

Fisiopatología del síndrome nefrótico

J. Montoliu

Servicio de Nefrología. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida.

Hace ya doscientos treinta años que se conoce la relación de la proteinuria con el edema¹, y ciento setenta que se ha establecido el concepto de síndrome nefrótico² como la combinación de proteinuria masiva, hipoalbuminemia y edemas. Sin embargo, todavía hoy persisten interrogantes acerca de algunos aspectos de la fisiopatología de este síndrome. En esta breve revisión se abordarán preferentemente los problemas fisiopatológicos actualmente más controvertidos. Para una revisión en profundidad de la fisiopatología del síndrome nefrótico y de sus complicaciones, el lector puede referirse a excelentes capítulos en textos recientes^{3,4} o a la revisión que el profesor Cameron hizo en nuestra revista en 1986⁵.

Mecanismos inmunológicos de lesión glomerular

Los depósitos inmunes asociados a varias enfermedades glomerulares corresponden a cuatro grandes grupos: intramembranosos (antimembrana basal glomerular), subepiteliales, subendoteliales o mesangiales. El aumento de permeabilidad glomerular, como respuesta a estos mecanismos inmunes, puede venir dado por los siguientes mecanismos⁶:

- a) Un efecto directo del depósito de anticuerpos. Ocurre en las enfermedades por anticuerpos antimembrana basal glomerular.
- b) Un efecto directo del complemento. La proteinuria inducida por depósitos subepiteliales es complemento-dependiente⁷.
- c) Proteinuria dependiente de la activación conjunta del complemento y neutrófilos, que son atraídos por el factor quimiotáctico derivado del complemento. Parece ser que el mecanismo por el que los neutrófilos causan lesión tisular es a través de la generación de radicales libres.
- d) Proteinuria mediada por los macrófagos. También en este caso puede ser importante la formación de radicales libres que lesionan las membranas celulares. Además, ciertas células mesangiales, al parecer derivadas de

macrófagos, pueden producir mediadores inflamatorios del tipo de las linfocinas, capaces de aumentar la permeabilidad de la pared del capilar glomerular.

e) Proteinuria inducida por inmunidad celular a través de un mecanismo clásico de hipersensibilidad retardada, independiente de la existencia de anticuerpos. La evidencia de la existencia de este mecanismo es sólo preliminar⁶.

Existe, asimismo, una serie de enfermedades de naturaleza inmune que son capaces de provocar un síndrome nefrótico en ausencia de depósitos inmunes en el glomérulo. Entre estas enfermedades tenemos el ejemplo clásico del síndrome nefrótico por lesiones mínimas en el que la mediadora del aumento de permeabilidad puede ser una linfocina, y también otros cuadros, tales como la glomerulonefritis mesangiocapilar tipo II (o enfermedad por depósitos densos) y la glomerulonefritis rápidamente progresiva tipo III (sin depósitos inmunes).

Mecanismos de la proteinuria

El capilar glomerular constituye la barrera que impide el paso masivo de proteínas desde la luz del capilar al espacio urinario. Como es de todos conocido, el capilar glomerular consta de tres estructuras principales: el endotelio, la membrana basal glomerular y el epitelio con sus podocitos. Consideraremos tres factores principales que determinan la existencia o no de proteínas en la orina:

- a) El tamaño de la molécula proteica.

Se ha estudiado la relación entre el aclaramiento de dextrano neutro y el de insulina. El dextrano neutro se utiliza para estudiar el aclaramiento de proteínas, puesto que existe la posibilidad de modificar su tamaño. Al aumentar el radio del dextrano neutro disminuye su aclaramiento, como era lógico esperar⁸.

En condiciones normales el aclaramiento de albúmina e IgG es prácticamente nulo.

- b) La carga eléctrica del capilar glomerular.

Una contribución esencial al estudio de los mecanismos de la proteinuria fue la demostración por el grupo de Barry Brenner de la importancia de la carga eléctrica del capilar glomerular como determinante de la permeabilidad a proteínas. Es una serie de experimentos en ra-

Correspondencia: Dr. J. Montoliu.
Servicio de Nefrología.
Hospital Arnau de Vilanova.
Rovira Roure, 80.
25006 Lleida.

tas se comparó la relación entre el aclaramiento de dextrano (que se usaba como modelo de macromolécula) y el de insulina. Con el dextrano existe la posibilidad de modificar su tamaño y también su carga eléctrica, ya que existen formas cargadas aniónicamente (el sulfato de dextrano) y catiónicamente (el DEAE). Se comprobó que para un mismo tamaño molecular el paso transglomerular del dextrano aniónico se ve grandemente restringido y el del dextrano catiónico facilitado⁹⁻¹¹. Esto indica que el capilar glomerular está en condiciones normales cargado negativamente, lo que permite el paso de las sustancias cargadas positivamente e impide el de los elementos cargados negativamente. Las cargas eléctricas negativas del capilar glomerular reciben el nombre colectivo de polianión glomerular y en su composición entran diversas sustancias, como sialoproteínas, glicosaminicanos, etc. Se distribuyen tanto recubriendo las células endoteliales como los podocitos, así como en el interior de la membrana basal.

Existen algunas enfermedades en las que se ha podido demostrar una alteración en la carga eléctrica del capilar glomerular. Así, en el síndrome nefrótico por lesiones mínimas hay una disminución de la tinción para el polianión glomerular¹² y se ha hallado una disminución a la mitad de la carga negativa¹³.

En el síndrome nefrótico congénito también hay una depleción del polianión glomerular¹⁴. Además de facilitar la proteinuria, la depleción de la carga negativa glomerular puede ser responsable del hallazgo morfológico de la fusión de los podocitos, que en condiciones normales se mantendrían separados a causa de la repulsión electrostática originada por la carga negativa de la superficie³.

c) Factores hemodinámicos.

Existen circunstancias clínicas en las que se ha relacionado la proteinuria con cambios hemodinámicos en el parénquima renal. El mejor ejemplo de ello es la proteinuria inducida por estados de hiperreninemia.

Se han descrito casos de proteinuria masiva en pacientes con estenosis de arteria renal e hiperreninemia subsiguiente^{15, 16} y existe una abundante experiencia en animales en los que se produce proteinuria como respuesta a una infusión de renina o angiotensina II¹⁷. Como consecuencia del aumento de angiotensina II que conlleva la elevación de renina, se produce una vasoconstricción que afecta con preferencia a la arteriola eferente glomerular. A consecuencia de ello aumenta la presión hidrostática capilar y la fracción de filtración. Cuando aumenta la fracción de filtración también lo hace la concentración media de proteínas plasmáticas a lo largo del capilar glomerular. Esto facilita el paso transglomerular de proteínas, debido al mayor gradiente de concentración para la difusión y a la mayor concentración de proteínas en el líquido que se transporta por convección a través de la pared del capilar glomerular¹¹. Por otra parte, se ha visto que la angiotensina actúa directamente en las células del endotelio vascular porque puede producir un

ensanchamiento de las uniones intercelulares con la aparición de espacios libres entre las células endoteliales¹¹. Existen otros hipotéticos mecanismos por los que la angiotensina II podría inducir proteinuria, como serían un cambio en la carga eléctrica del capilar glomerular o en el contenido del polianión glomerular, pero estos mecanismos todavía están en una fase hipotética y carecen de una base experimental firme que los apoye¹¹.

Mecanismo de la hipoalbuminemia

La hipoalbuminemia es un elemento central en el concepto de síndrome nefrótico. Hay una gran cantidad de investigaciones sobre el metabolismo de la albúmina en el síndrome nefrótico, que en conjunto se pueden resumir de la siguiente manera: además del mecanismo obvio de las pérdidas urinarias de albúmina, se ha comprobado que en el síndrome nefrótico el catabolismo de la albúmina está disminuido y por el contrario la síntesis de albúmina aumentada. Sin embargo, aunque los organismos nefróticos tienen la capacidad de aumentar la síntesis de albúmina, es insuficiente para evitar la hipoalbuminemia, debido a una incapacidad específica para responder adecuadamente a las pérdidas de albúmina aumentando de manera proporcional la síntesis de esta proteína⁶. Este defecto parece ser específico del síndrome nefrótico, puesto que, por ejemplo, los enfermos con insuficiencia renal crónica terminal que reciben tratamiento mediante diálisis peritoneal continua ambulatoria pierden en el líquido peritoneal cantidades de albúmina iguales o superiores a las de los enfermos nefróticos y, en cambio, habitualmente no están hipoalbuminémicos porque su hígado es capaz de compensar estas pérdidas aumentando la síntesis de albúmina.

Mecanismo del edema

Aunque la relación entre la hipoalbuminemia y el edema pueda parecer clara y simple, lo cierto es que no lo es. En estudios de animales se ha podido comprobar que la hipoalbuminemia aislada no produce edema¹⁸ y en el hombre se puede presentar el caso de los pacientes con analbuminemia congénita, que tampoco presentan edema a pesar de una virtual ausencia de albúmina¹⁹. El mecanismo clásico de formación de edema en el síndrome nefrótico se resume en la figura 1. Aceptar este mecanismo implica hallar un aumento de renina y aldosterona y una disminución de volumen plasmático, y de hecho muchos pacientes, especialmente con síndrome nefrótico por lesiones mínimas, se comportan así, hasta el punto de poder desarrollar shock hipovolémico e insuficiencia renal aguda^{5, 20, 21}. Sin embargo, el problema es mucho más complejo y ha sido estudiado en profundidad por el grupo de Dorhout Mees en la Universidad de Utrecht. Estos autores han hallado que en el 50 % de ca-

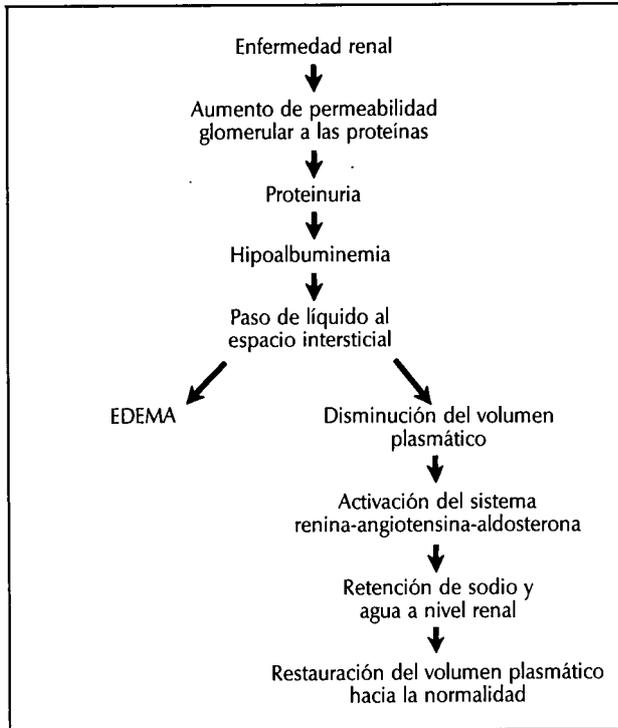


Fig. 1.—Teoría clásica de la formación de edema en el síndrome nefrótico.

En los casos de síndrome nefrótico el volumen sanguíneo es normal, en el 15 % está incrementado y en el 35 % disminuido²², estando el eje renina-angiotensina-aldosterona frecuentemente normal o suprimido en los casos con expansión del volumen plasmático. A consecuencia de ello se ha elaborado la teoría del «overfilling», o retención renal primaria de sodio, para explicar la formación de edema en el síndrome nefrótico²⁷. La supuesta fisiopatología de este cambio se expone en la figura 2.

La controversia aún no se ha aclarado definitivamente, pero estas observaciones divergentes pueden deberse a criterios diagnósticos diferentes, a problemas metodológicos y sobre todo a que los pacientes puedan haber sido observados en diferentes fases de la enfermedad. Así sería posible que en las fases iniciales el volumen plasmático estuviese disminuido para ser restaurado posteriormente a la normalidad.

Tendencia a la trombosis

Clínicamente es un hecho bien conocido que los enfermos con síndrome nefrótico presentan una particular tendencia a desarrollar trombosis de muy diversos tipos. La amiloidosis y la nefropatía membranosa son las enfermedades que con mayor frecuencia presentan como

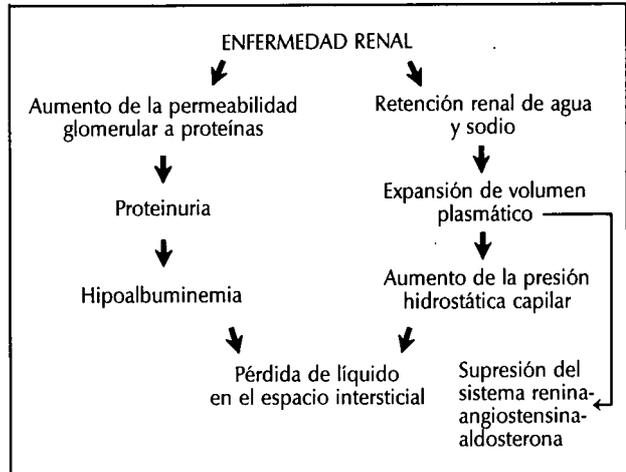


Fig. 2.—Teoría de la retención renal primaria de sodio en la formación de edema en el síndrome nefrótico.

complicación una trombosis de vena renal²⁴, con una incidencia variable según las series. Mientras que en adultos la mayoría de las trombosis son venosas, en niños se pueden producir trombosis arteriales con relativa frecuencia, pudiendo afectar a casi todas las arterias del cuerpo. Son notablemente frecuentes las trombosis de arteria pulmonar e intracardíacas y también se ha señalado la posibilidad de que se trombose la aorta abdominal²⁵. Como indica Cameron⁵, el único otro grupo de niños que sufren trombosis similares de grandes vasos son los que padecen cardiopatías congénitas cianógenas con hematocritos altos. Esto plantea la posible influencia de la hemoconcentración (a veces inducida iatrogenamente por diuréticos) en el desarrollo de la trombosis, al elevar el hematocrito y la viscosidad sanguínea. Otros factores que intervienen en la tendencia de los pacientes nefróticos a presentar trombosis son la hiperlipemia y la elevación de diversos factores de la coagulación, como el I, V, VII y VIII. También pueden influir una reducción del plasminógeno y la pérdida de antitrombinas en orina^{5, 24, 26}. Sin embargo, recientemente se ha prestado mayor atención a la teoría de que una buena parte de la tendencia trombótica del síndrome nefrótico se deba a fenómenos de hiperagregabilidad plaquetaria, que quizá se relacione con la hipoalbuminemia²⁷. Cuando se reduce la albúmina plasmática el número de receptores que compiten con la ciclooxigenasa plaquetaria para el ácido araquidónico están disminuidos. Por tanto, hay más araquidonato disponible para la síntesis de tromboxano A₂ por las plaquetas (que aumenta) y las plaquetas ex vivo de pacientes nefróticos agregarán más de lo normal en respuesta al araquidonato, ADP o colágeno. Este fenómeno puede corregirse mediante la adición de albúmina²⁷. Estos datos experimentales corroboran la observación clínica de que los pacientes con síndrome nefrótico

co que presentan mayor riesgo de trombosis son aquellos con hipoalbuminemia severa por debajo de 20 g/l²⁷.

Por consiguiente, en la tendencia trombótica del síndrome nefrótico intervienen muchos factores, cuya importancia relativa puede variar de caso a caso y que convalidaría individualizar antes de poder establecer recomendaciones terapéuticas específicas.

Hiperlipemia

A pesar de conocerse desde el siglo pasado que el suero de los enfermos nefróticos tiene un aspecto lipémico, aún hoy se desconoce con exactitud el mecanismo responsable de la hiperlipemia.

Sin embargo, se han realizado avances importantes. Está bien establecido que el grado de hiperlipemia está directamente relacionado con el grado de hipoalbuminemia y la disminución de presión oncótica del plasma²⁸, apoyando la hipótesis de que es la disminución de presión coloidsmótica del plasma la que estimula la síntesis hepática de lipoproteínas.

Las alteraciones de las lipoproteínas de los enfermos con síndrome nefrótico son complejas, hallándose habitualmente un aumento de las fracciones VLDL y LDL del colesterol. La fracción HDL es habitualmente normal, pero puede estar disminuida en los casos con proteinuria continuada e importante, probablemente como consecuencia de pérdidas urinarias²⁹.

Además del aumento de síntesis hepática de lipoproteínas, también puede contribuir a la hiperlipemia una disminución del catabolismo de las lipoproteínas. Con la proteinuria se pierden macromoléculas cargadas negativamente del mucopolisacárido orosomucoide, que contiene sulfato de heparina, que a su vez actúa como un cofactor de la enzima lipoproteinlipasa. El resultado neto es una disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa, con lo que pueden aumentar los niveles de lipoproteínas en sangre⁶.

Como es lógico, se ha atribuido a la hiperlipemia del síndrome nefrótico un importante papel aterogénico³⁰, pero otros autores opinan que este concepto no está tan claro si consideramos la hiperlipemia aislada en ausencia de otros factores de riesgo cardiovascular³¹.

Trastornos del metabolismo del calcio y de la vitamina D

Aunque no se suele resaltar en las revisiones sobre la fisiopatología del síndrome nefrótico, estos pacientes pueden presentar alteraciones en el metabolismo del calcio y de la vitamina D. La proteinuria resulta en la pérdida de 25 hidroxicalciferol en orina por estar unido a su globulina transportadora. En consecuencia, disminuyen los niveles séricos de 25 hidroxicalciferol y secundariamente los de 24-25 y 1-25 dihidroxicalcife-

rol. Principalmente por el descenso de este último metabolito de la vitamina D, la absorción intestinal de calcio se ve afectada y se hace defectuosa y se produce resistencia a la acción calcémica de la PTH. El resultado final es que disminuyen los niveles de calcio iónico en sangre. Es importante tener en cuenta este concepto, aparte de la disminución de calcio total que provoca la hipoalbuminemia. El descenso de calcio iónico estimula a las paratiroides a que segreguen PTH, con lo que puede producirse un estado de hiperparatiroidismo secundario con aumento de la reabsorción ósea. Al propio tiempo, la disminución de niveles de vitamina D hace que la mineralización del osteoide sea defectuosa y pueda aparecer osteomalacia^{32, 33}. Todos estos cambios pueden darse con función renal normal.

Agradecimientos

El autor agradece la ayuda de la señorita María Teresa Plana en la preparación del manuscrito.

Bibliografía

1. Cotugno D: *De Ischiade nervosa. Commentarius*. Graeffier Viena, 1770, 3.ª ed. Cap. XVIII. Sic etiam urina inventa particeps coaguli, pp. 28-29.
2. Bright R: *Reports of medical cases selected with a view to illustrating the symptoms and cure of diseases by a reference to Morbid Anatomy*. Longman Green. Londres, 1827.
3. Massry SG y Glassock RJ: Metabolic and endocrine complications of the sprotic syndrome. En: Massry SG y Glassock RJ (eds.). *Textbook of Nephrology*, pp. 605-610. Williams Wilkins. Baltimore, 1989.
4. Schnaper HW y Robson AM: Nephrotic syndrome; minimal change disease, focal glomerulosclerosis and related disorders. En: Schrier RW y Gottschalk CW (eds.). *Diseases of the kidney*, pp. 1949-2004, capítulo 64, 4.ª edición. Little, Brown. Boston, 1988.
5. Cameron JS: El síndrome nefrótico y sus complicaciones. *Nefrología*, 6:21-29, 1986.
6. Kaysen GA, Myers BA, Couser WG, Rabkin R y Felts JM: Biology of disease. Mechanism and consequences of proteinuria. *Lab Invest*, 54:479-498, 1986.
7. Adler S, Salant DJ, Dittmer JE, Renkle HG, Madaio MP y Couser WG. Mediation of proteinuria in membranous nephropathy due to planted glomerular antigen. *Kidney Int*, 23:807-815, 1983.
8. Chang RLS, Ueki IF, Troy KL, Deen WM, Robertson CR y Brenner BM: Permeability of the glomerular capillary wall to macromolecules: II Experimental observations in the rat. *Biophys J*, 15:887-906, 1975.
9. Chang RLS, Deen WM, Robertson CR y Brenner BM: Permeability of the glomerular capillary wall: III Restricted transport of polyanions. *Kidney Int*, 8:212-218, 1975.
10. Bohrer MP, Humes HD, Baylis C y Brenner BM: Facilitated transglomerular passage of circulating polycations. *Clin Res*, 25:505 A, 1977.
11. Brenner BM, Bohrer MP, Baylis C y Deen WM: Determinants of glomerular permeability: insights derived from observations in vivo. *Kidney Int*, 12:229-237, 1977.
12. Carrie BJ, Salyer WE y Myers BD: Minimal change nephropathy: an electrochemical disorder of the glomerular membranes. *Am J Med*, 70:262-268, 1981.
13. Bridges CR, Myers BD, Brenner BM y Deen WM: Glomerular charge alterations in human minimal change nephropathy. *Kidney Int*, 22:677-684, 1982.
14. Vernier RL, Klein DJ, Sisson SP, Mahan JD, Oegema Tr y Brown DM: Heparan sulfate-rich anionic sites in the human glomerular

- bassement membrane. Decreased concentrations in congenital nephrotic syndrome. *N Eng J Med*, 309:1001-1009, 1983.
15. Montoliu J, Botey A, Darnell A y Revert L: Renin-induced massive proteinuria in man. *Clin Nephrol*, 11:267-271, 1979.
 16. Kumar A y Shapiro AP: Proteinuria and nephrotic syndrome induced by renin in patients with renal artery stenosis. *Arch Intern Med*, 140:1631-1634, 1980.
 17. Deodhar SD, Cuppage FE y Gableman E: Studies on the mechanism of experimental proteinuria induced by renin. *J Exp Med*, 120:677-690, 1964.
 18. Kaysen GA, Paukert TT y Menke DJ: Plasma volume expansion is necessary for edema formation in rats with Heymann nephritis. *Am J Physiol*, 248:F247-F255, 1985.
 19. Kellar H, Morell A y Nosedá G: Analbuminämie. Pathophysiologische Untersuchungen an einem Fall. *Schweiz Med Wochenschr*, 102:71-78, 1972.
 20. Imbasciati E, Ponticelli C, Case E, Altieri P, Bolasco F, Mihatsch M y Zollinger H: Acute renal failure in the idiopathic nephrotic Syndrome. *Nephron*, 28:186-191, 1981.
 21. Ray L, Keane WF, Leonard DA y Saapiro FL: Irreversible acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Am J Med*, 61:207-214, 1976.
 22. Dorhout Mees EJ, Roos JC, Boer P, Oei YH y Simatupanta: Observations on edema formation in the nephrotic syndrome in adults with minimal lesions. *Am J Med*, 67:378-384, 1979.
 23. Dorhout Mees EJ, Geers B y Koomans HA: Blood volume and sodium retention in the nephrotic syndrome: A controversial pathophysiological concept. *Nephron*, 36:201-211, 1984.
 24. Cameron JS: Thrombosis and thromboembolic complications of the nephrotic syndrome. *Adv Nephrol*, 13:75-114, 1984.
 25. Cullen P, Carrigan T y Donohe J: Aortic thrombosis complicating the nephrotic syndrome. *Nephron*, 52:287-288, 1989.
 26. Cameron JS: The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis*, 10:151-171, 1987.
 27. Remuzzi G, Mecca G, Marchesi D, Liurio M, De Gaetano G, Donati MB y Silver MJ: Platelet hyperaggregability and the nephrotic syndrome. *Thromb Res*, 16:345-354, 1979.
 28. Appel GB, Blum LB, Chien S, Kunis CL y Appel A: The hiperlipidemia of the nephrotic syndrome. Relation to plasma Albumin concentration, osmotic pressure and viscosity. *N eng J Med*, 312:1544-1548, 1985.
 29. De Mendoza SG, Kashyap ML, Chen CY y Lutmer RF: High density lipoproteinuria in nephrotic syndrome. *Metabolism*, 25:1143-1149, 1976.
 30. Mallick NP y Short CD: The nephrotic syndrome and ischemic heart disease. *Nephron*, 27:54-57, 1981.
 31. Wass V y Cameron JS: Cardiovascular disease and the nephrotic syndrome: The other side of the coin. *Nephron*, 27:58-61, 1981.
 32. Malluche HH, Goldstein DA y Massry SG: Osteomalacia and hyperparathyroid bone disease in patients with nephrotic syndrome. *J Clin Invest*, 63:494-500, 1979.
 33. Goldstein DA, Haldiman B, Sherman D, Norman AW y Massry SG: Vitamin D metabolites and calcium metabolism in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *J Clin Endocrinol Metab*, 25:116-121, 1981.