con palpación bimanual* y la *citología de orina* son las pruebas diagnósticas principales que confirman la presencia de tumor vesical. La *resección transuretral* permite la escisión de las lesiones y una correcta estadificación. La *TAC con fase excretora* es la prueba de elección para el estudio de los tumores uroteliales del tracto urinario superior (TUS). La ureteroscopia permite la exploración de todo el TUS y la biopsia de las lesiones sospechosas.

Etiología.

No se han determinado aún las causas exactas que llevan al desarrollo de esta enfermedad, aunque sí se han descrito factores de riesgo. Su forma de presentación habitual es esporádica, raras veces lo hace formando parte de un síndrome hereditario.

Clínica.

Una gran parte de los tumores de células renales se diagnostica de forma fortuita, siendo en más de un 50% diagnósticos incidentales. La tríada clásica de *dolor en flanco, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable* se presenta en menos de un 10% de los pacientes, y suele ser síntoma de enfermedad avanzada. El dolor se debe a la distensión de la cápsula renal y aparece en un 40% de los casos.

Diagnóstico.

El diagnóstico del cáncer renal se fundamenta en la realización de pruebas de imagen. Las técnicas más empleadas son la ecografía y la tomografía computarizada (TC) que además permite valorar la invasión local, la afectación del sistema linfático o la presencia de metástasis a distancia. La TC tiene una sensibilidad cercana al 100% con tumores mayores de 2 cm.

Tratamiento.

La **cirugía** es el tratamiento de elección para los estadios I, II y III. El tipo de intervención depende de la extensión de la enfermedad. La *nefrectomía parcial* es la técnica de elección de tumores limitados al órgano, siempre que estos sean menores de 7 cm. El tratamiento de la enfermedad avanzada se basa en la *inmunoterapia* y los *inhibidores de la tirosina quinasa (ITK)* según el grupo de riesgo de cada paciente (Peñas Pita da Veiga y col., 2021).

Epidemiología.

El cáncer de células renales es responsable de un **2-3% de todos los tumores malignos en el adulto**. Es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres. Influencia racial: más frecuente en afroamericanos que en raza caucásiana. La mayoría de los casos se diagnostican **entre la 4ª y la 6ª década** de la vida (a partir de los 50 años de edad), pero se puede presentar a cualquier edad.

Factores de riesgo.

El cáncer de células renales se presenta más frecuentemente de **forma esporádica** (sin antecedentes familiares) y raras veces forma parte de un **síndrome hereditario** (5% de los casos). No se han determinado las causas exactas de esta enfermedad, sin embargo, el *hábito tabáquico* (dobla el riesgo de desarrollar esta enfermedad), la exposición a ciertos *productos químicos* (cadmio, asbestos, petróleo) la *obesidad*, la *enfermedad quística renal adquirida* en pacientes sometidos a *diálisis crónica* (30% de estos pacientes desarrollaran un cáncer renal) y el *uso indiscriminado de analgésicos* (aspirina y fenacetina, en este caso más implicados en el desarrollo de cáncer de vías urinarias), se asocian con un incremento en la incidencia de esta enfermedad.

- **Factores genéticos:** recientemente se han podido establecer las bases genéticas y moleculares de esta enfermedad. Existen varios síndromes hereditarios que asocian cáncer renal de distintos tipos histológicos con otro tipo de tumores. En general, *aquellos pacientes con un familiar de primer grado diagnosticado de cáncer renal antes de los 40 años, los que presentan cáncer renal bilateral o multifocal en un mismo riñón pueden tener un componente hereditario*. Sólo un **5% de los tumores renales** que se diagnostican forman parte de un síndrome hereditario, la inmensa mayoría son esporádicos.

Clasificación histopatológica.

El carcinoma de células renales representa un 80-85% de todos los tumores malignos renales, típicamente se origina en la corteza renal y presenta varios subtipos:

- **Carcinoma de células claras** (80%): es el más frecuente. Las células claras pueden tener un crecimiento que varía de lento (grado 1) hasta rápido (grado 4). En este tipo de cáncer renal se han validado los resultados de la terapia dirigida y la inmunoterapia.
- **Carcinoma papilar** (15%): se tratan actualmente de la misma manera que el carcinoma de riñón de células claras.
- **Carcinoma cromóforo y oncocitoma** (5%): este último es de crecimiento muy lento y rara vez tiene capacidad para diseminarse.
- **Carcinomas renales definidos molecularmente (categoría nueva):** donde encajan tumores con alteraciones moleculares características como el reordenamiento de **TFE3**, la mutación **ELOC** o la deficiencia de fumarato hidratasa (**FH**) o succinato deshidrogenasa (**SDH**).
- **Carcinoma de los conductos colectores** (<1%): se comporta de modo similar al carcinoma de células transicionales de vejiga y vías urinarias. El mejor tratamiento para este tipo de carcinoma es la quimioterapia basada en platinos.

- **Variante sarcomatoide:** puede coexistir con cualquiera de los subtipos anteriores y conlleva un comportamiento más agresivo del tumor por su crecimiento más rápido. Se llama sarcomatoide porque al examinarlo con el microscopio se asemeja al sarcoma.
- **Carcinoma de células transicionales:** se origina en la pelvis renal y no en la corteza, es un tipo histológico que sugiere enfermedad de las vías urinarias (desde la pelvis renal, pasando por los uréteres hasta vejiga y uretra). Este tipo de tumores tiene un comportamiento y tratamiento diferentes.
- **Nefroblastoma o Tumor de Wilm's:** es otro tipo de cáncer renal que se presenta típicamente en la infancia.
- **Angiomiolipoma:** es un tumor benigno que tiene un aspecto característico en la tomografía computarizada (TAC). Tiende a crecer y no suele diseminarse, se puede manejar de forma conservadora o con cirugía.

Clínica.

El *carcinoma de células renales* se asocia con una gran variedad de signos y síntomas, lo cual hace más difícil el diagnóstico. Muchos pacientes no experimentan síntoma alguno hasta que la enfermedad se ha extendido a otros órganos. Por otro lado, con los nuevos métodos diagnósticos hasta un 40% de los pacientes se diagnostican de manera casual de un tumor renal cuando se realizan una Ecografía o una TAC por otras razones. Se ha descrito como típica la asociación de **hematuria, masa y dolor en costado**, pero esta triple asociación tan solo está presente en un 10% de los casos. La **hematuria** aparece en más de la mitad de los casos, pero puede no ser visible y tan solo evidenciarse en un análisis de orina (hematuria microscópica). La **anemia, fiebre y pérdida de peso** son relativamente frecuentes en este tipo de tumores. Menos frecuentes son la **policitemia e hipercalcemia**.

Diagnóstico.

- Clínica.
- Ecografía abdominal: es útil para identificar masas renales y distinguir si son de naturaleza quística o sólidas.
- TAC con contraste: es útil para detectar y evaluar masas renales, si existe infiltración de la vena cava inferior, así como si existe extensión a los ganglios linfáticos regionales.
- RNM: en el caso de que exista sospecha de infiltración de la vena cava inferior, esta técnica nos puede ayudar a evaluar la extensión de dicha infiltración.
- Pielografía IV: útil es mayor en el cáncer de vías urinarias.

Estadíos tumorales (fig. 6.14-cuadro 6.3).

La información obtenida en el proceso de estadificación determina el estadio de la enfermedad: clasificación **TNM**.

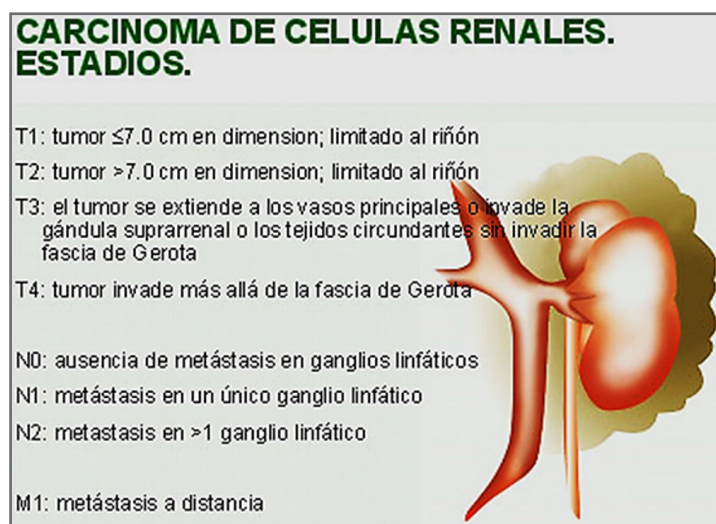


Fig. 6.14 Estadíos TNM (Science Direct).

CARCINOMA RENAL. ESTADÍOS TNM	
• ESTADIO I:	T1 N0 M0
• ESTADIO II:	T2 N0 M0
• ESTADIO III:	T1 N1 M0; T2 N1 M0; T3 N0 M0; T3 N1 M0
• ESTADIO IV:	T4 N0 M0; T4 N1 M0; T4 N2 M0; cualquier T cualquier N M1

Cuadro 6.3 Estadíos TNM (Science Direct).

Tratamiento (cuadro 6.4).

Estadío	Tratamiento
Estadíos I y II	Nefrectomía radical o parcial con o sin linfadenectomía. Crioablación o ablación por radiofrecuencia.
	Tratamiento sistémico adyuvante (estadios II grado 4): • Inmunoterapia.
Estadío III	Nefrectomía radical con linfadenectomía regional. Tratamiento sistémico adyuvante.
Estadío IV	• Inmunoterapia. Nefrectomía citorreductiva. Resección de metástasis. Tratamientos sistémicos. • Inmunoterapia. • Antiangiogénicos. • Inhibidores mTOR. • Quimioterapia. Radioterapia paliativa. Bifosfonatos.

Cuadro 6.4

1. Cirugía.

Cuando la enfermedad se presenta localizada al riñón la cirugía puede ser potencialmente curativa y en principio debe ofrecerse a los pacientes con estadíos I, II o III. Para tratar el cáncer de células renales puede utilizarse una intervención quirúrgica que extirpa parte del riñón o todo el riñón. Existen los siguientes tipos de cirugía:

a. Nefrectomía radical: procedimiento quirúrgico que extrae el riñón, la glándula suprarrenal, el tejido de alrededor y, por lo general, algunos ganglios linfáticos cercanos. A veces deben resecarse también parte de órganos adyacentes en caso de que el tumor esté adherido. Es potencialmente curativa.

b. Nefrectomía parcial: procedimiento quirúrgico para extraer el tumor y parte del tejido que lo rodea con el fin de conservar tejido renal sano y funcional. Se puede realizar una nefrectomía parcial para evitar la pérdida de la función renal cuando el otro riñón está dañado o ya se ha extirpado, también en caso de tumores bilaterales y debe ser considerada la técnica de elección cuando el tumor es menor de 7 cm, ya que conserva mejor la función renal. Una persona puede vivir con solo una parte de un riñón que funcione, pero si se extirpan los dos riñones o si no están funcionando, la persona necesitará diálisis o un trasplante de riñón.

c. Crioablación y la ablación por radiofrecuencia: son otras alternativas para tratamiento local del tumor en caso de no ser viable la nefrectomía parcial. El objetivo es destruir el tumor me-

diante congelación (crioablación) o mediante alta energía (radiofrecuencia). Son útiles sólo en caso de tumores de pequeño tamaño.

d. Cirugía en cáncer renal avanzado (estadío IV): la opción de cirugía para pacientes con enfermedad diseminada o extendida tiene como objeto reducir el mayor volumen de masa tumoral posible y es útil en algunos pacientes que son candidatos a recibir posteriormente tratamiento con inmunoterapia. Se reserva para algunos casos de enfermedad metastásica.

e. Cirugía de metástasis: puede ser útil en casos muy seleccionados, especialmente en metástasis pulmonares de poco volumen y de pequeño tamaño.

2. Radioterapia.

En cáncer renal, la radioterapia sobre el *tumor primario* se considera una **opción paliativa**, y se puede considerar en algunos casos con enfermedad localizada al riñón y condiciones médicas desfavorables para someterse a una cirugía. A menudo la radioterapia se utiliza en cáncer renal para *paliar síntomas derivados de las metástasis óseas*.

3. Tratamiento farmacológico.

Cuando se trata de un cáncer renal avanzado, la cirugía no es curativa y por lo tanto se recomienda un tratamiento con *fármacos* que actúen globalmente y lleguen a todos los órganos del cuerpo con la finalidad de conseguir remisión de la enfermedad o impedir la progresión de la misma. **Quimioterapia:** es un tratamiento contra el cáncer que utiliza fármacos para interrumpir o enlentecer el crecimiento de células neoplásicas, ya sea mediante la eliminación de las células o evitando su multiplicación. En general, el cáncer de células renales es resistente a quimioterapia.

4. Inmunoterapia.

Es un tipo de terapia biológica que *estimula la capacidad del sistema inmune* para combatir el cáncer. La administración de **citoquinas clásicas** como **Interleukina 2 (IL-2)** e **Interferon α (IFN α)**, tiene eficacia clínica demostrada. Sin embargo, en la actualidad su uso ha disminuido considerablemente debido a la eficacia de nuevos tratamientos diana que han demostrado mayor eficacia clínica y mejor perfil de tolerancia.

Interleukina 2 (IL-2).

Es el fármaco que ha demostrado mayor eficacia en la inmunoterapia. Tiene efectos secundarios: hipotensión arterial, arritmias, escalofríos, dolores articulares, náuseas y vómitos, disnea, dificultad respiratoria, alteración de las enzimas hepáticas, trastornos de la función renal, confusión, alteraciones cutáneas.

Interferon (IFN α).

Como fármaco único consigue tasas de respuesta en torno al 15% con una duración mediana de 4 meses. La mayoría son respuestas parciales y no suelen durar más de un año. No existe clara relación dosis-respuesta. Efectos secundarios: síndrome pseudogripal, disminución de peso, alteración del sentido del gusto, anemia, leucopenia y alteraciones de la analítica hepática. IFN es

un fármaco **adecuado para combinar con nuevas dianas terapéuticas** y se convierte en la rama control o estándar de estudios aleatorizados posteriores a la era de la inmunoterapia.

- **Terapia dirigida.**

La terapia dirigida utiliza fármacos y otras sustancias que pueden identificar y eliminar células cancerosas específicas sin dañar las células normales. Son los fármacos denominados **terapias diana**. Estos fármacos pueden producir remisión de la enfermedad o bien impedir la progresión de la misma pero no curan la enfermedad.

- **Terapia antiangiogénica** es un tipo de terapia dirigida para el cáncer avanzado de células renales con resultados muy consolidados en los últimos años. Actúa sobre receptores críticos de los vasos sanguíneos desarrollados en el propio tumor. Con este tipo de terapia se impide la formación de nuevos vasos sanguíneos por parte del tumor que son imprescindibles para que éste se nutra y así seguir avanzando, el resultado es que el tumor deja de crecer o reduce su tamaño.

Fármacos antiangiogénicos: Sunitinib, Pazopanib, Tivozanib, Bevacizumab, Sorafenib, Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib.

- **Inmunoterapia moderna.**

Estas son por lo tanto las opciones que han demostrado eficacia en primera línea o en el tratamiento de entrada para la enfermedad avanzada:

- Axitinib-Avelumab
- Axitinib-Pembrolizumab
- Cabozantinib-Nivolumab
- Lenvatinib-Pembrolizumab
- Nivolumab-Ipilimumab
- Sunitinib
- Pazopanib
- Tivozanib
- Bevacizumab-interferon
- Temsirolimus en pacientes con criterios de mal pronóstico

En segunda o tercera línea o tras fallo al tratamiento de entrada:

- Nivolumab
- Cabozantinib
- Belzutifan
- Axitinib
- Lenvatinib - Everolimus

- Everolimus
- Sorafenib

En el caso de las metástasis óseas también es útil la utilización de fármacos del grupo de los bifosfonatos (ácido zoledrónico) (Peñas Pita da Veiga y col., 2021).

Referencias.

- Bonkat G et al. Simplificando: propuesta de una nueva definición de infecciones urinarias complicadas y no complicadas del Panel de Guías de Infecciones Urológicas de la EAU. *Eur Urol* 86:195-197, 2024.
- Campistol JM et al. Actualización sobre el síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología* 35(5):421-47, 2015.
- García Viejo et al. 2010. Infecciones del tracto urinario en medicina interna. *Rev Clin Esp* 210(11):537-44, 2010.
- Gómez Quiroz A et al. Implicaciones clínicas de la terapia inadecuada en las infecciones del tracto urinario de origen comunitario y el desarrollo de un antibiograma combinado síndrome jerárquico bayesiano de incidencia ponderada. *Antibióticos (Basilea)* 14(2):187, 2025.
- Kerboua KE et al. Relación C3:CH50 como marcador compuesto propuesto para la monitorización de eculizumab en el síndrome urémico hemolítico atípico: Resultados preliminares. *J. Inmunoensayo Inmunoquímica* 38(2):178-189, 2017.
- Pau Parra A et al. Farmacocinética del eculizumab en pacientes adultos y pediátricos con síndrome urémico hemolítico atípico y glomerulopatía C3. *Hospital de la granja* 48(1): T16-T22, 2024.
- Peñas Pita da Veiga I et al. Cáncer de riñón. *Medicina - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. Vol 13(26): 1431-14-40, 2021.
- Pothoven R. Manejo de las infecciones del tracto urinario en la era de la resistencia antimicrobiana. *Información sobre objetivos farmacológicos* 20:17:126-137, 2023.
- Rodríguez-Monsalve Herrer M et al. Protocolo diagnóstico de la neoplasia de la vía urinaria. *Medicina*, vol 11: 4984-4991, 2015.
- Saad et al. Características epidemiológicas y microbiológicas de las infecciones urinarias no complicadas. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba* 77(3):155-160, 2020.
- Tyagi et al. 2024.
- Von Vietinghoff S et al. La carga mundial de la resistencia antimicrobiana: infecciones del tracto urinario. *Trasplante de Nefrología Dial* 39(4):581-588, 2024.
- Wehling C et al. Monitorización de biomarcadores de activación del complemento y eculizumab en trastornos renales mediados por el complemento. *Inmunología Clínica Experimental* 187(2):304-315, 2017.

CAPÍTULO 7

Genética de las enfermedades urinarias

7.1 Genética: conceptos básicos.

El descubrimiento de nuevos genes y a la aplicación de técnicas de genética molecular, ha abierto promisorias perspectivas en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades urinarias. El **Proyecto Genoma Humano (PGH)** (2003) ha permitido describir por primera vez las características generales del genoma de la especie humana y del proteoma o conjunto de proteínas que pueden ser producidas por las células humanas. El ADN nuclear tiene una estructura de doble hélice de cadenas complementarias, con polaridad opuesta y unidas por puentes de hidrógeno. Las dos hélices pueden separarse por un proceso de desnaturalización y pueden volver a asociarse por un proceso de renaturalización o hibridación. Estas propiedades permiten la transmisión de la información. El ADN nuclear (doble cadena) se compacta mediante la formación de nucleosoma, solenoide y cilindro eje, hasta la formación del **cromosoma (fig. 7.1)**. Las regiones del cromosoma que definen proteínas se denominan **genes** y se hallan en sitios específicos de los cromosomas.

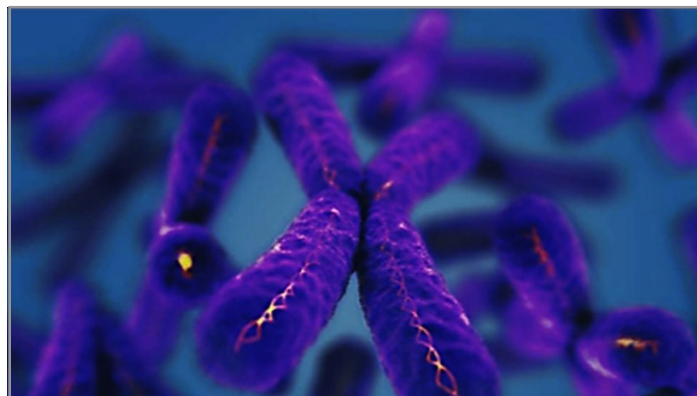


Fig. 7.1 Cromosomas-genes (rtve.es).

Un nucleosoma tiene 200 pares de bases. La médula contiene un octámero de histonas globulares (fig. 7.2).

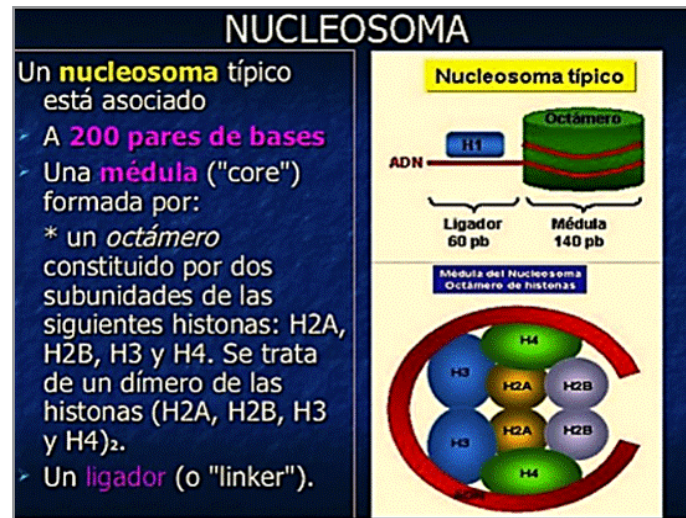


Fig. 7.2 Nucleosoma (slideshare).

En la fig. 7.3 se observan: 1. Célula. 2. Núcleo. 3. Cromosoma. 4. ADN. 5. Gen.

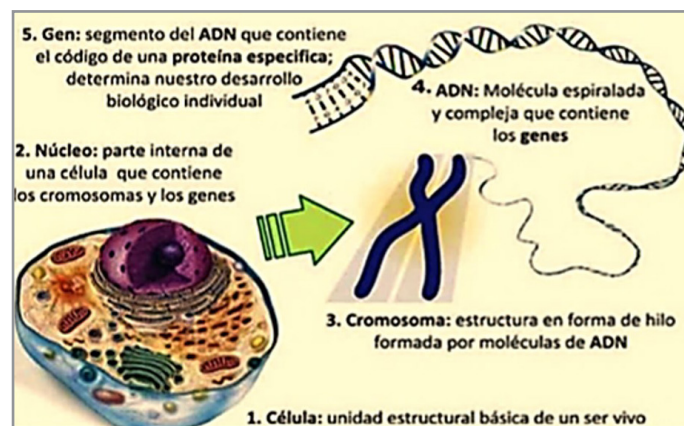


Fig. 7.3 Célula, núcleo, cromosoma, ADN, gen (agroavances).

La información codificada del ADN es copiada a un ARN en un *proceso de transcripción* y es transportada fuera del núcleo hacia los ribosomas, donde se decodifica para generar una secuencia específica de aminoácidos, en un procedimiento denominado *traducción*. El orden es: célula: ADN nuclear (replicación): cromosomas, genes → **transcripción**: ribosomas (citoplasma): ARN **replicación** → **traducción** → proteína. El genoma nuclear contiene 99% del ADN celular, con 3.000 Megabases (Mb) que se reparten entre 46 cromosomas (44 autosomas y 2 cromosomas sexuales: X-Y). El número de genes que contiene el genoma nuclear humano se estima en un rango de 30.000 a 150.000. Los genes presentan dos cadenas (doble hélice) de ADN compuestas por nucleótidos: fosfato, desoxirribosa, bases nitrogenadas: **adenina (A)**, **guanina**

(G), **citosa (C)**, **timina (T)**. Los humanos somos idénticos en un 99.8%. Luego de la secuencia genómica hay que pasar al conocimiento de los productos que sintetizan esos genes. Se pasa del genoma al proteoma: análisis de las proteínas expresadas en los diferentes tipos de células.

En agregado, el *genoma mitocondrial humano* está definido en un mínimo porcentaje de **ADN** circular bicatenario que regula **ARN** y proteínas de la cadena respiratoria. El código genético es la convención por la cual una señal informativa se transforma en otra señal y consiste en *tripletes de bases de ácido nucleico* que contienen la información necesaria para la ubicación de un aminoácido en una molécula de proteína. El gen es una unidad heredable o genotipo que puede mutar y ocasionar cambios en los rasgos o fenotipo. Se lo ubica en un lugar o locus dentro del cromosoma. El gen es un segmento de **ADN** que contiene una unidad de transcripción y sus secuencias reguladoras (promotor) que pueden ser traducidas en una secuencia polipeptídica. Cada gen comprende *exones traducibles e intrones no traducibles*, una *región anterior no traducible (SANT)*, una *región posterior (SPNT)*, una *región promotora cercana e intensificadores o silenciadores más lejanos*. Las **mutaciones** son *cambios permanentes de la información contenida en el ADN* que se producen por errores en el proceso de replicación, acelerados por radiaciones ionizantes o diversos químicos. Existen mapas cromosómicos que identifican los genes con mutaciones y se han creado programas de expresión génica. La predisposición genética a una enfermedad no predice que vaya a contraer necesariamente dicha enfermedad. Para una explicación equilibrada de las patologías digestivas es necesario considerar los factores genéticos y epigenéticos. Las **histonas octaméricas globulares** son *proteínas que rodean al ADN y gobiernan la expresión de los genes*, pues sus colas proteicas catalizan una gran variedad de adiciones químicas, como los grupos metilos que determinan si el gen ha de ser silenciado o expresado. Las histonas globulares con *hebras de ADN que las enrollan* pueden verse en las **figs. 7.4 y 7.5**.

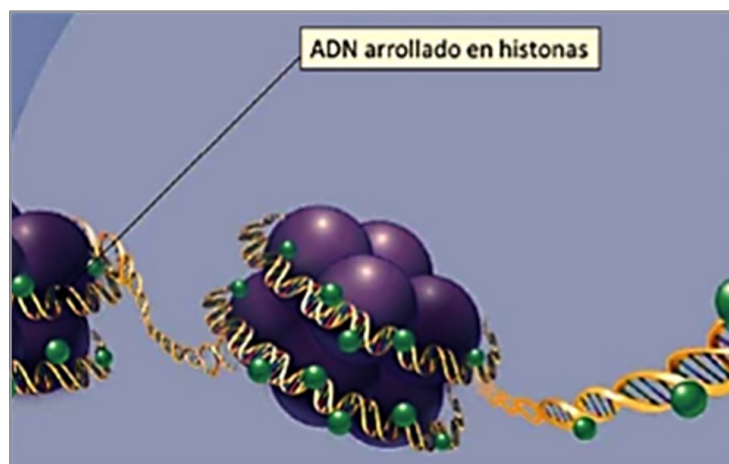


Fig. 7.4 Histonas con ADN arrollado (TDI).

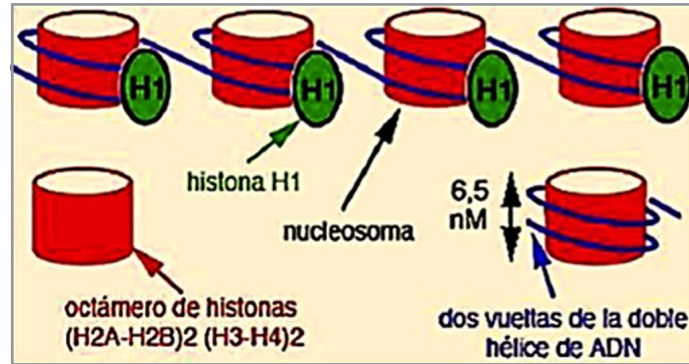


Fig. 7.5 Nucleosomas con octámeros de histonas (Word Press).

7.2 Genética y enfermedades renales (Ars E).

Las **enfermedades genéticas** representan aprox. el 80% de las enfermedades raras, con una prevalencia menor de 1 en 2.000 personas. Las enfermedades raras se diagnostican en la edad pediátrica y son responsables del 35% de muertes en el primer año de vida.

La mayoría de las *enfermedades renales hereditarias (ERH)* son enfermedades raras, excepto la *poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD)*. Las **ERH** son la quinta causa más común de fallo renal después de la diabetes, hipertensión, glomerulonefritis y pielonefritis. Al menos el 10% de los adultos y la mayoría de niños que requieren terapia renal sustitutiva (**TRS**) tienen una **ERH**.

La implantación de las técnicas de análisis genómico que ha sucedido en las dos últimas décadas, ha permitido el descubrimiento de un gran número de genes causantes de **ERH**. Actualmente, se conocen más de 600 genes causantes o asociados. Algunas **ERH** están siendo renombradas con una nueva terminología que incluye el nombre del gen causante, como la *nefropatía HNF1B*, o la *nefropatía túbulo-intersticial autosómica dominante (NTAD)* que clásicamente se denominaba *enfermedad quística medular*.

Además, mutaciones en un mismo gen puede causar distintas entidades clínicas. Por ejemplo, el gen **PAX2** inicialmente descrito como causante de anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario asociadas a coloboma del nervio óptico, entidad conocida como el *síndrome renal-coloboma*, y a posteriori, también identificada como causante de *glomeruloesclerosis segmentaria y focal* con patrón autosómico dominante.

La mayoría de **ERH** presentan heterogeneidad genética (poligénica) que puede ser muy elevada como en la **nefronoptisis y ciliopatías** relacionadas con más de 20 genes causantes y el **síndrome nefrótico córtico-resistente** con más de 50 genes. El diagnóstico genético de una **ERH** permite un diagnóstico etiológico definitivo, identificando su genotipo. Medicina genómica: genoma, transcriptoma, proteoma, metaboloma (**fig. 7.6**).

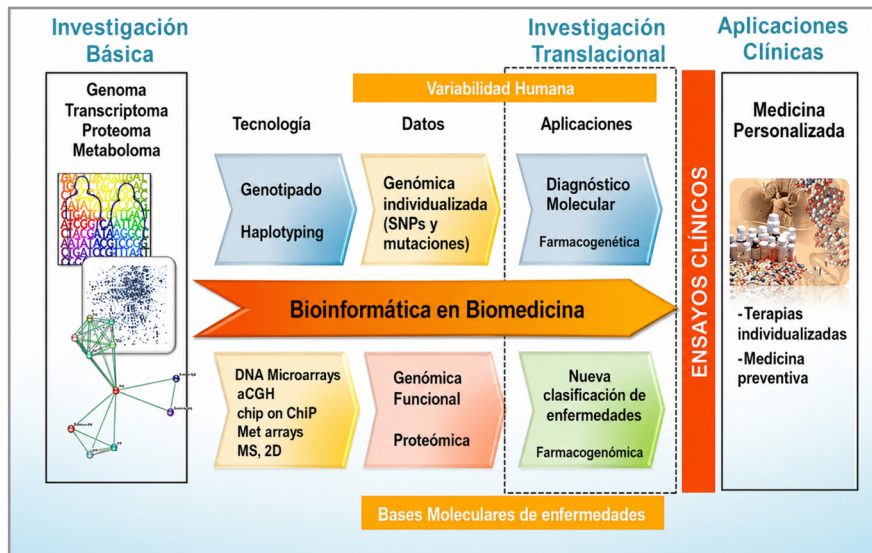


Fig. 7.6 Paradigma de la medicina genómica personalizada del futuro (Ars E).

7.3 Enfermedades genéticas y patrones de herencia (Ars E).

Una enfermedad genética está causada por una alteración del genoma y puede ser hereditaria o no. Si el gen alterado está presente en los gametos (óvulos y espermatozoides) de la línea germinal la enfermedad será **hereditaria**, en cambio, si altera únicamente las células somáticas no será hereditaria.

Las enfermedades genéticas hereditarias se pueden clasificar en 4 tipos según el tipo de alteración genética que las causa y su patrón de herencia: **cromosómicas, monogénicas, mitocondriales y poligénicas**.

a. Anomalías cromosómicas: se presentan en aproximadamente el 0.4% de la población general y pueden afectar el número o la estructura de los cromosomas. La mayoría de las anomalías cromosómicas se generan durante la meiosis. A pesar de que es posible heredar algunos tipos de trastornos cromosómicos, la mayoría son *de novo* (no heredadas).

b. Enfermedades monogénicas o mendelianas: son mayoritariamente enfermedades raras y están causadas por una variante patológica en un único gen de los aprox. 20.000 genes. Se transmiten a la descendencia siguiendo los patrones de herencia mendeliana: *autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X y ligada al cromosoma Y*. Los genes implicados en las enfermedades autosómicas están localizados en uno de los 22 pares de autosomas, mientras que las *ligadas al sexo se encuentran en el cromosoma X o Y*.

c. Enfermedades con herencia autosómica dominante: la presencia de una sola copia del gen mutado es suficiente para que la enfermedad se manifieste, de manera que los individuos afectados presentan la mutación en heterocigosis. Las principales características de este patrón de herencia son: la transmisión vertical, en la que cada paciente tiene el padre o la madre también afectado por la enfermedad; existe el mismo riesgo para ambos sexos a padecer o transmitir la enfermedad y una probabilidad del 50% de que los descendientes hereden la copia del gen mutado y estén afectados por la enfermedad.

d. Enfermedades con herencia autosómica recesiva: únicamente los individuos con las dos copias del gen mutadas manifiestan la enfermedad. Las principales características son: los progenitores del individuo afectado son portadores heterocigotos de la mutación y generalmente asintomáticos; transmisión horizontal, es decir, si aparece más de un afectado en la familia suelen ser hermanos; el riesgo de recurrencia de la enfermedad en cada hermano del probando es del 25% y los varones y mujeres tienen la misma probabilidad de estar afectados.

e. Enfermedades de herencia ligada al cromosoma X: generalmente se manifiestan de forma más grave en los hombres que en las mujeres. Esto es debido a que los varones son *hemicigotos para los genes del cromosoma X* (sólo tienen una copia) y a que en las mujeres con 2 cromosomas X se produce el fenómeno de la inactivación del cromosoma X durante la primera semana del desarrollo. El X inactivo puede ser el paterno o el materno y se inactiva de forma aleatoria pero permanente. Si uno de los cromosomas X está mutado, la proporción de células con el gen mutado activo es variable. Este fenómeno explica la variabilidad de la severidad que pueden presentar las mujeres e indica que la designación de mujer afectada de una enfermedad ligada al cromosoma X puede generar confusión, ya que las mujeres también están afectadas aunque con grado variable. Otras características de las enfermedades con herencia ligada al X son: el varón transmite la variante patogénica a todas sus hijas que la presentarán en heterocigosis; no hay transmisión varón-varón de la enfermedad; los varones afectados estarán emparentados siempre a través de mujeres.

f. Enfermedades de herencia ligada al cromosoma Y: sólo afectan a los hombres, de manera que se transmiten del padre afectado a todos sus hijos varones y a ninguna de sus hijas. No existe ninguna ERH con patrón de herencia ligado al cromosoma Y.

g. Enfermedades mitocondriales con herencia materna: están causadas por una variante patogénica en el ADN mitocondrial (**mtADN**), que es un pequeño cromosoma circular que contiene 37 genes que se encuentra dentro de las mitocondrias. Las mitocondrias son orgánulos encargados de la producción de energía. Las mitocondrias y, por tanto, el **mtADN** se transmiten por vía materna, ya que es el ovocito el que aporta miles de copias de mtDNA al cigoto. Cada célula tiene entre 1.000-100.000 moléculas de **mtADN**. Tiene una tasa de mutación 10-20 veces superior al ADN nuclear y es común que coexistan en una célula *moléculas de mtADN mutadas y no mutadas*, lo que se denomina *heteroplasmia*. El fenotipo de un individuo heteroplásmico depende del porcentaje de **mtDNA** mutado. Una mutación concreta en el **mtADN** puede producir fenotipos muy variables y mutaciones diferentes pueden producir síntomas similares.

h. Enfermedades poligénicas, multifactoriales o complejas: están causadas tanto por *factores de predisposición genéticos como ambientales*, es decir, que varios alelos de genes diferentes proporcionan un riesgo genético o predisposición individual a su desarrollo, que sólo se manifiestan en ciertas condiciones ambientales. Estas enfermedades tienen un patrón de herencia complejo y muestran una agregación familiar mucho menor que las monogénicas. Las enfermedades poligénicas debutan en la edad adulta.

- Factores que contribuyen a la variabilidad clínica de las enfermedades genéticas: Variabilidad fenotípica: mosaicismo, background genético, heterogeinidad genética, heterogeinidad alélica, penetrancia incompleta, mutaciones splicing, factores ambientales, inactivación X (**Fig. 7.7**).

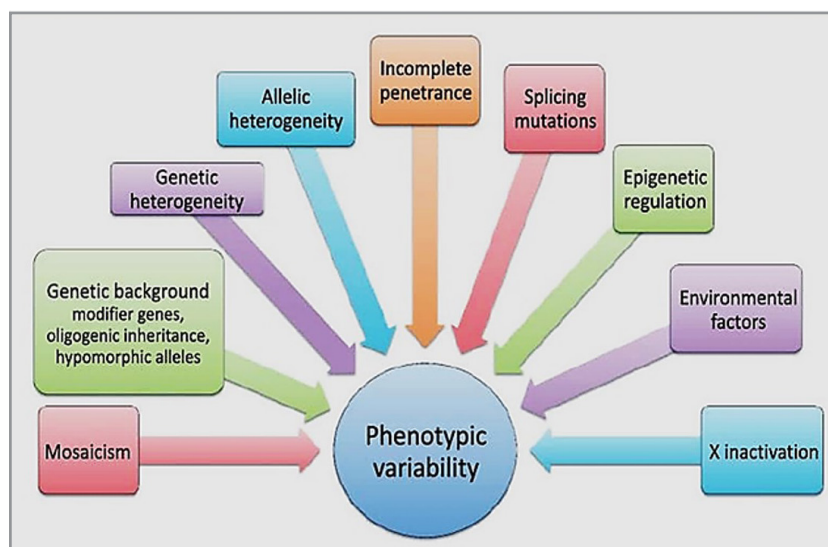


Fig. 7.7 Factores que contribuyen a la variabilidad clínica de las enfermedades genéticas (Arz E).

7.4 Métodos de diagnóstico genético (Ars E).

El diagnóstico genético consiste en analizar el material genético, generalmente **ADN genómico**, obtenido de un paciente con sospecha clínica de estar afectado de una enfermedad genética con el fin de identificar la alteración que causa la enfermedad. Las **alteraciones** cromosómicas se analizan con técnicas de **citogenética** y las **alteraciones génicas** se analizan mediante las técnicas de **genética molecular**.

a. Análisis cromosómico: las alteraciones cromosómicas se han analizado durante años con el *cariotipo tradicional*. Permite detectar *mutaciones cromosómicas numéricas* (poliploidía, haploidía, aneuploidía) y algunas *mutaciones cromosómicas estructurales* (deleciones, duplicaciones, inversiones, translocaciones). Esta técnica tiene una baja resolución, es laboriosa y necesita 2-3 semanas para el cultivo celular.

b. Cariotipo molecular: realizado con la *metodología de hibridación genómica* comparada sobre **arrays de ADN** conocida como **aCGH** (Array Comparative Genomic Hybridization). El análisis se lleva a cabo mediante la co-hibridación del ADN del paciente y un ADN control (normal) marcados con fluorocromos distintos. Permite detectar *deleciones y duplicaciones*.

Ventajas con respecto al cariotipo tradicional son:

- 1) Alta resolución: detecta microdeleciones y microduplicaciones.
- 2) Obtención de resultados en casi todos los casos, evitando fallos del cultivo celular.
- 3) Mayor rapidez: resultados en 7 días.
- 4) Análisis bioinformático de los datos de hibridación.

Desventaja: no permite detectar alteraciones cromosómicas estructurales sin cambios en el número de copia, como las translocaciones cromosómicas equilibradas, inversiones, disomías uniparentales.

c. Análisis genético-molecular.

Es la más utilizada para el diagnóstico genético: es un análisis mutacional del gen o genes candidatos. Permite identificar la *mutación* que causa la enfermedad.

d. Secuenciación Sanger.

Identifica mutaciones, pero en cada experimento sólo permite secuenciar sólo un fragmento de ADN de una longitud máxima de unos 1.000 nucleótidos. Se utiliza en determinados casos:

- 1) Diagnóstico de una enfermedad monogénica que no presenta heterogeneidad genética y cuyo gen causante está constituido por pocos exones.
- 2) Estudio de familiares cuya mutación ya ha sido identificada, para confirmar/descartar la mutación identificada.
- 3) Confirma los resultados obtenidos por técnicas de secuenciación masiva.

e. Secuenciación masiva.

La secuenciación masiva o *Next Generation Sequencing (NGS)* es la técnica de secuenciación más utilizada actualmente para el diagnóstico genético de las **ERH**. Permite la secuenciación simultánea de todos los genes relevantes para un determinado fenotipo a un precio y tiempo de respuesta mucho más reducido. Puede realizarse en: a) paneles de genes, b) exoma completo y c) genoma completo.

Ventajas:

- 1) Permite una mayor eficiencia en la identificación de mutaciones complejas, mutaciones regiones genómicas complejas y mosaicismo.
- 2) Detecta un número mucho menor de variantes genéticas candidatas a ser la causa de la patología, con un análisis de los resultados más rápido y menos complejo.
- 3) Evita identificar variantes en genes implicados en otras patologías.

Desventajas:

- 1) No permite identificar mutaciones en genes no incluidos en el panel.
- 2) Requiere una actualización periódica del diseño del panel.
- 3) Capacidad más baja de reanálisis de los datos de secuenciación.

La *secuenciación del exoma completo* o *Whole Exome Sequencing (WES)* analiza la mayoría de exones de la mayoría de genes que conforman el genoma humano (~20.000 genes).

Ventajas:

- 1) Permite detectar mutaciones en la gran mayoría de genes.
- 2) Posibilita descubrir un nuevo gen candidato.
- 3) Permite un análisis periódico de los datos incorporando nuevos métodos bioinformáticos.

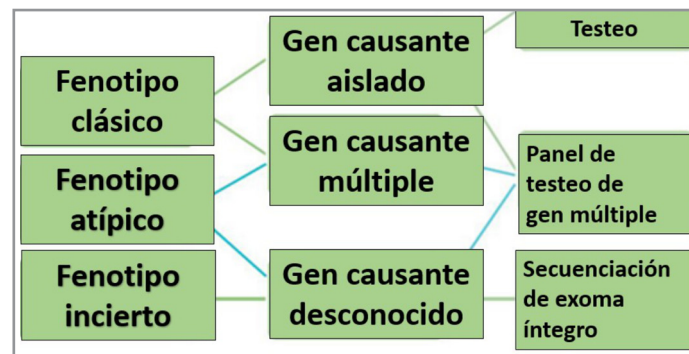
Desventajas:

- 1) Sensibilidad limitada de regiones genómicas complejas.

2) Probabilidad más elevada de identificar resultados no solicitados.

3) Gran cantidad de variantes para interpretar que dificulta la identificación de la variante patogénica causante.

f. Secuenciación del genoma completo o *Whole Genome Sequencing* (WGS): analiza tanto los *exones* como los *intrones* de todos los genes del genoma, así como las regiones intergénicas. Se usa para proyectos de investigación o para casos muy complejos en los que el WES ha resultado negativo y cuando hay clara sospecha de que la causa de la enfermedad es genética.



Cuadro 7.1 (Ars E).

7.5 Nomenclatura y clasificación de las variantes de secuencia (Ars E).

A. Nomenclatura.

Las variantes de secuencia se nombran utilizando una nomenclatura estandarizada que permite una designación inequívoca de cada variante y hace factible un uso compartido de la información genómica. Se debe incluir la secuencia de referencia del gen (ej. para PKD1 NM_001009944.3) y la nomenclatura de la variante tanto a nivel de secuencia de ADN codificante (ej. c.8311G>A) como de proteína (ej. p(Glu2771Lys). También debe indicarse si la variante es en heterocigosis, en homocigosis o en hemizigosis.

B. Clasificación.

a. Según periodicidad:

Permite identificar una variante patogénica en un gen mendeliano y define un diagnóstico etiológico preciso. Las guías usadas permiten clasificar las variantes de secuencia en 5 categorías:

1. Patogénica.
2. Probablemente patogénica.
3. Variante de significado clínico incierto (VUS): causalidad no definida con la información disponible.
4. Probablemente benigna.
5. Benigna.

b. Según tipo de alteración de nucleótido:

Las variantes de secuencia pueden ser puntuales: afectan a un solo nucleótido (SNVs, single nucleotide variants) o unos pocos nucleótidos, o bien alterar una porción significativa del ADN, en este último caso se denominan *variantes estructurales* o CNVs.

c. Según el potencial efecto que la variante causa en la proteína:

Las variantes de secuencia también se pueden clasificar en *truncantes* o *no truncantes*. Las variantes truncantes dan lugar a la creación de codón de terminación de la traducción proteica prematuro resultando en una proteína truncada (de tamaño inferior a la proteína normal). **Las variantes truncantes** pueden ser de distintos tipos:

- *Nonsense (sin sentido)*: cambio de nucleótido que da lugar a la creación de un codón de stop (TAG, TAA o TGA).
- *Frameshift*: inserción o deleción de uno o varios nucleótidos cuyo número no es múltiplo de 3, lo que genera un codón stop prematuro.
- *Splicing*: conlleva al salto de un exón o fragmento de exón o inserción de una parte de un intrón en la secuencia codificante con un número de nucleótidos no múltiplo de 3.

7.6 Utilidades clínicas del diagnóstico genético en Nefrología (Ars E).

Los resultados obtenidos de un diagnóstico genético se caracterizan por ser vitalicios, por tener implicaciones para los miembros de una familia y por influir en la toma de decisiones reproductivas.

Las principales utilidades clínicas del diagnóstico genético son las siguientes:

- a) Confirmar un diagnóstico clínico de sospecha.
- b) Reclassificar un diagnóstico clínico.
- c) Filiar una enfermedad renal de etiología desconocida.
- d) Identificar un diagnóstico específico dentro de una categoría clínica más amplia.
- e) Diagnóstico presintomático muy útil cuando existe la posibilidad de aplicación de tratamientos preventivos, disminución de riesgos, modificación de hábitos de vida, asesoramiento genético reproductivo.
- f) Ofrecer un asesoramiento genético preciso.
- g) Estudio de portadores de una enfermedad recesiva con implicaciones en las decisiones reproductivas y un futuro diagnóstico prenatal o preimplantacional.
- h) Descartar una enfermedad genética en un familiar en estudio.
- i) Guiar la evaluación de manifestaciones extrarrenales.
- j) Evitar la biopsia renal.
- k) Indicar tratamientos específicos.

El **diagnóstico genético prenatal** consiste en un análisis genético del feto para determinar si presenta la mutación que causa la enfermedad en su familia.

El **test genético preimplantacional (PGT)** consiste en la selección de embriones libres de una determinada alteración genética para su transferencia en el útero materno.

El **asesoramiento genético** es un proceso de comunicación mediante el cual un profesional especializado asesora a un paciente con una posible enfermedad genética (Ars E).

Tipos de nefropatías que pueden ser diagnosticadas genéticamente (Health in Code).

a. Enfermedades glomerulares: como el *síndrome nefrótico* y la *glomerulonefritis hereditaria*, que afectan el filtro de los riñones.

b. Enfermedades túbulo-intersticiales: afecciones como la *acidosis tubular renal (ATR)* y los *síndromes de Bartter y Gitelman*.

c. Enfermedades quísticas: como la *poliquistosis renal autosómica dominante (PKD)*.

d. Nefrolitiasis: enfermedades que causan la formación de cálculos renales, como la *hiperoxaluria primaria*.

7.7 Síndrome nefrótico genético (Health in Code).

Es una de las patologías renales más frecuentes en pediatría, así como también uno de los diagnósticos más habituales en niños que reciben diálisis. Es una enfermedad renal heterogénea, caracterizada por un aumento en la permeabilidad de los capilares glomerulares que produce un conjunto de manifestaciones que incluyen *proteinuria*, *hipoalbuminemia*, *hiperlipidemia* y *edema*. El síndrome nefrótico genético se define por la presencia de variantes genéticas patogénicas en pacientes con *síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR)*, generalmente precoz y grave, aunque se puede presentar a cualquier edad. El estudio genético debería ser considerado en caso de historia familiar positiva y en casos infantiles o congénitos. Clínica: proteinuria, hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia, atrofia tubular, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis.

7.8 Glomerulonefritis de base genética (Health in Code).

Desarrollan *insuficiencia renal*, con *proteinuria* y *microhematuria*, *hipertensión arterial* y *fibrosis túbulo-intersticial*, causados por la *acumulación de inmunocomplejos* y *desarrollo de autoanticuerpos*. Hay alteración de genes de la ruta clásica y alternativa del complemento, cambios genéticos que forman parte de rutas apoptóticas, regulación de la autoinmunidad, producción de citoquinas inflamatorias y tráfico vesicular.

7.9 Glomeruloesclerosis focal y segmentaria genética (GEFS) (Health in Code).

Es una lesión de diagnóstico histopatológico debida a **defectos y daños en los podocitos**, que presenta etiología heterogénea, tanto heredada como adquirida. Entre las formas genéticas destaca la **GEFS de base genética**. Es la glomeruloesclerosis primaria más común, observándo-

se (75% de los niños y 50% de los adultos con síndrome nefrótico). La presencia de alteraciones en los genes que forman parte de los *podocitos*, *citoesqueleto* y *otras proteínas estructurales del glomérulo*. No existe una distinción clínica o histopatológica específica de **GEFS** genéticas con respecto a los otros tipos. Sin embargo, ciertos datos pueden ser sugestivos de esta etiología: historia familiar positiva, edad de inicio (30% de las **GEFS** en pacientes < 25 años), presentación grave o corticorresistencia. **Clínica:** glomeruloesclerosis, glomerulomegalia, síndrome nefrótico, anomalías en los podocitos.

7.10 Síndrome urémico hemolítico atípico (SHUa) genético (Health in Code).

Es una enfermedad caracterizada por una tríada de manifestaciones: *anemia hemolítica micro angiopática*, *trombocitopenia* y *fallo renal agudo*. **SHUa** es una consecuencia de la *alteración en la regulación de la activación del sistema del complemento* en las superficies de las células, conduciendo a un *daño endotelial mediado por C5* y por la vía terminal del complemento. Por lo tanto, los eventos que activan al complemento conducen a una actividad continua y no restringida de éste, produciendo *lesión endotelial generalizada*. Las mutaciones patogénicas incluyen las que producen la pérdida de función en un gen regulador del complemento (CFH, CFI, CD46 o THBD) o la ganancia de función en un gen efector (CFB o C3), así como variantes patogénicas en más de dos genes relacionados con la misma ruta. **Clínica:** anemia hemolítica, trombocitopenia y fallo renal producido por microangiopatía trombótica.

7.11 Poliquistosis renal genética (PKD) (Health in Code).

Es una de las principales causas de enfermedad renal terminal. Las formas presentes en el adulto tienen generalmente un patrón de *herencia autosómico dominante (ADPKD)*, mientras que las formas *autosómicas recesivas (ARPKD)* son más raras y severas, presentes en el período perinatal o infancia temprana. La **PKD** se caracteriza por *nefromegalia* y *presencia de múltiples quistes renales*, que en el caso de la **ADPKD** afectan usualmente a las regiones distales de la nefrona y conducto colector. Las mutaciones en los genes de la polcistina 1 (**PKD1**) y polcistina 2 (**PKD2**) explican alrededor del 75% y 15% de las **ADPKD**, respectivamente. La **ARPKD** suelen manifestar *fibrosis hepática*, *nefromegalia* y *quistes* que afectan típicamente a los conductos colectores. Ambas **formas genéticas** conducen a la enfermedad renal crónica con pérdida gradual de la función renal e insuficiencia renal. La naturaleza biológica del gen afectado proporciona información esencial para el diagnóstico genético y pronóstico de la enfermedad. **Clínica:** múltiples quistes renales (bilaterales), nefromegalia, fibrosis renal (y/o hepática), enfermedad renal crónica, insuficiencia renal terminal

7.12 Nefronoptosis genética (NPHP) (Health in Code).

La **NPHP** da nombre a un conjunto de *nefropatías túbulo-intersticiales* de inicio temprano que se caracterizan por una *capacidad reducida del riñón para concentrar la orina*, *nefritis tubulointersticial*, *enfermedad quística renal* y *progresión a fallo renal* antes de la tercera década. El 80% de los individuos afectados no tiene manifestaciones extrarrenales, aunque en un 20% de los casos se presentan asociados a otros síndromes. La mayor parte de las **formas genéticas** conocidas son *autosómicas recesivas*, con alteración bialélica de genes asociados al centrosoma y función ciliar.

Existen 3 formas reconocidas de nefronoptosis: infantil, juvenil, y adolescente/adulta. **Clínica:** *atrofia tubular, fibrosis intersticial, desintegración de membrana basal medular, quistes corticomedulares o medulares, poliuria, polidipsia, hipertensión, acidosis metabólica, anemia.*

7.13 Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante (NTAD) (Health in Code).

La presencia de una historia familiar positiva para enfermedad renal con *herencia autosómica dominante*, en conjunto con manifestaciones clínica e histológicas compatibles y la ausencia de evidencia a favor de otra enfermedad renal debe hacer sospechar el diagnóstico de **NTAD**. También puede ser considerada en casos sin historia familiar si presentan los hallazgos típicos dado que puede deberse a variantes patogénicas *de novo*. Se caracteriza por presentar un *deterioro progresivo de la función renal*, que llega a la *insuficiencia renal terminal* entre los 20 y los 80 años de edad, con sedimento urinario inactivo, proteinuria ausente o leve y riñones ecográficamente de tamaño normal o disminuido con quistes renales ocasionales. Existen 5 tipos de **NTAD** según el gen afectado: MUC1, UMOD, REN, HNF1B, SEC61A1. **Clínica:** *enfermedad renal crónica, fallo renal, atrofia tubular, fibrosis intersticial, laminación y engrosamiento de la membrana basal tubular, quistes corticomedulares.*

7.14 Anomalías congénitas de riñón y tracto urinario genéticas (ACRTU o CAKUT) (Health in Code).

Las *anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario* abarcan un grupo amplio de trastornos: *fallo en el desarrollo de la nefrona, anomalías en la migración embriológica del riñón, alteraciones en el desarrollo del sistema colector*. La *dilatación del tracto urinario* es la afección más frecuente. Hasta un 18% de los pacientes con **CAKUT** presenta *causas monogénicas*, las cuales suelen mostrar un patrón de *herencia autosómico dominante*. El diagnóstico puede ser desafiante debido a la heterogeneidad genética y fenotípica junto con penetrancia incompleta de CAKUT. **Clínica:** *displasia renal, hipoplasia renal, agenesia renal, disgenesia tubular renal, enfermedades quísticas, ectopía renal, defecto de fusión, alteraciones de la unión pieloureteral, del uréter, de la vejiga y de la uretra.*

7.15 Enfermedad renal crónica genética (ERC).

Cada vez es más evidente que se puede lograr una mejor comprensión de la **ERC** y sus resultados asociados al dilucidar las contribuciones genéticas a los procesos responsables de la lesión renal progresiva que conduce a la *enfermedad renal terminal*. De hecho, los estudios de agregación familiar, las comparaciones de las tasas de incidencia entre diferentes poblaciones étnicas y los análisis de segregación sugieren que *la progresión de la enfermedad renal tiene un fuerte componente genético*. Sin embargo, una gran mayoría de los alelos de riesgo identificados en estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) para la **ERC** confieren sólo un riesgo relativo pequeño, lo que impulsa a los investigadores a mirar más allá de la genética tradicional para explicar la heredabilidad faltante. El reciente aumento de los GWAS ha ampliado nuestro conocimiento de la **base genética de la ERC**, a menudo implicando vías biológicas insospechadas. El gen de la apolipoproteína (**APOLI**) es el ejemplo más exitoso de factores genéticos que

influyen en la predisposición al desarrollo de **ERC**. El campo en expansión de la epigenética se está explorando cada vez más para explicar la interacción gen-ambiente en la determinación de fenotipos complejos.

7.16 Causalidad genética y poder predictivo del análisis de mutaciones (Hildebrandt y col., 2010).

En los trastornos de un solo gen, que también se conocen como **enfermedades monogénicas**, una mutación de un solo gen es suficiente para causar la enfermedad. Por el contrario, en los **trastornos poligénicos**, son necesarias mutaciones de múltiples genes diferentes para provocar enfermedad. El grado de causalidad genética varía con el modo de herencia. En un extremo del espectro existe una estrecha *correlación genotipo-fenotipo en las enfermedades recesivas monogénicas*, donde el fenotipo de la enfermedad está determinado por la mutación causal de un solo gen en forma de penetración completa con un poder predictivo muy alto del análisis de mutaciones. *Las enfermedades recesivas* se manifiestan en período: prenatal, infancia o adolescencia. Las *enfermedades dominantes* se manifiestan típicamente en adultos. Su estrecha correlación genotipo-fenotipo es algo reducida respecto a las enfermedades recesivas, porque pueden exhibir una penetrancia incompleta y expresividad variable, ej: *enfermedad renal glomeruloquística (GCKD)*. En el otro extremo del espectro de causalidad se encuentran las **enfermedades poligénicas**, en las que la correlación genotipo-fenotipo es muy débil, y solo se puede asignar un riesgo relativo a un cambio genético, como por ejemplo en una asociación entre los creadores del locus *MYH9* y la **glomerulosclerosis focal y segmentaria**. Las enfermedades poligénicas suelen manifestarse en la edad adulta y son mucho más frecuentes que las monogénicas. Como muestran menos heredabilidad, dejan más espacio para las influencias ambientales.

7.17 Análisis de mutaciones en enfermedades renales de un solo gen (Hildebrandt y col., 2010).

Debido a la fuerte *correlación genotipo-fenotipo de casi el 100% que se observa en los trastornos renales recesivos de un solo gen*, el análisis de mutaciones en estas enfermedades revela la causa primaria de la enfermedad, permite diagnósticos prenatales y tiene un valor diagnóstico y pronóstico muy alto. La identificación de una mutación en un gen de enfermedad recesiva conocida puede considerarse el ejemplo diagnóstico más sólido de medicina personalizada: ej: *enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ERPA)*. Al realizar diagnósticos genéticos moleculares, se examinan los genes para detectar cambios en la secuencia de ADN que causan enfermedades. El análisis de mutaciones se realiza mediante PCR de exones seguida de secuenciación directa de exones, ya que se estima que alrededor del 85% de todas las mutaciones que causan enfermedades en trastornos de un solo gen se ubican dentro de un *exón codificante*. *El análisis de mutaciones en trastornos renales monogénicos requiere el consentimiento informado* y el envío de una muestra de sangre del individuo afectado para la extracción de ADN. Dadas las posibles consecuencias éticas, legales, emocionales y económicas que pueden derivar del diagnóstico genético molecular, lo ideal es que la solicitud se inicie a partir de una sesión de asesoramiento genético, en la que el paciente (y/o sus padres en casos de infancia) reciba asesoramiento genético **certificado**.

La característica diagnóstica principal de las *enfermedades glomerulares renales* es la *proteínuria*. El *síndrome nefrótico resistente a esteroides (SNRE)*, que típicamente se manifiesta histológicamente como *glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS)*, sigue siendo una de las enfermedades renales más intratables. En niños, conlleva un 30% de riesgo de recurrencia en un trasplante de riñón. Se han identificado múltiples causas de un solo gen de **SNRE**. Las mutaciones recesivas en *NPHS1* (**nefrina**) causan **síndrome nefrótico congénito** con inicio a los 90 días de vida. Las mutaciones de *NPHS2* (**podocina**) causan 10–28% de todos los casos de **SNRE** infantil no familiar. Con muy pocas excepciones, todas las formas monogénicas de **SNRE** conducen a *enfermedad renal crónica (ERC)* y son resistentes al tratamiento con esteroides.

Existe una fuerte correlación entre las mutaciones genéticas causales y la edad de aparición de **FSGS** o **CKD** en al menos dos formas:

1. Mutaciones en diferentes genes SRNS con aparición a diferentes edades. Por ejemplo, las mutaciones en *NPHS1* (nefrina), *NPHS2* (podocina), *LAMB2* (laminina- β 2) y *PLCE1* (fosfolipasa C épsilon 1) causan **SRNS** de aparición en la infancia, mientras que las raras mutaciones en genes dominantes, incluyendo *actinina- α 4* (*ACTN4*), *TRPC6* conducen a la enfermedad de aparición en la edad adulta. Cuanto más temprana sea la aparición de **SRNS**, más probable es que sea de origen monogénico. Esto se ejemplifica por el hecho de que el 85% de todos los **SRNS** que se manifiestan en los primeros 3 meses de vida y el 66% de los que se manifiestan en el primer año de vida son causados por mutaciones en 1 de 4 genes, *NPHS1*, *NPHS2*, *LAMB2* o *WT1*.

2. Para las *mutaciones recesivas de podocina*, la combinación de los dos alelos parentales determina la edad de inicio de **SRNS** y la insuficiencia renal terminal (**ESRF**). Específicamente, la presencia de al menos una *mutación truncada de la mutación “R138Q”* conduce a la aparición temprana de **SRNS** a una edad media de 1,7 años en lugar de 4,7 años. Se demostró que la heterocigosidad compuesta para la variante **R229Q** de *podocina* y una mutación “*genuina*” de *podocina* causa la aparición en la edad adulta en hasta el 15% de los casos de **SRNS**. En el *síndrome nefrótico infantil* se ha revelado una correlación importante entre el genotipo y la respuesta al tratamiento, ya que los pacientes con 2 mutaciones recesivas del gen *podocina* no responden al tratamiento con esteroides estándar, pero tienen una probabilidad reducida de recurrencia de **FSGS** en un trasplante renal (35% vs. 8%).

Las **ciliopatías quísticas renales** ejemplifican mecanismos de correlación genotipo-fenotipo. La *enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD)* es la enfermedad dominante letal más frecuente, afecta aprox. 1 cada 1.000 personas. La **ERC** se desarrolla entre 60-70 años. Los 2 genes mutados en la **ERPAD**, *PKD1* y *PKD2*, codifican la *policistina 1* y la *policistina 2*, que desempeñan un papel en el mantenimiento de la diferenciación de las células tubulares renales.

Aunque las mutaciones de la **ERPAD1** y la **ERPAD2** se segregan en familias de forma autosómica dominante, el defecto celular que conduce a los quistes renales es muy probablemente *recesivo* sobre la base de mutaciones de “segundo golpe” que ocurren a lo largo de la vida en ciertas células de los túbulos renales, induciendo así el crecimiento de los quistes. Si bien hasta hace poco los diagnósticos genéticos moleculares eran técnicamente muy difíciles, ahora se pueden diagnosticar hasta el 90% de los casos de **PQRAD**, lo que resulta muy útil para la toma de decisiones clínicas, especialmente en lo que respecta al trasplante de donante vivo emparentado.

*La enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ERPAR) se caracteriza por un agrandamiento quístico renal bilateral que puede comenzar en el útero. La ERC se desarrolla directamente después del nacimiento, infancia o adolescencia, dependiendo de la gravedad de las dos mutaciones recesivas en el gen *PKHD1* causante. La displasia de la vía biliar intrahepática causa fibrosis hepática crónica con estructura anormal de la vía biliar (enfermedad de Caroli). La presencia de mutaciones truncantes en *PKHD1* se asocia con la aparición perinatal de la ERPAR.*

La **nefronoptosis (NPHP)** es la causa genética más frecuente de **ERC** en las primeras tres décadas de vida. La **ERC** se desarrolla a una edad media de 13 años. A diferencia de la **PKD**, los quistes se limitan principalmente al borde corticomedular, y el tamaño del riñón es normal o reducido. Se han identificado mutaciones en 9 genes recesivos diferentes (NPHP1 -NPHP9) como causantes de **NPHP**. Recientemente se desarrolló un concepto patogénico unificador para las enfermedades renales quísticas a partir del descubrimiento de que todos los productos génicos que, si mutan, causan enfermedad renal quística (ej., *ARPKD*, *ARPKD*, *NPHP*, *BBS*) se expresan en el “complejo primario de cilios/centrosoma”. Los centrosomas, que se convierten en los polos del huso durante la mitosis, desempeñan un papel importante en la regulación del ciclo celular y el ensamblaje de los cilios sensoriales. Esto ha llevado a un concepto patogénico que resume las enfermedades renales quísticas **ADPKD**, **ARPKD**, **NPHP**, **síndrome de Meckel-Gruber**, **BBS** y otras como “*ciliopatías quísticas renales*”. El concepto mecanicista actual del desarrollo de quistes renales sostiene que cuando los túbulos renales se elongan normalmente, la mala orientación del huso mitótico causa dilatación en lugar de elongación y, por lo tanto, ensanchamiento quístico de los túbulos. En la **NPHP**, la naturaleza de las 2 mutaciones recesivas determina la gravedad y la extensión de la afectación orgánica, lo que da lugar a trastornos diferentes.

Muchos trastornos tubulares renales permiten diagnósticos genéticos inequívocos. La función tubular renal regula la reabsorción de agua y solutos del filtrado glomerular. Cada vez se reconoce un mayor número de tubulopatías causadas por mutaciones de un solo gen. En algunas enfermedades, como el *síndrome de Bartter*, fenotipos similares pueden deberse a mutaciones en diferentes genes.

La base monogénica de las tubulopatías renales permite un diagnóstico genético molecular inequívoco. En las tubulopatías renales, el defecto genético primario causa la pérdida de la función de una proteína de transporte renal específica o una molécula de señalización. Como ciertos sistemas de transporte se expresan en segmentos tubulares específicos, las características clínicas y diagnósticas permiten centrar el diagnóstico genético en los genes expresados en esos segmentos tubulares. En consecuencia, las alteraciones funcionales de ciertos segmentos tubulares conducen a los siguientes defectos de la reabsorción tubular. Los defectos tubulares proximales causan glucouria, fosfaturia, aminoaciduria y/o acidosis tubular renal proximal (ATR). Esta combinación se conoce como “síndrome de Fanconi renal”.

La disfunción de la reabsorción de sodio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle causa el síndrome de Bartter, pérdida renal de sal y alcalosis metabólica hipopotasémica secundaria.

Los defectos del túbulo contorneado distal causan el síndrome de Gitelman y otras formas de hipomagnesemia.

*Las tubulopatías del túbulo colector alteran la reabsorción de agua, sodio, potasio y protones, lo que resulta en poliuria, pérdida de sal, hipercalcemia y acidosis, respectivamente. Las mutaciones en el canal de agua acuaporina-2 **AQP2** causan diabetes insípida nefrogénica recesiva (**NDI**), y las mutaciones en el receptor de vasopresina-2 causan **NDI ligada al cromosoma X**.*

En las *tubulopatías secundarias*, el defecto genético no afecta directamente a una proteína de transporte tubular o de señalización de transporte, sino que conduce de manera inespecífica al *daño de las células del túbulo renal* y, por lo tanto, a la disfunción tubular renal. La identificación genética ha hecho que el grupo de enfermedades a menudo enigmáticas de las tubulopatías sea accesible a diagnósticos inequívocos.

7.18 Nefrolitiasis (Hildebrandt y col., 2010).

Se han identificado múltiples causas monogénicas de **nefrolitiasis**. Muchas de ellas representan anomalías raras de canales y transportadores de transporte tubular renal específicos. Actualmente no está claro si las mutaciones leves en estos genes podrían representar *alelos* que conllevan un mayor riesgo de nefrolitiasis. Esta pregunta podría encontrar respuesta una vez que se disponga de datos de captura de exomas y secuenciación a gran escala de un gran número de pacientes con nefrolitiasis.

Las *anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario* (**CAKUT**) representan aprox. el 50% de los niños con enfermedad renal terminal. Las **CAKUT** ocurren en aprox. 3 a 6 por cada 1000 nacidos vivos y constituyen el 20-30% de todas las anomalías identificadas en el período neonatal. Las mutaciones de un solo gen en muchos genes diferentes pueden causar un amplio espectro fenotípico de **CAKUT**. Los fenotipos de la enfermedad incluyen agenesia renal, hipodisplasia renal, riñón multiquístico/displásico, hidronefrosis, megauréter, uréter dúplex, estenosis prevesical y reflujo vesicoureteral. La base patomecánica de la **CAKUT** reside en la alteración de la nefrogénesis normal. Las mutaciones en los genes que regulan la nefrogénesis pueden causar **CAKUT**. No es sorprendente que muchos de los genes causantes codifiquen factores de transcripción, lo que podría explicar parcialmente la expresividad variable.

Una característica muy importante de las **enfermedades monogénicas** es el hecho de que la mutación en sí misma representa la etiología de la enfermedad. Esto proporciona las siguientes oportunidades para diagnósticos, terapia y conocimientos sobre la patogénesis:

A. Se pueden realizar diagnósticos genéticos moleculares inequívocos para evitar procedimientos invasivos, p. ej., el diagnóstico de *nefronoptosis* se puede realizar sin la necesidad de una biopsia renal.

B. Es posible el diagnóstico prenatal, p. ej., para el diagnóstico del *síndrome de Meckel-Gruber* letal perinatal.

C. Se pueden delinear resultados pronósticos específicos para mutaciones específicas, p. ej., en *mutaciones de **PKD1** o **PKD2***, que causan la aparición temprana o tardía de la enfermedad renal poliquística autosómica dominante, respectivamente.

D. Se pueden clasificar subgrupos de enfermedades para terapia diferencial, p. ej., en mutaciones en **NPHS2**, que transmiten resistencia al tratamiento con esteroides en el síndrome nefrótico.

E. La patogénesis puede estudiarse en modelos animales monogénicos relacionados, por ejemplo, en enfermedades renales quísticas, en las que los modelos de ratón ofrecieron los primeros conocimientos sobre los mecanismos de la enfermedad de las ciliopatías quísticas renales.

F. Se pueden desarrollar nuevos fármacos, por ejemplo, estudiando modelos animales knock-out.

7.19 Alelos de riesgo en trastornos renales comunes y poligénicos (Hildebrandt y col., 2010).

En los trastornos monogénicos, la penetrancia, es decir, el valor predictivo de las mutaciones para la manifestación de la enfermedad, es cercana al 100%, con la excepción de la penetrancia dependiente de la edad y, en las enfermedades dominantes, con las excepciones de la penetrancia incompleta (salto de una generación) y la expresividad variable (diferente grado y gravedad de la afectación orgánica). Por el contrario, en las enfermedades poligénicas, múltiples alelos mutados en diferentes genes deben actuar en conjunto para causar la enfermedad. Las líneas claras entre las enfermedades de un solo gen (mendelianas) y las enfermedades poligénicas se han vuelto algo borrosas: en los ejemplos del *síndrome de Bardet-Biedl* y la *nefronoptosis*, se han demostrado efectos de genes modificadores. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes con ausencia completa de la función de **NPHP1** debido a delecciones homocigóticas del gen **NPHP1** desarrollan sólo *nefronoptosis aislada*. Sin embargo, la presencia de una mutación heterocigótica en **NPHP6** causa en estos pacientes los fenotipos de enfermedad adicionales de degeneración retiniana o ataxia.

En este contexto, se considera que la mutación heterocigótica en **NPHP6** ejerce un efecto de “gen modificador” en **NPHP1**, porque una mutación heterocigótica sola en el gen recesivo **NPHP6** no provoca un fenotipo de enfermedad. Los genes causantes de enfermedades de trastornos de un solo gen son raros, ejercen una fuerte causalidad en el fenotipo de la enfermedad con una penetrancia casi completa, se manifiestan temprano en la vida, dejan poco espacio para las influencias ambientales y generalmente se detectan mediante el mapeo de ligamiento. Por el contrario, los trastornos poligénicos son más comunes, ejercen una causalidad débil en el fenotipo de la enfermedad, se manifiestan más tarde en la vida, dejan más espacio para las influencias ambientales y generalmente se detectan mediante “estudios de asociación de todo el genoma (GWAS)”. En comparación entre la identificación genética de trastornos de un solo gen mediante mapeo de ligamiento y de trastornos poligénicos mediante GWAS, estos últimos ofrecen la ventaja de que se pueden identificar genes de enfermedades comunes, pero también tienen la desventaja de que los GWAS a menudo sólo explican un pequeño porcentaje de la varianza del fenotipo, y que a menudo es difícil asignar un alelo marcador asociado de manera mecanicista a la pérdida de función de un gen específico.

Además, las variantes del gen **ELMO1** (*engulfment and cell motility 1*) se han asociado con la *nefropatía asociada a la diabetes tipo 2*. Para el fenotipo global de la enfermedad renal crónica (ERC), se demostró una asociación de riesgo para el gen **UMOD**, que causa la *enfermedad renal quística medular autosómica dominante tipo 2*. Además, se han descrito asociaciones de alelos de riesgo para la hipertensión (OMIM #145500), el síndrome hemolítico urémico atípico (#235400) y para el locus **ATGR2** en la obstrucción de la unión ureteropélvica (#145500). Para los aprox. 5.400 trastornos mendelianos conocidos en humanos, los genes causales se han identificado solo en unos 2.600, mientras que en aproximadamente 2.800 el gen causante de la enfermedad

aún es difícil de alcanzar. Se han desarrollado dos técnicas novedosas que pueden facilitar el descubrimiento rápido de genes causantes de trastornos de un solo gen. Una de estas técnicas es la “captura total del exoma humano”, que describe la capacidad de “capturar” por hibridación el “exoma” completo de todos los ~180.000 exones humanos que codifican proteínas. La captura del exoma es seguida por otra técnica, la “secuenciación a gran escala” (“secuenciación de próxima generación”). En resumen, las nuevas técnicas de genética molecular proporcionarán nuevos conocimientos sobre las enfermedades renales, especialmente en lo que respecta a su diagnóstico, clasificación nosológica, comprensión de sus mecanismos.

En los últimos años se ha producido una reclasificación de las **enfermedades renales túbulo-intersticiales hereditarias**. Los antiguos conceptos de *nefronoptosis* o *enfermedad quística medular* se han reordenado gracias al descubrimiento de nuevos genes. Se han descrito 4 genes causantes de *enfermedad renal tubulointersticial autosómica dominante*: **MUC1, UMOD, HNF1B y REN**. Si bien la mutación en cada uno de ellos provoca características distintivas en su presentación, todos tienen en común el *daño tubulointersticial progresivo y la fibrosis renal* (Ayasreh Fierro y col., 2017).

La **glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS)** es un patrón histológico de lesión derivado de diversos procesos patológicos que afectan a los **podocitos**, lo que resulta en *pérdida de selectividad de la membrana de filtración glomerular, proteinuria y el desarrollo de insuficiencia renal que progresa a enfermedad renal terminal* en un número significativo de pacientes. Clasificación: primaria, secundaria, genética y de causa indeterminada, lo que facilita su diagnóstico y manejo. Las causas genéticas de la **GEFS** presentan una variabilidad clínica significativa, lo que dificulta su identificación. Las pruebas genéticas son cruciales para identificar la **GEFS** de causa genética. La prevalencia de la **GEFS** genética es significativa en niños y considerable en adultos, lo que resalta la importancia del diagnóstico temprano para evitar tratamientos innecesarios y facilitar el asesoramiento genético. Las técnicas de secuenciación masiva han revolucionado el diagnóstico genético, permitiendo la identificación de *más de 60 genes responsables del daño podocitario* (Pilco-Terán y col., 2025).

La *enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD)* es el trastorno renal hereditario más común. Su prevalencia estimada es de 1 por cada 800 personas. Los pacientes con **ERPAD** constituyen el 8% de la población en diálisis o trasplante renal. La enfermedad se puede diagnosticar mediante procedimientos radiológicos o genéticos. Cada caso debe evaluarse individualmente para determinar si las pruebas genéticas son apropiadas y cuál es la más adecuada. Las pruebas genéticas son de especial interés para donantes vivos y casos neonatales y esporádicos. Las pruebas genéticas ofrecen la posibilidad de realizar pruebas prenatales o preimplantacionales de embriones en familias con casos graves de la enfermedad (Torra Balcells y Ars Criach, 2011).

La **enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD)** es la causa más frecuente de enfermedad renal genética y representa entre el 6% y el 10% de los pacientes en terapia de reemplazo renal (**TRR**). Muy pocos ensayos prospectivos y aleatorizados o estudios clínicos abordan el diagnóstico y el tratamiento de este trastorno relativamente frecuente. Las recomendaciones se refieren al uso de la imagen y el diagnóstico genético, el manejo de la hipertensión, el dolor, las infecciones y hemorragias de quistes, la afectación extrarrenal, incluyendo la enfermedad hepática poliquística y los aneurismas craneales, el manejo de la enfermedad renal crónica (**ERC**) y la **TRR**, y el manejo de niños con **ERPAD**. Se proporcionan recomendaciones sobre terapias específicas, así como la recomendación de evaluar la progresión rápida (Ars y col., 2022).

Las nefropatías relacionadas con **MYH9** son causadas por mutaciones en el gen **MYH9** y constituyen un grupo poco común de entidades genéticas. Su herencia sigue un patrón *autosómico dominante*. El gen **MYH9** codifica la cadena pesada de miosina no muscular **IIA**, expresada en diferentes tejidos, especialmente en **podocitos y células mesangiales**. El trastorno se caracteriza por la presencia de *macrotrombocitopenia, inclusiones leucocitarias y un riesgo variable de desarrollar insuficiencia renal, hipoacusia y cataratas de inicio temprano* (Furlano y col., 2019).

Las **enfermedades renales hereditarias (ERH)** son una causa frecuente de *enfermedad renal crónica*, y su diagnóstico ha aumentado desde la introducción de la secuenciación de nueva generación (**NGS**). Se estudiaron 360 pacientes, detectándose variantes genéticas en 164 pacientes no emparentados (45,6%). De estos, 45 fueron variantes de significado incierto que requirieron un estudio de cosegregación familiar, facilitado por la unidad multidisciplinar. Considerando los resultados obtenidos con el panel **NGS** y los estudios genómicos ampliados, se logró una rentabilidad diagnóstica final de HRD del 33,3% (120/360), e incluyendo hallazgos incidentales del 35,6% (128/360). Se estudiaron 223 pacientes con sospecha de *síndrome de Alport*. El diagnóstico se confirmó en el 28,5% (gen más frecuente **COL4A4**), con mayor frecuencia en mujeres con antecedentes familiares compatibles. También presentaron con frecuencia microhematuria, aunque 5 pacientes sin microhematuria confirmaron el diagnóstico. No hubo diferencias en edad, proteinuria, función renal, hipoacusia o anomalías oftalmológicas. El hallazgo más frecuente en la biopsia renal fue la *proliferación mesangial*. Estimamos que 39 pacientes evitaron la biopsia renal. También se estudió a un total de 101 pacientes con sospecha de **enfermedad renal poliquística (ERP)**; el 49,5 % presentó un resultado genético concluyente (**gen PKD1** es más frecuente). La característica más predictiva del resultado genético fueron los antecedentes familiares. En la muestra, el *síndrome de Alport autosómico dominante* presenta la mayor incidencia. Las exploraciones oftalmológicas y auditivas no contribuyeron al diagnóstico. Hemos observado una disminución significativa en la indicación de biopsias renales gracias al diagnóstico molecular. (Galán Carrillo y col., 2024).

Las **tubulopatías primarias** son poco frecuentes y suelen presentarse en la edad pediátrica. Los recientes avances en el **diagnóstico y tratamiento genético** han modificado su evolución natural. Estudio observacional en 53 pacientes con tubulopatías primarias y defecto genético identificado: *síndrome de Gitelman* (36%), *acidosis tubular renal distal* (15%), *cistinuria* (11%), *raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X* (7%), *síndrome de Dent-Lowe* (7%), *cistinosis* (6%). Se recopilaron datos demográficos, analíticos y clínicos al momento del diagnóstico, durante la evolución y en el momento del estudio. La edad mediana al diagnóstico fue de 5,08 años (1,33-8,50). Las manifestaciones de presentación más frecuentes fueron descompensaciones metabólicas asociadas a procesos intercurrentes (40%) y talla baja (38%). La talla media fue de $-1,39 \pm 1,49$ al diagnóstico y de $1,07 \pm 1,54$ tras un seguimiento de 18,92 (6,25-24,33) años. Dieciséis (32%) desarrollaron una filtración glomerular estimada <90 ml/min/1,73 m². Tres pacientes requirieron reemplazo renal. Once pacientes presentaron descompensaciones metabólicas que requirieron hospitalización, 9 cólicos nefríticos y/o litiasis renal y 10 problemas mentales. Seis de 8 pacientes con acidosis tubular renal distal desarrollaron sordera neurosensorial. Se concluye que las **tubulopatías primarias** son un grupo heterogéneo de enfermedades que cursan con deterioro del crecimiento, en gran medida reversible con tratamiento, riesgo estimado de reducción del filtrado glomerular y complicaciones extrarrenales significativas derivadas o asociadas (Blázquez Gómez y col., 2021).

Referencias

- Ars E et al. Documento de consenso sobre la enfermedad renal poliquística autosómica dominante del Grupo Español de Trabajo sobre Enfermedades Renales Hereditarias. Revisión 2020. Nefrología (Ed. Eng.) 42(4):367-389, 2022.
- Ars E. Enfoque Genético de las Enfermedades Renales Hereditarias. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606.
- Ayasreh Fierro N et al. Una revisión sobre la enfermedad renal tubulointersticial autosómica dominante. Nefrología 37(3):235-243, 2017.
- Blázquez Gómez CJ et al. Evolución de las tubulopatías tubulares primarias diagnosticadas en la edad pediátrica. Nefrología (Ed. Eng.) 41(2):182-190, 2021.
- Furlano M et al. Nefropatía asociada a MYH9. Nefrología (Ed. Eng.) 39(2):133-140, 2019.
- Galán Carrillo I et al. El manejo multidisciplinario mejora el diagnóstico genético de las enfermedades renales hereditarias en la era de la secuenciación de próxima generación (NGS). Nefrología (Ed. Eng.) 44(1):69-76, 2024.
- Health in Code. Diagnóstico genético de nefropatías.
- Hildebrandt F. Enfermedades renales genéticas. Lancet 375(9722):1287-1295, 2010.
- Pilco-Terán M et al. Indicaciones para pruebas genéticas en adultos con glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Nefrología (Ed. Eng.) 45(2):135-149, 2025.
- Torra Balcells R, Ars Criach E. Diagnóstico molecular de la enfermedad renal poliquística autosómica dominante. Nefrología 31(1):35-43, 2011.

CAPÍTULO 8

Epigenética de las enfermedades urinarias

8.1 Epigenética (griego *epi*: sobre): conceptos básicos.

Comprende los diferentes **factores epigenéticos**, determinados por el *ambiente celular* y no por la *herencia*, que regulan procesos *modificadores de la actividad del ADN*, **sin alterar la secuencia de nucleótidos**. El término fue acuñado por Conrad Hal Waddington (1942) al analizar las interacciones entre genes y ambiente. Los **factores ambientales** que modifican el **estado epigenético**: carcinógenos, ejercicio, estrés, dieta, tabaco, infecciones, inflamación (**fig. 8.1**).

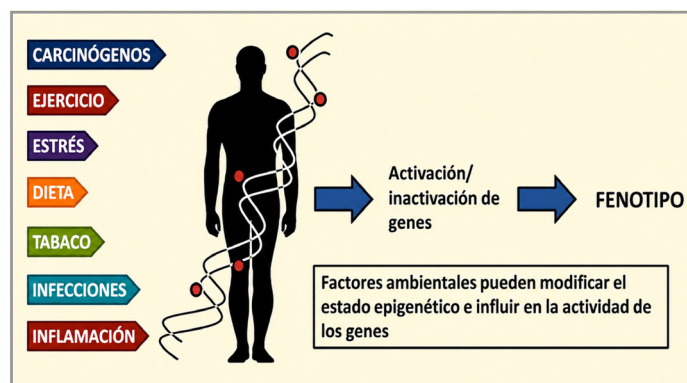


Fig. 8.1 Factores ambientales que modifican el estado epigenético (FEMEXER).

8.2 Mecanismos epigenéticos.

La *secuenciación del genoma humano* ha sido uno de los logros más relevantes, pero los científicos comienzan a percatarse que conocer la información genética no es suficiente para comprender las diferentes manifestaciones fenotípicas, ya que la manera en la secuencia de **ADN** se traduce en un fenotipo que no depende solamente del *genotipo* de la persona, sino de la **interacción con diferentes factores ambientales**. Las células reciben y coordinan las señales

del entorno, para controlar los *procesos de proliferación, diferenciación, migración celular o apoptosis*. Existen **patrones epigenéticos reversibles, transitorios y circadianos**, controlados por el remodelado de la cromatina, que son sensibles a los **factores ambientales**. La **metilación** es un *proceso unidireccional*. Cuando una secuencia **Citosina-Guanina (CpG)** adquiere **metilación**, esta modificación se hace estable y es heredada como un patrón de metilación clonal. Se agrega un **grupo metilo (M)** en la **base citosina (C)** (fig. 8.2).

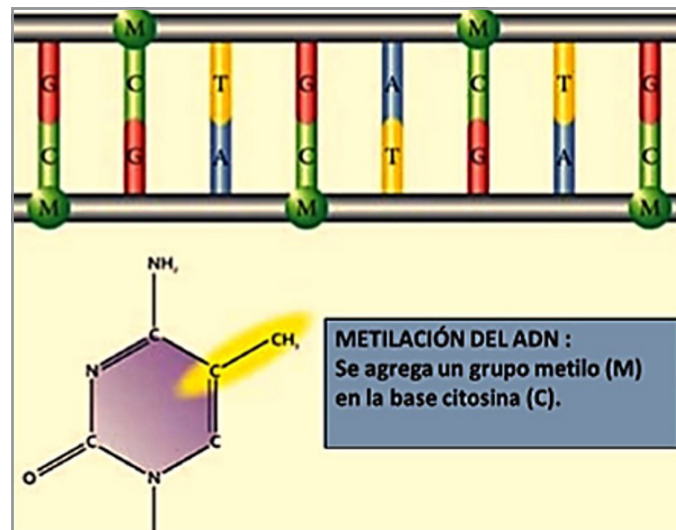


Fig. 8.2 Metilación del ADN (ciber genética).

A. Metilación del ADN.

Proceso epigenético que participa en la regulación de la expresión génica: impide la unión de factores de transcripción y propicia la estructura cerrada de la cromatina. La metilación se da en mayor grado en las **islas de Citosina-Guanina (CpG)**. Para que la metilación se produzca se necesita de la **enzima metiltransferasa**. La **hipermetilación** se asocia con el **silenciamiento de genes**. En los mamíferos se ha visto que la **metionina**, la **colina**, el **ácido fólico** y las **piridoxinas** provenientes de la dieta, tienen como función el **agregado de grupos metilos**. Si hay **hipermetilación** en los **genes reguladores del ciclo celular que reparan el ADN**, se produce **mayor frecuencia de tumores**.

a. Hipometilación de la heterocromatina: conduce a una inestabilidad genómica que incrementa los eventos de recombinación mitótica.

b. Hipermetilación: se produce en *genes individuales y en las islas CpG de los genes constitutivos* y en los **genes supresores tumorales**. Se asocia con el **silenciamiento de genes**. En los mamíferos se ha visto que: **metionina**, **colina**, **ácido fólico** y **piridoxinas** provenientes de la dieta, agregan **grupos metilos**. La **metilación del ADN** es un marcador epigenético que puede ser usada como un marcador diagnóstico y pronóstico de cáncer.

La metilación del ADN es la modificación epigenética más conocida. En el genoma humano, los dinucleótidos **CpG** habitualmente se concentran en regiones llamadas **islas CpG** que se encuentran en las regiones promotoras del gen, estando generalmente no metiladas. Las **CpG** localizadas fuera de las islas, por lo general, están metiladas y se cree que participan en la estabilidad del cromosoma. Además, se ha evidenciado **CpG** metilado a nivel intragénico, sugiriéndose un

papel regulatorio del splicing. La metilación de la **CpG** se lleva a cabo mediante las *enzimas metiltransferasas* (**DNMT**), siendo las más conocidas **DNMT3A**, **DNMT3B** y **DNMT1**. Las **DNMT3A** y **3B** estarían implicadas en la metilación *de novo* y la **DNMT1**, por su afinidad por el ADN hemimetilado, aseguraría el patrón de metilación en la replicación a través de la división celular. La **DNMT1** es la más abundante en las células somáticas y sería la responsable del mantenimiento de la metilación del ADN.

La represión de la transcripción, mediada por la metilación del ADN, puede ser producida de 2 formas no excluyentes entre sí. La primera, por interferencia directa del grupo metilo para la unión de una proteína específica a esa secuencia, por ejemplo, la de un *factor de transcripción*. La segunda, por la unión de las *proteínas MBD* (*methyl-CpG-binding domain*) que son atraídas por el grupo metilo **CpG**. Estas proteínas actuarían en conjunto mediante el reclutamiento de enzimas modificadoras de histonas, como las *histonas desacetilasas* (**HDAC1** y **HDAC2**), las *metiltransferasas* y otros *complejos remodeladores de la cromatina*, provocando una mayor *compactación de la cromatina* (*heterocromatina*) y, por tanto, mantendrían y reforzarían el *estado repressor de la expresión génica*. Además, se ha demostrado cómo ciertos **mi-ARN** podrían ejercer un papel regulador-modulador de este silenciamiento génico, al menos por 2 mecanismos, bien interactuando con las metiltransferasas, contribuyendo a la metilación del ADN; bien mediante la destrucción de cualquier potencial **ARNm** (ARN mensajero) que hubiera podido eludir la represión.

B. Modificación de las histonas: procesos de metilación, acetilación, fosforilación, deaminación, isomerización y ubiquitinización.

a. Metilación de las histonas.

Se vincula tanto a activación como a represión transcripcional. Las colas de las histonas pueden ser metiladas en múltiples residuos de *arginina* y *lisina*. La metilación es catalizada por *metiltransferasas*.

B. Acetilación de las histonas.

Es catalizada por *acetiltransferasas de histonas* (**HAT**) y la *desacetilasa de histonas* (**HDAC**). Ocurre en los residuos de lisina de las histonas **H3** y **H4**. El sustrato de acetilación es la **acetil-CoA** que confiere a la cromatina una conformación más accesible y más activa en el aspecto transcripcional.

- **Acetilación:** activadores: glucosa y etanol; inhibidores: ácido anacárdico de las nueces.

- **Desacetilación:** activadores: teofilina y dietas hipocalóricas; inhibidores: apio, vitamina E, hiperglucemia. La acetilación de histonas produce: alteración de la **unión histona-ADN** y de los **factores de transcripción** que interactúan con la cromatina. Así, la acetilación posee un efecto activador de la transcripción.

Dentro de un nucleosoma, cada una de las histonas contiene un dominio globular estructurado, que interactúa con las otras histonas y el ADN. Las histonas poseen unas *colas flexibles* que sobresalen de la superficie lateral del nucleosoma. Dichas colas *son los sustratos para numerosas modificaciones*. Debido a que las distintas modificaciones de las histonas se correlacionan con estados transcripcionales específicos, se ha desarrollado la hipótesis de *código histona*. Esta hipótesis sugiere que los patrones específicos de modificaciones se leerían como un código de barras molecular para reclutar la maquinaria celular que produce un estado distinto de la cro-

matina. Por ejemplo, los residuos de histona pueden modificarse de manera que promuevan la transcripción o el silenciamiento, como en el caso de **H3K9**, que puede ser *trimetilado* (para promover la represión génica) o *acetilado* (para promover la transcripción activa) (**fig. 8.3**).

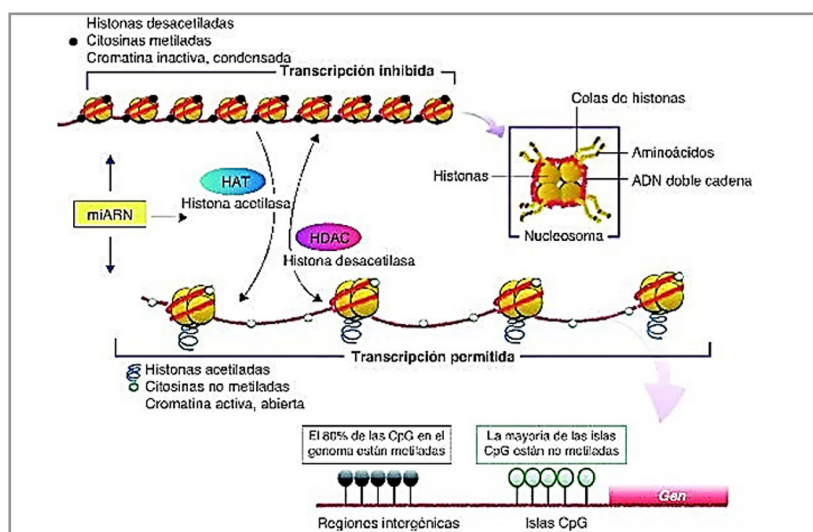


Fig. 8.3 Representación de las diversas modificaciones epigenéticas (de la Torre, 2017).

Sin modificar la secuencia del ADN, la expresión génica de una determinada célula variará. Si bien son estables, pueden ser modificadas mediante estímulos externos. Los patrones de metilación se pueden heredar y transmitir a futuras generaciones. Tanto la metilación de ADN como la modificación de histonas y los mi-ARN están sometidas a una estrecha autorregulación. En el **CpG** dinucleótido citosina-guanina es donde se lleva a cabo la metilación del ADN. Las **islas CpG** se suelen situar en la zona promotora del gen. Un alto grado de metilación se asocia con el silenciamiento de genes. **CpG**: citosina-fosfato-guanina.

C. Silenciamiento génico mediado por ARN no codificante.

Los **microARN (mARN)** son *pequeños ARN (18-25 nucleótidos) endógenos, no codificadores de proteínas*. Su principal función es la de *regular la expresión génica uniéndose a los ARNm diana*, dirigiéndolos a la degradación o evitando su traducción. Esto lo logran *bloqueando la traducción* (mecanismo antisentido) o mediante la *degradación de ARNm específicos* que tienen una secuencia complementaria al **ARNm**. Desde el punto de vista epigenético, no sólo tienen la capacidad de regular la expresión génica, sino que también pueden *remodelar la cromatina* al modificar el patrón de metilación de una secuencia específica, viéndose involucrados en la formación de **heterocromatina**. Los **ARNm** pueden actuar como *supresores de tumores* o como *oncogenes*.

Los *mecanismos epigenéticos* están interrelacionados y trabajan a niveles distintos de la organización genética. Todos dan como resultado un conjunto de modificaciones relevantes de la *estructura cromatínica*. La modificación de una histona puede llevar a la *metilación del ADN*; ésta, a su vez, contribuye a una mayor compactación del ADN sobre las histonas, y se crea así una *cromatina más cerrada*. Esta región será menos accesible a la maquinaria de transcripción, por lo que el **gen se silencia**. **Cuando el gen está apagado, metilado, reprimido, no se transcribirá su información genética**. Este proceso puede ser *reversible*, por lo que un gen que se encuentra apagado puede activarse nuevamente. Los **mi-ARN** son cruciales en importantes funciones

celulares como *desarrollo, proliferación y diferenciación, apoptosis y respuesta al estrés*. Se han descrito más de **1.000 mi-ARN**, que se codifican en las regiones intergénicas o en los exones o intrones de genes codificantes de proteínas. El **mi-ARN** se sintetiza como un largo transcrito en el núcleo por la **ARN polimerasa**. Luego es escindido por una **ARNsa** formando un precursor **premi-ARN**, que es transportado al citoplasma por una *exportina* para ser procesado por una segunda **ARNsa** (**Dicer**) que escinde el *premi-ARN* produciendo moléculas de 22 bp de doble cadena de **mi-ARN**. Una de las cadenas se unirá a **ARN-inductor de silenciamiento o RISC** (RNA-induced silencing complex) mientras que la *cadena inactiva* será degradada. El grado de complementariedad entre los mi-ARN y el ARNm será determinante como mecanismo regulador. Una perfecta complementariedad con el **ARNm** provocará la fragmentación del **ARNm**, por el contrario, una unión imperfecta llevará a la represión translacional del **ARNm**, que posteriormente podrá ser degradado o bien traducido (**fig. 8.4**) (de la Torre y col., 2017).

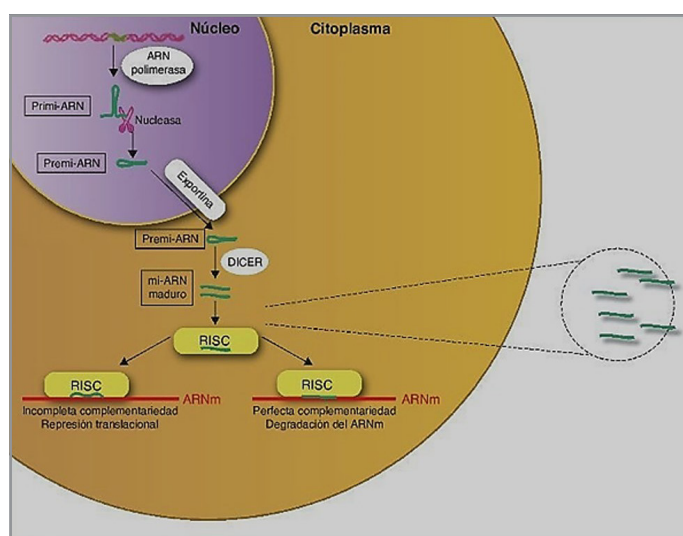


Fig. 8.4 Síntesis de los mi-ARM (de la Torre, 2017).

Los mi-ARN pueden salir de la célula al medio extracelular y ser hallados en los diferentes líquidos biológicos, y son muy duraderos y resistentes a la degradación.

ARNpolimeras → Prim-ARN → nucleasa → Premi-ARN → Exportina → Premi-ARN → mi-ARN maduro → RISC: incompleta/completa complementariedad → ARNm.

8.3 Epigenoma (de la Torre y col., 2017).

Los genes pueden estar desregulados cambiando su *activación o inactivación*. El gen está *encendido o apagado* y esto se produce debido a los grupos químicos que se añaden al gen. La *epigenética es capaz de explicar que personas con el mismo ADN, como los gemelos, tengan enfermedades distintas*. ¿Por qué? Porque tienen **epigenomas distintos**. En la estructura molecular interna de los cromosomas se distinguen:

El **epigenoma es la interfaz de la genética y el medio ambiente**, donde la plasticidad del código epigenético modifica el código genético rígido para determinar el fenotipo final. Los cambios epigenéticos podrían modular el fenotipo de la enfermedad al afectar al gen diana, que es independiente de la variación de la secuencia dentro del gen. Los *estados epigenéticos en la célula*

fluctúan en respuesta a señales ambientales y estados patológicos. Debido a que el gen en sí no está mutado por metilación y la cromatina no se modifica irreversiblemente, los cambios epigenéticos son reversibles. Los procesos dinámicos de remodelación de la cromatina son necesarios para el paso inicial en la expresión genética, que está regulada por procesos epigenéticos que incluyen la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y la acción de pequeños ARN no codificante (fig. 8.5).

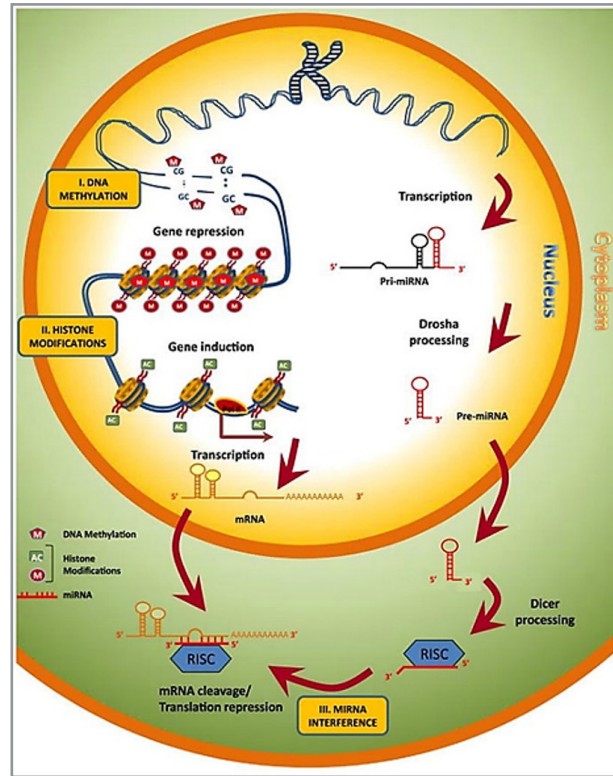


Figura 8.5 Modificaciones epigenéticas (de la Torre, 2017).

(I) Metilación del ADN: la metilación de los residuos de citosina en sitios **CpG** es catalizada por las **ADN metiltransferasas**, que regulan la organización de la cromatina y la expresión génica. La metilación se asocia con estados inactivos y condensados del cromosoma (represión génica).

(II) Modificaciones de las histonas: las cadenas de ADN se enrollan alrededor de los núcleos de las histonas para formar *nucleosomas*. El espaciamiento de los nucleosomas resulta accesible a los factores nucleares y se mantiene mediante las colas de las histonas. Transcripción → ARNm.

(III) Interferencia de miRNA: los **miRNA** son transcritos por la **ARN polimerasa II (PolII)** en los **miRNA primarios (pri-miRNA)**, que son procesados por la **ARNasa III Drosha** con su subunidad asociada del complejo microprocesador **DGCR8** en los **miRNA precursores (pre-miRNA)** que son exportados por el factor de exportación nuclear **exportina5** al citoplasma. En el citoplasma, **Dicer**, otra **ARNasa III**, los procesa para formar **miARN maduros**. La cadena de **miARN** se incorpora al complejo **RISC** y se dirige al **ARNm complementario**, ya sea escindiéndolo o reprimiéndolo.

8.4 Epigenética y enfermedad renal crónica (ERC) (de la Torre y col., 2017).

La progresión de la **ERC** conduce a la **glomeruloesclerosis** y a la **fibrosis intersticial**. Este proceso estaría en gran parte mediado por **fibroblastos** que procederían de la **estirpe epitelial original** y que influenciado por factores locales como *factores de crecimiento* (TGF, FGF-2, *angiotensina II*), *interleuquinas* y *citoquinas* que alcanzarían un estado *mesenquimal*. Estas células de fenotipo diferente inicial y por tanto, con propiedades biológicas diferentes conducirían a la **fibrosis progresiva** y a la ERC terminal. Este proceso de transición conocido como **EMT** (epitelial mesenchymal transition) *estaría regulado por mecanismos epigenéticos*. La EMT es potencialmente reversible y, por tanto, las células mesenquimáticas podrían pasar de nuevo a células epiteliales **MET** (mesenchymal epitelial transition) (fig. 8.6).

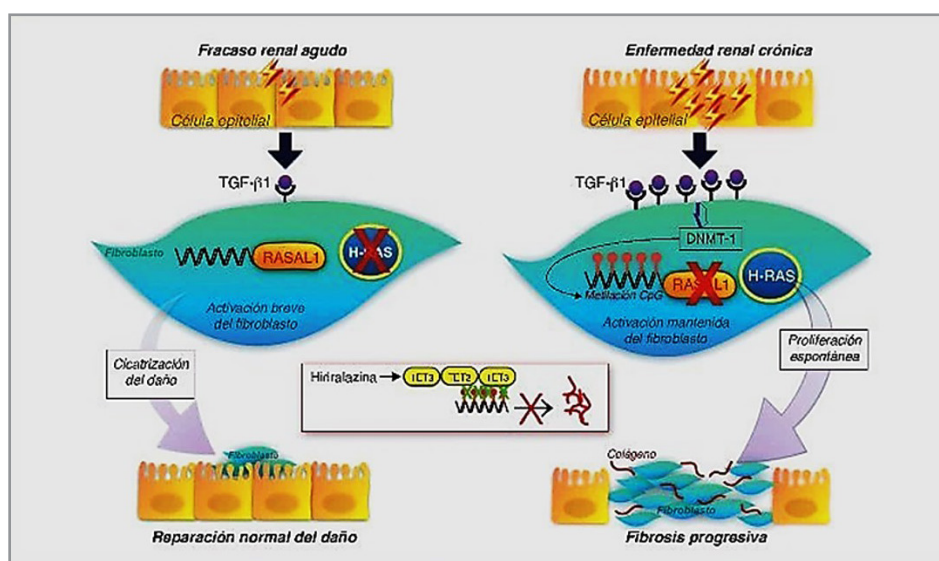


Fig. 8.6 Esquema de la reparación del daño tisular y cambios epigenéticos (de la Torre, 2017).

Lesión aguda: se secretan modestas cantidades de TGF-β1, que inducen proliferación de fibroblastos y secreción de matriz extracelular. En ausencia de TGF-β1, los fibroblastos entran en apoptosis.

Lesión crónica: mayor cantidad de TGF-β. Provoca la metilación del ADN a nivel del promotor **RASAL1**, que conduce a una activación del sistema renina-angiotensina (SRA), induciendo la proliferación y activación fibroblástica → **fibrosis progresiva**.

En el proceso, una de las cadenas se unirá a ARN-inductor de silenciamiento o **RISC** (RNA-induced silencing complex) mientras que la cadena inactiva será degradada. Una perfecta complementariedad con el **ARNm** provocará su fragmentación; por el contrario, una unión imperfecta llevará a la represión translacional del ARNm, que luego podrá ser degradado o bien traducido. Los **mi-ARN** también forman parte de la maquinaria epigenética interviniendo en la regulación de la metilación del ADN y de la acetilación de las histonas estableciendo un fino control y feedback regulador de la expresión génica. Una característica distintiva de la fibrosis es que la cicatrización activa no cesa una vez que la lesión inicial ha sido contenida convirtiéndose en un proceso continuo. Los fibroblastos continuarían activos perpetuando el aumento de matriz y fibrosis progresiva. Se ha demostrado cómo esta actividad mantenida del fibroblasto es causada

en parte por una *hipermetilación del gen RASAL1*, que codifica un inhibidor de la oncoproteína *RAS*, provocando una permanente activación fibroblástica. Dicha *metilación* estaría *promovida por el TGF- β 1* y *mediada por la DNMT1*. Estos *cambios epigenéticos* son *estables y heredados* a través de las sucesivas divisiones celulares. Por tanto, una exposición puntual del fibroblasto al **TGF- β 1** causaría una *supresión puntual, reversible y sin metilación de RASAL1*, mientras que una exposición más prolongada al **TGF- β 1** provocaría una *metilación del RASAL1* induciendo una **supresión transcripcional irreversible**.

8.5 Epigenética y nefropatía diabética (ND) (de la Torre y col., 2017).

En la ND, todos los tipos celulares del riñón se ven afectados, incluyendo *podocitos, células mesangiales y endoteliales, epitelio tubular, fibroblastos intersticiales y endotelio vascular*. Valores elevados de glucosa inducen la expresión de factores de crecimiento como **TGF- β** , **angiotensina II**, **AGE** (advanced-glycation end-products) y citoquinas inflamatorias, promoviendo la *inflamación, fibrosis e hipertrofia*, que contribuyen a la progresión de la ND. Estos factores activarán *factores de transcripción* como **Smads** y **NF- κ B** que *promoverán la expresión de genes inflamatorios y profibróticos*. Los mecanismos alterarán el perfil epigenético en sus diferentes vías, como la metilación del ADN, la modificación de las histonas y la estructura de la cromatina, que a su vez aumentará y mantendrá la expresión de los genes inflamatorios y profibróticos. Además, los **mi-ARN** han demostrado tener un papel primordial en la regulación de los diferentes genes implicados en la ND (**fig. 8.7**).

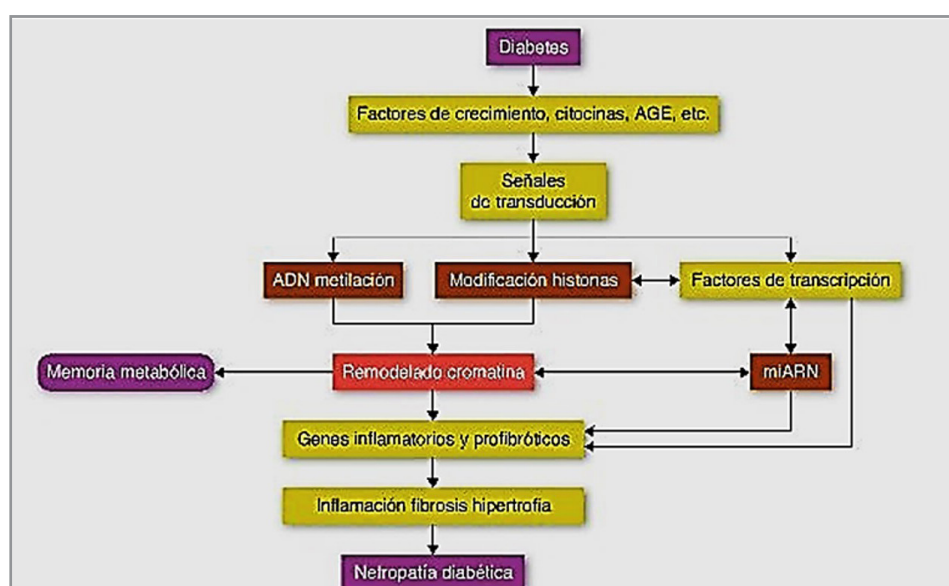


Fig. 8.7 Modificaciones epigenéticas en la ND (de la Torre, 2017).

Modificaciones epigenéticas en la diabetes y su contribución en el desarrollo de la memoria metabólica y de la nefropatía diabética. AGE: advanced-glycation end-products.

Diabetes → factores de crecimiento, citoquinas, AGE → señales de transducción: metilación ADN-modificación histonas-factores de transcripción → remodelado cromatina-memoria metabólica-miARN → genes inflamatorios y profibróticos → inflamación, fibrosis, hipertrofia → **Nefropatía diabética**.

La progresión a largo plazo de complicaciones diabéticas como la **ND**, a pesar de un buen control glucémico, podría deberse a una memoria de la exposición inicial de las células diana a altos valores de glucosa, lo que conduciría a la persistencia de sus efectos deletéreos mucho después de la normalización de la glucosa; este fenómeno es conocido como **memoria metabólica**. Los *mecanismos epigenéticos* podrían estar implicados en este fenómeno. Los resultados experimentales sugieren una asociación entre **HbA1c** y la *modificación de histonas* y se explicaría en parte la memoria metabólica por mecanismos epigenéticos. *Diferentes patrones de metilación de ADN en genes proinflamatorios se han puesto de manifiesto en pacientes con ND comparándolos con controles, tanto en sangre periférica como en saliva.*

Numerosos **miARN** se han asociado con el desarrollo de la **ND**, incluidos los de la familia **miARN-200** y su papel regulador en el proceso de la **EMT**. *Los miARN estarían implicados tanto en promover como en atenuar la progresión de la ND.* Se ha descrito en un modelo experimental de **ND**, cómo los valores de **miARN-93** (disminuidos en la **ND**) *provocarían cambios en la estructura de la cromatina*. La diana del **miARN-93** sería una quinasa **Msk2** que induciría una fosforilización en la serina de la *histona H3 (H3S10)*, que modificando la forma del nucleosoma favorecería la transcripción de numerosos genes relacionados con la **ND**. Valores altos de **miARN-93** *suprimirían la translación de la Msk2 mientras que una disminución en su expresión aumentaría los valores de Msk2*. Esta observación es relevante, ya que la manipulación de un único **miARN** y sus acciones sobre la estructura del nucleosoma permitiría actuar sobre una amplia expresión de genes implicados en la **ND** (de la Torre y col., 2017).

8.6 Epigenética y proteinuria (de la Torre y col., 2017).

En los procesos que cursan con **proteinuria**, un hallazgo habitual es la presencia de marcadas alteraciones del **podocito** que se caracterizan por el *borrado/fusión de los procesos podocitarios*. Estas alteraciones estructurales podocitarias se han puesto en relación con una *expresión disminuida del gen de la nefrina*.

El *factor de transcripción Kruppel-like KLF4*, uno de los factores de transcripción con capacidad para *reprogramar las células somáticas en células pluripotenciales*, se expresa en la célula podocitaria. En condiciones normales permite un estado de *hipometilación del promotor del gen de la nefrina*. En su estado hipometilado, el promotor de la nefrina es activo y la nefrina se expresa con normalidad. En la **nefropatía con proteinuria**, la *expresión de KLF4 está disminuida, provocando una metilación del promotor de la nefrina, con descenso de su expresión que facilita los cambios podocitarios y la proteinuria*. La *angiotensina II* es uno de los mediadores de esta menor expresión de **KLF4**. Se demostró cómo el tratamiento mediante bloqueadores del receptor de la angiotensina es capaz de restaurar la expresión de **KLF4** disminuyendo la metilación del promotor de la **nefrina**, aumentando su expresión y provocando un descenso en la proteinuria (**fig. 8.8**) (de la Torre y col., 2017).

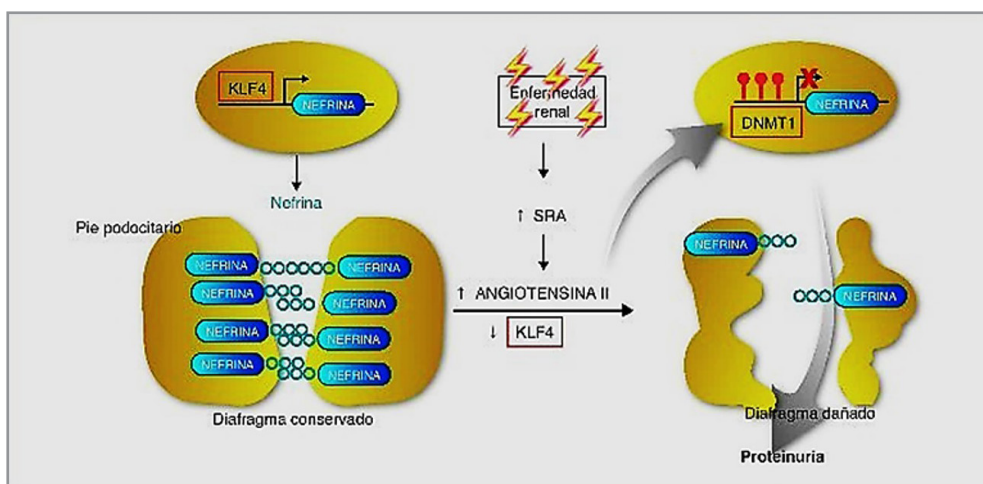


Fig. 8.8 Mecanismo epigenético en la generación de proteinuria (de la Torre, 2017).

En condiciones normales, el factor *Kruppel-like* (**KLF4**) → *gen de la nefrina*: impide la acción de la ADN metiltransferasa (**DNMT1**). Se produce hipometilación de las **CpG** del promotor, lo que permite una normal expresión de la **nefrina** que mantiene una estructura podocitaria que no permitirá el paso de proteínas a la orina. En casos de enfermedad renal, un aumento de actividad del *sistema renina-angiotensina* (**SRA**) conducirá a un aumento de la formación de **angiotensina II**, que provocará una regulación negativa del **KLF4**. Esto permitirá la metilación de las **CpG** del promotor de la **nefrina**. La hipermetilación del promotor de la **nefrina** disminuirá su transcripción evitando su expresión. La expresión más baja de la **nefrina** contribuirá a una alteración podocitaria y del diafragma podocitario que provocará la **proteinuria**.

8.7 Transición epitelial mesenquimal (TEM).

En el proceso de la enfermedad, *más del 30% de los fibroblastos se originan de los epitelios tubulares en el sitio de la lesión a través del proceso de transición epitelial mesenquimal (TEM)*. Esta reprogramación molecular de la célula permite que una *célula epitelial completamente diferenciada asuma el fenotipo de fibroblastos y miofibroblastos productores de matriz*. Se ha demostrado que el *factor de crecimiento transformante (TGF)*, el *factor de crecimiento de fibroblastos-2*, el *factor de crecimiento del tejido conectivo* y la *angiotensina II*, facilitan el proceso de **TEM**.

En respuesta a estas señales autocrinas y/o paracrinas, las células tubulares experimentan una regulación negativa de su programa genético epitelial y positiva de un programa genético mesenquimal, lo que resulta en la pérdida de proteínas epiteliales como la *E-caderina*, la *zónula occludens-1* y la *citoqueratina*, y la adquisición de marcadores mesenquimales como *vimentina*, *metalopeptidasa de matriz-2*, *proteína-1 específica de fibroblastos*, *colágeno tipo I* y *fibronectina*. Las células también muestran cambios fenotípicos, pérdida de la adhesión y de la polaridad de las células epiteliales, reorganización de la actina y expresión de la *actina de músculo liso α (SMA)*, *disrupción de la membrana basal tubular* y *aumento de la migración e invasión celular* (**fig. 8.9**) (de la Torre y col., 2017).

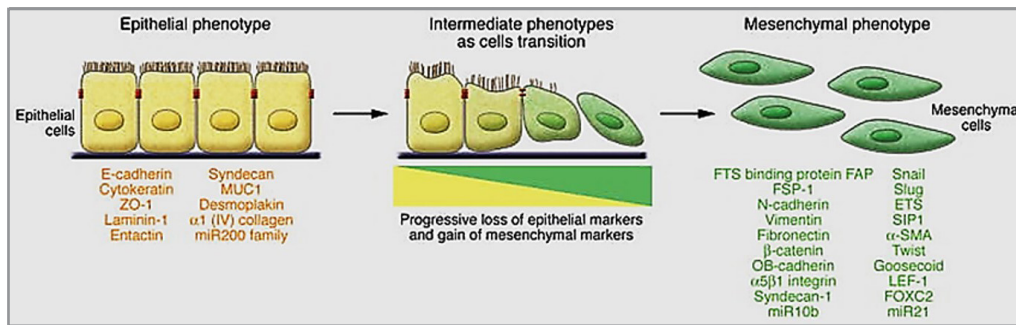


Fig. 8.9 Transición epitelial mesenquimal (TEM) (de la Torre, 2017).

La reprogramación molecular celular permite que una célula epitelial diferenciada adopte el fenotipo de *fibroblastos y miofibroblastos productores de matriz*. Estos dos fenotipos se caracterizan por distintos marcadores celulares. Las células con marcadores tanto epiteliales como mesenquimales representan un fenotipo intermedio a medida que progresan en la TEM.

Marcadores epiteliales: E-caderina, citoqueratina, zónula ocludens-1, laminina-1, entactina.

Marcadores mesenquimáticos: FTS unido a FAP, N-caderina, vimentina, fibronectina, βcatenina, OB-caderina, α5β1 integrina, sindecan1, miR10b, Snail, etc.

La evidencia emergente indica que las *modificaciones epigenéticas dinámicas* orquestan el proceso de TEM. Por ejemplo, en un modelo celular de TEM mediada por TGF-β, fue evidente la *reducción global de las marcas de heterocromatina (dimetilación de H3-lys9), el aumento de las marcas de eucromatina (trimetilación de H3-lys4) y el aumento de las marcas transcripcionales (trimetilación de H3-lys36)*. Al dirigirse a ZEB1 y ZEB2 aparecen dos importantes represores transcripcionales de genes que regulan la adherencia y polaridad celular; **miR-200** regula el proceso de EMT (fig. 8.10).

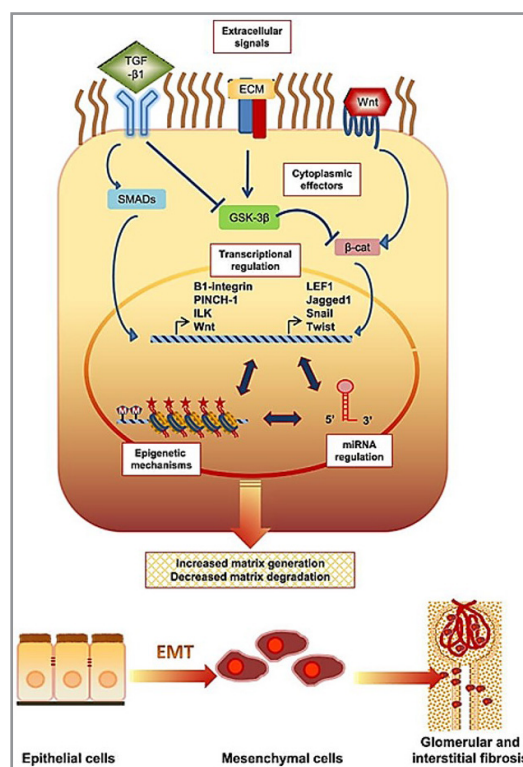


Fig. 8.10 Mecanismos moleculares de la transición epitelial mesenquimal durante la fibrosis renal (de la Torre, 2017).

Numerosos mecanismos podrían promover la transición epitelial-mesenquimal (TEM). Las principales redes de señalización intracelular: *factor de crecimiento transformante (TGF)- β 1/Smads*, *integrina/quinasa ligada a integrina (ILK)* y *Wnt/ β -catenina*, regulan la TEM podocitaria y tubular durante la fibrosis renal mediante el aumento de la actividad de varios factores transcripcionales: (1) los represores de las familias *Twist* y *Snail*, que reprimen *caderina E* y otras proteínas de adhesión (2) los inductores de proteínas mesenquimales. Los mecanismos epigenéticos pueden promover la TEM, mientras que ciertos **miRNA** pueden actuar para mantener el estado epitelial. En la parte inferior se muestra la transición de células epiteliales a células mesenquimáticas móviles, que podrían dar lugar a fibroblastos y causar **fibrosis glomerular e intersticial**.

8.8 Epigenética y fibrosis renal (de la Torre y col., 2017).

El sello distintivo de la **ERC progresiva es la fibrosis renal**. Quizás la causa más estudiada de este cambio fenotípico sea la expresión y actividad del TGF- β . Esta molécula actúa a través de sus dianas dependientes activando el receptor de TGF- β tipo I mediante su unión al receptor de TGF- β tipo II. El receptor de TGF- β tipo I fosforila **Smad2** y **Smad3** regulados por el receptor, que se unen a **Smad4** y se translocan al núcleo para unirse y activar sus genes diana. La **proteína morfogénica ósea 7** es otro miembro de la familia TGF, pero actúa como *inhibidor de la señalización de TGF- β y la MET*.

Se han identificado múltiples **miRNA** que contribuyen a la **fibrosis renal**. Entre estos, **miR-192** es uno de los más estudiados, que tiene un papel en el control de la expresión de genes profibróticos. La supresión de **miR-192** *previene la expresión de la matriz de colágeno mediada por TGF- β y colágeno I, que está implicada en la fibrosis renal*. En respuesta a TGF- β y **Smad3**, se observó un aumento en la expresión de **miR-21** y la expresión de los genes profibróticos **colágeno I**, **fibronectina** y α -SMA.

Se observó que la **hipermetilación del gen RAS** (*protein activator-like 1*) se asociaba con la *activación de fibroblastos y fibrogénesis renal*. La *clusterina* también disminuyó la actividad de **Smad3** *al inhibir su fosforilación y transporte al núcleo, suprimiendo así la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno-1, colágeno tipo I y fibronectina*.

Las **modificaciones de las histonas** también podrían influir en la expresión y regulación de las vías que median la **ERC y la fibrosis**. Por ejemplo, se demostró que el TGF- β aumenta la metilación de la lisina de la histona H3 (**H3K4me1**, **H3K4me2** y **H3K4me3**), lo que incrementó la expresión del *factor de crecimiento del tejido conectivo (GEC)*, el *colágeno-1 α 1* y el *inhibidor del activador del plasminógeno-1 en las células mesangiales*. Además, el *bloqueo de las histonas desacetiladas de clase I mediante un inhibidor selectivo de la histona desacetilasa de clase I, MS-275, inhibe la señalización del TGF- β y bloquea la activación de los fibroblastos renales*.

Se demostró que la *ablación genética específica de podocitos de Dicer* resultó en *proteinuria, borramiento del proceso del pie y anormalidades de la membrana basal glomerular que progresaron a glomeruloesclerosis y fibrosis tubulointersticial*. Se han identificado varios **miARN** que son importantes en la función renal normal, especialmente la familia **miR-30** (**miR-30c-1**, **miR-30b**, **miR-30d** y **miR-30c-2**). Los miARN que tienen altos niveles de expresión en el riñón incluyen **miR-192**, **miR-194**, **miR-204**, **miR-215** y **miR-216**. La metilación o desmetilación aberrante de genes específicos involucrados en la función renal normal puede conducir a un funcionamiento anormal y causar la **progresión de la ERC**.

8.9 Epigenética del envejecimiento en las enfermedades renales (Feng Liu y col., 2022).

Con el desarrollo de la economía y la mejora en la atención médica, la esperanza de vida de la población general ha seguido aumentando, lo que resulta en una proporción significativamente mayor de la población de edad avanzada. Los riñones envejecidos son más susceptibles a varios factores adversos como la presión arterial alta, la diabetes, la obesidad o los trastornos renales primarios como *arteriosclerosis*, *glomeruloesclerosis*, *atrofia tubular* y *fibrosis intersticial*. Numerosos estudios han indicado que el **envejecimiento** es reconocido como un importante contribuyente al aumento de la incidencia de lesión renal aguda (**LRA**) y enfermedad renal crónica (**ERC**). *Los cambios epigenéticos son los sellos distintivos del envejecimiento*. La creciente evidencia sugiere que el envejecimiento celular está vinculado a cambios profundos en una serie de *modificaciones epigenéticas*, lo que lleva a patrones de expresión genética alterados. Las alteraciones epigenéticas como la *metilación del ADN*, las *modificaciones de histonas* y la *regulación de ARNnc* están involucradas en el inicio y desarrollo de los procesos de envejecimiento renal.

Mecanismos moleculares del envejecimiento.

El envejecimiento se asocia con un inevitable declive dependiente del tiempo en las funciones celulares, tisulares y orgánicas. Aunque el proceso de envejecimiento humano está asociado con una disminución gradual en la función de una variedad de sistemas de órganos, existe una variación sustancial entre personas del mismo grupo de edad debido a una combinación de factores genéticos y epigenéticos. No existe un estándar de oro para determinar qué constituye un envejecimiento saludable, ni un solo biomarcador puede proporcionar una medida válida y confiable del envejecimiento biológico.

Características patológicas del envejecimiento renal

El envejecimiento se asocia con un inevitable declive dependiente del tiempo en la función renal y una mayor susceptibilidad a varias enfermedades renales agudas o crónicas. La salud del riñón depende de varios factores: antecedentes genéticos, género, etnia, estrés oxidativo e inflamación crónica, así como *factores epigenéticos*, que desempeñan un papel clave en el *proceso de envejecimiento renal* (Feng Liu y col., 2022) (**fig. 8.11**).

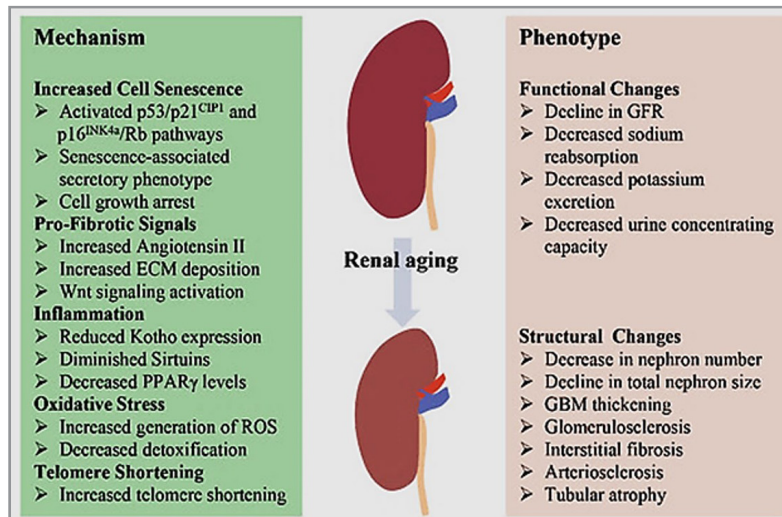


Fig. 8.11. Diagrama esquemático de los principales mecanismos y fenotipos del envejecimiento renal (Feng Liu y col., 2022)

Con el aumento de la edad, se producen alteraciones irreversibles en el riñón, tanto a nivel microscópico como macroscópico, así como clínico y funcional. Se ha descrito que el peso renal disminuye entre la tercera y la octava década de la vida, con descenso más pronunciado después de los 50 años, pero el análisis de imagen indica que el volumen del parénquima renal permanece inalterado. Esto puede atribuirse, en gran medida, a una hipertrofia compensatoria de las nefronas no afectadas en respuesta a la pérdida de nefronas inducida por la *glomeruloesclerosis* y la *atrofia tubular*. Una serie de cambios estructurales ocurren en el riñón con el envejecimiento: *número reducido de nefronas, disminución del tamaño total de las nefronas y del grosor de la membrana basal glomerular (MBG), glomeruloesclerosis, fibrosis intersticial, arteriosclerosis y atrofia tubular*, que conduce a una disminución del flujo plasmático renal (**FPR**) y de la tasa de filtración glomerular (**TFG**). Además, los riñones envejecidos muestran una mayor vulnerabilidad a condiciones adversas como el estrés oxidativo, los mediadores inflamatorios y los factores fibróticos.

Disfunción renal relacionada con la edad (Feng Liu y col., 2022).

Para comprender mejor el proceso de envejecimiento es importante distinguir entre el proceso de envejecimiento natural y la disfunción relacionada con la edad. Aunque el envejecimiento en sí no causa enfermedad renal, los *cambios estructurales y funcionales relacionados con la edad pueden predisponer a las personas mayores a diversas enfermedades renales*. Por ejemplo, en condiciones adversas como la lesión por *isquemia-reperfusión* y las *toxinas de la nefrotoxicidad*, las personas mayores tienen una mayor susceptibilidad a la *insuficiencia renal aguda (IRA)*. Varios estudios han demostrado que la incidencia de **ERC** en los ancianos es de 3 a 13 veces mayor que en individuos más jóvenes. Además, hay evidencia de que la senescencia celular está involucrada en la patogénesis de la *enfermedad renal diabética (ERD)*, y que la hiperglucemia también contribuye a la senescencia celular. Por ejemplo, la *enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD)* se debe a la proliferación descontrolada de células epiteliales tubulares renales, y el inhibidor de **CDK**, *roscovitina*, podría mitigar su progresión al promover la senescencia celular.

Los estudios sugieren que los *cambios epigenéticos* inducidos por diversas etiologías (ej., uremia, senescencia celular, factores psicológicos, estilo de vida, diversos patógenos) pueden precipitar el desarrollo de enfermedades renales relacionadas con la edad. Por lo tanto, una mayor comprensión de la regulación de la modificación epigenética en el desarrollo renal embrionario y adulto mejorará nuestra comprensión de los mecanismos moleculares de las enfermedades renales relacionadas con la edad y desarrollará nuevos tratamientos contra estas enfermedades.

Metilación del ADN en enfermedades renales relacionadas con la edad.

La regulación dinámica de la *metilación y desmetilación del ADN* es uno de los mecanismos *reguladores epigenéticos* más importantes en las células eucariotas. Cada vez hay más pruebas de que la metilación aberrante del ADN de sitios **CpG** específicos puede servir como biomarcadores sensibles para identificar a las personas en riesgo de enfermedades relacionadas con la edad. Un estudio reciente investigó los cambios en la metilación del ADN en todo el genoma de muestras de biopsia renal obtenidas de 95 donantes de riñón sanos de entre 16 y 73 años. Un total de 92.778 sitios de metilación de **CpG** fueron identificados como asociados con la edad del donante a través del análisis de cambios en todo el genoma en la metilación del ADN, correspondientes a 10.285 regiones metiladas diferencialmente. Estas regiones se ubicaron con mayor frecuencia en los genes relacionados con la vía de señalización de **Wnt/ β -catenina**, incluidos los *inhibidores de la señalización de Wnt de Dickkopf (DKK)*, *varios factores de transcripción SOX*, *el factor inhibidor de Wnt 1 (WIF1)*, *la proteína relacionada con frizzled secretada 2 (SFRP2)*, *los receptores alfa y beta del ácido retinoico (RARA y RARB)*. La hipermetilación en la región promotora de estos genes *inhibidores de la señalización de Wnt* puede contribuir a la activación de la señalización de **Wnt/ β -catenina** en el riñón envejecido. Esta vía se activa en células epiteliales tubulares en una variedad de modelos de **ERC**. Por lo tanto, la *hipermetilación de estos genes inhibidores de la señalización de Wnt* induce la activación de la señalización de **Wnt/ β -catenina**, que puede conducir a cambios renales relacionados con el envejecimiento al desencadenar la transición de las células epiteliales tubulares al fenotipo mesenquimático o senescente y promover la **fibrosis renal**. Además, numerosas observaciones clínicas han demostrado que las *alteraciones del metiloma del ADN* están implícitas en el desarrollo y la progresión de la **ERC**. Por ejemplo, se realizó un estudio de asociación de todo el *epigenoma* (EWAS) para investigar los perfiles de metilación de todo el genoma en muestras de sangre completa de 4.859 adultos mayores, que demostró que las *firmas epigenéticas estaban significativamente asociadas con la función renal y la ERC, así como con el punto final de fibrosis renal*.

El estudio reveló que los sitios **CpG** asociados se enriquecieron en regiones unidas a factores de transcripción seral incluyendo Early B-cell Factor1 (**EBF1**), E1A Binding Protein P300 (**EP300**) y CCAAT/enhancer-binding protein beta (**CEBPB**), destacando el impacto de las modificaciones epigenéticas en la función renal. Además, estudios previos han demostrado que varios genes diana regulados por **CEBPB**, **EBF1** y **EP300** son esenciales para el desarrollo y la función renal. Se informó que la inyección crónica de envejecimiento inducido por D-galactosa (**D-gal**) o riñones con envejecimiento natural condujo a una *inhibición significativa de la expresión de KLOTHO* y del factor antienuvejecimiento factor nuclear derivado de eritroide 2-similar a 2 (**NRF2**), acompañado de una mayor expresión de DNMT (subtipos de DNMT1, DNMT3a y DNMT3b), así como hipermetilación de **NRF2** y el promotor del gen **KLOTHO**. La administración del agente desmetilante del ADN, **SGI-1027** y **OLP** redujo eficazmente la metilación del ADN del promotor **NRF2** y **KLOTHO**, y alivió las alteraciones estructurales y funcionales relacionadas con el envejecimiento inducido por **D-gal** en el riñón de ratón.

Equilibrio alterado de las modificaciones de histonas en enfermedades renales relacionadas con la edad (Feng Liu y col., 2022).

La información genómica de las células eucariotas se deposita en la cromatina nuclear, que consiste en ADN, ARN, *histonas y proteínas no histonas*. En particular, la cromatina muestra dos estados muy diferentes: **eucromatina y heterocromatina**, en el que la primera está débilmente empaquetada y es transcripcionalmente activa mientras que la segunda está fuertemente empaquetada y es menos activa transcripcionalmente. El octámero de histonas está compuesto de dos heterodímeros de histonas **H2A-H2B** y un **tetrámero H3-H4**. Las **histonas** están compuestas de un *dominio globular central y colas N-terminales cargadas flexibles*. Debido a que el extremo NH₂ de las histonas se extiende desde el núcleo y contiene residuos de aminoácidos específicos, son altamente susceptibles a múltiples tipos de modificaciones postraduccionales como *acetilación, fosforilación, ubiquitinación, sumoilación y metilación*, lo que afecta su función. Las modificaciones de las histonas pueden afectar la estructura de la cromatina al prevenir la unión de los factores de transcripción a sus sitios de unión específicos o alterar la interacción entre las colas de las histonas y el ADN del nucleosoma, que desempeñan papeles críticos en la regulación de la expresión génica.

Cuando se trata de enfermedades renales relacionadas con la edad, el tipo de modificación de histonas más prevalente informado es la **acetilación/desacetilación de histonas**, que están reguladas dinámicamente por dos familias de enzimas con funciones opuestas: *histona acetiltransferasas (HAT) e histona desacetilasas (HDAC)*. En la actualidad, las **HDAC** de mamíferos se dividen en 4 categorías según su homología con la levadura: **clase I** (HDAC1, 2, 3, 8), **clase IIa** (HDAC4, 5, 7 y 9), **clase IIb** (HDAC6 y 10), **clase III** (Sirtuinas, Sirt1-7), **clase IV** (HDAC11), de las cuales las **HDAC** de *clase I, II y IV dependen de Zn²⁺*, *clase III dependen de NAD⁺* para sus actividades y son insensibles a los inhibidores clásicos de **HDAC**. Se ha detectado que la expresión aberrante de las **HDAC** está asociada con el envejecimiento renal y las enfermedades renales relacionadas con la edad. Además, la evidencia acumulada también sugiere que los inhibidores de las **HDAC** pueden modular beneficiosamente los procesos de envejecimiento, probablemente revirtiendo la desacetilación de la cromatina relacionada con la edad, la acetilación de las histonas cerca de los genes pro-longevidad, activando las proteínas pro-longevidad y/o desactivando las proteínas anti-longevidad.

La histona desacetilasa 3 (**HDAC3**), miembro de la familia **HDAC de clase I**, es crucial para el desarrollo embrionario de los mamíferos y el proceso de envejecimiento. La activación aberrante de **HDAC3** está relacionada con una amplia variedad de enfermedades humanas, como cáncer, diabetes mellitus, trastornos neurodegenerativos y **ERC**. La sobreexpresión endógena de **NM-026333** o la suplementación de la proteína recombinante **NM-026333** aliviaron las características de senescencia inducidas por **CF6** de las células HEK-293 (ej., autofagia alterada, inestabilidad genómica y alteraciones epigenéticas) al eliminar la represión transcripcional inducida por **HDAC3** de la autofagia relacionada con **Atg7**, lo que sugiere que **HDAC3** puede acelerar el envejecimiento renal al alterar la autofagia. Además, se ha indicado que **HDAC3** inhibe la transcripción de **Klotho**, una proteína anti-envejecimiento bien conocida, en varias enfermedades renales como la **ERC** y los trastornos fibróticos renales.

Sirts, una familia conservada compuesta por siete miembros (**Sirt1-7**), pertenecen a la *clase III de HDAC dependientes de NAD⁺*, que se han considerado como una clase de reguladores críticos del envejecimiento y la enfermedad metabólica. **Sirts** se expresan en varios tipos de células renales, algunas de las cuales han demostrado retrasar el envejecimiento renal. La expresión de

Sirt1 disminuyó en los riñones envejecidos, lo que se asoció con cambios en la expresión de una variedad de moléculas objetivo (ej. *Klotho*, coactivador-1 α del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (**PGC-1 α**), forkhead box O3 (**FOXO3**), proteína quinasa activada por AMP (**AMPK**) y factor-1 α inducible por hipoxia (**HIF-1 α**). Se encontró que el *silenciamiento específico de podocitos de Sirt1* exacerbaba la *glomeruloesclerosis y la albuminuria relacionadas con la edad*. La *deficiencia endotelial de Sirt1* contribuye a la *nefroesclerosis* a través de la regulación negativa de la metaloproteínasa de matriz-14 (**MMP-14**), que se asocia principalmente con el envejecimiento vascular y la fibrosis. La *activación farmacológica de Sirt1* disminuyó los *cambios patológicos del envejecimiento en el riñón a través de la activación de AMPK y la vía de señalización PPAR α* . Además, también se ha indicado que la participación de **Sirt6** mejora el daño renal relacionado con la edad a través de la supresión de la vía de señalización del factor nuclear kappa-B (**NF-Kb**) proinflamatorio. La *deficiencia de Sirt6* produce la *progresión de la lesión glomerular en el riñón de ratones envejecidos*. En conjunto, los hallazgos actuales sugieren que **Sirt3** mejora el grado de daño tisular y fibrosis en los riñones envejecidos, a través de la disminución del estrés oxidativo y la inflamación.

ARN no codificante en enfermedades renales relacionadas con la edad (Feng Liu y col., 2022).

Alrededor del 93% del ADN genómico humano se puede transcribir en **ARN**, de los cuales solo aproximadamente el 2% se pueden traducir a proteínas, y los ARN restantes representan **ARNnc** que no tienen capacidad de codificación de proteínas o tienen una capacidad de codificación de proteínas muy baja.

Los **miARN** son una gran clase de **ARNnc** cortos de ~22 nucleótidos de longitud que están altamente conservados entre especies, que pueden inducir el silenciamiento génico a través del reclutamiento de proteínas Argonauta (**AGO**) a sitios objetivo predominantemente dentro de la región no traducida 3' (3'UTR) de los **ARNm**. Los **miARN** maduros se unen a las proteínas **AGO** para formar el complejo de silenciamiento inducido por miARN (**miRISC**), que puede inducir la degradación de los **ARNm** objetivo o la inhibición de la traducción. Cada vez hay más evidencia que indica que la expresión desregulada de **miARN** está asociada con varias enfermedades humanas como cáncer y trastornos renales relacionados con la edad.

Los **miARN regulados al alza** se relacionaron con la regulación de genes involucrados en la proliferación celular, la defensa antioxidante y el metabolismo energético, así como la degradación de la matriz extracelular, mientras que los **miRNA regulados a la baja** se dirigieron a genes vinculados con la detención del ciclo celular y la respuesta inflamatoria inmunitaria. **miR-335** y **miR-34a** se regularon positivamente de forma significativa en los tejidos renales envejecidos y en las células mesangiales envejecidas, y podrían inducir fenotipos senescentes en células mesangiales jóvenes mediante la modulación de sus genes diana, superóxido dismutasa 2 (**SOD2**) y tiorredoxina reductasa 2 (**Txnrd2**), a través de la unión al 3'UTR de cada gen. Un estudio reciente indica que la regulación positiva aberrante de **miR-34a** contribuye a la *progresión de la fibrosis renal* a través de la unión directa con el 3'UTR de *Klotho*, un gen clave que controla el envejecimiento. Además, otros estudios han informado sobre la participación de algunos otros **miARN** desregulados en el envejecimiento renal y/o la contribución a enfermedades renales relacionadas con la edad, incluyendo: *miR-200c*, *miR-133b*, *miR-184*, *miR-150* y *miR-21*. Una gran evidencia indica que los **miARNs** están relacionados con la **fibrosis renal**: *miR-103a-3p*, *miR-146b-5p*, *miR-204*, *miR-29b*, *miR-150* y *miR-495*.

Los **lncARN** son otra gran clase de **ncARN** derivados de las regiones del genoma, que tienen más de 200 nucleótidos de longitud sin potencial de codificación de proteínas. Cada vez hay más pruebas de que los **lncARN** participan en varios procesos biológicos, incluido el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad, regulando la expresión génica a nivel de modificación de la cromatina, transcripción y procesamiento postranscripcional.

Los **circARN** son una nueva clase de **ncARN** expresados endógenos con una estructura cerrada covalentemente y de cadena sencilla que *se derivan de exones o intrones*, que pueden actuar como esponjas de **miARN**, reguladores de la transcripción o socios de proteína de unión a ARN (**RBP**) para regular la expresión del gen diana. Estudios recientes demostraron que los niveles de expresión de **circARN** cambian con la edad en varios tejidos. Por ejemplo, se ha demostrado que **circFoxo3**, derivado del exón 2 del gen **FOXO3**, está notablemente sobreexpresado en los tejidos cardíacos de ratones y humanos viejos y está asociado con una senescencia marcada. La inhibición de **circFoxo3** endógeno podría atenuar la senescencia. Estudios posteriores han indicado que pueden unirse al inhibidor de la proteína relacionada con la senescencia de la unión al ADN 1 (**ID1**) y al factor de transcripción **E2F1**, así como a las proteínas relacionadas con el estrés **HIF-1α** y la quinasa de adhesión focal (**FAK**), *bloqueando así la función antisenescente de estas proteínas*. En conjunto, los estudios anteriores indican que los **ARNnc**, incluyendo los **miARN**, los **ARNlnc** y los **ARNcirc**, pueden desempeñar funciones reguladoras cruciales en los procesos de envejecimiento renal, así como en las enfermedades renales relacionadas con la edad (**fig. 8.12**, Feng Liu y col., 2022).

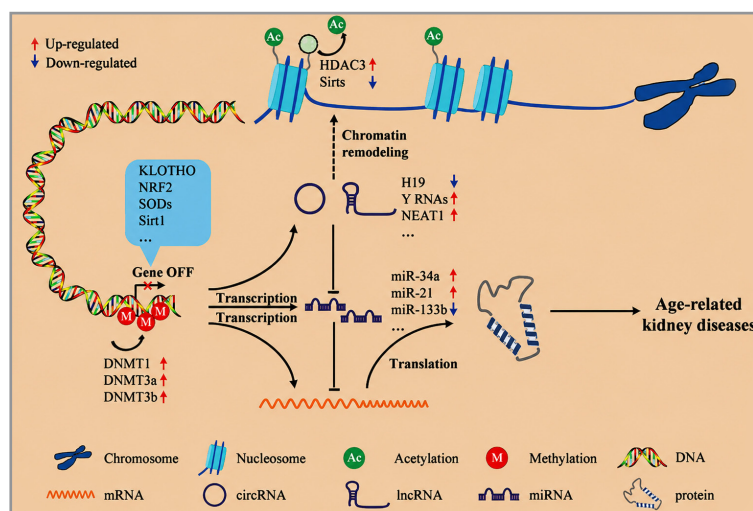


Fig. 8.12 Diagrama esquemático de los mecanismos de las principales alteraciones epigenéticas en las enfermedades renales relacionadas con la edad (Feng Liu y col., 2022).

La metilación aberrante del ADN, las modificaciones anormales de las histonas y la regulación por **ARNnc** se asocian con las enfermedades renales del envejecimiento.

Regulados a la alta: flechas rojas. Regulados a la baja: flechas azules.

HDAC3-Sirts → Gen off: Klotho, NRF2, SODs, Sirt1—DNMT1, DNMT3a, DNMT3b → **transcripción** → miR-34a, miR-21, miR133b → **traslación** → **enfermedades renales relacionadas con la edad**.

Cromosoma: m ARN; nucleosoma: circARN, acetilación lncARN; metilación: miARN; proteína: ADN.

Referencias

- de la Torre M. Introducción a la epigenética, nuevo paradigma en nefrología. NefroPlus (1):1-10, 2017.
- Wing MR et al. Epigenética de la progresión de la enfermedad renal crónica: ¿realidad o fantasía? Semin Nephrol 33(4):10.1016, 2013.
- Feng Liu et al. Avances recientes en la epigenética de las enfermedades renales relacionadas con la edad. Genes 13(5), 796, 2022.

La presente obra integra aspectos embriológicos, histopatológicos, inmunológicos, clínicos, genéticos y epigenéticos de las enfermedades urinarias.

Para ello, se han reunido trabajos de embriólogos, inmunólogos, patólogos, genetistas y nefrólogos, involucrados en el diagnóstico y tratamiento de dichas nosologías.

La autora se ha desempeñado en diversas especialidades: Embriología, Patología, Histología e Inmunología. Ha sido docente por más de cinco décadas alcanzando el cargo de Profesora Titular con dedicación exclusiva en la Cátedra de Citología, Histología y Embriología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP).

Ha desarrollado tareas de investigación en la UNLP y en la Comisión de Investigaciones Científicas de Buenos Aires (CICBA). En la actualidad es Profesora Extraordinaria en la Categoría Consulta.

La obra está dirigida a estudiantes y profesionales de la Salud, que deseen actualizar aspectos diversos de las enfermedades linfáticas, a fin de que optimicen las estrategias terapéuticas.

Gloria M. Cónsole-Avegliano

Médica. Doctora en Medicina.

Especialidades: Anatomía Patológica y Docencia Universitaria.

Médica Patóloga del Hospital San Juan de Dios y del Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata.

Médica del Laboratorio de Inmunopatología. H.I.A.C. San Juan de Dios. La Plata.

Médica del Laboratorio de Inmunología e Histocompatibilidad. H.I.G.A. Gral. San Martín. La Plata.

Carrera del Investigador Científico en la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Bs. As. (CICBA). Línea de investigación: Neuroendocrinología del eje hipotálamo-hipofisario.

Programa de Incentivos a Docentes investigadores: Neuroendocrinología y terapia génica. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP. Ministerio de Educación de la Nación.

Docencia: más de cinco décadas como docente en las Cátedras de Histología, Embriología y Patología. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP.

Profesora Titular, dedicación exclusiva. Cátedra B de Citología, Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP.

Profesora Extraordinaria Categoría Consulta. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP.