

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Podociturgia y preeclampsia

[Podocyturia and preeclampsia]

Oswaldo Reyes^{1,2}

1) Maternidad, Hospital Santo Tomás, Panamá, Rep. de Panamá;

2) Miembro del Sistema Nacional de Investigadores (SNI), Panamá, Rep. de Panamá.

Resumen

El podocito es una célula altamente diferenciada localizada en la membrana basal del glomérulo. Entre sus múltiples funciones está garantizar la integridad y funcionalidad de la principal unidad de filtración del riñón, pero carece de la capacidad de dividirse bajo condiciones normales y en situaciones de estrés presenta el riesgo de separarse de la membrana basal, lo que conlleva la posibilidad de desarrollar proteinuria como primer paso de un daño renal que puede llegar a ser permanente. Una de estas situaciones de estrés es el embarazo y, en particular, los trastornos hipertensivos gestacionales, lo que coloca al podocito en la peculiar posición de poderse utilizar como prueba diagnóstica o como marcador de pronóstico renal a largo plazo. En esta revisión veremos el papel del podocito en estos escenarios.

ABSTRACT

The podocyte is a highly differentiated cell located in the basement membrane of the glomerulus. Among its multiple functions is to guarantee the integrity and functionality of the main filtration unit of the kidney, but it lacks the capacity to divide under normal conditions and in stressful situations it presents the risk of separating from the basement membrane, leading to the possibility of developing proteinuria as the first step of renal damage that may become permanent. One of

these stressful situations is pregnancy and, in particular, gestational hypertensive disorders, which places the podocyte in the peculiar position of being able to be used as a diagnostic test or as a marker of long-term renal prognosis. In this review we will look at the role of the podocyte in these scenarios.

Autor correspondiente

Oswaldo Reyes
oreyespanama@yahoo.es

Palabras claves

revisión, podociturgia, preeclampsia.

Key words

revision, podocyturia, preeclampsia.

Fecha de Recibido

15 de marzo de 2024

Fecha de Aceptación

30 de mayo de 2024

Fecha de Publicado

30 de abril de 2024

Aspectos bioéticos

El autor declara no tener conflicto de interés asociados a la preparación de este manuscrito.

Financiamiento

El autor declara no haber recibido financiamiento externo para la preparación de este manuscrito.

Reproducción

Artículo de acceso gratuito para uso académico personal e individual. Prohibida reproducción para otros usos o derivados.

INTRODUCCIÓN

El podocito es una célula altamente diferenciada localizada en la membrana basal del glomérulo. Entre sus múltiples funciones está garantizar la integridad y funcionalidad de la principal unidad de filtración del riñón, pero carece de la capacidad de dividirse bajo condiciones normales y en situaciones de estrés presenta el riesgo de separarse de la membrana basal, lo que conlleva la posibilidad de desarrollar proteinuria como primer paso de un daño renal que puede llegar a ser permanente.

Una de estas situaciones de estrés es el embarazo y, en particular, los trastornos hipertensivos gestacionales, lo que coloca al podocito en la peculiar posición de poderse utilizar como prueba diagnóstica o como marcador de pronóstico renal a largo plazo. En esta revisión veremos el papel del podocito en estos escenarios.

Podocito y función renal

La unidad de filtración básica del riñón es el nefrón, el cual está conformado por el glomérulo y el túbulo renal. La sangre que llega al riñón pasa a esta red de capilares para ser filtrada. Moléculas pequeñas y líquidos pasan al túbulo para ser excretadas, mientras que las grandes permanecen en la circulación sanguínea. El principal encargado de este proceso de selección entre ser excretado o no es el podocito [1].

El podocito es una célula epitelial terminal compleja altamente especializada que cubre el exterior del glomérulo y está anclado a la membrana basal. De su citoplasma surgen extensiones primarias, secundarias y terciarias llamadas pies interdigitados, cuya forma depende de filamentos de actina.

Si estos procesos están cercanos, durante el proceso de diferenciación podocitaria, se conectan por medio de uniones adherentes. Al diferenciarse, esta unión se conoce como diafragma de hendidura (25 nm de ancho) y funciona como mecanosensor y barrera final de filtración [2].

Además de mantener la integridad glomerular, al encargarse del mantenimiento de la membrana basal, los podocitos expresan receptores de angiotensina y de la enzima

convertidora de angiotensina [3], así como secretan angiotensinogenasa 1 y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para garantizar una adecuada salud endotelial [4].

Podocituria

Múltiples enfermedades renales tienen como base el deterioro de los podocitos, considerando que los mismos no se regeneran en condiciones normales, ya sea por una pérdida de su estructura citoesquelética o por una disminución en el número de células. Se calcula que de perderse más del 20-40% de los podocitos, el riñón desarrollará una disfunción irreversible, como puede ocurrir en la esclerosis glomerular segmentada focal o en la nefropatía mediada por IgA [5].

En 1998 se logró aislar el gen mutado en el síndrome nefrótico tipo finlandés, una enfermedad recesiva autosómica rara que se caracteriza por una proteinuria masiva no selectiva al nacimiento, una ausencia de los diafragmas de hendidura podocitarios y la muerte neonatal. Este gen se encarga de la expresión de una proteína llamada nefrina, la cual se encuentra en el riñón exclusivamente en el podocito. Esta proteína, junto con otras (nep1, podocina, TRPC6, FAT1), forman parte de la red de proteínas en la membrana plasmática y son esenciales para una adecuada filtración glomerular [6].

Los podocitos se adhieren a la membrana basal por medio de sus pies interdigitados, lo que los hace susceptibles a desprenderse al exponerse al flujo del filtrado [7]. Se asume que los podocitos no se replican, pero son capaces de moverse por la membrana basal para cubrir áreas desprovistas de su presencia, para reparar la integridad glomerular.

Este proceso migratorio se asocia a la pérdida de sus pies interdigitados, lo que puede generar proteinuria, y a la pérdida de los podocitos en la orina, un fenómeno frecuente en las enfermedades glomerulares. Esta cadena de eventos lleva al final a una membrana glomerular libre de podocitos y severamente alterada, con pérdida de la integridad y proclive al desarrollo de una enfermedad renal crónica [8].

Efectos del embarazo y los trastornos hipertensivos en el podocito:

Los podocitos se pierden en condiciones normales a razón de aproximadamente 400 células por día, pero esta pérdida no debe ser causal de preocupación, ya que se calcula la presencia de aproximadamente un billón de podocitos en ambos riñones (repartidos en dos millones de glomérulos) [9]. Sin embargo, diversas condiciones pueden afectar estos números de manera notable y tener repercusiones renales a corto/largo plazo. Por ejemplo, a la edad de 60 años, el 50% de los nefrones han desaparecido, lo que reduce de manera dramática el número de podocitos disponibles [10].

Menos conocido es el hecho de que la labor de parto se asocia a podocituria y la razón es la elevación de la presión arterial. Debido a su localización en la superficie externa del capilar glomerular, los podocitos son en particular sensibles a las elevaciones de la presión arterial [11]. En condiciones normales se presenta una elevación hasta de 135/85 en pacientes sin antecedente de hipertensión crónica o trastornos hipertensivos del embarazo durante la labor de parto [12]. Según los datos de Furuta et al, al cuarto día post parto, 20% de las púérperas presentan podocituria y se asume que este porcentaje podría ser más alto de medirse más cercano a la fecha de parto. Palacios de Franco et al. estudió marcadores de daño renal, incluyendo podocituria, en mujeres con y sin trastornos hipertensivos del embarazo durante la gestación, en el postparto y a los tres años. Encontró que la podocituria persiste de 5 a 8 semanas post parto, normalizándose para los tres años. La proteinuria asociada a esta lesión glomerular está presente en el 14% de las embarazadas a los 3 meses post parto y persiste en el 2% de los sujetos a los 3 años [13].

Siendo que la elevación de la presión arterial es el origen de la podocituria en el embarazo, es lógico pensar que se puede utilizar como marcador de preeclampsia. Garovic et al. demostró que las pacientes con preeclampsia presentan podocituria en el 100% de los casos (Sensibilidad: 100%, especificidad: 100%), a diferencia que las gestantes normotensas que no la presentan. Igualmente, tam-

co se evidencia podocituria en pacientes con hipertensión gestacional, proteinuria pre existente o hipertensión crónica [14]. Craici et al. realizó un estudio prospectivo longitudinal en 315 embarazadas, evaluando muestras de orina en el II trimestre (promedio de 27 semanas) y 24 horas después del parto.

Todos los sujetos que desarrollaron preeclampsia presentaban podocituria en la muestra de orina del II trimestre, mientras que ninguno de los que se mantuvieron normotensos o presentaron hipertensión gestacional, sugiriendo un papel de la podocituria como marcador predictor de la enfermedad. El mismo comportamiento se detectó al momento del parto [15].

Estos hallazgos parecen correlacionarse con estudios de cohorte que describen que las mujeres diagnosticadas con preeclampsia en por lo menos un embarazo tuvieron un riesgo cinco veces mayor de desarrollar una enfermedad renal terminal al compararse con controles (embarazos normotensos). La lesión histológica dominante en la paciente con preeclampsia es la glomeruloesclerosis focal segmentaria, la cual se presenta cuando la depleción de podocitos es del 20%, siendo el camino que lleva a la enfermedad renal terminal.

Conclusiones

El podocito es una célula vital para el adecuado funcionamiento renal, pero su papel como marcador predictor o pronóstico de preeclampsia todavía está en estudio. Las dificultades técnicas y los costos asociados a su medición la convierten en una prueba poco práctica, a pesar de su alta sensibilidad y especificidad. Sin embargo, su valor no se puede negar.

Por el momento, la aparición de otros marcadores, como los factores angiogénicos, se han impuesto en la oferta de pruebas disponibles, pero no perdamos de vista pruebas como la podocituria. De encontrarse una forma de ofertar la prueba de una manera más estandarizada, sencilla y económica, bien podría convertirse en la prueba definitiva para el diagnóstico de la preeclampsia.

REFERENCIAS

- [1] Zyan A. Renal Physiology. J. Interven. Nephro. 2022; 5(5): 66–69.
- [2] Garg P. A review of podocyte biology. Am J Nephrol. 2018; 47 (Suppl. 1): 3–13.
- [3] Pavenstädt H. Roles of the podocyte in glomerular function. Am J Physiology. 2000 Feb; 278(2): F173–F179.
- [4] Satchell SC, Harper SJ, Tooke JE, Kerjaschki D, Saleem MA, Mathieson PW. Human podocytes express angiopoietin 1, a potential regulator of glomerular vascular endothelial growth factor. J Am Soc Nephrol. 2002 Feb;13(2):544-550.
- [5] Trimarchi H. Mechanisms of Podocyte Detachment, Podocyturia, and Risk of Progression of Glomerulopathies. Kidney Dis. 2020; 6(5):324–329.
- [6] Lenkkeri U, Männikkö M, McCready P, Lamerdin J, Gribouval O, Niaudet PM, Antignac C K, Kashtan CE, Homberg C, Olsen A, Kestilä M, Tryggvason K. Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the finnish type (NPHS1) and characterization of mutations. Am J Hum Genet. 1999 Jan;64(1):51-61.
- [7] Saga N, Sakamoto K, Matsusaka T, Nagata M. Glomerular filtrate affects the dynamics of podocyte detachment in a model of diffuse toxic podocytopathy. Kidney Int. 2021 May;99(5):1149-1161.
- [8] Reiser J, Oh J, Shirato I, Asanuma K, Hug A, Mundel TM, Honey K, Ishidoh K, Kominami E, Kreidberg JA, Tomino Y, Mundel P. Podocyte migration during nephrotic syndrome requires a coordinated interplay between cathepsin L and alpha3 integrin. J Biol Chem. 2004 Aug 13;279(33):34827-32.
- [9] Vogelmann SU, Nelson WJ, Myers BD, Lemley KV. Urinary excretion of viable podocytes in health and renal disease. Am J Physiol Renal Physiol. 2003; 285: F40-F48.
- [10] Shankland SJ, Andrew DR, Kutz NJ, Pippin WF, Oliver W. Podocyte Senescence and Aging. Kidney360. December 2023; 4(12):1784-1793.
- [11] Sun D, Wang JJ, Wang W, Wang J, Wang LN, Yao L, Sun YH, Li ZL. Human podocyte injury in the early course of hypertensive renal injury. World J Clin Cases. 2019 Nov 26;7(22):3698-3710.
- [12] Cohen J, Vaiman D, Sibai BM, Haddad B. Blood pressure changes during the first stage of labor and for the prediction of early postpartum preeclampsia: a prospective study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 184: 103–107, 2015.
- [13] Furuta I, Zhai T, Umazume T, Ishikawa S, Nakagawa K, Kojima T, Yamada T, Morikawa M, Minakami H. Effects of childbirth on podocyturia in women with normotensive, uncomplicated pregnancies. Am J Physiol Renal Physiol. 2017 Jun 1;312(6):F1112-F1119..
- [14] Garovic V.D, Wagner S.J., Turner S.T. et al. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2007; 196: 320.e1-320.e7
- [15] Craici IM, Wagner SJ, Bailey KR, Fitz-Gibbon PD, Wood-Wentz CM, Turner ST, Hayman SR, White WM, Brost BC, Rose CH, Grande JP, Garovic VD. Podocyturia predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: longitudinal prospective study. Hypertension. 2013 Jun;61(6):1289-96.