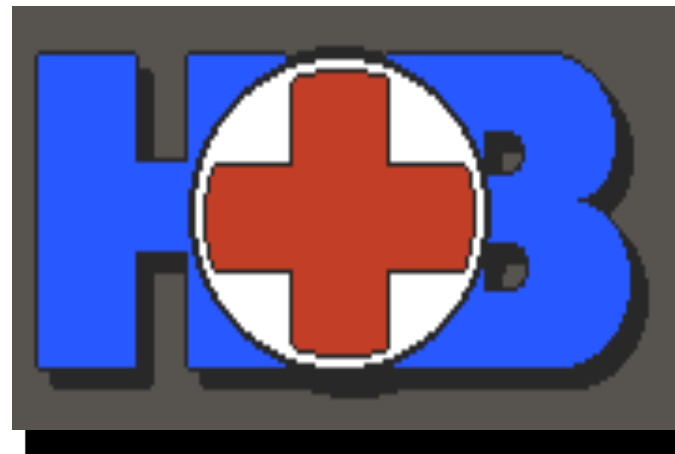


# PROTEINURIA Y TRANSPLANTE RENAL

HERNÁN TRIMARCHI



HOSPITAL BRITÁNICO DE BUENOS AIRES

**Definición-** Se denomina proteinuria a la presencia urinaria de proteínas.  
Se considera patológica si supera los **150 mg/día**.

**Existen 3 tipos de proteinuria —**

**1)Proteinuria glomerular** se debe a un aumento en la filtración de macromoléculas a través de la membrana basal glomerular.

Esta proteinuria está compuesta principalmente por albúmina, y es un marcador sensible de enfermedad glomerular. A medida que la enfermedad se agrava, la proteinuria deja de ser selectiva y pasa a componerse de proteínas de diverso peso molecular, denotando el mayor daño del glomérulo.

2) **Proteinuria tubular**, debida mayormente a enfermedades túbulointersticiales,

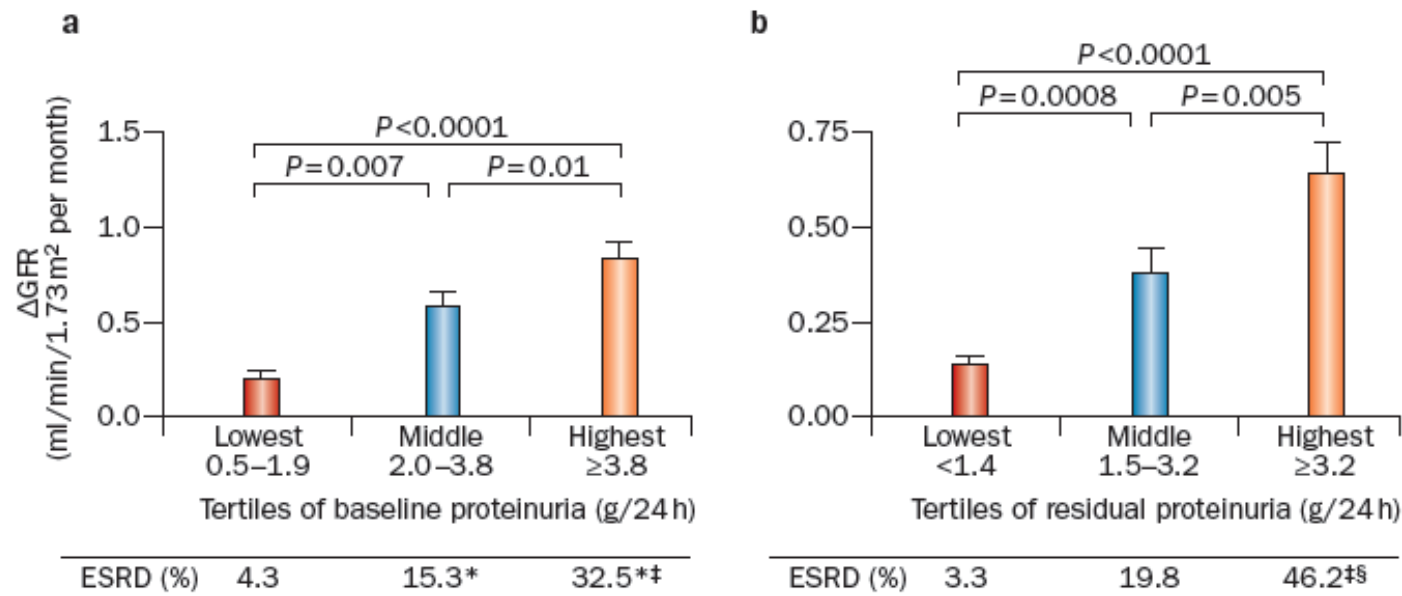
**3)Proteinuria por sobreproducción** de inmunoglobulinas.

*Sólo la proteinuria de origen glomerular (albuminuria) es detectada por las tiras reactivas al superar cierta concentración.*

OPINION

# Proteinuria should be used as a surrogate in CKD

Paolo Cravedi, Piero Ruggenenti and Giuseppe Remuzzi



## Proteinuria y trasplante renal

En la población general se define a la proteinuria como la presencia de proteínas en orina mayor a **150 mg/día**.

Sin embargo, no está claro si estos límites deben ser aplicados a la población transplantada, ya que poseen un solo riñón funcional y su orina puede contener proteínas o péptidos no presentes en la población general.

Dada la carencia de definiciones específicas en el campo de la transplantología respecto de la proteinuria, y al hecho de que **bajos niveles** de proteinuria se han relacionado con una **peor sobrevida del injerto y del paciente**, las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) respecto del trasplante sugieren emplear por el momento los mismos valores de referencia que se utilizan en la población no transplantada.





## Métodología

La proteinuria y la albuminuria se pueden cuantificar con una recolección de orina de 24 horas, o bien con la orina espontánea o *spot* y calcular el índice urinario proteína/creatinina o albúmina/creatinina.

Normas KDIGO: Dados los contratiempos y potenciales errores en la recolección por parte del paciente, los índices basados en la orina *spot* se pueden recomendar como **monitoreo de inicio** en la población no transplantada.



Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, et al: Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089–2100

*KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant* 2009; 9: S1–S157

## Prevalencia en trasplante

La prevalencia de proteinuria oscila considerablemente entre un **7.5%** y un **45%**, dependiendo del umbral empleado para definirla.

Cuando se empleó como límite el similar que se utiliza para la población general (**>150mg-2g/día**) la prevalencia alcanzó valores entre el **31 y el 45%** .

Si se consideraba a la proteinuria como **>1 g/día**, la prevalencia fue del **19%**.

Si la misma se definía como **>3 g/día** la prevalencia decaía a un **13%** .

*Amer H, Fidler ME, Myslak M, Morales P, Kremers WK, et al: Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival. Am J Transplant 2007; 7: 2748–2756*  
*Roodnat JJ, Mulder PG, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, van Gelder T, et al: Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. Transplantation 2001; 72: 438–444*  
*Ibis A, Altunoglu A, Akgul A, Usluogullari CA, Arat Z, et al: Early onset proteinuria after renal transplantation: A marker for allograft dysfunction. Transplant Proc 2007; 39: 938–940*

## Etiología

Varios estudios han reportado hallazgos histopatológicos en biopsias de pacientes transplantados que presentan proteinuria.

Enfermedades glomerulares, incluyendo

glomerulonefritis recurrente,  
*de novo*, e incluso hallazgos inespecíficos  
en **66%** de biopsias de transplantados renales con proteinurias **> 3 g/día**

mientras que sólo **11%** de las biopsias demostraron lesiones glomerulares en  
pacientes con **150-1000 mg/día** de proteinuria, respectivamente.

*Kim HC, Park SB, Lee SH, Park KK, Park CH, Cho WH: Proteinuria in renal transplant recipients: Incidence, cause, and prognostic importance. Transplant Proc 1994; 26: 2134–2135*

*Yakupoglu U, Baranowska-Daca E, Rosen D, Barrios R, Suki WN, Truong LD: Post-transplant nephrotic syndrome: A comprehensive clinicopathologic study. Kidney Int 2004; 65: 2360– 2370*

## Correlaciones

Un trabajo reportó que hasta un **58%** de los pacientes transplantados con proteinuria **>150 mg/día** presentaban lesiones transplante-específicas:

**Nefropatía del transplante,  
Glomerulopatía del transplante, o  
Rechazo agudo,**

vs

Sólo el **11%** de **glomerulonefritis de novo o recurrentes**.

La **fibrosis intersticial y la atrofia tubular** se halló entre un **8 y un 54%** de los pacientes biopsiados.

Estos amplios rangos porcentuales se debe a varias causas: indicación de biopsia de acuerdo a los niveles de proteinuria y de función renal, antecedentes del donante y del receptor, interpretación de la biopsia renal, entre muchos otros.

## Correlaciones

También se encontró una asociación entre la patología del injerto y el grado de proteinuria en algunos trabajos.

Por ejemplo, se encontraron proteinurias promedio de

**2716 ± 2889 mg/día** en pacientes con daño glomerular vs

**262 ± 389 mg/día** en aquéllos sujetos con rechazo agudo o

**229 ± 289 mg/día** en fibrosis intersticial y atrofia tubular

## Implicancias

En los transplantados renales, la **proteinuria** está asociada a daño renal y es un predictor de **pérdida del injerto**, de **mortalidad** y de **eventos cardiovasculares**.

En consecuencia, las normas KDIGO sugieren medir la excreción urinaria de proteínas al menos una vez en el primer mes postransplante, luego cada 3 meses durante el primer año, y una vez por año en adelante.

La biopsia renal estaría indicada en el caso de proteinuria de reciente comienzo.



*Akbari A, Hussain N, Karpinski J, Knoll GA: Chronic kidney disease management: Comparison between renal transplant recipients and nontransplant patients with chronic kidney disease. Nephron 2007; 107: c7–c13*



*KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9: S1–S157*



# Proteinuria: an ignored marker of inflammation and cardiovascular disease in chronic hemodialysis

Hernán Trimarchi<sup>1</sup>  
Alexis Muryan<sup>2</sup>  
Mariana Dicugno<sup>2</sup>  
Pablo Young<sup>3</sup>  
Mariano Forrester<sup>1</sup>  
Fernando Lombi<sup>1</sup>  
Vanesa Pomeranz<sup>1</sup>  
Romina Iriarte<sup>1</sup>  
María Soledad Raña<sup>1</sup>  
Mirta Alonso<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nephrology, <sup>2</sup>Biochemistry, <sup>3</sup>Internal Medicine Services, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

## Fisiopatología

Los procesos que llevan a la proteinuria son complejos, e involucran factores:

Hemodinámicos,

Tubulares

Gradientes de absorción

Gradientes de difusión



## **TIPOS DE PROTEINURIA**

En condiciones normales, la misma consiste principalmente de proteínas filtradas (60%) y de la proteína tubular de Tamm-Horsfall (40%).

La proteína urinaria más importante es la albúmina, constituyendo el 20% de la proteinuria diaria, a razón de hasta 20 mg/día.

La proteinuria usualmente refleja un aumento en la permeabilidad glomerular a la albúmina y otras macromoléculas plasmáticas

### **Tipos básicos de proteinuria**

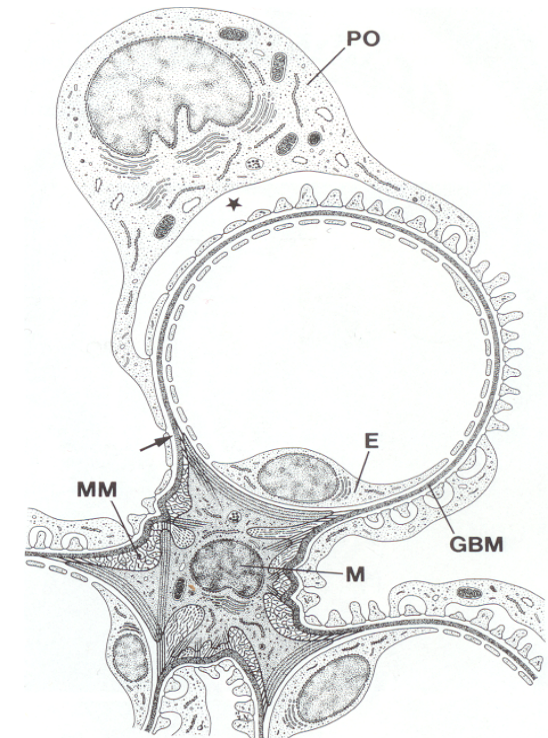
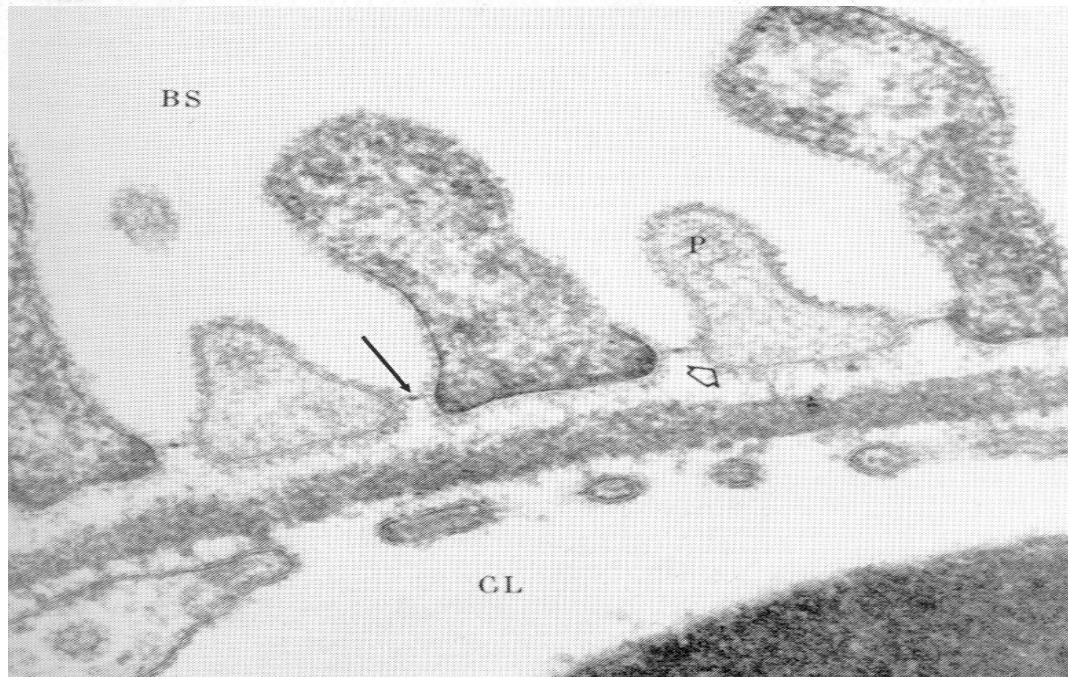
Glomerular

Tubular

Sobreflujo

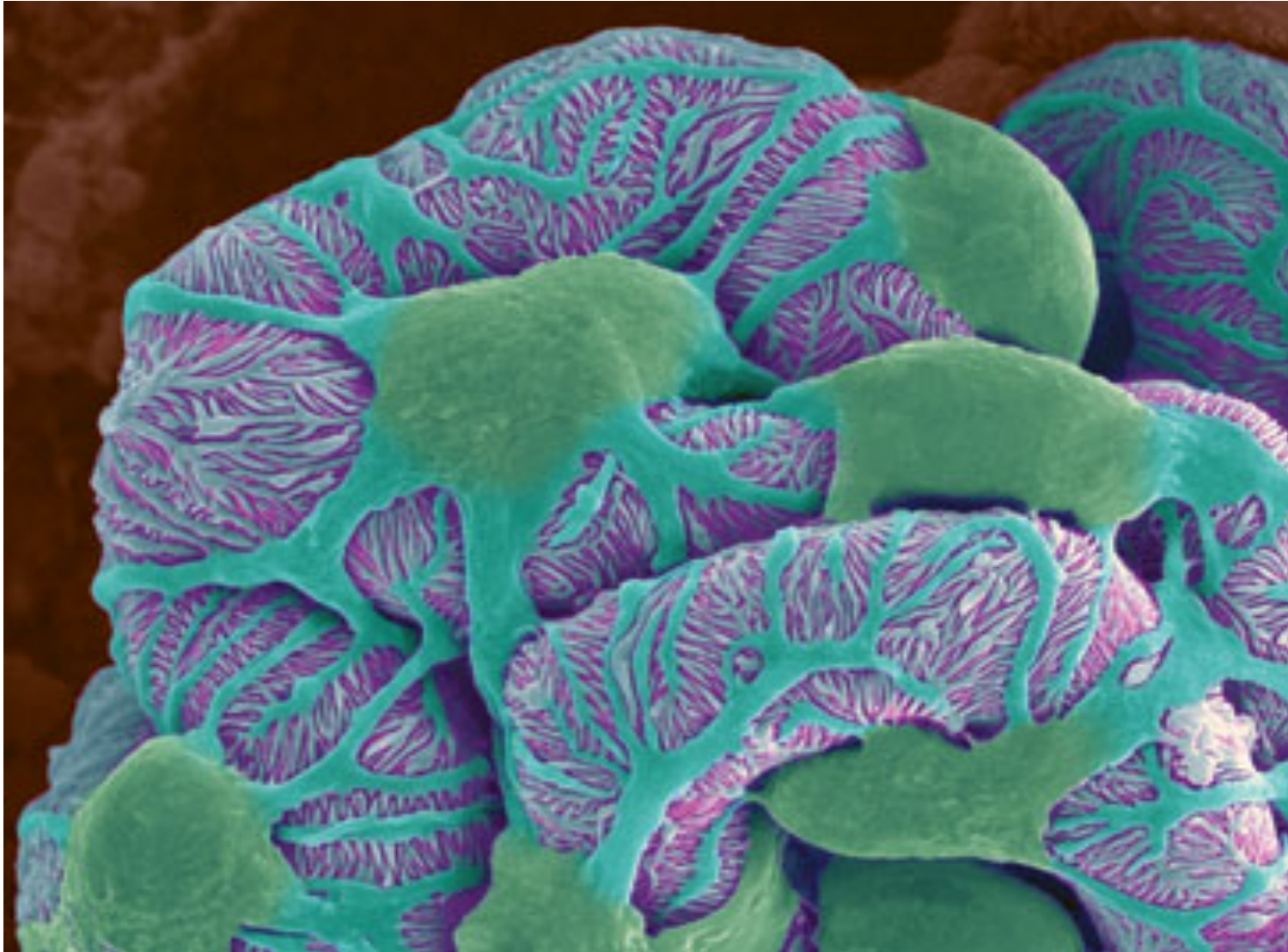
Dinámica (inducida por ejercicio), postprandrial

La pared capilar del glomérulo, compuesta por:  
la célula endotelial glomerular,  
la membrana basal glomerular,  
y los podocitos,  
es la responsable de la ultrafiltración del plasma por el riñón.



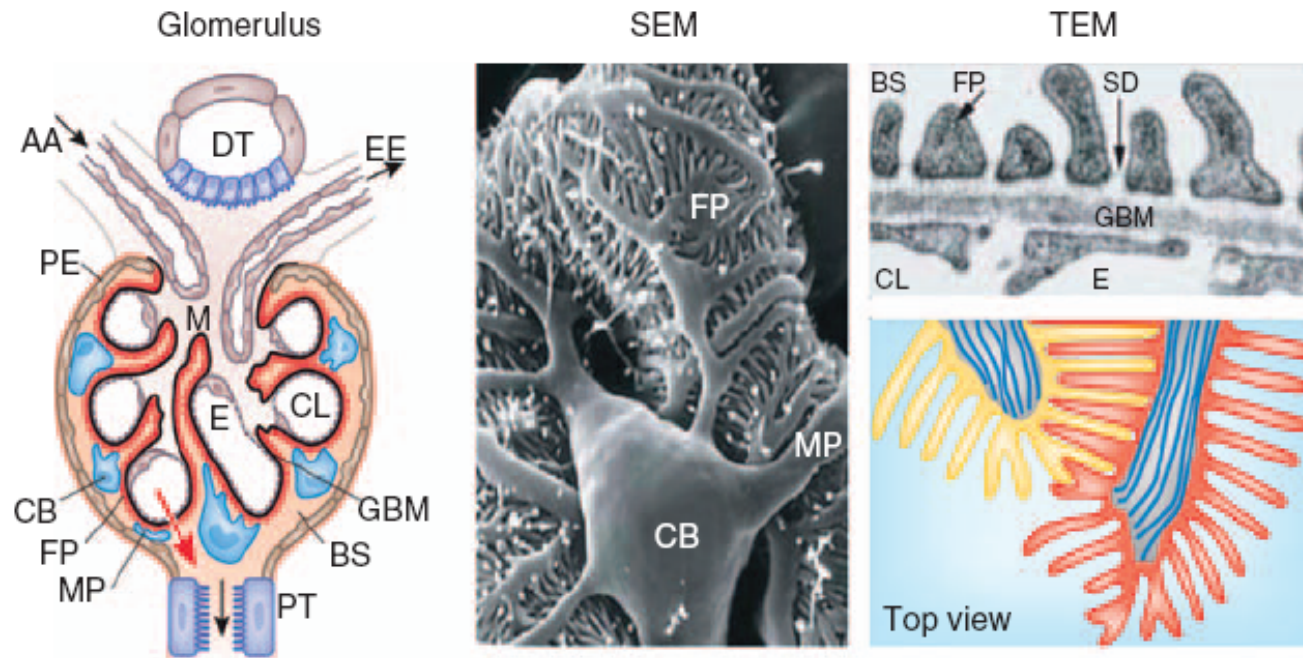


Actualmente, la pieza clave en estos mecanismos de filtración se cree que la juega el podocito...aunque no está solo



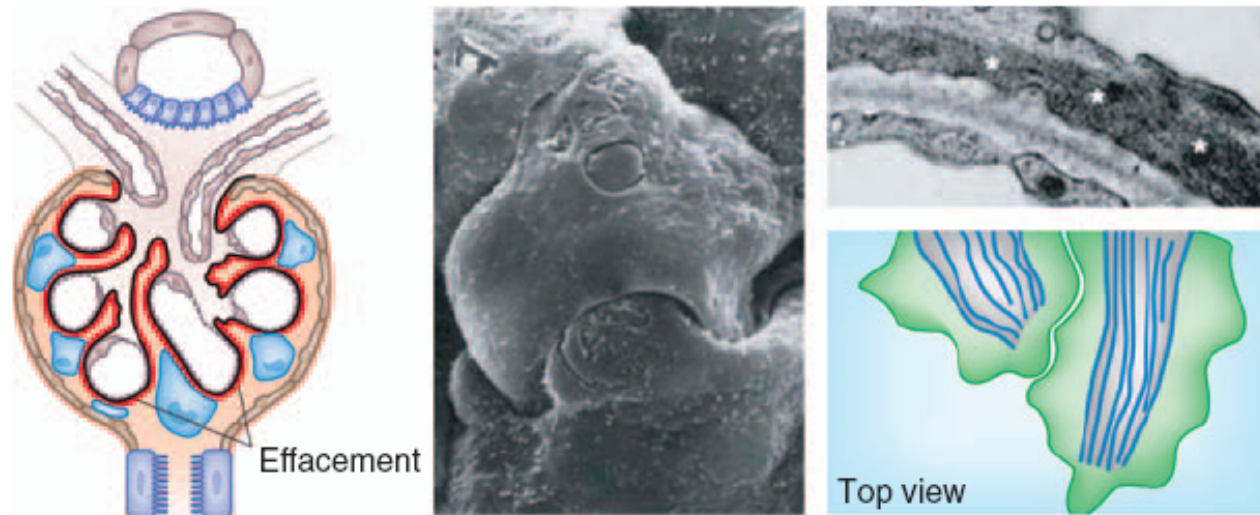
**a**

Normal



**b**

Nephrotic syndrome



# Proteinuria – What component of the barrier is responsible?

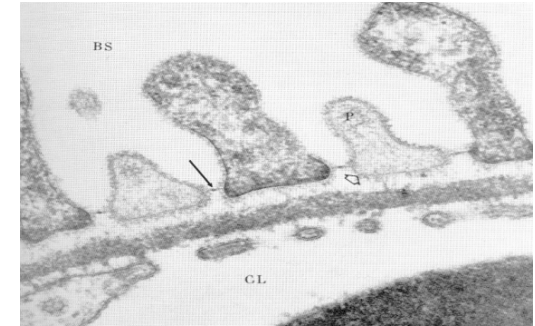
The podocyte,

Glomerular basement membrane,

Fenestrated endothelium, or the

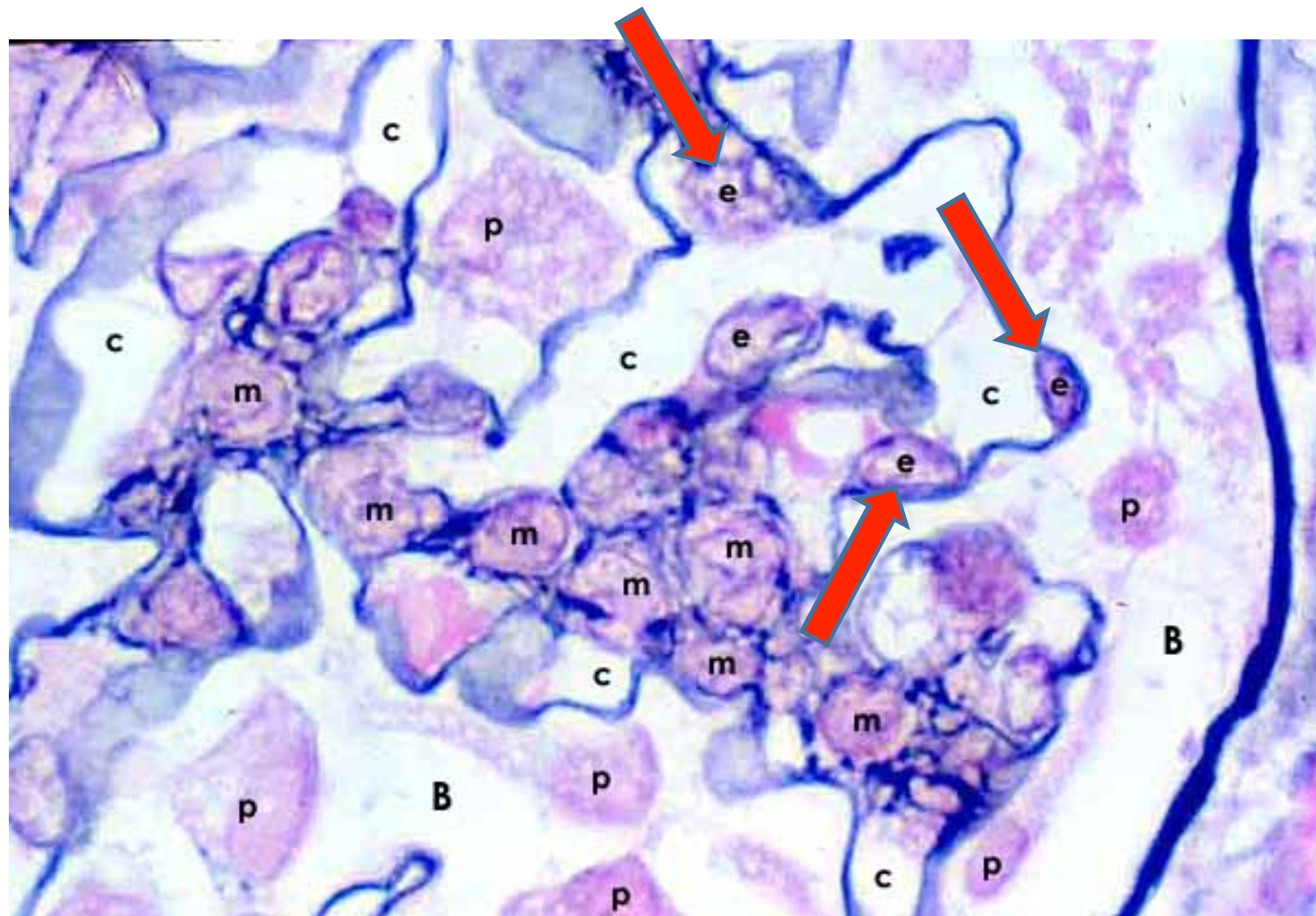
Endothelial surface layer?

The correct answer is probably – All of the above!





Célula endotelial glomerular (e)

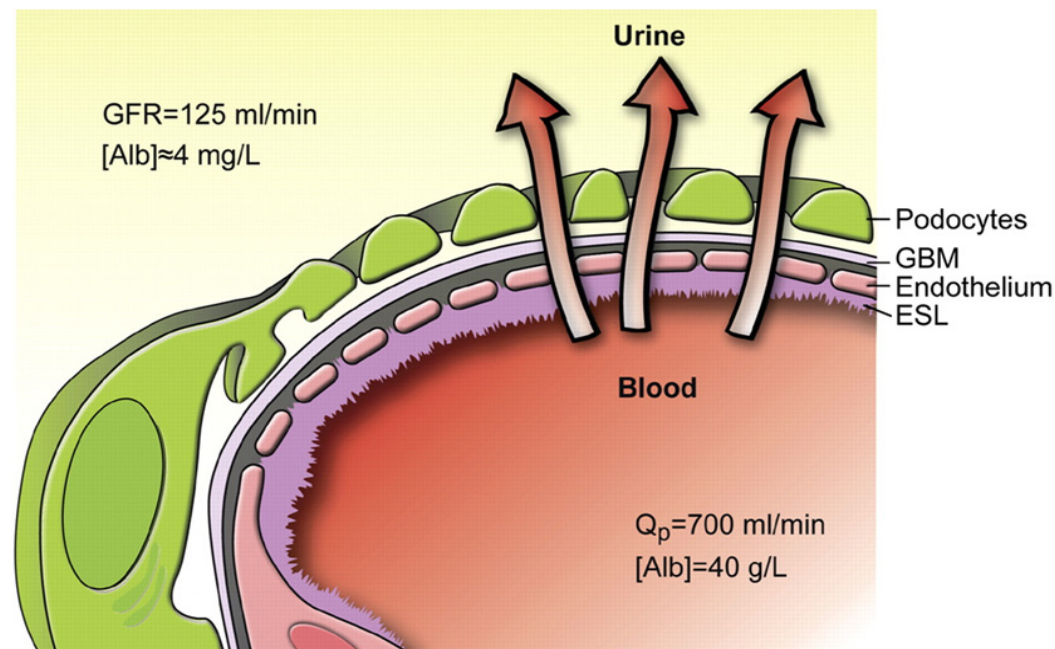


El endotelio del capilar glomerular contiene numerosas fenestras, que constituyen el 20–50% del área de la superficie capilar total.

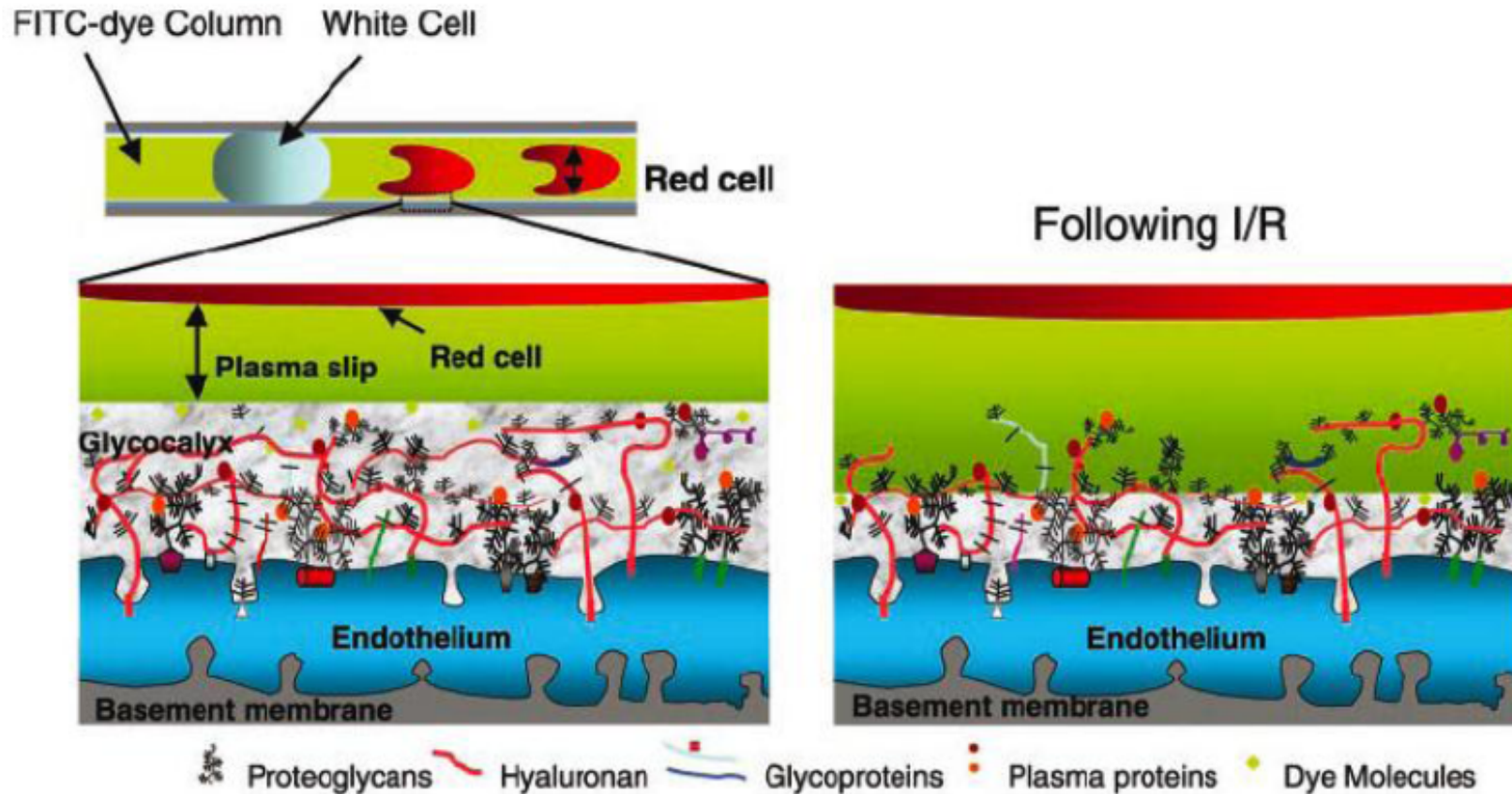
Estas fenestras son enormes en tamaño en comparación con la albúmina.

Sin embargo, el endotelio presenta a nivel superficial de membrana el glicocáliz, que impediría el pasaje de albúmina y otras proteínas plasmáticas.

En este sentido, algunos estudios han sugerido que el glicocáliz endotelial podría ser la barrera a la filtración de albúmina, ya que se encontró en modelos animales de proteinuria un adelgazamiento del glicocáliz endotelial.



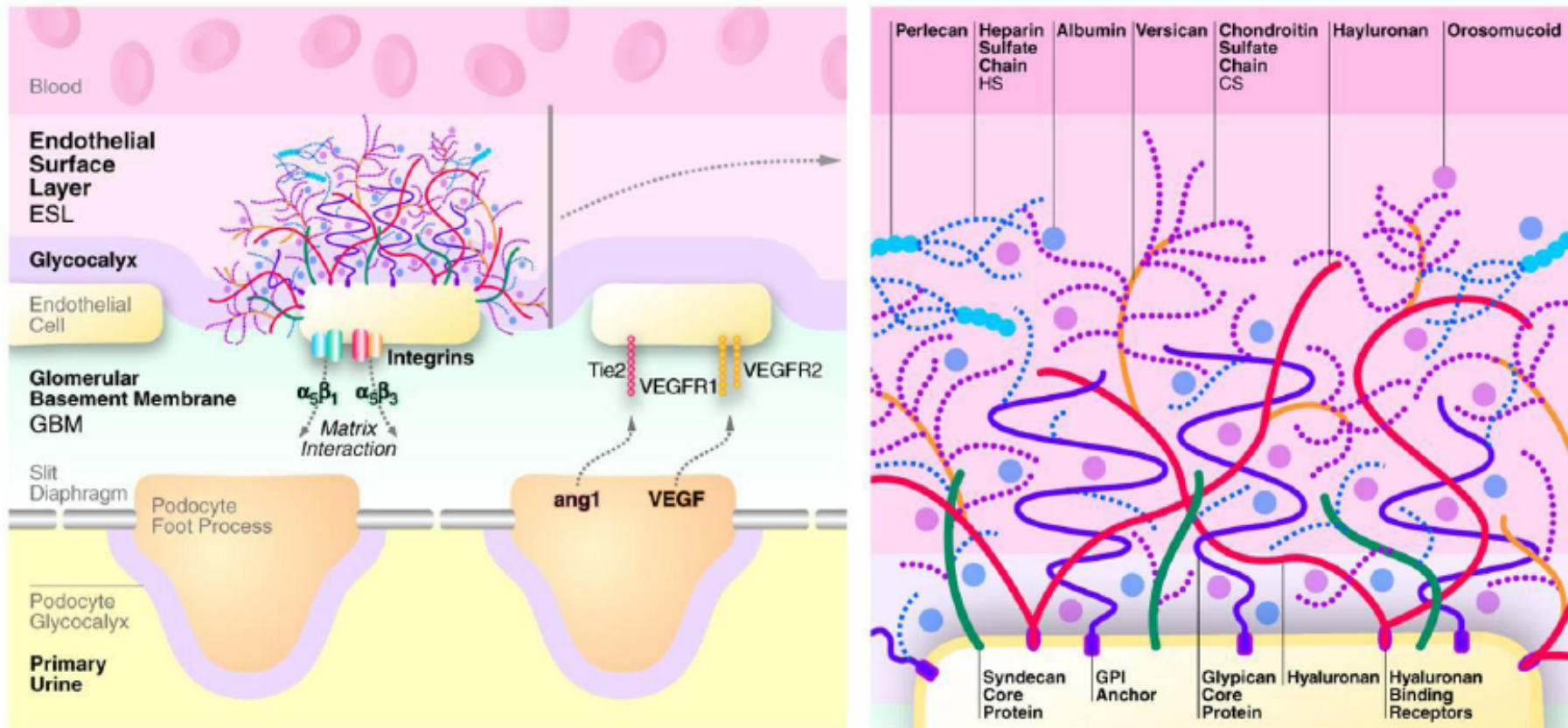
# Ischemia-reperfusion reduces the glycocalyx thickness in the coronary microcirculation



Platts, SH, Linden, J & Duling, BR: Rapid modification of the glycocalyx caused by ischemia-reperfusion is inhibited by adenosine A2A receptor activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 284: H2360-7, 2003.

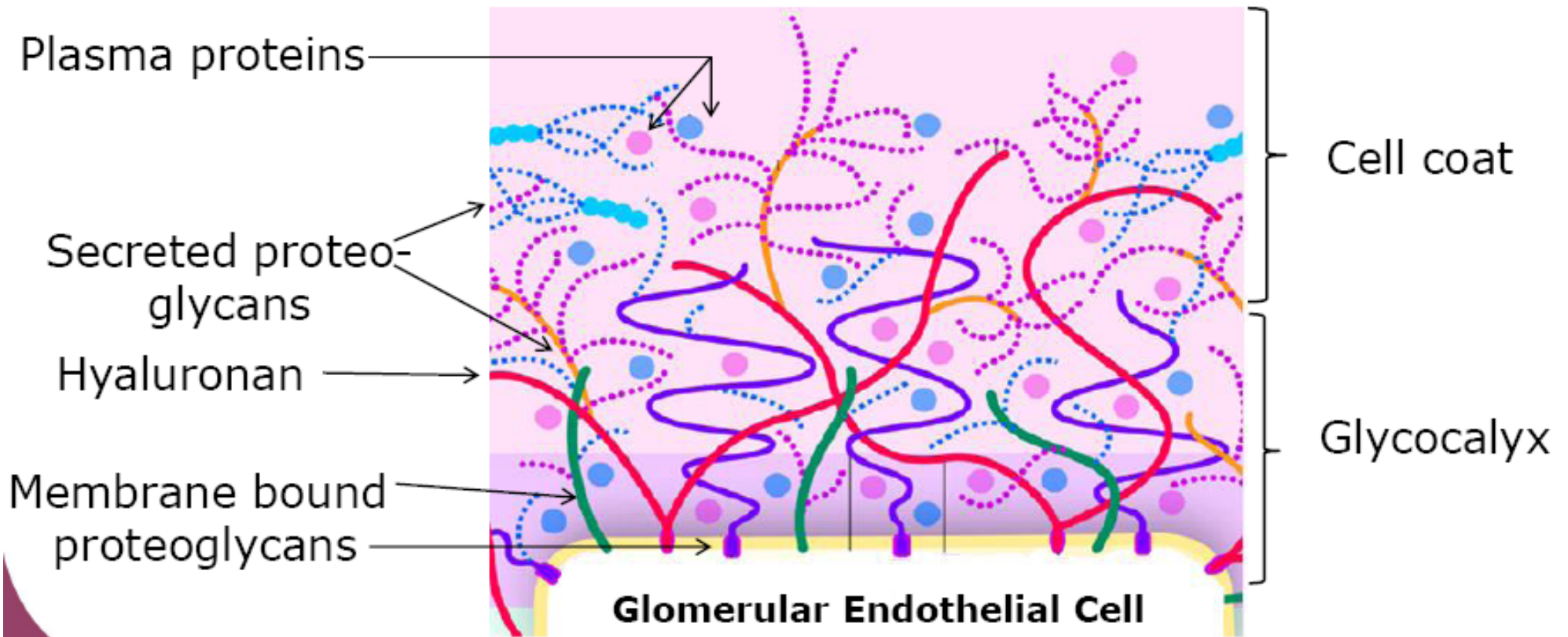


# Glomerular endothelial cell surface layer

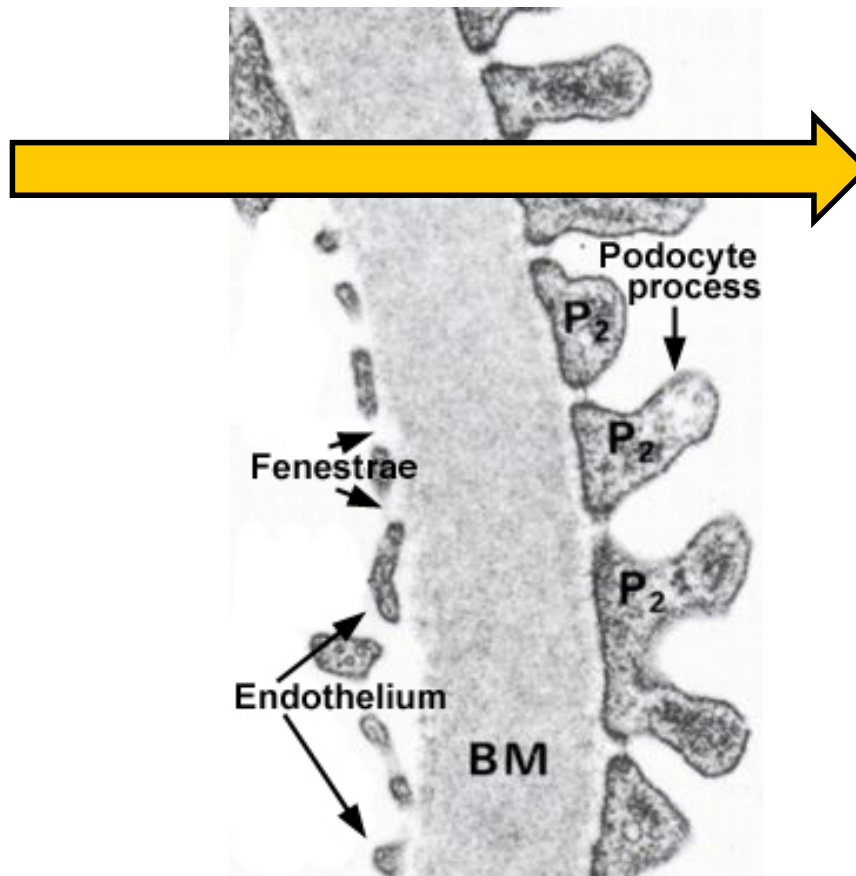


Haraldsson, Nyström & Deen. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol. Rev.* 88: 451-487 2008;

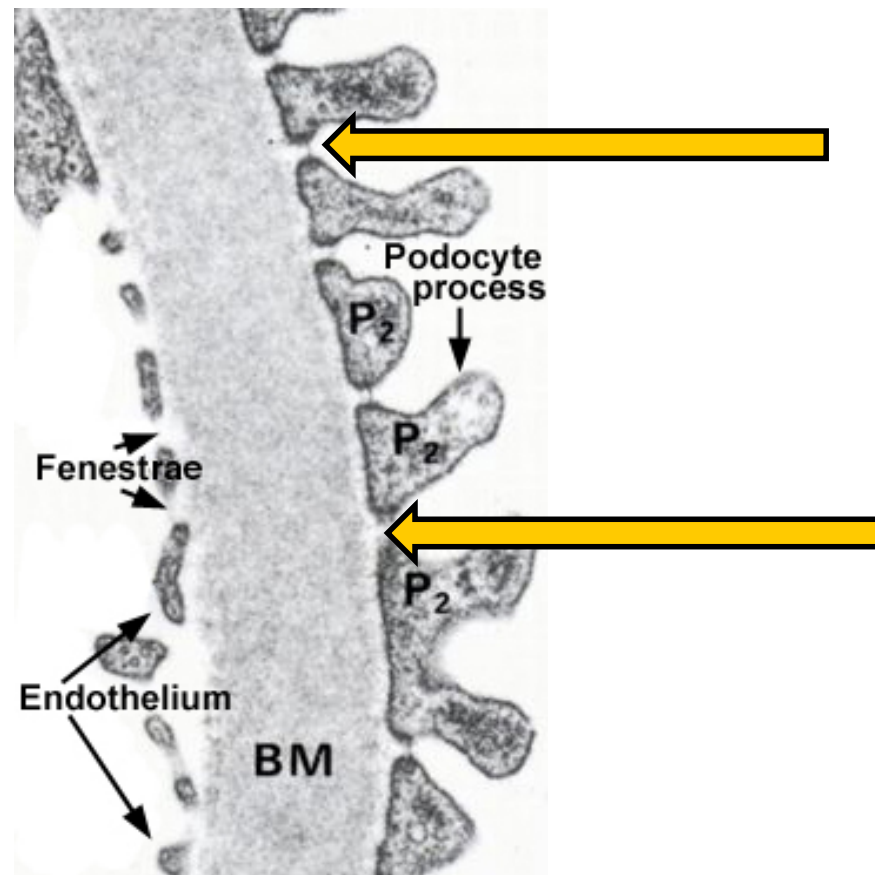
# Endothelial Cell Surface Layer (ESL)



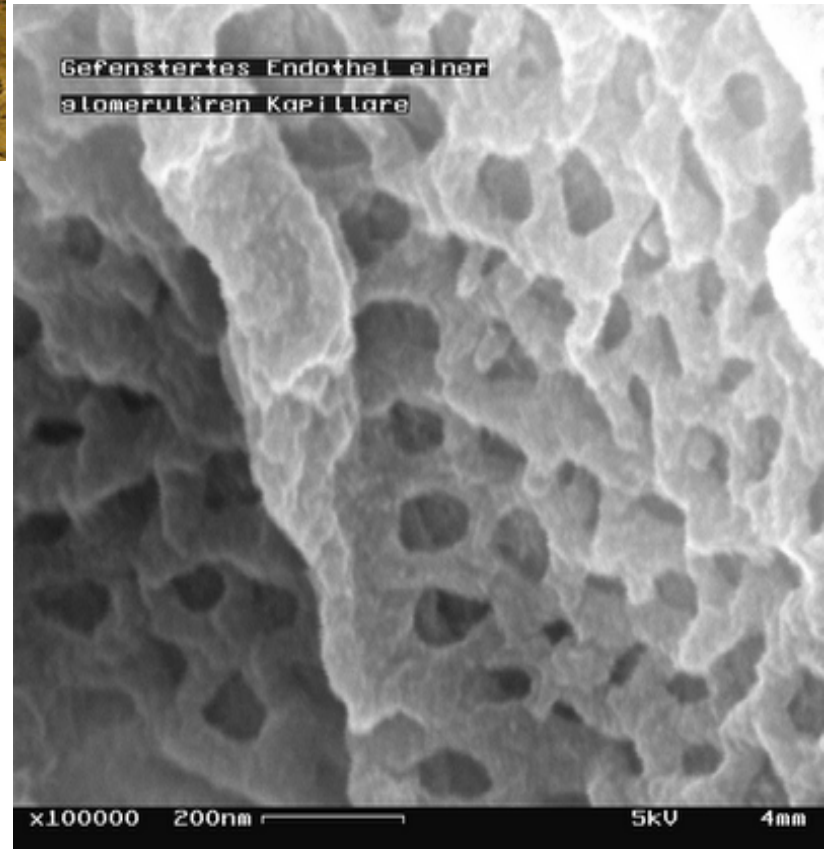
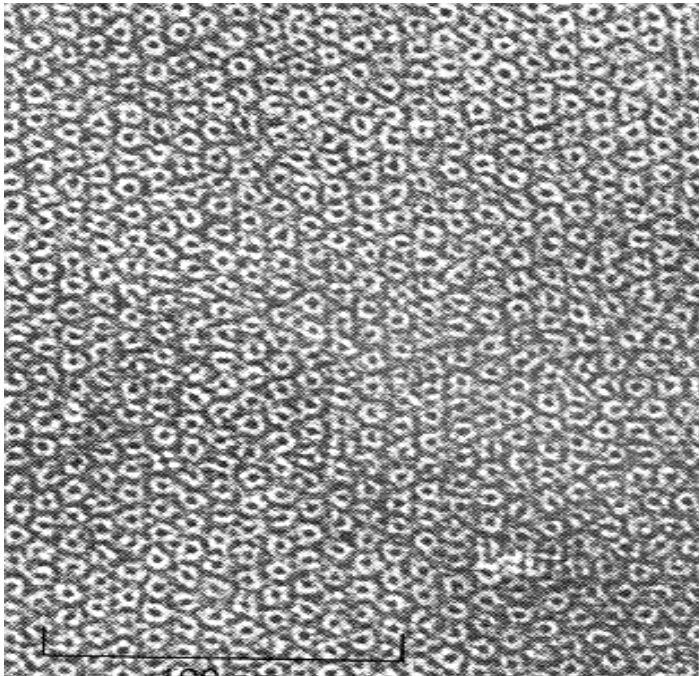
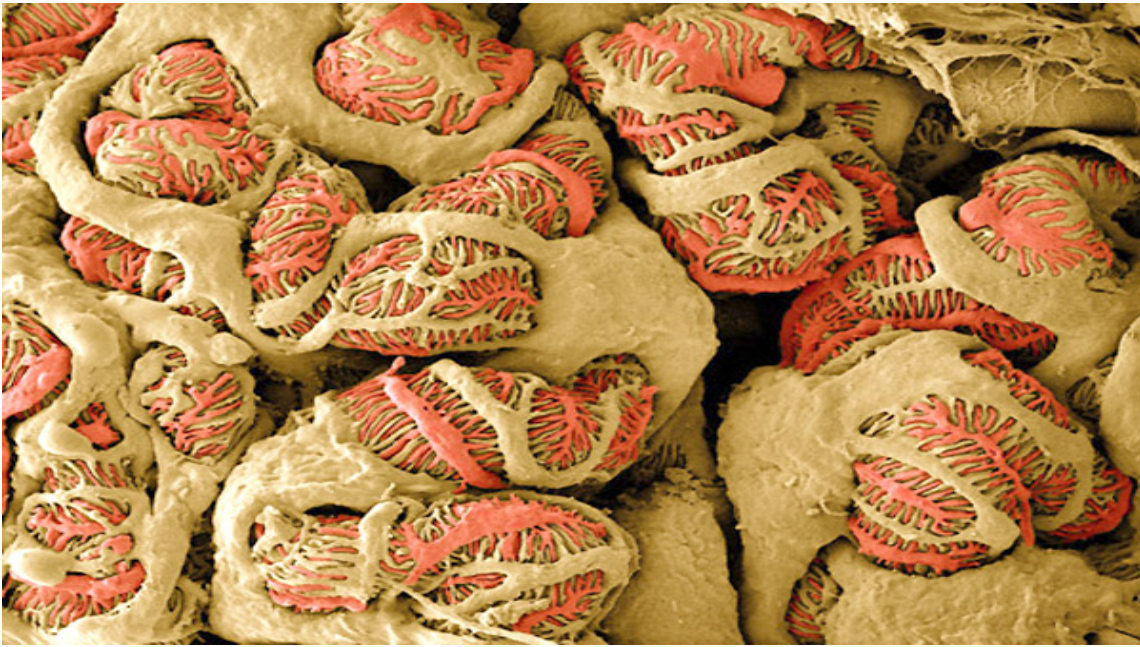
A lo largo de la **barrera de filtración**, el filtrado primero sorte los **poros o fenestras del endotelio glomerular**, luego a través de la malla altamente hidratada de la **membrana basal** compuesta de **colágeno tipo IV** altamente entrecruzado, **laminina**, **nidógeno**, y **proteoglicanos**, y finalmente, a través de las **hendiduras diafragmáticas** que son complejas estructuras establecidas y ancladas entre las caras laterales de los **pedicelos**.



Aunque las fenestras del endotelio pueden representar una barrera electrostática para proteínas con carga negativa, y la membrana basal glomerular puede limitar el pasaje transversal de grandes proteínas plasmáticas con carga negativa, (por la presencia de heparán sulfato), la última y reciente evidencia sugiere **que la barrera más selectiva** para la mayoría de la **proteínas** reside en la **hendidura diafragmática**.

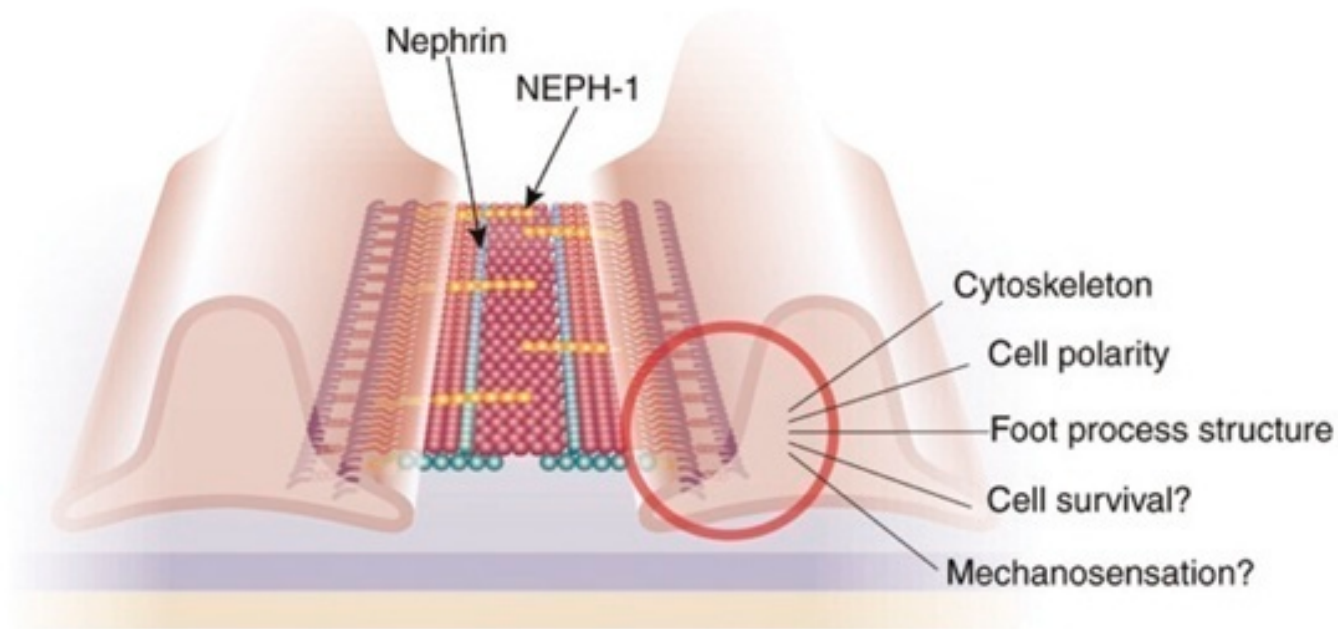




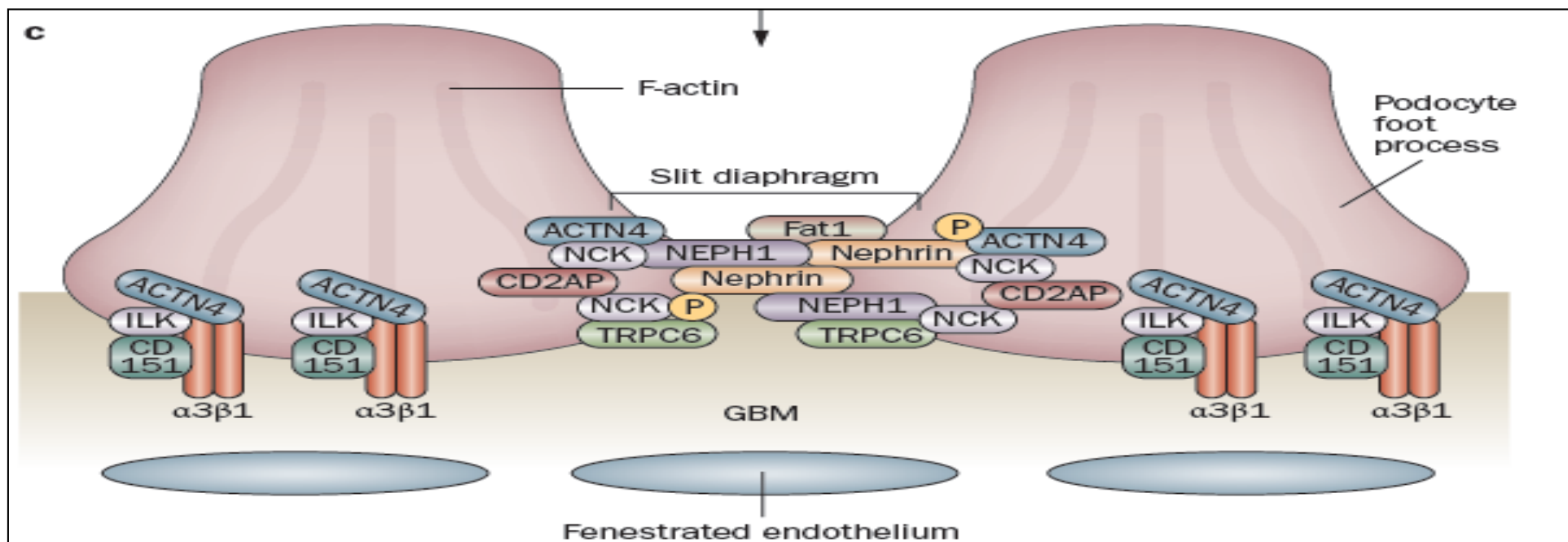


Es más que claro que en el control del fino filtrado glomerular, los procesos pedicelares, el endotelio, la MBG y fundamentalmente los diafragmas poseen una interrelación funcional tan estrecha que un mínimo daño en una molécula de uno de ellos puede resultar en una gran repercusión clínica, como proteinuria masiva e IRA.

Que el VFG se aproxime a 180 litros/día resulta en una drástica amplificación de la filtración anormal de cada nefrona enferma que lleva a la proteinuria severa.







**Figure 1** | Structure of the glomerular filtration barrier. **a** | Glomerular filtration occurs through the capillary wall into the urinary space, which empties into the proximal tubules. **b** | The capillary wall contains an innermost fenestrated endothelium, the GBM, and a layer of podocytes with interdigitating foot processes. **c** | Podocyte foot processes, interconnected by slit diaphragms, form the final barrier for filtration. Proteins that anchor the foot processes to the GBM ( $\alpha3\beta1$  integrin, ACTN4, ILK and the tetraspanin CD151) as well as those that are associated with the slit diaphragm (nephrin, NEPH1, podocin, Fat1, ACTN4, the adaptor protein NCK, CD2AP, and TRPC6) are crucial for normal function of the filtration barrier. Abbreviations: ACTN4,  $\alpha$ -actinin-4; CD2AP, CD2-associated protein; GBM, glomerular basement membrane; ILK, integrin-linked kinase; P, podocin; TRPC6, transient receptor potential cation channel 6.

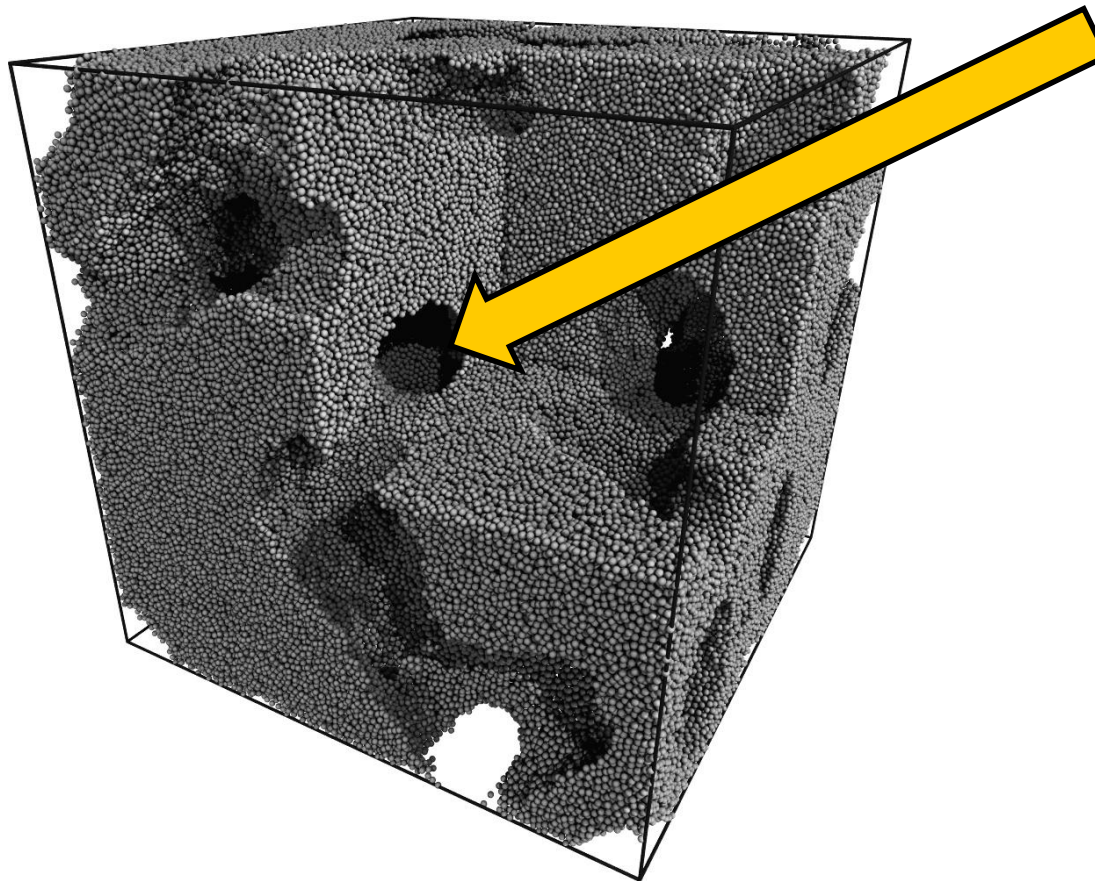
# Theoretical 'pore models'

- Size selectivity (no charge effect):
  - The two-pore model (or pore + shunt pathway)
  - The lognormal pore distribution model
  - The fiber matrix model
- Size and charge selectivity:
  - The heterogeneous charge fiber model



En modelos heteroporosos usando dextrans, se considera al capilar glomerular como una membrana perforada por poros de diferente diámetro con una distribución logarítmica de los radios.

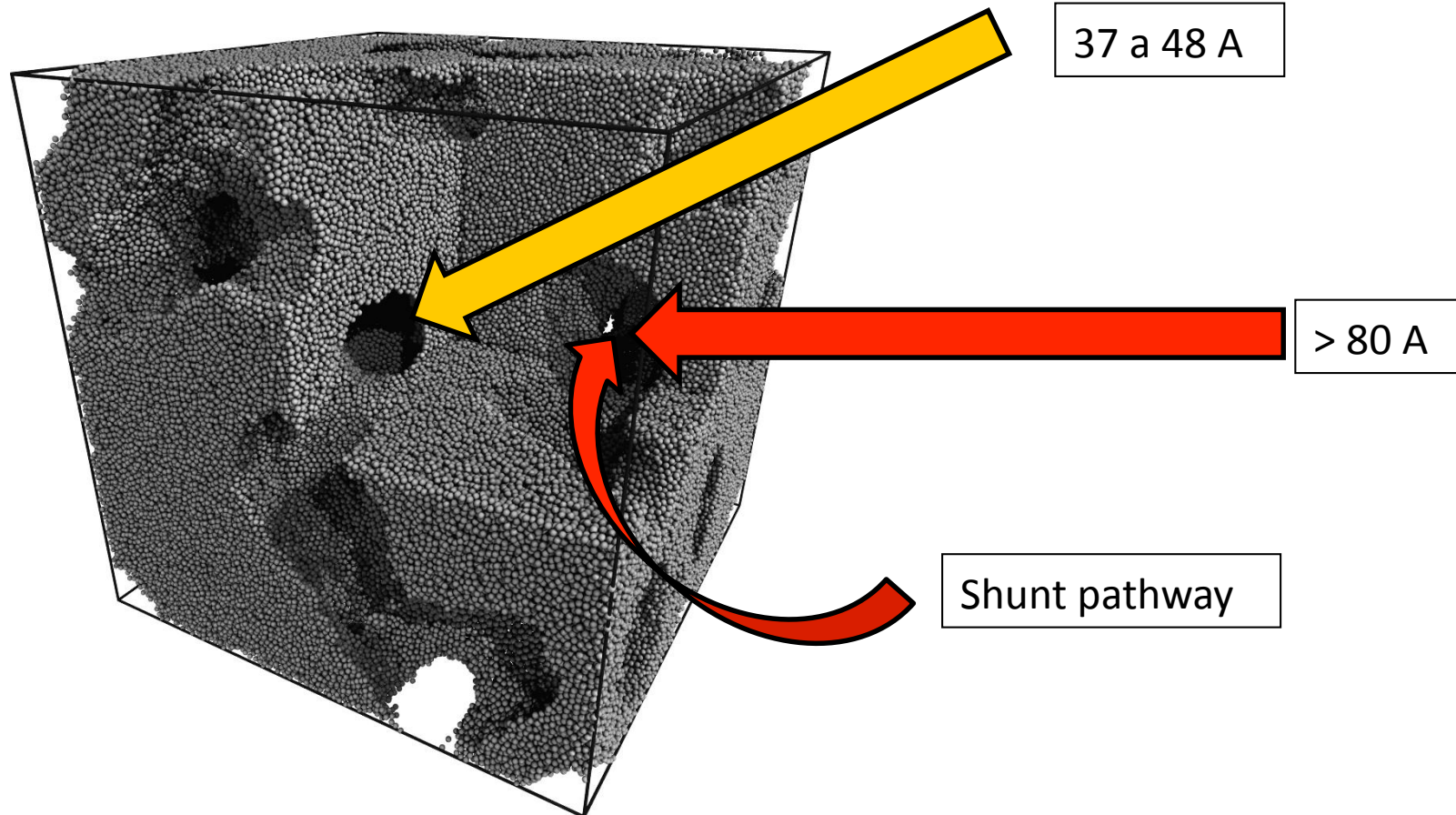
Una población única de poros restrictivos con una distribución logarítmica normal de los radios hasta los 60 A es considerado el mejor modelo. **Modelo del poro.**



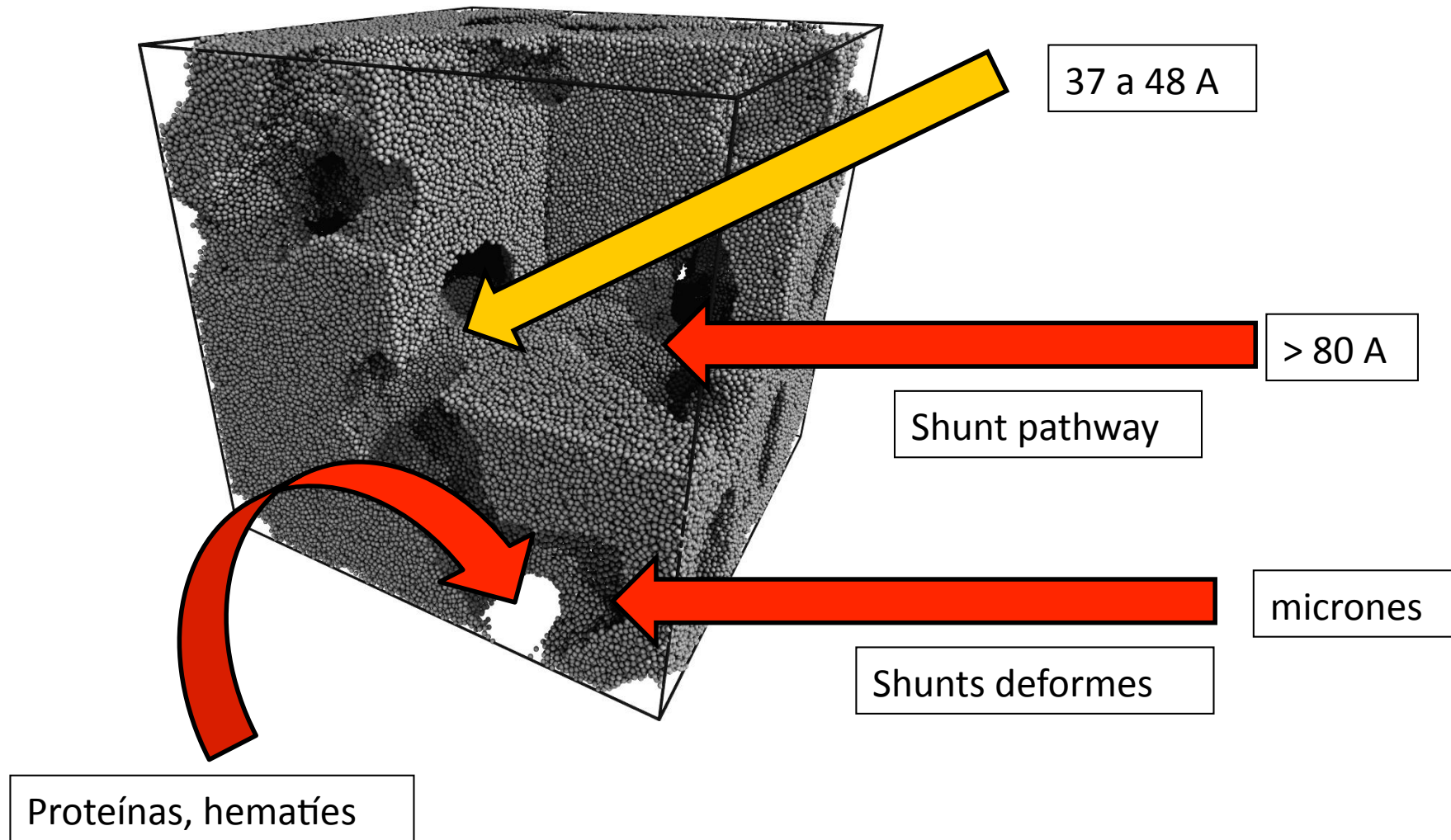
Hasta 60 A

En contraste, otros usando dextranes y ficoles han concluido que un modelo bimodal se ajusta mejor a la realidad.

Proponen una población prevalente de poros pequeños restrictivos con una distribución normal de los radios y un radio promedio de 45 A (rango 37 a 48 A), y un limitado número de poros no restrictivos con un radio  $> 80$  A, llamado el “shunt” pathway (vía de shunt). **Modelo un poro y un shunt.**



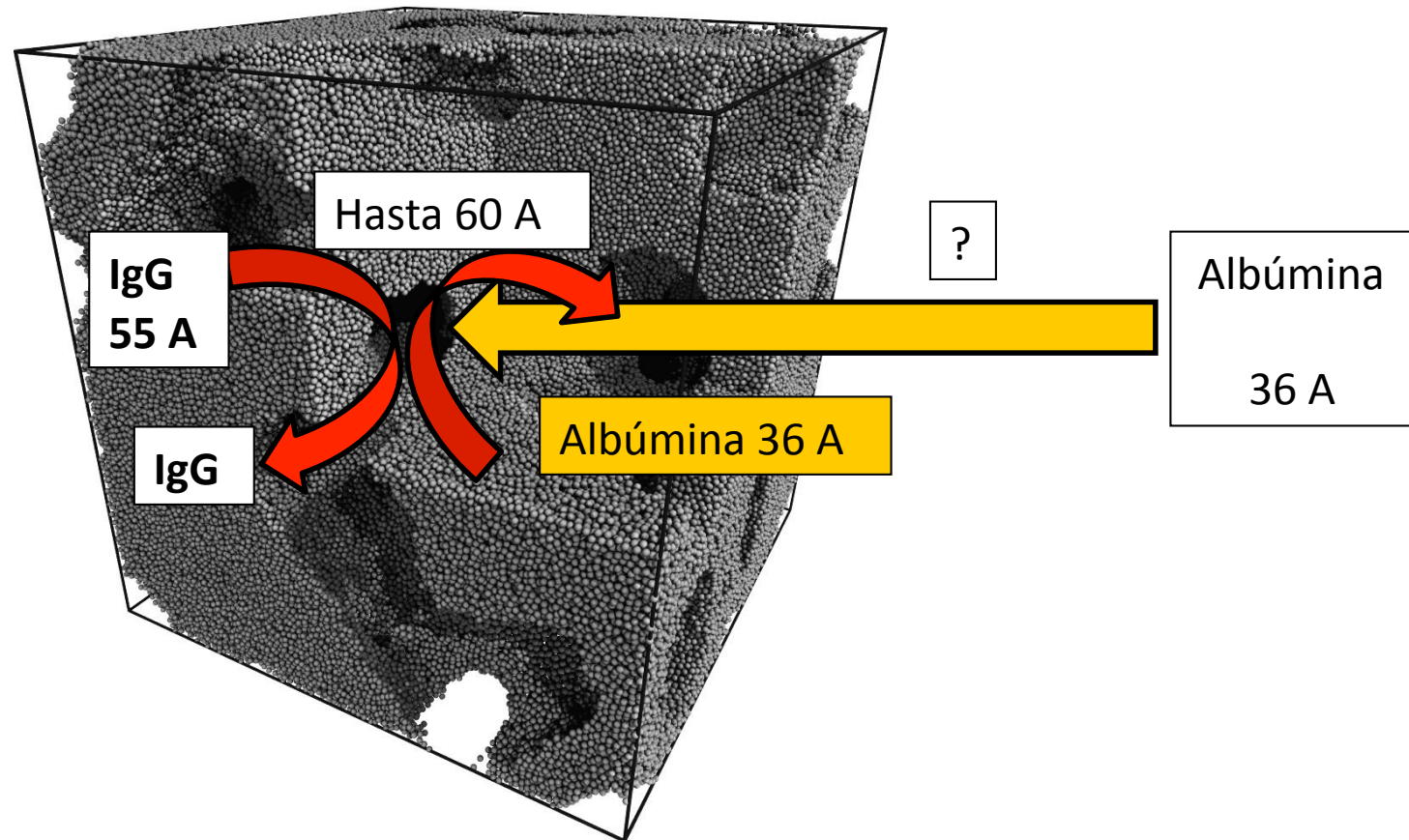
Un tercer grupo postula que además de las dos poblaciones de poros, hay normalmente defectos esporádicos de membrana o shunts lo suficientemente grandes como para permitir el transporte de proteínas pesadas y aún hematíes y que contribuirían con menos del 10-5% del VFG total, pero que pueden aumentar en número en condiciones patológicas . **Dos poros y un shunt.**





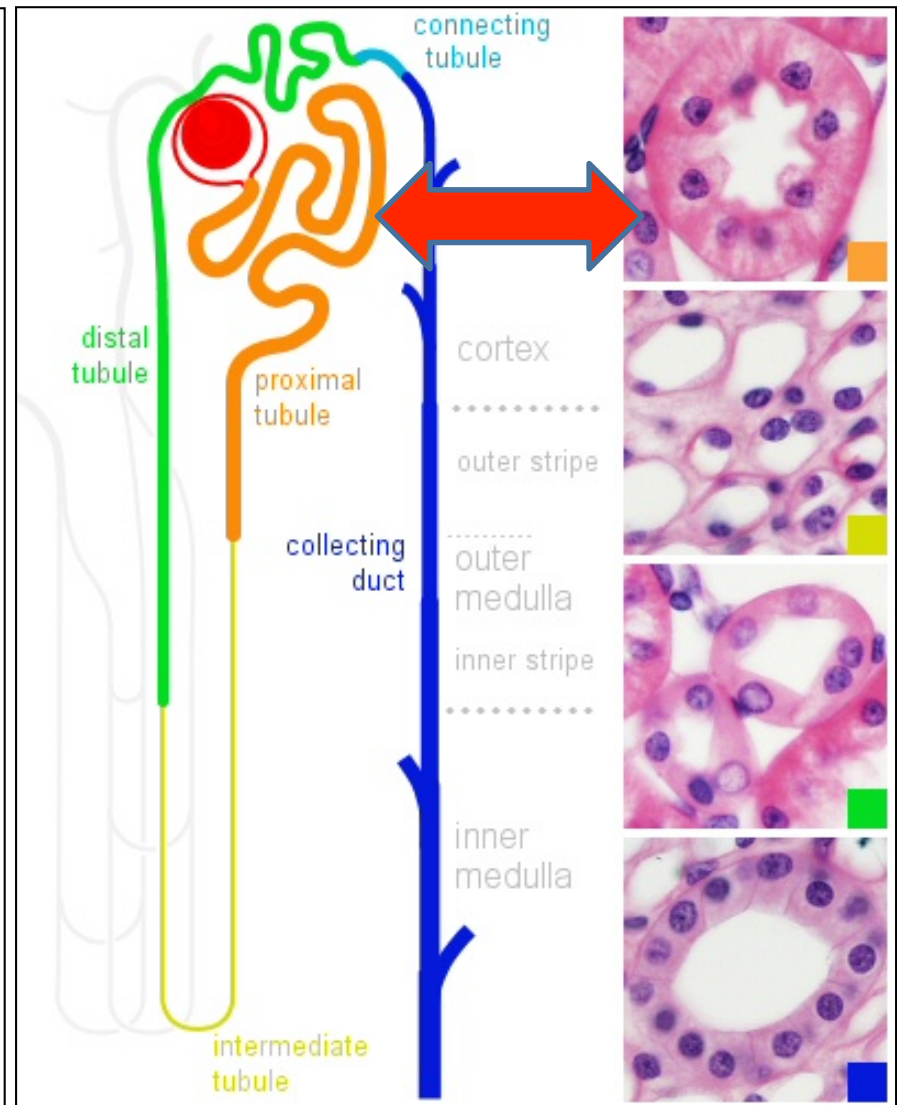
En condiciones fisiológicas, las proteínas del tamaño de la IgG (radio molecular: 55 A), son completamente restringidas de la filtración porque sus radios son mayores que los de los poros más pequeños, y la contribución de los poros más grandes o los de la vía del shunt son cuantitativamente irrelevantes en este caso.

La baja permeabilidad de la pared capilar glomerular a la albúmina (radio molecular: 36 A), no puede ser explicada simplemente y por sí sola en términos de la restricción dada por el tamaño de los poros.



Esta reabsorción de proteínas ocurre predominantemente en la pars convoluta (segmentos S1 y S2) y, en menor medida, en la pars recta del túbulo proximal.

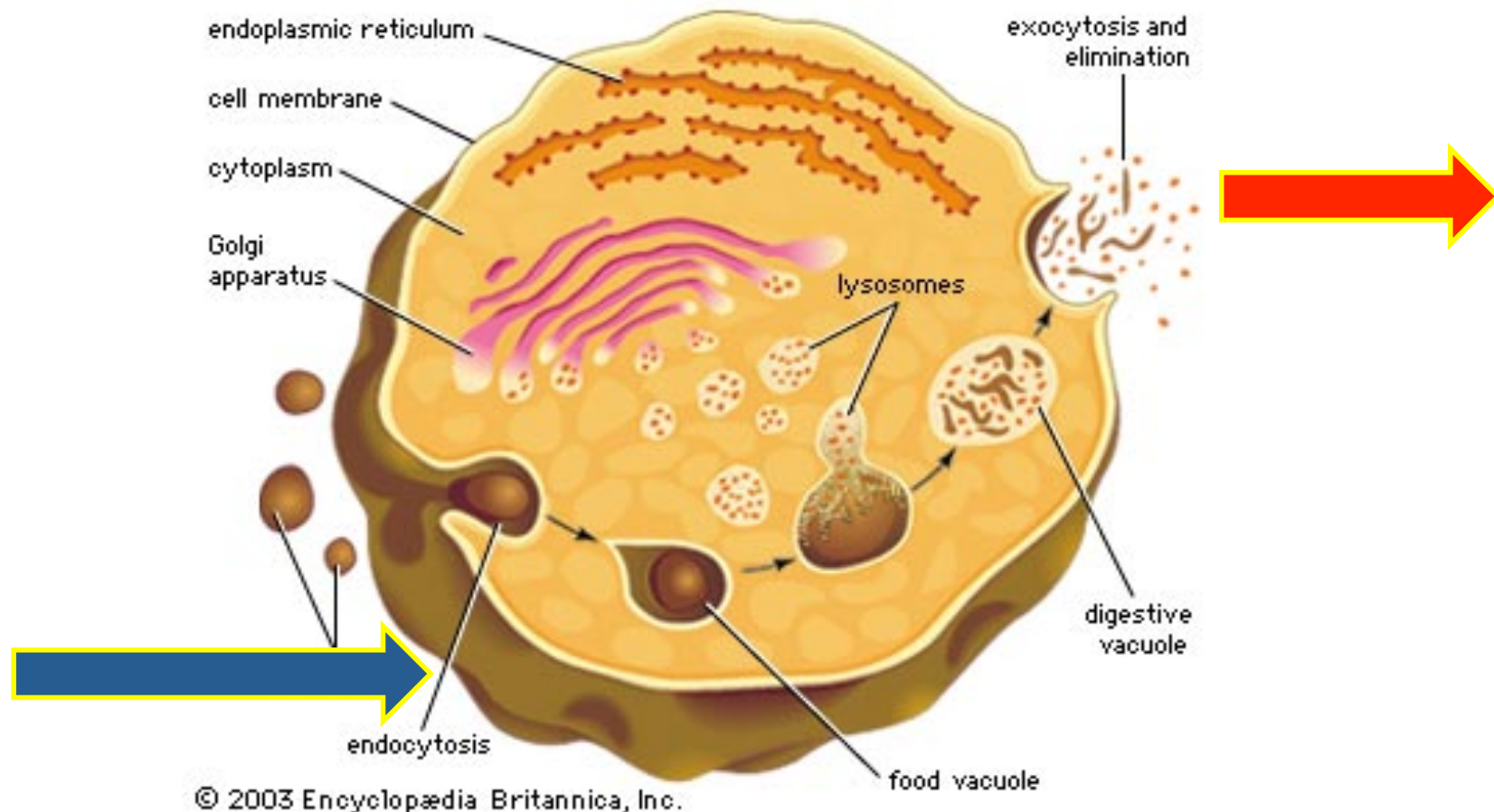
Las células epiteliales de estos segmentos contienen un extenso sistema endocítico apical, que consiste en vesículas cubiertas y pequeños endosomas recubiertos y desnudos, y de prelisosomas, lisosomas, y de los llamados túbulos apicales densos, involucrados en el reciclaje de la membrana plasmática desde los endosomas a la membrana plasmática apical.

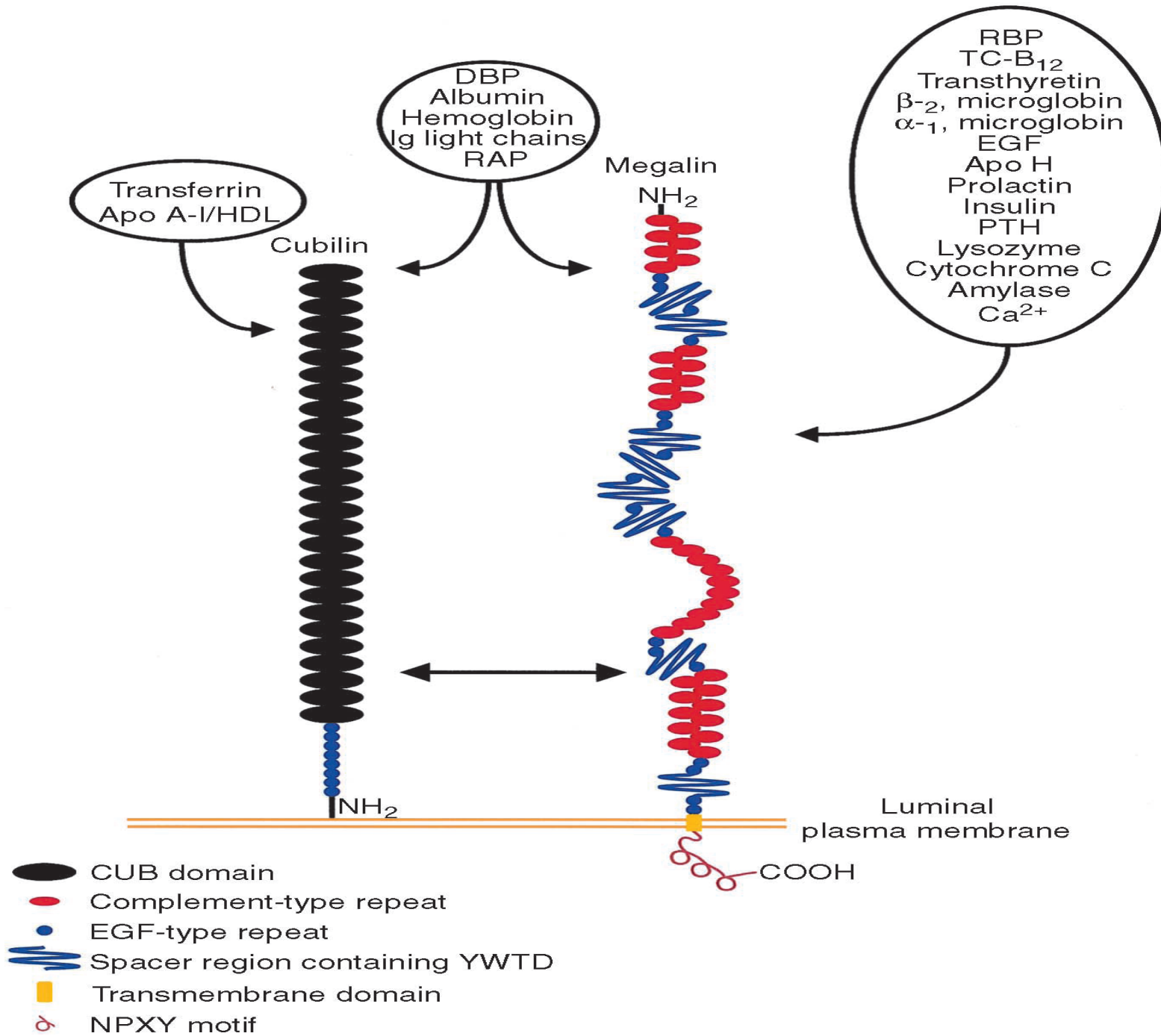


Las proteínas absorbidas a nivel luminal son endocitadas y concentradas dentro de las vesículas en el borde apical de las células tubulares.

Estas vesículas se fusionan con organelas ácidas que pertenecen al compartimiento endosomal. Los endosomas que contienen a las proteínas luego migran al interior celular, donde se fusionan con los lisosomas.

Las proteínas absorbidas son completamente hidrolizadas dentro de los lisosomas y los aminoácidos resultantes cruzan la membrana contraluminal para retornar a la circulación.







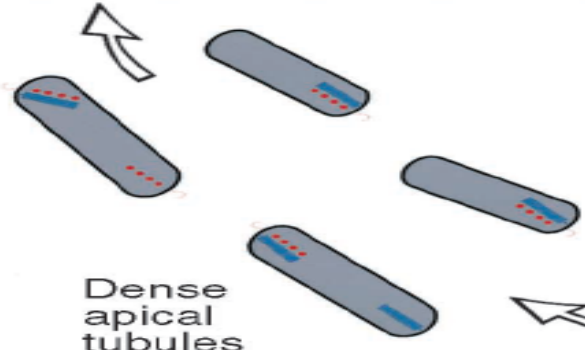
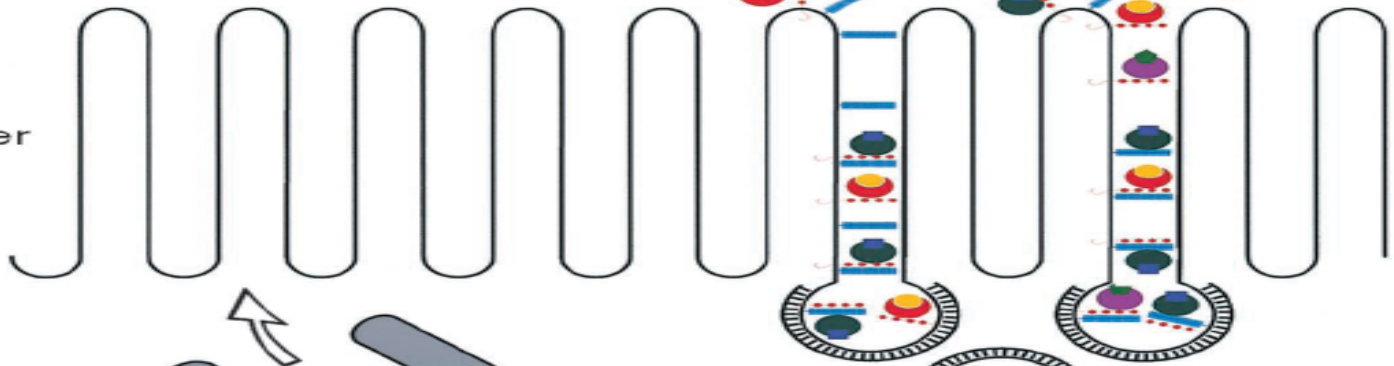


Megalin

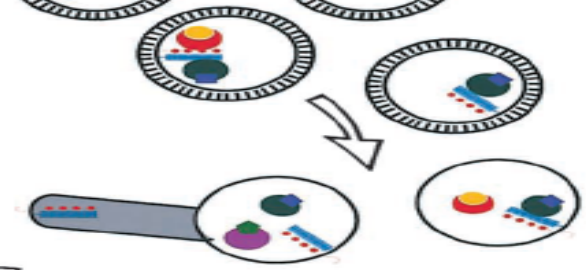
Cubilin

- B<sub>12</sub>
- Transcobalamin
- 25 (OH)-D<sub>3</sub> ▲ 1,25 (OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>
- Vitamin D-binding protein
- Retinol
- Retinol-binding protein

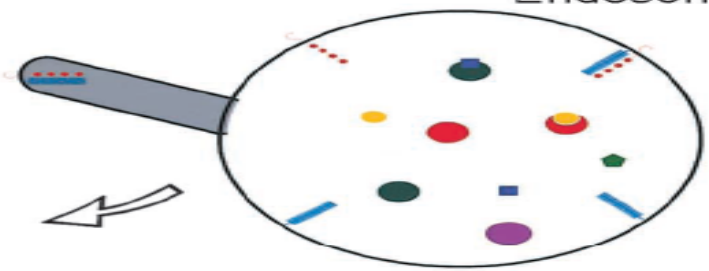
Brush border



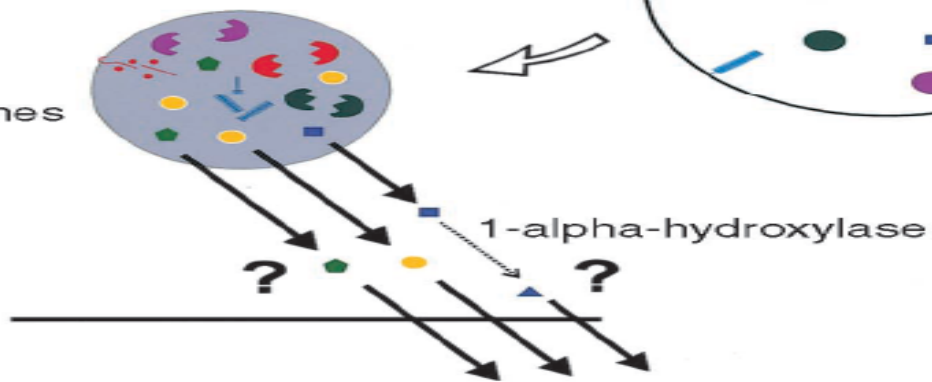
Dense apical tubules



Endosomes



Lysosomes

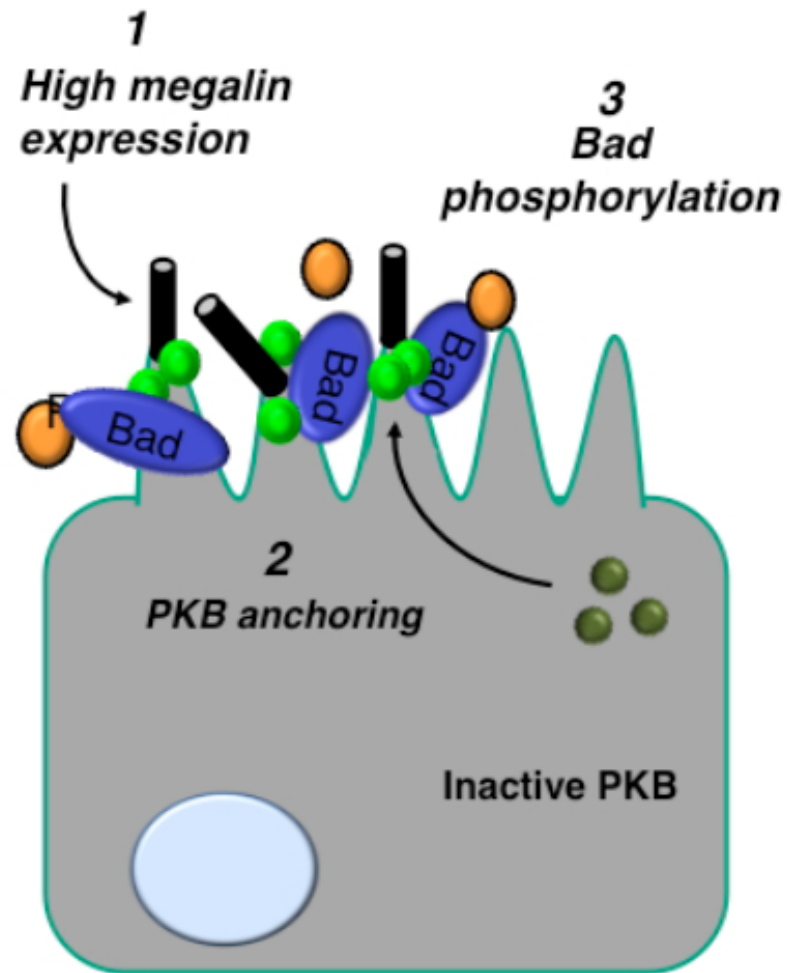


1-alpha-hydroxylase

?

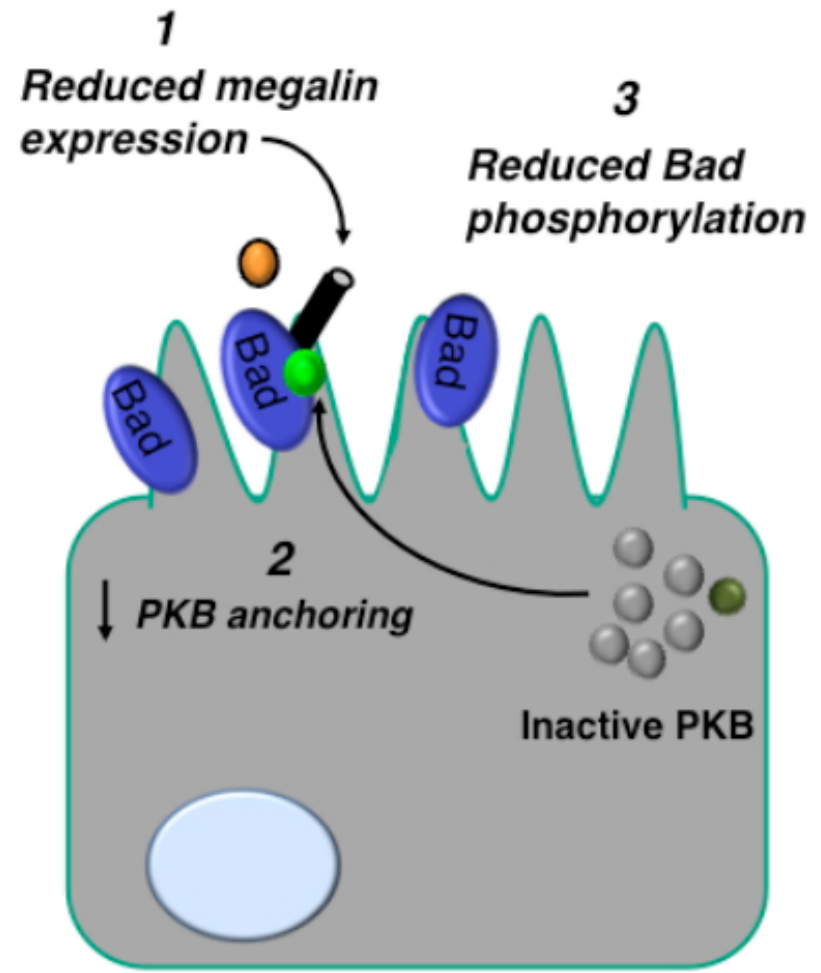


## LOW ALBUMIN



**SURVIVAL**

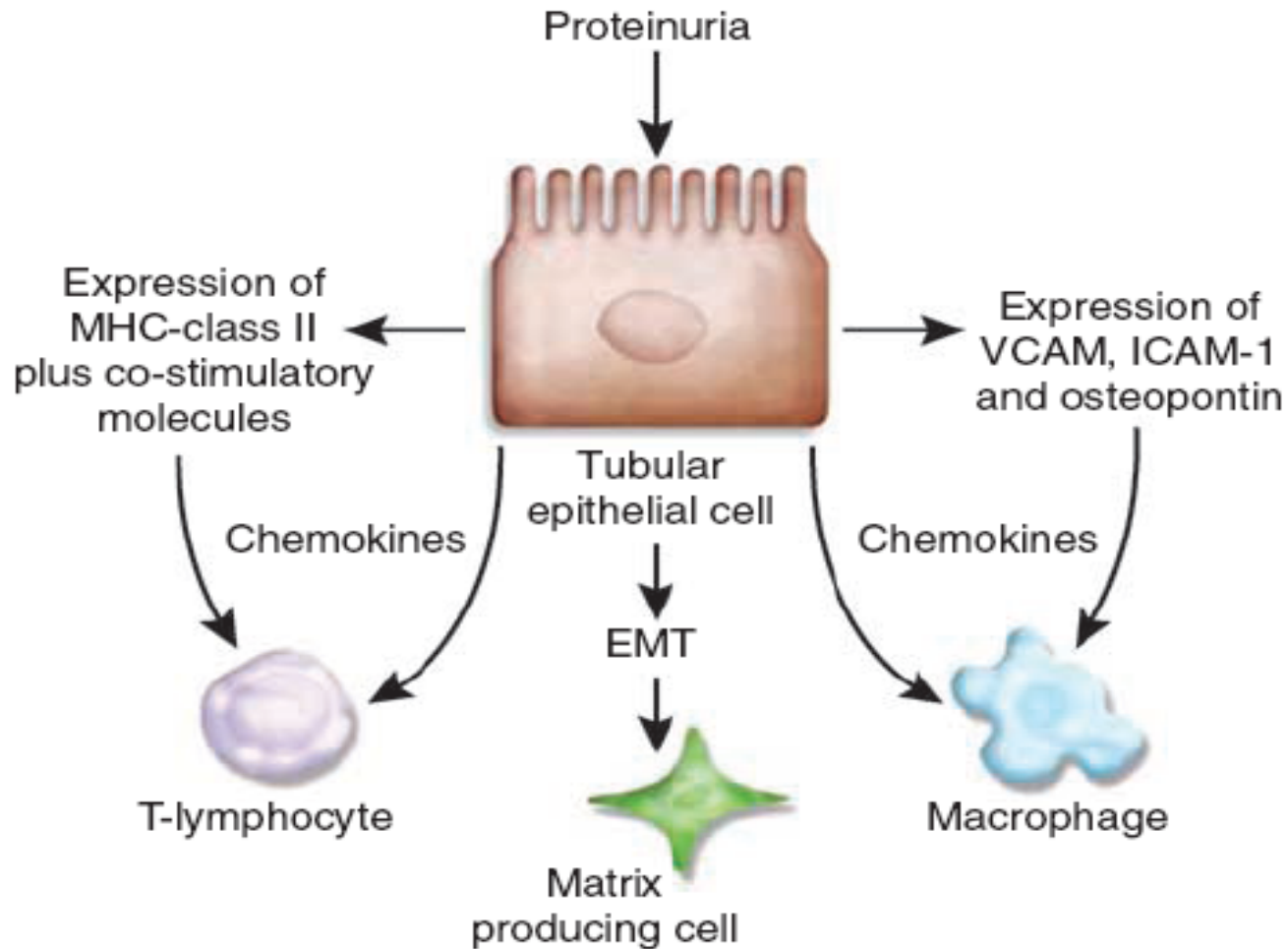
## HIGH ALBUMIN



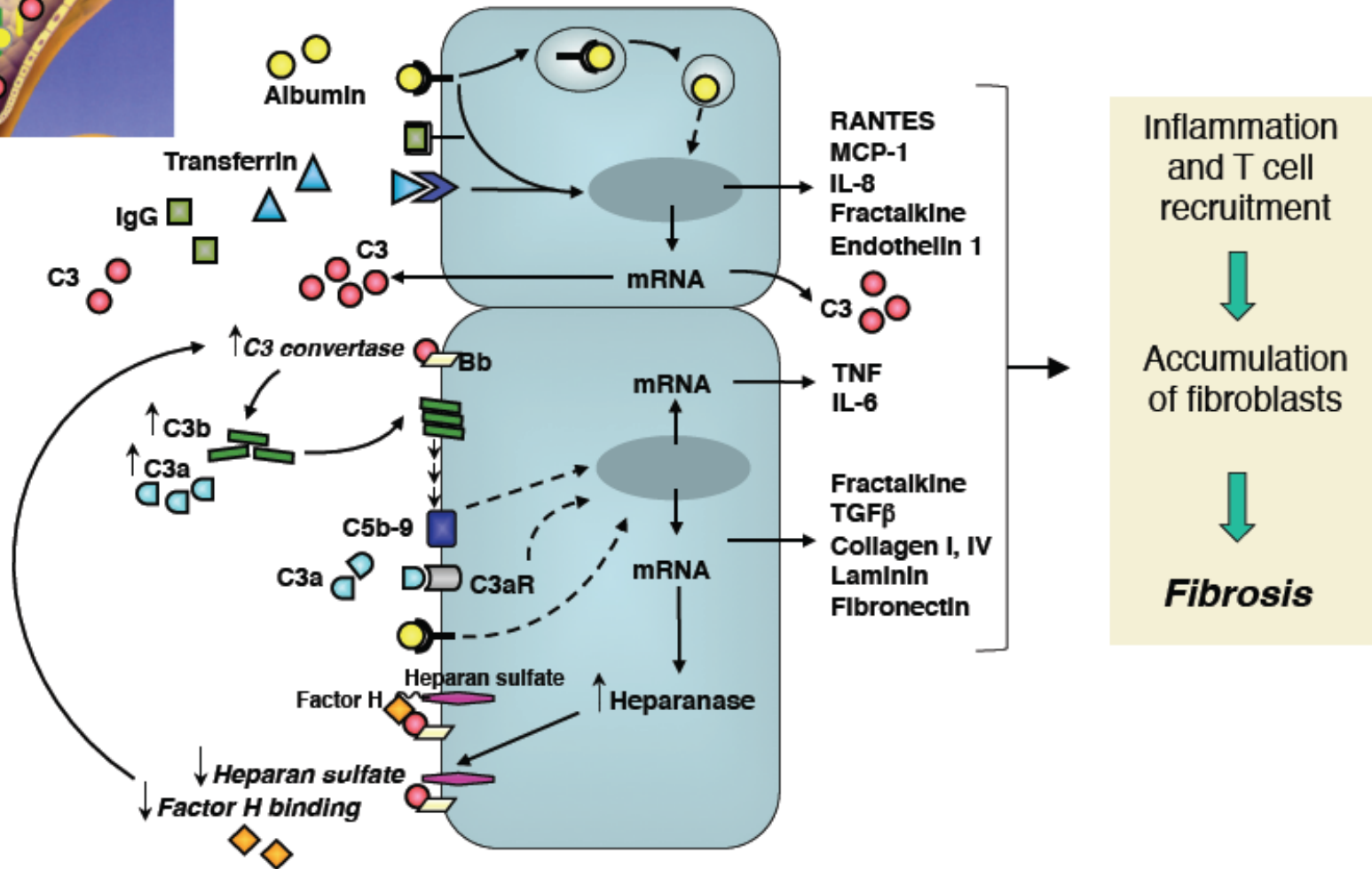
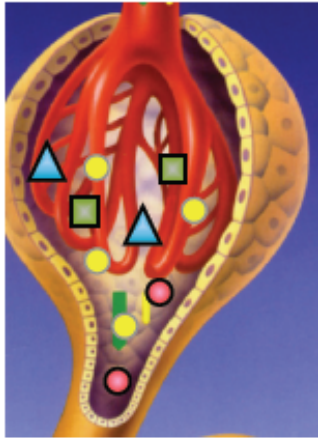
**APOPTOSIS**

***Bad: Bcl2-associated death promoter***

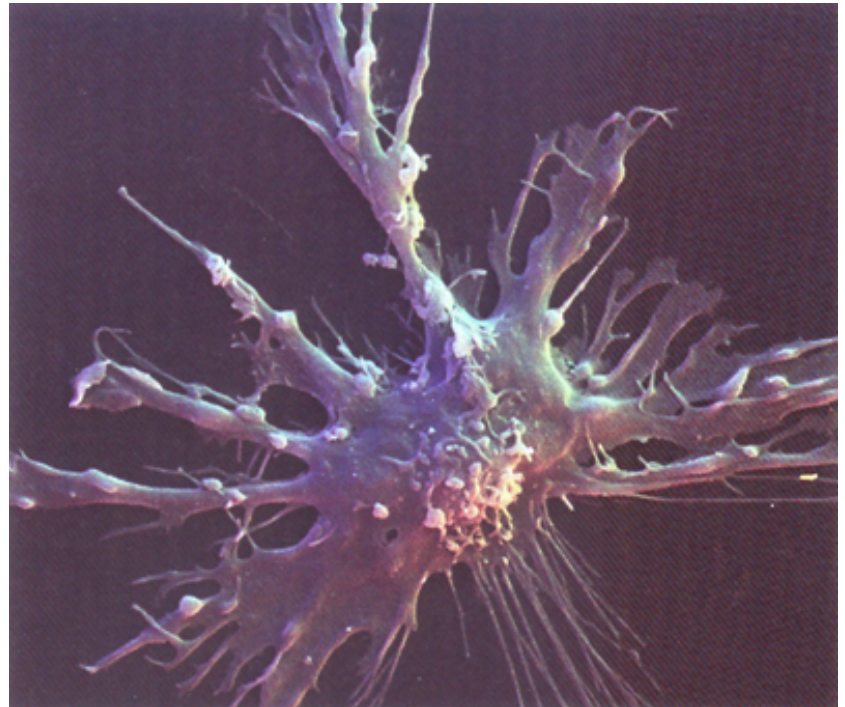
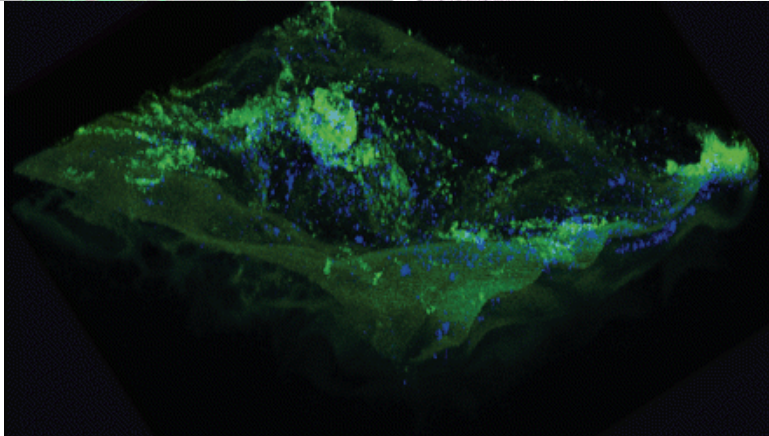
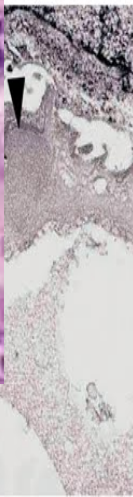
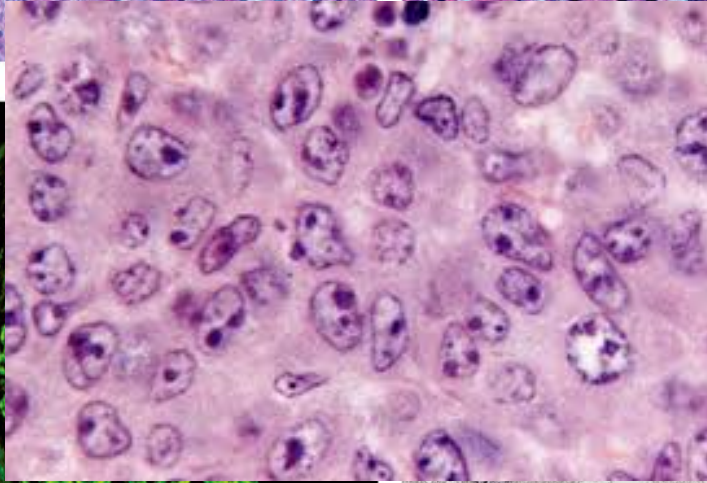
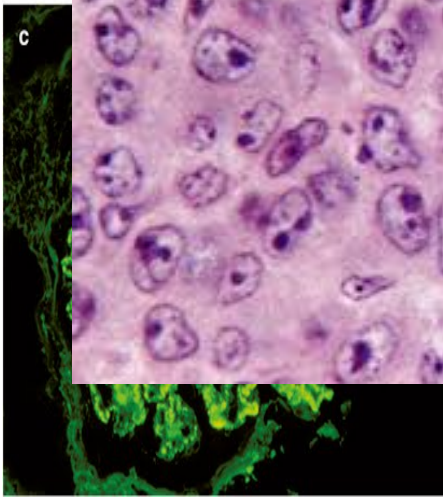
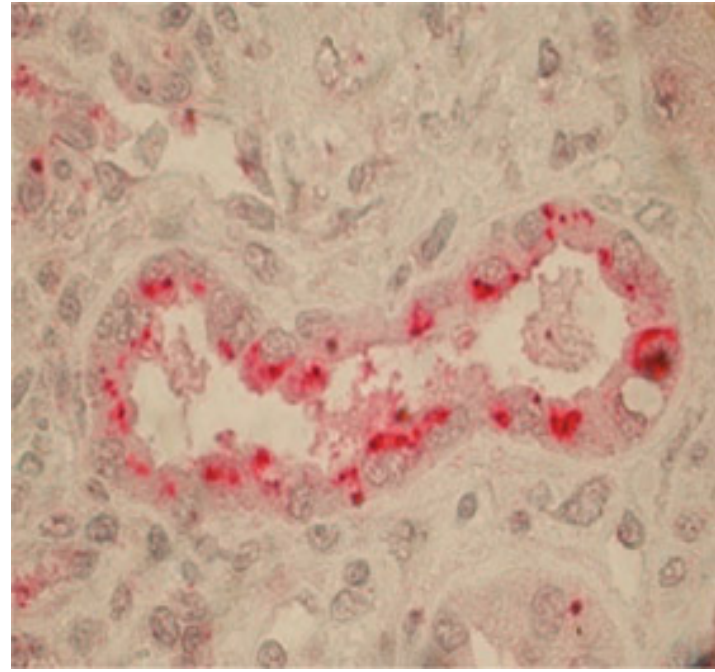
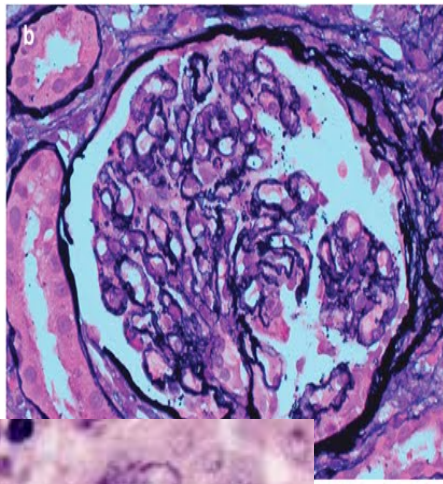
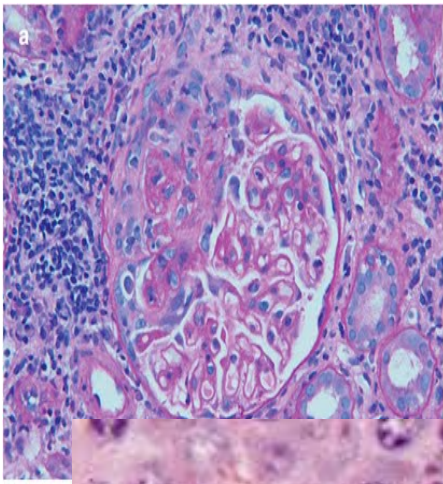
Caruso-Neves et al., PNAS, 2006



**Figure 1 | Effects of proteinuria on tubular epithelial cells.** Increased protein absorption by tubular cells may result in direct tubular toxicity, release of chemokines and cytokines, increased expression of adhesion and MHC class II molecules along with co-stimulatory molecules. The net effect is an increased influx of mononuclear inflammatory cells. The evidence for direct proteinuria induced EMT is weak.







## ¿QUÉ FACTORES INMUNOLÓGICOS PROPIOS INTERVIENEN EN EL CAMINO A SEGUIR EN LA PROTEINURIA?

Dentro de la respuesta inmune innata, están los **Toll-Like Receptors (TLRs)**

Los **TLRs** son **receptores** muy antiguos presentes en **todas las membranas celulares y a nivel intracelular** entre el citoplasma y los endosomas y que **reconocen patrones antigénicos estereotipados determinados**

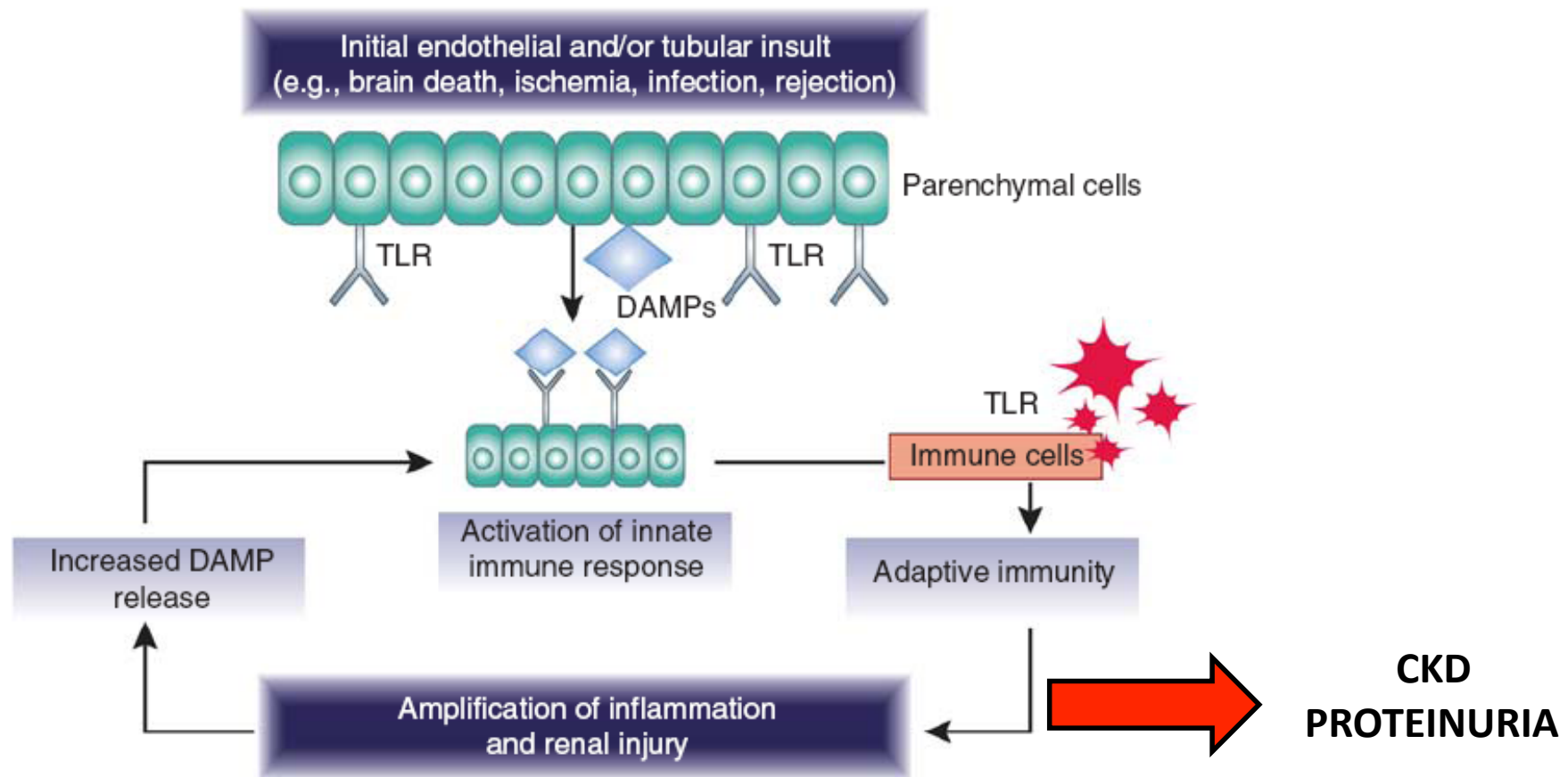
tales como **péptidoglicanos, LPS, y ácidos nucleicos bacterianos y virales** (pathogen-associated molecular patterns [**PAMPs**]) así como **componentes endógenos** (danger-associated molecular patterns [**DAMPs**]).

La **unión al TLR** es central para **activar** inmediatamente al **sistema innato** en respuesta a patógenos , pero la activación de los TLRs es también fundamental para lograr **respuestas adaptativas** a fenómenos antígeno-específicos facilitando la **conversión de células dendríticas a células presentadoras de antígeno.**

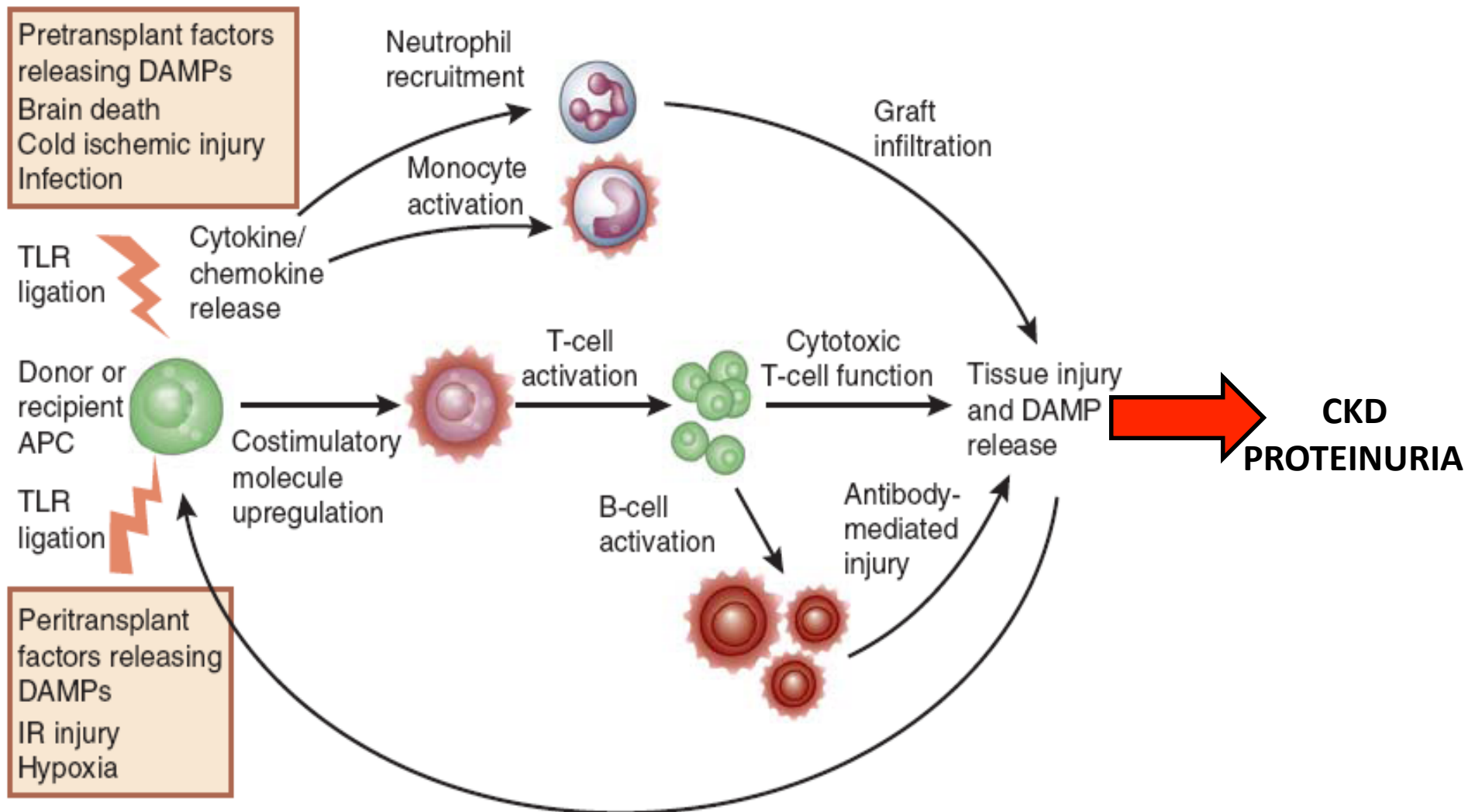
Los **TLRs activan** múltiples vías de señalización celular que conllevan a la **secreción de citokinas, quimokinas, etc**

# Toll-like receptors in transplantation: sensing and reacting to injury

Jeremy S. Leventhal<sup>1</sup> and Bernd Schröppel<sup>1,2</sup>











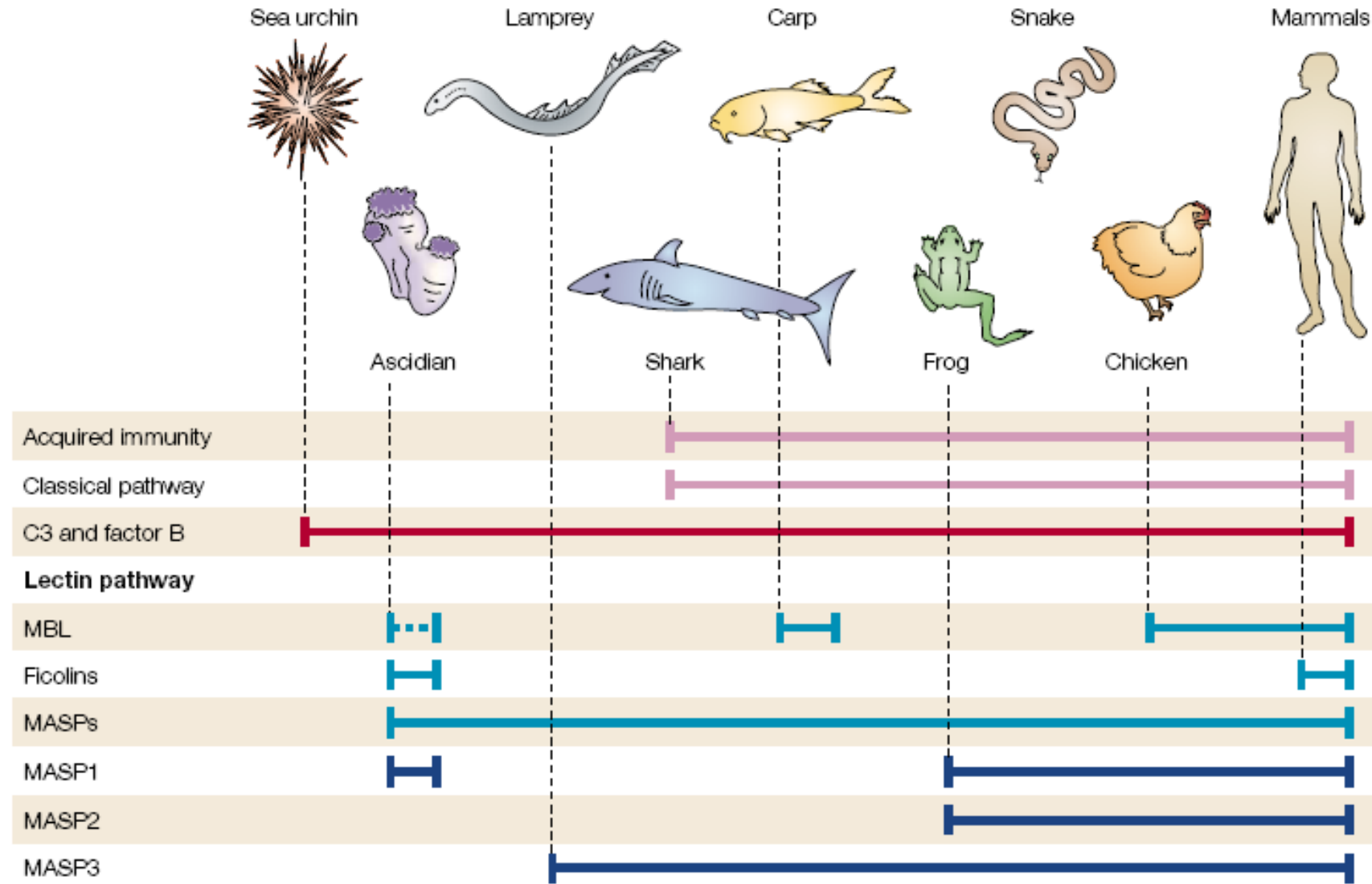


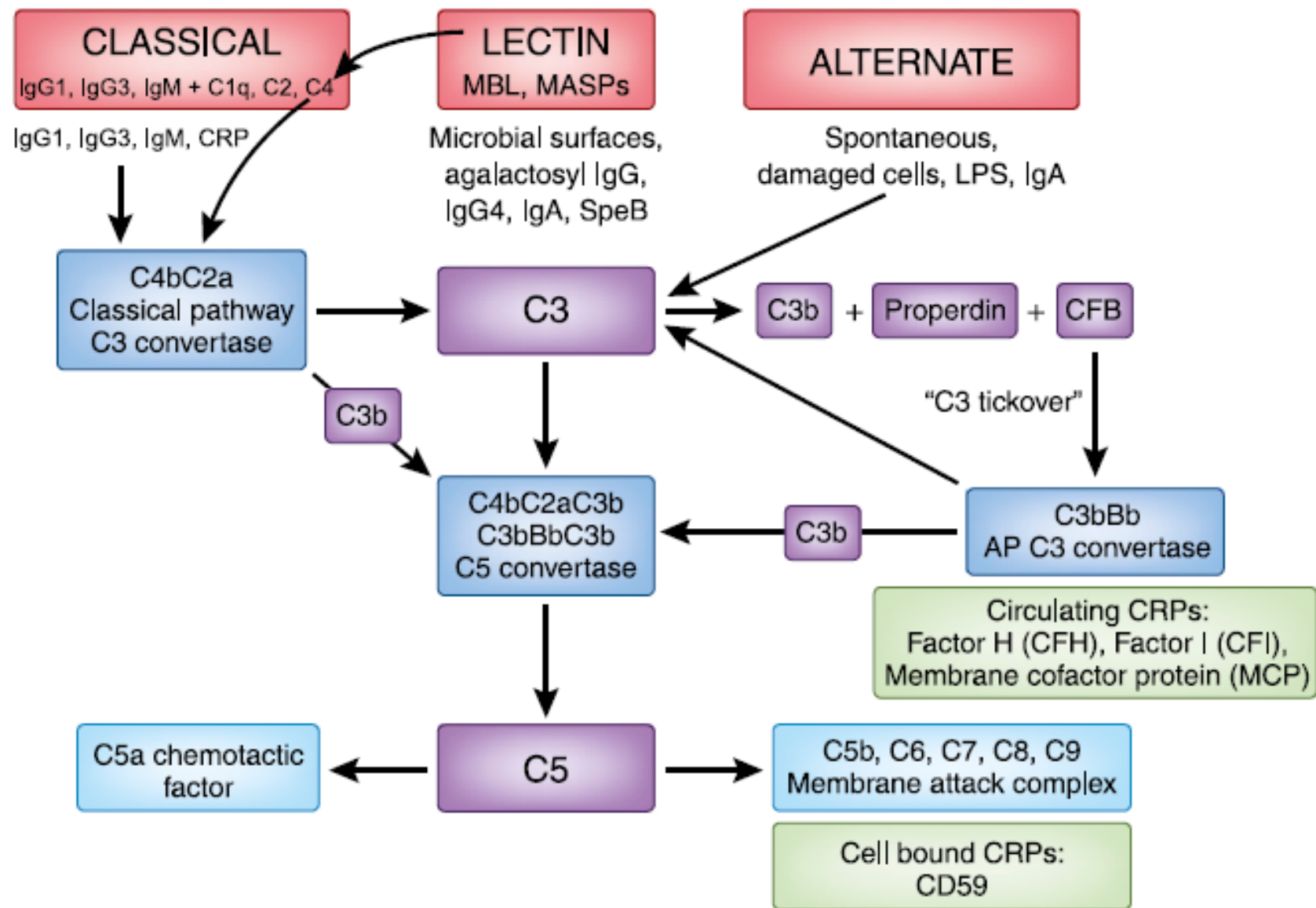
**Table 2** | TLRs involved in the onset or aggravation of renal conditions

TLR	Ligand	Renal condition
TLR4 <sup>23,69</sup>	LPs, $\beta$ -defensin 2	AKI 
TLR4 <sup>72</sup>	Unknown	AKI caused by cisplatin nephrotoxicity
TLR2 <sup>76</sup> TLR4 <sup>77</sup> TLR9 <sup>78</sup>	Pam3Cys, LPs LPs LPs	Crescentic glomerulonephritis
TLR3 <sup>91,92</sup> TLR4 <sup>87</sup> TLR7 <sup>84-86</sup> TLR9 <sup>80-82</sup>	dsRNA, poly(I:C) LPs ssRNA CpG-DNA	Lupus nephritis and immune-complex glomerulonephritis
TLR2 <sup>47</sup> TLR4 <sup>96,98,99</sup>	Lipoteichoic acid, Pam3Cys Peptidoglycan, LPs	Allograft rejection 
TLR4 <sup>100</sup>	HMG-1, heparan sulfate, hyaluronic acid, fibronectin, etc.	Transplantation-induced ischemic kidney disease 
TLR2 <sup>4,115</sup> TLR4 <sup>114</sup>	DAMPs LPs	Ischemic renal injury 

Abbreviations: AKI, acute kidney injury; CpG, unmethylated cytidine–guanosine dinucleotide; DAMP, damage-associated molecular pattern; dsRNA, double-stranded RNA; LP, lipopolysaccharide; poly(I:C), polyinosinic:polycytidylic acid; ssRNA, single-stranded RNA.

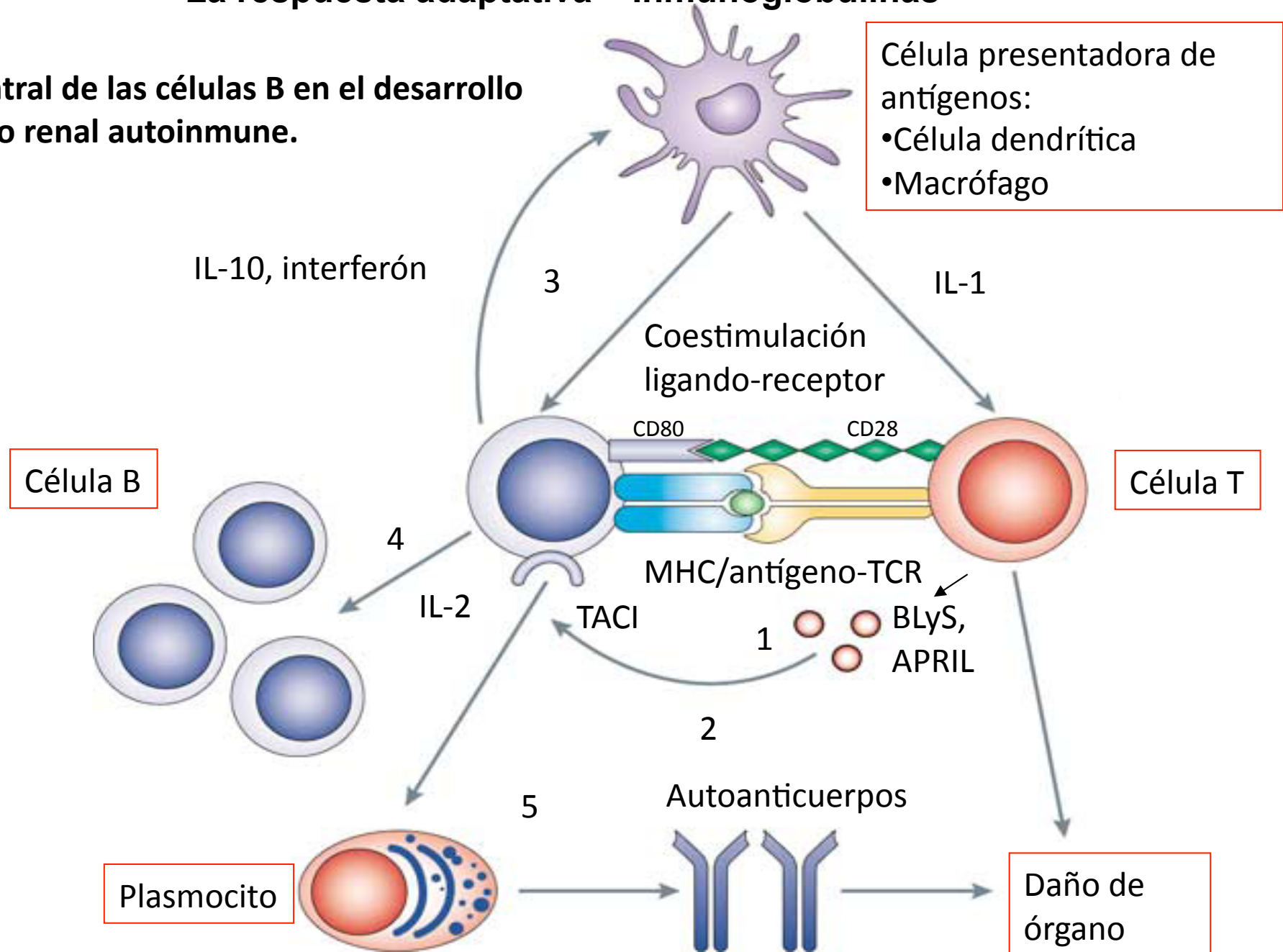
# Complemento





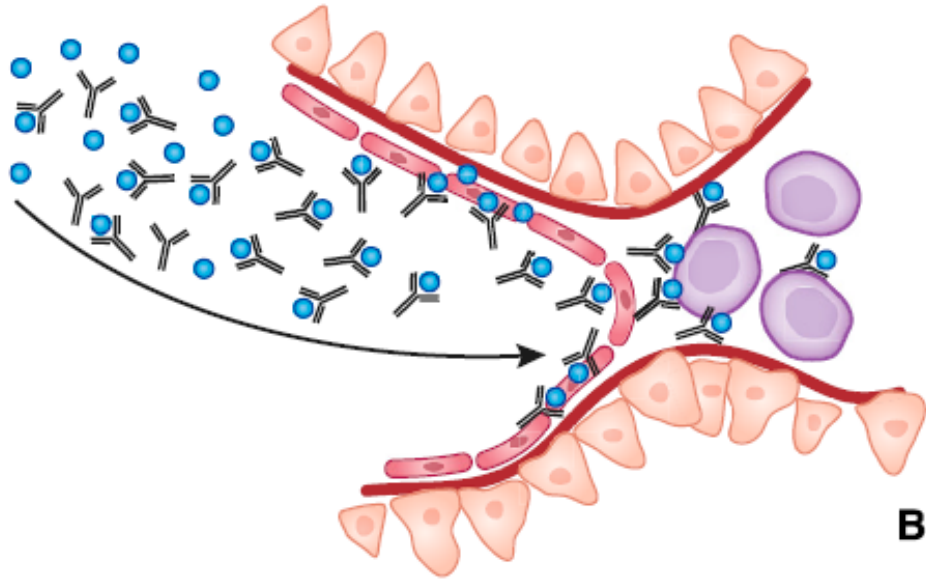
# La respuesta adaptativa Inmunoglobulinas

Rol central de las células B en el desarrollo de daño renal autoinmune.



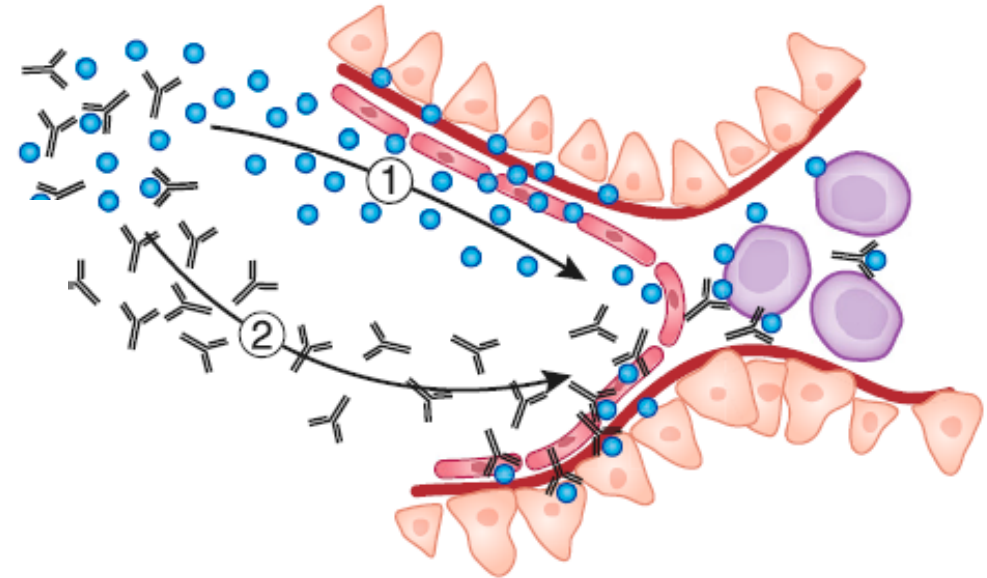


**A** Circulating immune complex trapping

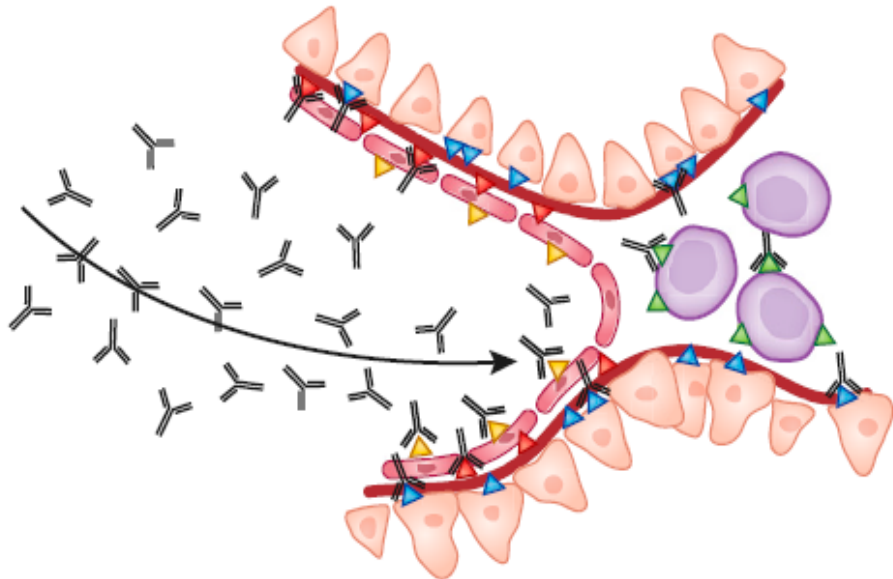


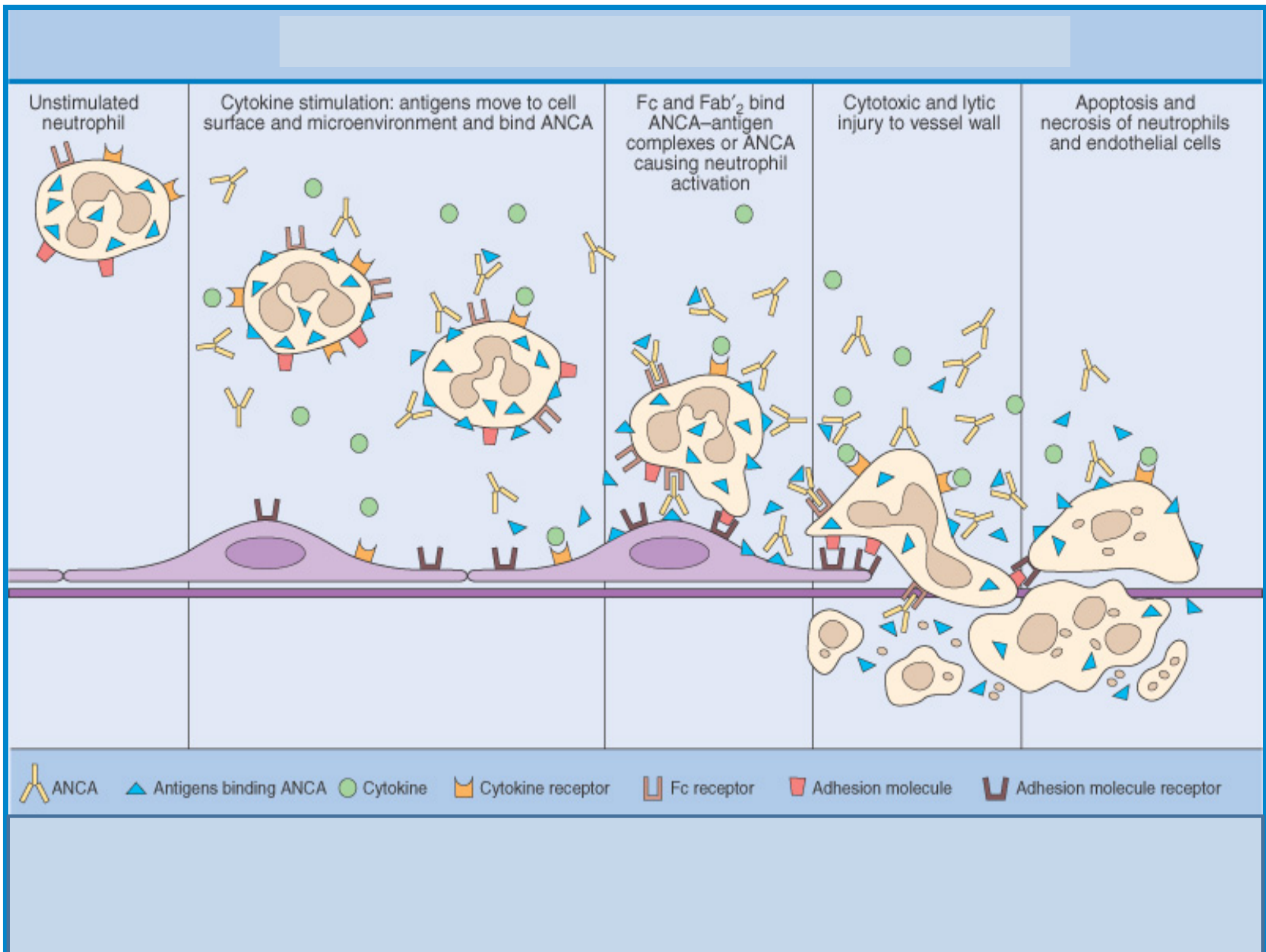
**PROTEINURIA  
CKD**

**B** In situ immune deposit formation Exogenous antigens



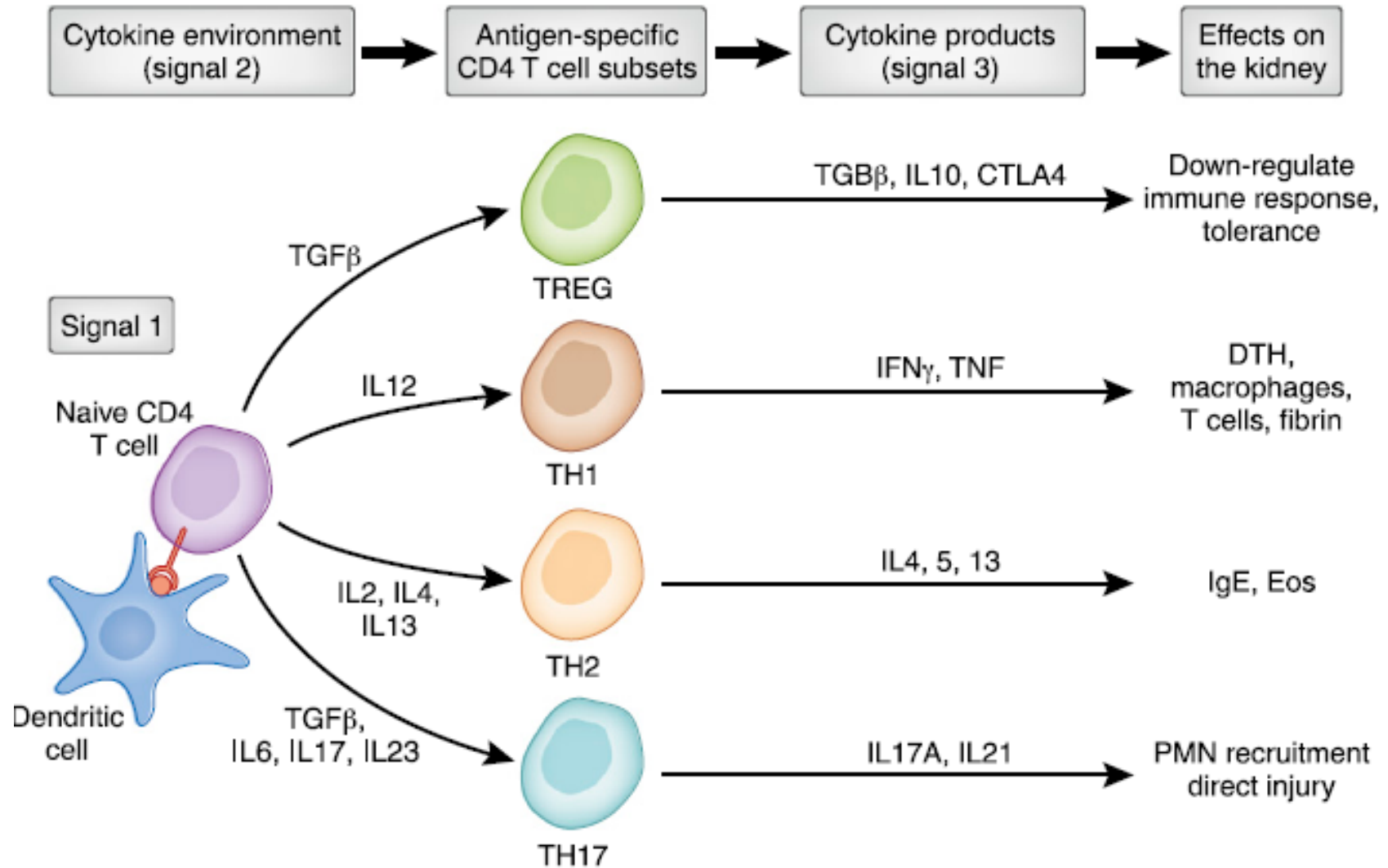
**C** In situ immune deposit formation Endogenous antigens

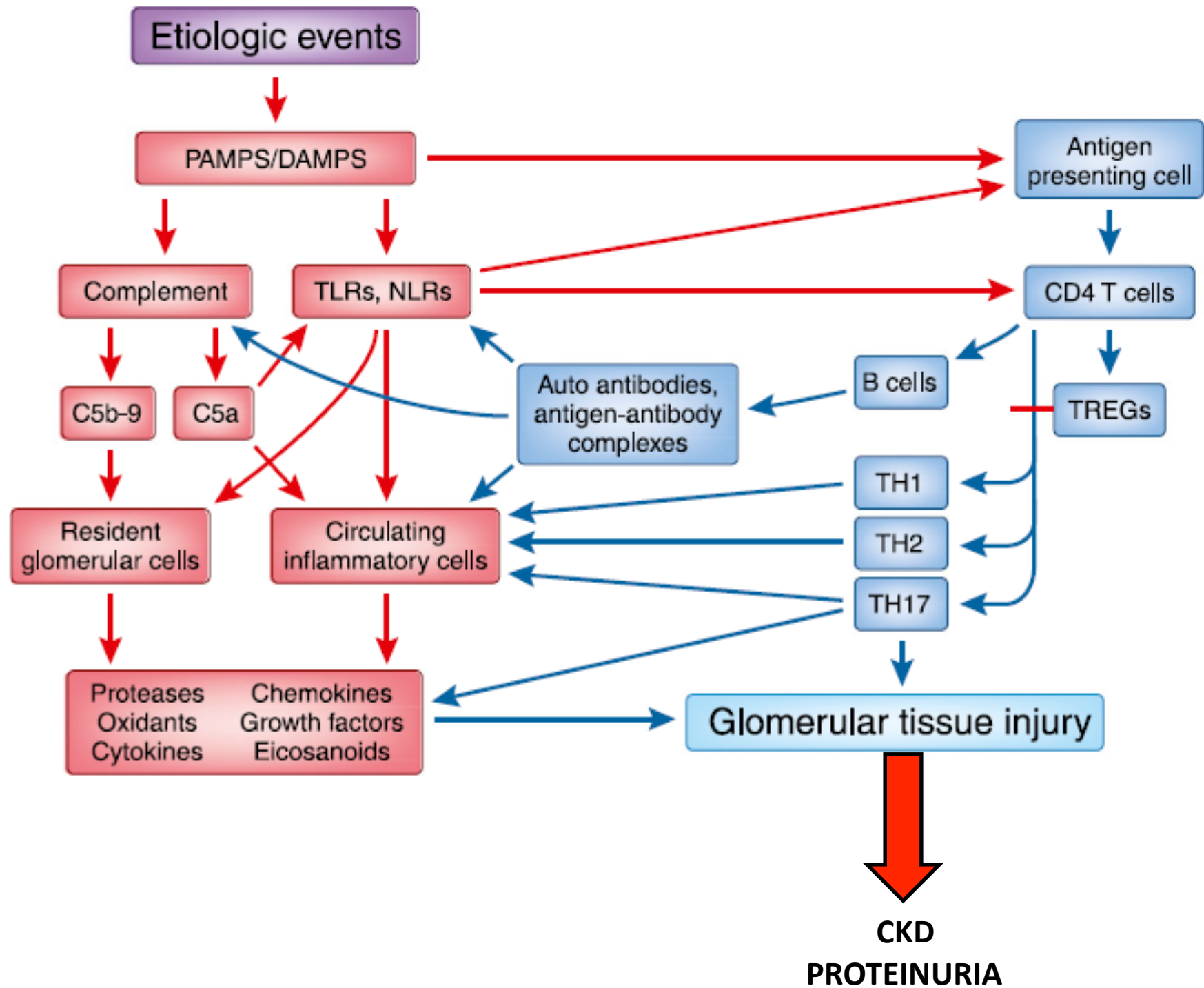




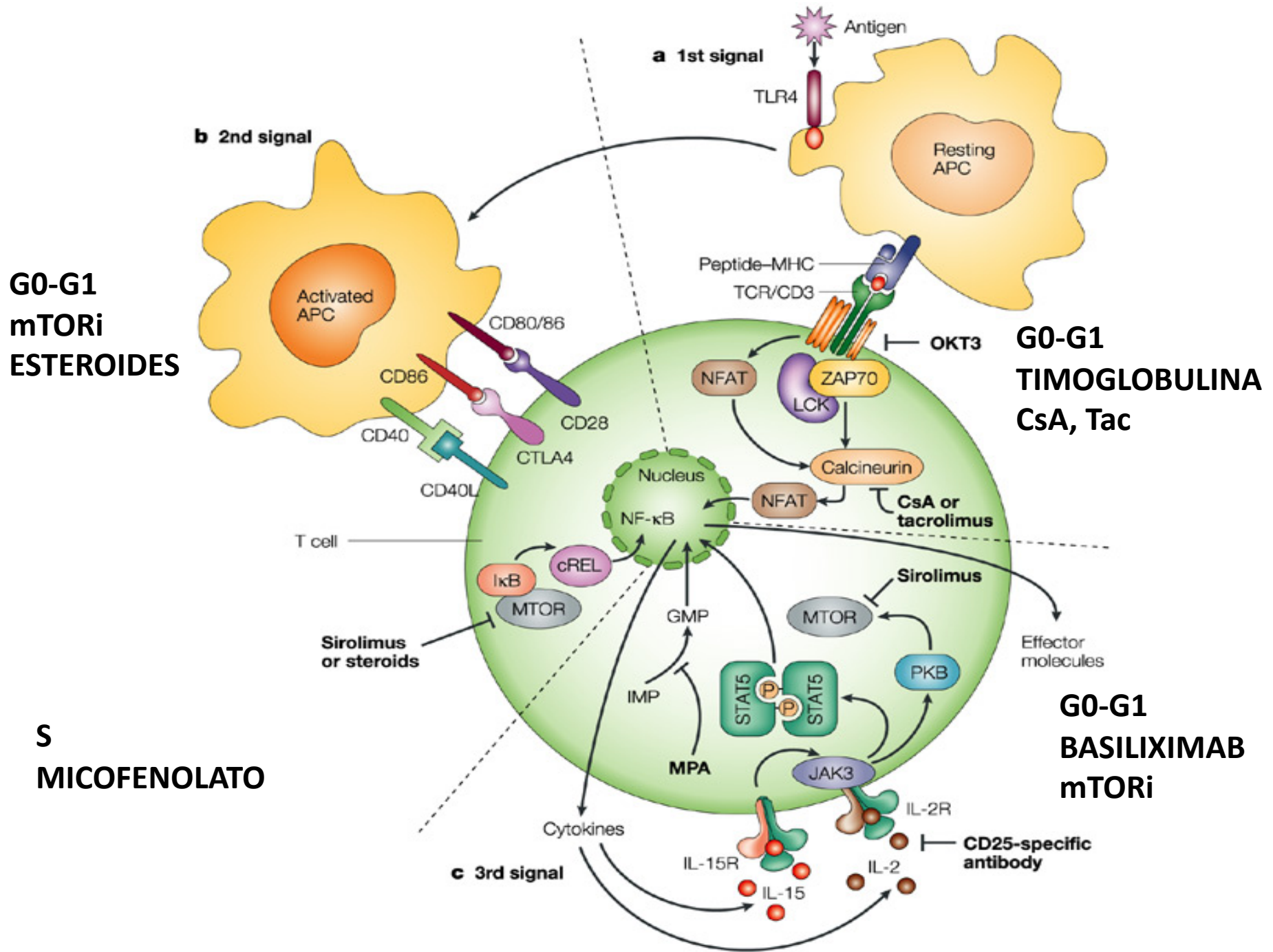
# La respuesta adaptativa

## Las células T







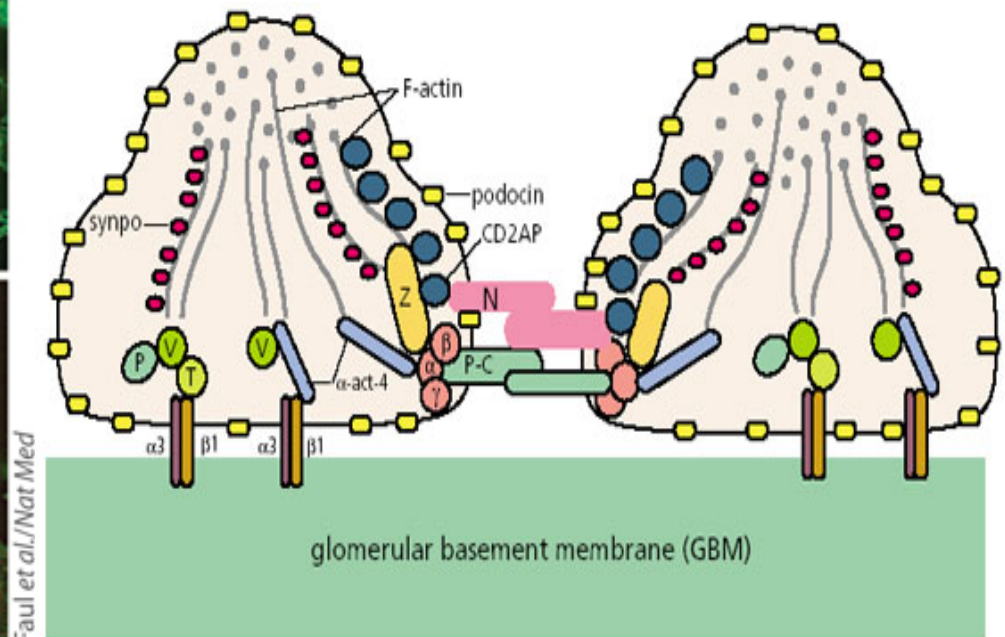
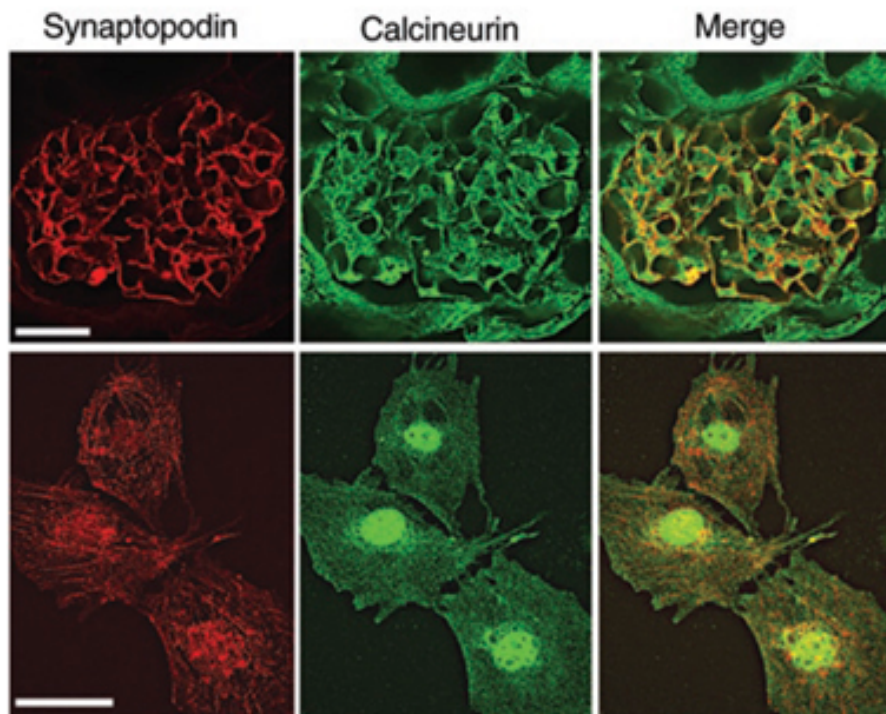


## CICLOSPORINA

La expresión de **calcineurinas** en el podocito resulta en la degradación de la **sinaptopodina** y el desarrollo de **proteinuria**.

La CsA bloquea la defosforilación de la sinaptopodina, una proteína organizadora de la actina del podocito. Este bloqueo inhibe la proteólisis de la sinaptopodina, estabilizando las hendiduras diafragmáticas y la contracción-relajación normal del podocito.

Este efecto es independiente de la acción sobre las células B y T.

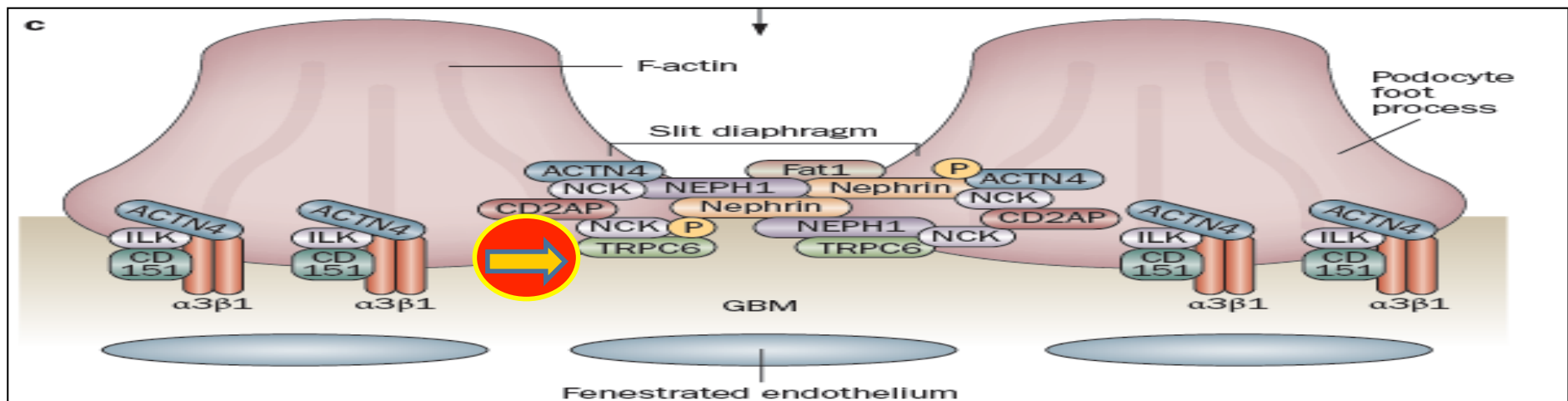


## Rol del TRPC6 Transient receptor potential cation channel 6 (**TRPC6**)

Sobreexpresada en familias con FSGS autosómica-dominante.  
Estos canales regulan la entrada de calcio intracelular.

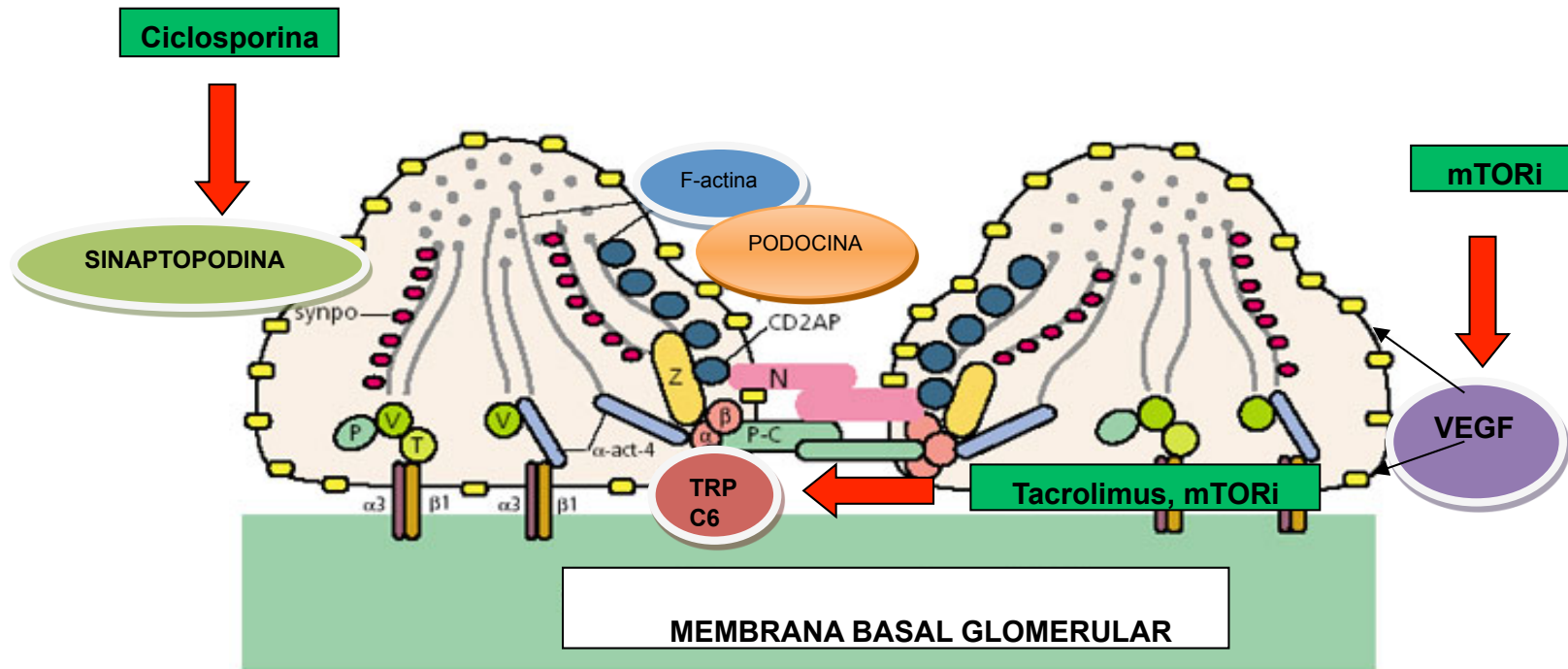
En los podocitos, el **TRPC6** se localiza en la hendidura del diafragma,  
y participa en la señalización.

Su sobreexpresión resulta en proteinuria. Es blanco del **Tacrolimus**

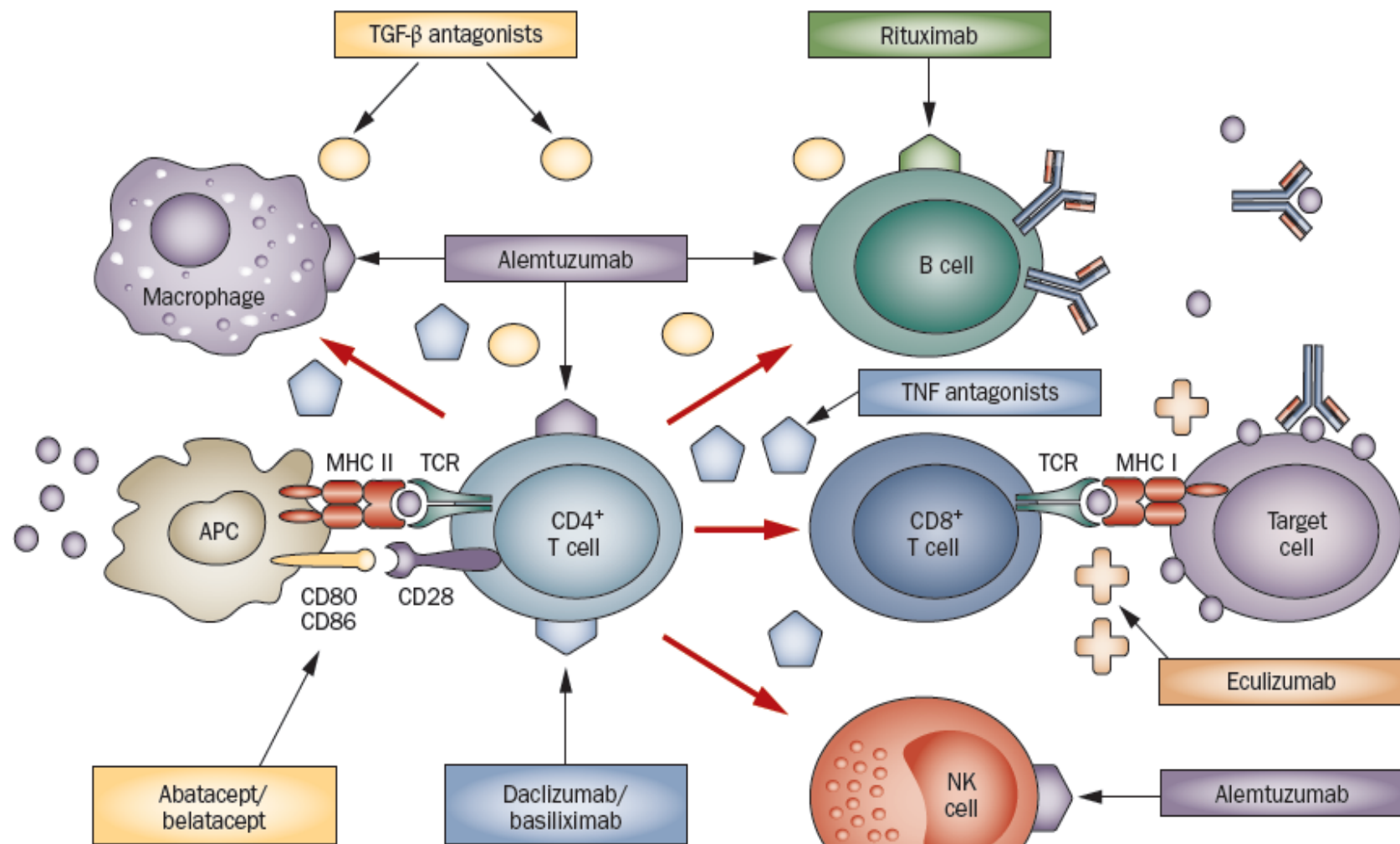


**Figure 1** | Structure of the glomerular filtration barrier. **a** | Glomerular filtration occurs through the capillary wall into the urinary space, which empties into the proximal tubules. **b** | The capillary wall contains an innermost fenestrated endothelium, the GBM, and a layer of podocytes with interdigitating foot processes. **c** | Podocyte foot processes, interconnected by slit diaphragms, form the final barrier for filtration. Proteins that anchor the foot processes to the GBM ( $\alpha 3\beta 1$  integrin, ACTN4, ILK and the tetraspanin CD151) as well as those that are associated with the slit diaphragm (nephrin, NEPH1, podocin, Fat1, ACTN4, the adaptor protein NCK, CD2AP, and TRPC6) are crucial for normal function of the filtration barrier. Abbreviations: ACTN4,  $\alpha$ -actinin-4; CD2AP, CD2-associated protein; GBM, glomerular basement membrane; ILK, integrin-linked kinase; P, podocin; TRPC6, transient receptor potential cation channel 6.

PROCESOS PEDICELARES DEL PODOCITO







- CD52
- TNF
- Foreign/self antigen
- CD25
- TGF-β
- Antibody
- CD20
- C5

## PATHOLOGY

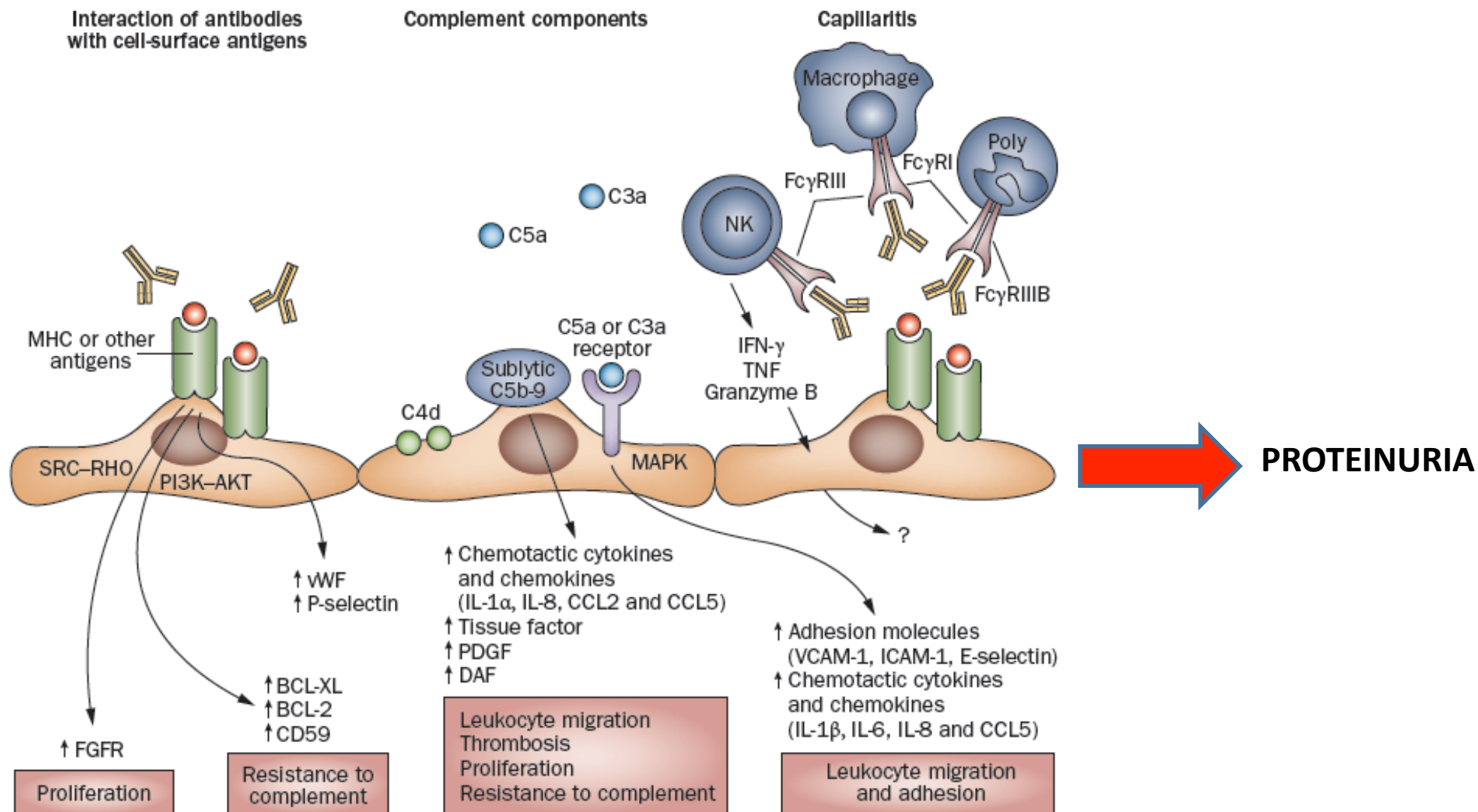
# Diagnostic challenges in chronic antibody-mediated rejection

*Evan A. Farkash and Robert B. Colvin*

Measurement of glomerular and peritubular capillaritis in kidney transplant biopsy samples identifies allograft dysfunction associated with alloantibodies. *Sis et al.* show that this technique has a higher sensitivity but lower specificity than the current diagnostic criteria using peritubular capillary C4d deposition, and that capillaritis is an independent predictor of progression to graft failure.



**PROTEINURIA**



# Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications

Imed Helal, Godela M. Fick-Brosnahan, Berenice Reed-Gitomer and Robert W. Schrier

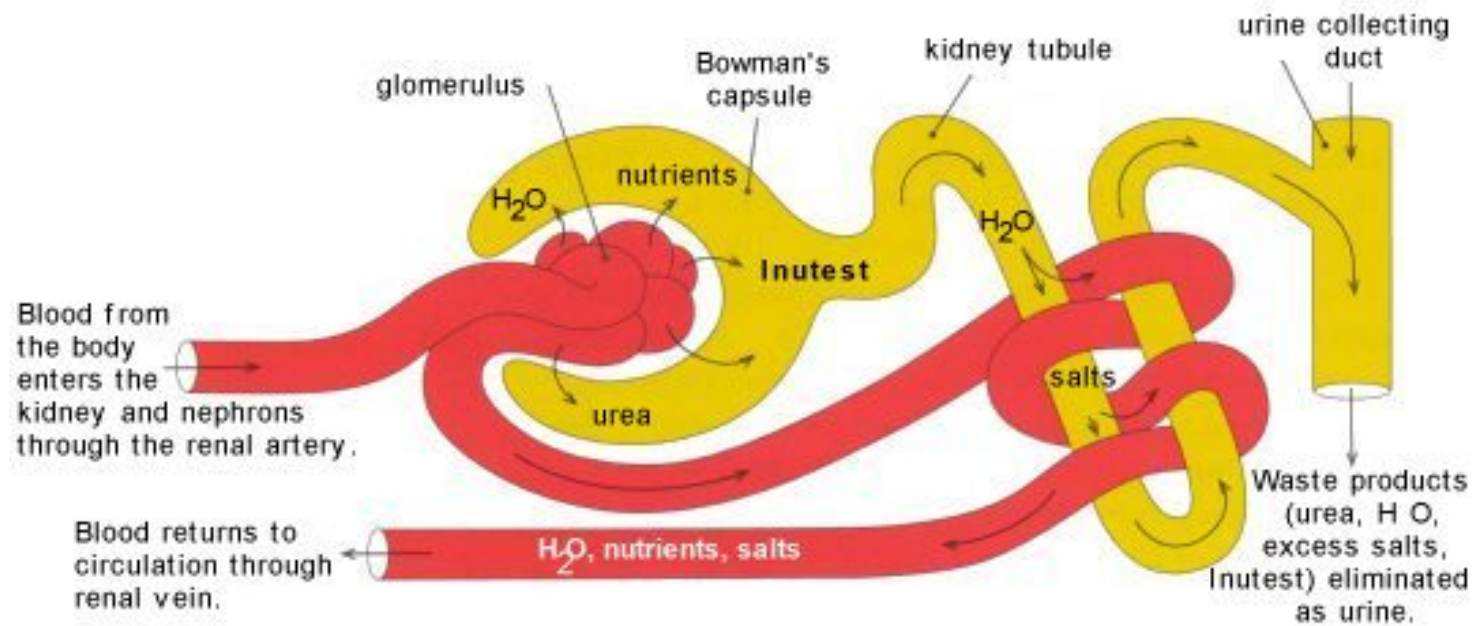
Nat. Rev. Nephrol. 8, 293–300 (2012); published online 21 February 2012; doi:10.1038/nrneph.2012.19

## Key points

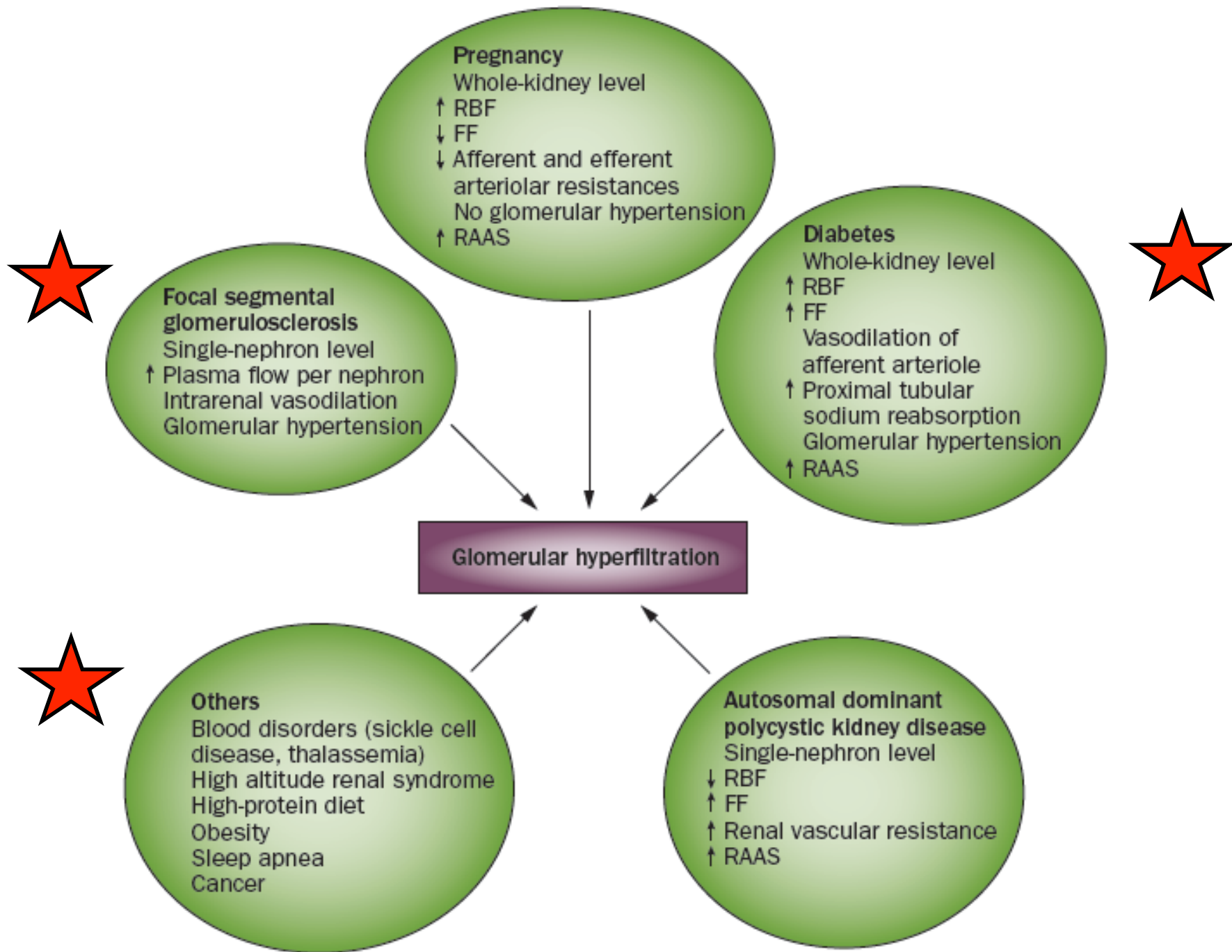
- Glomerular hyperfiltration has been variably defined either as an abnormally high whole-kidney glomerular filtration rate (GFR), increased filtration fraction, or as increased filtration per nephron
- An increased GFR occurs physiologically after consuming a high-protein meal and during pregnancy
- Increased GFR can occur as an early manifestation of disease, for example in diabetes mellitus, but it remains to be proven whether glomerular hyperfiltration is a precursor of chronic kidney disease
- Increased filtration per nephron occurs as an adaptive response to nephron loss, and leads to glomerular hypertension and subsequent glomerulosclerosis with progressive renal function decline
- The mechanisms of glomerular hyperfiltration in disease conditions are variable and not entirely clear, although the renin–angiotensin–aldosterone system has been implicated as a contributing pathway
- Longitudinal studies are needed to examine whether treatment of glomerular hyperfiltration will slow the progression of chronic kidney disease; this research requires uniform, pathophysiologically based definitions of glomerular hyperfiltration







La elevación aguda de la presión capilar glomerular (QA) en el glomérulo normal no produce proteinuria significativa pero lo hará si se perpetúa por períodos prolongados (nefropatía por hiperfiltración) .



## Una pregunta a hacerse:

Luego de la conversión de un tratamiento de un CNI a un mTORi, no es inusual que los niveles de creatinina sérica disminuyan. Esto podría deberse a cambios hemodinámicos una vez que la vasoconstricción de la arteriola aferente glomerular desaparece.

*¿Cómo debe interpretarse esta disminución de la creatinina sérica?*

A corto plazo, como un buen marcador de vitalidad y elasticidad vascular y de compliance de la pared. A su vez también refleja la preservación de parénquima renal normal y funcional.

Sin embargo, esta **disminución de la creatinina** puede estar denotando la aparición de un estado de **mayor filtración glomerular**, el cual si no se maneja en forma adecuada, podría llevar con el tiempo a **microalbuminuria, proteinuria y daño renal crónico** a largo plazo.

No debemos olvidar que la creatinina sérica por sí sola, sin una ecuación o un clearance medido, es una medida incorrecta de estimar la función renal.

## PROTEINURIA EN EL TRANSPLANTE

### Post-transplante inmediato:

ISQUEMIA REPERFUSIÓN  
TRASTORNOS HEMODINÁMICOS  
PROTEINURIA RESIDUAL  
INFECCIÓN URINARIA O FIEBRE  
TROMBOSIS DE LA VENA RENAL  
RECHAZO AGUDO

### Peri-transplante:

DGF  
RECHAZO AGUDO  
INFECCIÓN URINARIA  
PROTEINURIA RESIDUAL  
GN RECURRENTE O DE NOVO  
DROGAS (CNI, mTORi)  
NEFROPATÍA POR REFLUJO

### Post-transplante mediato (> 3 meses)

RECHAZO AGUDO Y CRÓNICO  
FIAT,  
PROTEINURIA RESIDUAL  
GN RECURRENTE, DE NOVO, GLOMERULOPATÍA DEL TRANSPLANTE  
INFECCIÓN  
DROGAS (CNI, mTORi)



## Manejo clínico de la proteinuria

No existe evidencia suficiente en la literatura, a la fecha, que respalde un manejo adecuado y racional de la proteinuria en la población transplantada.

Para conveniencia del paciente, parecería razonable comenzar con una orina spot y solicitar los índices ya señalados. Si éstos dieran positivos, debería confirmarse con la recolección de 24 horas.

En aquéllos con proteinuria de reciente comienzo o sin causa explicable, el próximo paso debería ser la biopsia renal.

El límite de proteinuria a partir del cual hacer la biopsia no está establecido, si bien parece razonable indicarla en valores  $> 1$  g/día, aunque para otros 1.5 g/día sería más apropiado.



Sin embargo, en casos en que la proteinuria fuese  $< 1$  g/día, pero se acompañase de hematuria dismórfica o de deterioro de la función renal, la biopsia no tendría discusión.

En este punto vale destacar que no es apropiado valerse de la creatinina plasmática como marcador de función renal, sino que deben aplicarse las ecuaciones basadas en la misma para saber si existe o no deterioro de la función del injerto.

No obstante, no hay una única fórmula recomendable hasta el momento para la población transplantada.

Las estrategias para disminuir la proteinuria se extrapolan en general de la población no transplantada, si bien esto puede acarrear conductas equivocadas.

Recordar el concepto de hiperfiltración y que no siempre un clearance elevado o una creatinina baja es mejor (reserva renal, desnutrición).



**T  
I  
E  
M  
P  
O  
  
P  
O  
S  
T  
-  
T  
R  
A  
N  
S  
P  
L  
A  
N  
T  
E  
  
R  
E  
N  
A  
L**

**PRIMER  
MES**

**POST-  
TRANS  
PLANTE**

**EVALUAR PROTEINURIA MÍNIMO 1 VEZ EN EL PRIMER MES CON ALBUMINURIA O PROTEINURIA EN ORINA SPOT. SI ES POSITIVA, HACER RECOLECCIÓN DE 24 HORAS SI LA CAUSA DE ESRD ES LA ESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA PRIMARIA, HACER PROTEINURIA DIARIA POR PRIMERA SEMANA Y LUEGO SEMANAL HASTA EL PRIMER MES**

**EVALUAR  
PROTEINURIA  
EN EL  
RECEPTOR**

**CONSIDERAR BIOPSIA  
RENAL SI:  
PROTEINURIA > 1-1.5 G/DÍA  
DE CAUSA NO EXPLICABLE**

**2-12  
MESES**

**POST-  
TRANS  
PLANTE**

**EVALUAR PROTEINURIA CADA TRES MESES CON ALBUMINURIA O PROTEINURIA EN ORINA SPOT. SI ES POSITIVA, HACER RECOLECCIÓN DE 24 HORAS. SI LA CAUSA DE TRANSPLANTE FUE UNA GLOMERULONEFRITIS, CONSIDERAR HACERLA CADA MES**

**EVALUAR  
PROTEINURIA  
EN EL  
RECEPTOR**

**CONSIDERAR BIOPSIA RENAL  
SI:  
PROTEINURIA > 1000 MG/DÍA  
DE CAUSA NO EXPLICABLE**

**MÁS DE  
1 AÑO**

**POST-  
TRANSP  
LANTE**

**EVALUAR PROTEINURIA CADA AÑO CON ALBUMINURIA O PROTEINURIA EN ORINA SPOT. SI ES POSITIVA, HACER RECOLECCIÓN DE 24 HORAS SI LA CAUSA DE TRANSPLANTE FUE UNA GLOMERULONEFRITIS, CONSIDERAR HACERLA MÁS FRECUENTEMENTE**

**EVALUAR  
PROTEINURIA  
EN EL  
RECEPTOR**

**CONSIDERAR BIOPSIA  
RENAL SI:  
PROTEINURIA > 500 MG/DÍA  
DE CAUSA NO EXPLICABLE**

## Proteinuria y pronóstico

Niveles en ascenso de proteinuria se han asociado claramente con un empeoramiento de la sobrevida del injerto.

Después de un seguimiento de 46 meses, 41.2% de los pacientes con proteinuria nefrótica volvieron a diálisis en comparación al 3.9% de los que no tenían proteinuria.

La proteinuria está íntimamente ligada a la **sobrevida del injerto**,

### Factores agravantes:

Edad de donante y receptor

Antecedentes del donante,

Calidad de preservación del órgano durante y post-ablación,

Tiempo de isquemia fría,

Retardo en el funcionamiento del injerto.

Además, la sobrevida del receptor está ligada a la existencia o no de proteinuria (CVD).



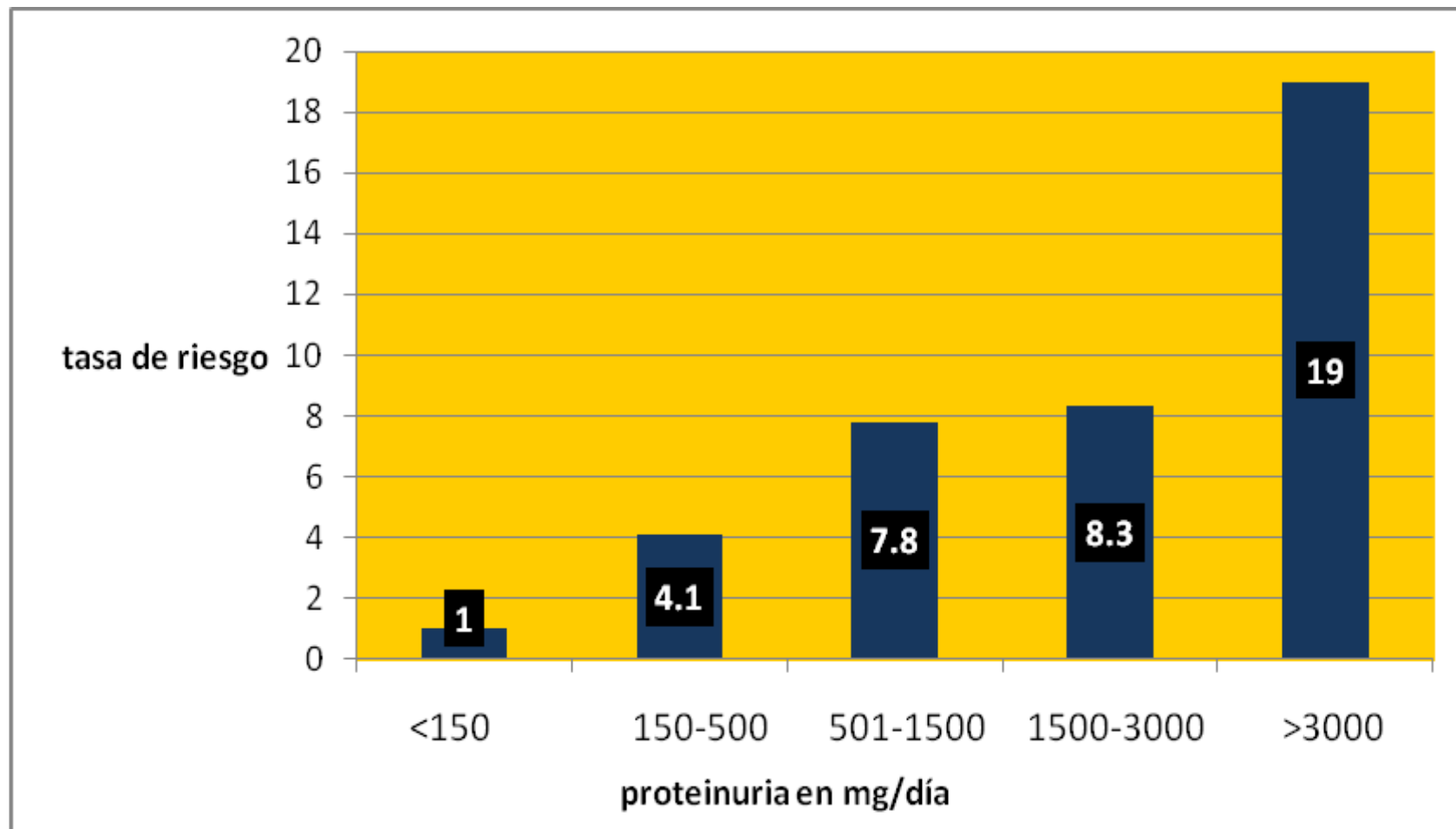


Figura 3: Relación entre proteinuria y pérdida del injerto renal a un año postransplante

## Proteinuria y mortalidad

**El riesgo de muerte aumenta un 16% por cada gramo/día de incremento de la proteinuria.**

Para proteinurias de hasta 2 g/día, el riesgo relativo de muerte aumentaba al doble comparado con los que eran proteinuria negativos.

Esto también se vio con la recolección de orinas spot u espontáneas, tanto en los índices albuminuria-creatininuria, proteinuria-creatininuria.

## Dieta

Respecto a la restricción dietética de proteínas en transplantados renales, los estudios son escasos y carecen de un seguimiento a largo plazo.

En general, no se aconseja una restricción proteica en esta población, por temor a la desnutrición y a favorecer mecanismos inflamatorios.

Lo que sí se aconseja en general es la restricción de sodio en la dieta a valores de hasta 3 g/día. Se sabe que la proteinuria está íntimamente ligada a la excreción urinaria de sodio y a la presión arterial sistémica.

**ES IMPOSIBLE INTERPRETAR UNA PROTEINURIA SIN UN IONOGRAMA URINARIO PARALELO**

El monitoreo de la ingesta de sodio puede realizarse con el ionograma urinario, cuya cifra diaria de natriuria no debería superar los 51 mEq/día en aquéllos a quienes se les indica la dieta hiposódica.

## **Manejo farmacológico**

Un control adecuado del peso y de la presión arterial, una intervención farmacológica sobre el sistema renina-angiotensina independientemente de la presión arterial, control estricto de la glucemia, de la microalbuminuria y/o de la proteinuria, y de la excreción urinaria de sodio están entre las medidas principales a tomar.

Los bloqueantes de los canales de calcio se asocian a un 25% más en la reducción de la pérdida del injerto cuando se los compara con placebo o a no tratamiento farmacológico, si bien no tienen efecto sobre la proteinuria en forma significativa; esto es independiente del control de la presión arterial, para la cual son efectivos en esta población.

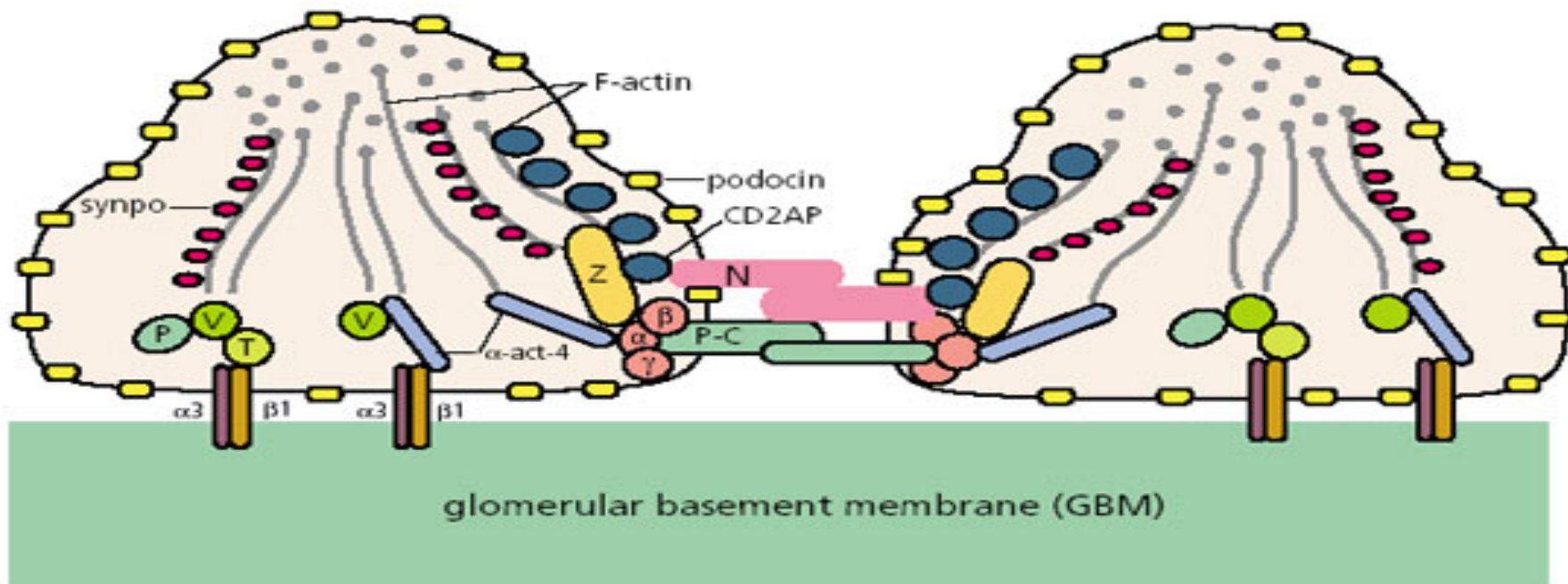


Los IECASs y los ARA II producen cambios reversibles en la estructura y función de la pared capilar glomerular y de las células mesangiales y de la matriz, al inhibir la acción de la angiotensina II:

Reordenan y estabilizan las hendiduras diafragmáticas, al polimerizar la actina en el citoesqueleto de los podocitos

Reducen la síntesis del TGF- $\beta$ , colágenos I y III

Reducen la hipertrofia celular inducida por la angiotensina II



**El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona es un tratamiento standard y eficaz para reducir la proteinuria en la población no transplantada, y cuya efectividad es independiente del control hemodinámico de la presión arterial.**

**En teoría,** los pacientes **transplantados** renales deberían obtener **mayor beneficio** de una intervención farmacológica del eje que los no transplantados, ya que tienen **un solo riñón, hiperfiltrante** y con el **sistema simpático activado**. Sin embargo, los datos provenientes de la literatura son contradictorios.

En general, tanto los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como los bloqueantes de los receptores tipo 1 de la angiotensina II son **eficaces para reducir la proteinuria** en el trasplante, **sin embargo la sobrevida del injerto no ha mejorado en estos sujetos** cuando se los compara a otros con otras terapias.

Una posibilidad para explicar estos resultados radique quizá en que la intervención única o doble sobre el eje se indica para casos de proteinurias más severas, y con injertos más dañados. El consenso general es que **estas drogas mejoran la sobrevida del paciente por su influencia sobre el daño endotelial y cardiovascular,** y por ende son beneficiosos para los transplantados renales.

Por otro lado, hay estudios que han demostrado que el uso de estas drogas ha disminuido significativamente la proteinuria, pero se acompaña muchas veces de una reducción del volumen de filtrado glomerular y de anemia.

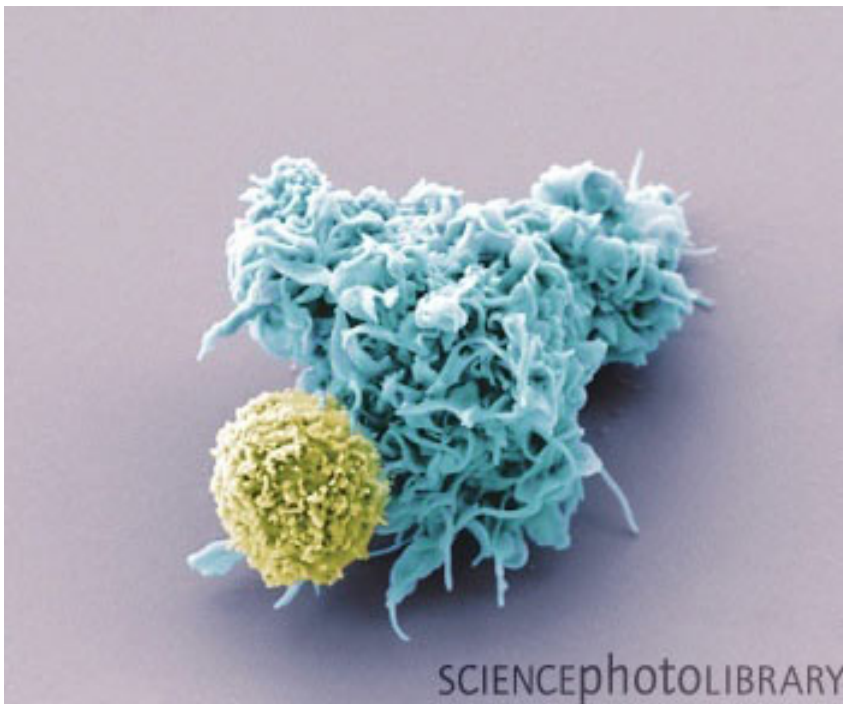
## Conclusiones

La proteinuria no debe subestimarse ni ignorarse en el trasplante y es un problema frecuente, en general desatendido por el médico.

Es causada por fenómenos **inflamatorios**, **hemodiámicos** e **inmunológicos**.

La proteinuria se asocia a **aumento en la mortalidad**, a **eventos cardiovasculares** y a **pérdida del injerto**.

El bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona reducen la proteinuria, pero los efectos a largo plazo de estas drogas sobre la supervivencia del injerto y del paciente aún no han sido establecidos.



Normal

