

MECANISMOS MOLECULARES EN LA PATOGENIA DE LOS EDEMAS DEL SÍNDROME NEFRÓTICO. UNA REVISIÓN.

Miguel Rondón Nucete¹, Ana Ofelia Guerra de Rondón¹, Verónica Rondón Guerra². rondonm@ula.ve

¹Unidad de Nefrología, Diálisis y Transplante Renal. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. ²Ambulatorio Rural II, Estánquez, Dirección Regional de Salud, Gobernación del Estado Mérida, Mérida, Venezuela.

Resumen

En el presente trabajo, se revisan los mecanismos moleculares, particularmente tubulares del edema del síndrome nefrótico. Así mismo, se hacen algunas consideraciones sobre aspectos terapéuticos modernos para el tratamiento del edema nefrótico, en base a nuevos conocimientos patogenéticos de dicho edema.

Palabras claves: Síndrome nefrótico, edema, secreción de sodio, reabsorción de sodio, mecanismos moleculares, mecanismos tubulares, ley de Starling, amiloride.

Abstract

Molecular mechanisms in the pathogenesis of edema in nephrotic syndrome. A review

In the present work, the molecular tubular mechanisms, particularly tubular of edema of nephrotic syndrome are reviewed. Similarly, some considerations concerning modern therapeutic aspects for the treatment of nephrotic edema based on new pathogenetic knowledge of the edema are made.

Key words: Nephrotic syndrome, edema, sodium secretion, sodium reabsorption, molecular mechanisms, tubular mechanisms, Starling law, amiloride

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico (SN) se origina a partir de una enfermedad glomerular. Es de distribución mundial y puede ser la expresión de una gran variedad de afecciones: estados infecciosos, tóxicos, alérgicos, diversas enfermedades sistémicas como la amiloidosis, diabetes, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), nefropatía crónica del trasplante, drepanocitosis, alteraciones que originan una obstrucción del drenaje venoso renal y finalmente puede ser debido a enfermedades renales primitivas (Rondon Nucete et al 2002). El SN se define como el conjunto de perturbaciones clínicas y biológicas secundarias a la pérdida urinaria de proteínas en cantidad suficiente (> de 50 mg/kg/día) para provocar hipoalbuminemia (< 3 gramos/litro) además de sensibilidad a las infecciones bacterianas, complicaciones trombo-embólicas, hiperlipidemia, edemas, ascitis, derrame pleural e hidrocele (anasarca) (Cameron, 1998). Los edemas que son una de las complicaciones más importantes del SN constituyen una expansión anormal del volumen intersticial (VI), uno de los componentes del espacio extracelular (EE) mientras que el volumen plasmático (VP), el otro componente del EE permanece normal o ligeramente aumentado (Levick, 1991). El aumento del VI es producto de la acumulación de sodio en el EE debido a una retención renal anormal de sodio y a las modificaciones de las fuerzas que intervienen en la ley de Starling que dirigen el intercambio de líquidos a nivel de los tejidos blandos (Deschenes et

al, 2002). El propósito de esta revisión es actualizar los conceptos sobre los mecanismos moleculares de la retención del sodio y proponer algunas nuevas alternativas en el tratamiento de los edemas del SN.

MECANISMOS MOLECULARES DE LA RETENCIÓN RENAL DE SODIO

En primer término se hace un recordatorio fisiológico sobre el metabolismo del sodio y del agua en el EE, que se compone de dos compartimentos: el VI y el VP. El medio extracelular es una solución salina en el cual la presión osmolar está ligada fundamentalmente a la concentración de sodio (95%). El VI está regulado por fenómenos pasivos: los intercambios de agua y de solutos con el VP a través de la pared endotelial de los capilares y el drenaje linfático. Los intercambios transcapilares se rigen por las reglas clásicas de la difusión de solutos en función de los gradientes de concentración y de la filtración de los líquidos, y de los gradientes de presión hidrostática que siguen la ley de Starling. El drenaje linfático recicla dentro del VP el exceso de líquido intersticial producido por los intercambios transcapilares. El volumen plasmático se relaciona directamente con la ingesta de sodio y de agua. Las pérdidas renales de sodio y agua se ajustan a las cantidades ingeridas, menos las pérdidas insensibles.

El volumen y la osmolaridad del plasma se regulan por mecanismos independientes. Los receptores de volumen de la aurícula derecha, del aparato yuxtglomerular y de la circulación hepática

controlan la reabsorción y secreción de sodio en el túbulo colector por la aldosterona (segmento cortical y medular externa) y el factor natriurético atrial (medular interna). Los osmoreceptores del III^o ventrículo del sistema nervioso central controlan la reabsorción de agua libre en el túbulo colector por la vasopresina. En el SN y debido a una estimulación en la reabsorción tubular de sodio la eliminación renal de sodio está prácticamente abolida. Así se acumula el sodio ingerido en el VE y, como consecuencia, se expande el compartimiento intersticial mientras que el VP es normal o discretamente elevado (Koomans et al, 1986). A continuación se analizarán los mecanismos moleculares que participan en la reabsorción y secreción renal de sodio referidos a la filtración glomerular, a los mecanismos tubulares y a otros mecanismos asociados.

Filtración glomerular

La capacidad de secretar sodio por la porción medular interna del túbulo colector bajo la influencia del factor natriurético atrial (ANF) evita la retención de sodio hasta que la filtración glomerular tiene un valor de 10 ml/min/1.73m² de SC, mecanismo que está inhibido en los pacientes nefróticos (Czekalski et al, 1988). Se ha sugerido que la relación entre el clearance de la creatinina y la eliminación urinaria de sodio es importante pero reducida. Las modificaciones de la filtración glomerular pueden influenciar la retención renal de sodio pero no son responsables de su importancia.

Mecanismos tubulares

La micropunción de segmentos tubulares superficiales de ratas expuestas a la puromicina y a la adriamicina (un modelo unilateral el cual permite en el mismo animal un riñón proteinúrico y un riñón control), muestra que la cantidad de sodio que llega al túbulo colector es igual en el riñón proteinúrico y en el riñón normal, pero la orina final del riñón nefrótico contiene tres veces menos sodio que la orina que proviene del riñón normal lo que sugiere que la estimulación de la reabsorción tubular de sodio tiene lugar en el túbulo colector (Ichikawa et al, 1983). El túbulo colector está constituido por las células principales y por las células intercalares α y β , siendo la polaridad de la célula principal la responsable del mecanismo molecular de la reabsorción de sodio. La salida activa de sodio se produce en el polo basal del lado capilar de la célula por la bomba de sodio: se consume una molécula de ATP por tres iones de sodio extraídos y dos iones potasio que se transfieren al interior de la célula. La célula capta el sodio por su polo apical, lado urinario a través del canal epitelial

de sodio sensible al amiloride (ENaC) que funciona en el sentido del gradiente de concentración. En la rata nefrótica por la puromicina (PAN) el transporte transepitelial de sodio se encuentra significativamente aumentado en el túbulo colector aislado y microperfundido, mientras que es nulo en ese mismo segmento en las ratas control (Ichikawa et al, 1983).

Una estimulación hidrolítica máxima de la bomba de sodio ha sido encontrada en los túbulos corticales obtenidos por microdissección en el modelo PAN durante la fase de proteinuria y ascitis (Vogt et al, 1991). Ella es específica del túbulo colector cortical y no ha sido demostrada en el túbulo contorneado proximal, ni en la rama ascendente gruesa del asa de Henle ni en la parte medular externa del túbulo colector (Deschenes et al, 2001). La estimulación de la actividad hidrolítica de la bomba de sodio en el túbulo colector cortical se asocia con: a) disminución de la cantidad final de sodio urinario, b) un balance sódico positivo y c) con el volumen de la ascitis. Durante esta fase, el sodio urinario final se asocia significativamente con la actividad de la bomba de sodio en el túbulo colector cortical (Deschenes et al, 2000). La estimulación de la bomba de sodio es secundaria a una superexpresión de la subunidad α a nivel de la membrana basolateral de la célula principal en relación con la inducción de copias de las subunidades α y β de la bomba mientras que la expresión de las copias de la subunidad γ no se modifican (Deschenes et al, 2001).

Se ha observado, en animales de experimentación, que el amiloride previene completamente la disminución del sodio urinario, el balance sódico positivo y la aparición de la ascitis, a pesar de la aparición de una proteinuria masiva por lo que se ha sugerido que el transporte apical excesivo de sodio es secundario a la activación del canal epitelial de sodio (Deschenes et al, 2001).

Se ha comprobado una inhibición de la secreción de sodio por el túbulo colector de la medular interna. Existe una pobre respuesta natriurética luego de la administración del péptido natriurético atrial (ANP) en los pacientes nefróticos y en animales de experimentación (Perico et al, 1989). Esta situación fisiopatológica se debe a una disminución en la concentración intracelular de la guanocina monofosfato cíclico (GMPc), el segundo mensajero para la acción del ANP (Valentin et al, 1998), debido a un estímulo de la actividad de las correspondientes fosfodiesterasas, que destruyen este nucleótido cíclico. La inhibición del ANP explica la ausencia de secreción de sodio en el túbulo colector de la medular interna como respuesta al exceso de reabsorción de

sodio en el túbulo colector cortical. Este mecanismo también se observa en modelos no proteinúricos de retención renal de sodio, como la cirrosis hepática y la insuficiencia cardíaca de alto gasto (Ni et al, 2001). Los controles hormonales clásicos de la regulación del transporte de sodio en el túbulo colector son el sistema renina aldosterona y la vasopresina, pero no son responsables de la retención del sodio durante el SN. Por ejemplo los pacientes analbuminémicos no presentan edemas a pesar de una presión oncótica muy disminuida. Por otra parte, la volemia de los pacientes nefróticos con edemas es normal en el 84 % de ellos, baja en un 2% de los mismos y anormalmente elevada en el 14%, restante (Geers et al, 1984). Los niveles plasmáticos de la vasopresina se encuentran muy elevados en los niños con SN y proteinuria importante y se correlacionan con los niveles de actividad de la renina plasmática (ARP) (Trachtman 1988), pero la reserva funcional de la bomba de sodio no es movilizada por la vasopresina en las células principales del túbulo colector de ratas nefróticas (Deschenes et al 2001).

Mecanismos asociados

Existen otros mecanismos que pueden contribuir al edema del SN. Sin embargo, un mecanismo común a la alteración glomerular y tubular no es factible. Es posible que influyan la nefrina y la podocina, componentes específicos del complejo macromolecular de los diafragmas de las hendiduras glomerulares, y el factor de transcripción WT1, específico del podocito en los riñones, ya que la alteración primaria de estas moléculas origina un SN con edemas sin que ellas sean expresadas en el aparato tubular (Holzman et al, 1999). Por tanto debe existir un nexo entre la proteinuria o las modificaciones de las proteínas plasmáticas y los mecanismos moleculares responsables de la inducción de la reabsorción de sodio en el túbulo colector cortical.

Efecto directo de la proteinuria. Esta hipótesis se basa en el modelo PAN, es decir un síndrome nefrótico unilateral originado por la puromicina (Ichikawa et al 1983). En este modelo se ha observado que algunos factores de crecimiento sufren un proceso anormal de ultrafiltración durante el síndrome nefrótico y pudieran ser los responsables de las alteraciones en el funcionamiento tubular, por ejemplo, el IGFI (Factor de crecimiento insulino-símil) el cual tiene la capacidad de activar el transporte de sodio en animales de experimentación a través de un receptor apical y el HGF (Factor de crecimiento hepático) cuyo receptor se encuentra

presente en el polo apical del túbulo colector (Wang et al, 1999). La activación apical directa del canal del sodio sensible al amiloride (ENaC) puede originar una inducción transcripcional de la bomba de sodio secundaria a una elevación de la concentración intracelular de sodio (Feraille et al, 2001).

La teoría "proteinúrica" no explica: 1) la caída total de la natriuresis, en los síndromes nefróticos provocados por la administración sistémica de puromicina, la cual es diez veces mayor que la observada en los riñones proteinúricos expuestos unilateralmente a la puromicina (Deschenes et al, 2000); (2) la aparición previa de la retención renal de sodio a la proteinuria masiva en el modelo PAN (Deschenes et al, 2000); 3) la retención renal de sodio en los modelos en los cuales no existe proteinuria responsables de los edemas en la cirrosis hepática, la insuficiencia cardíaca de alto gasto y en las patologías digestivas con una pérdida fecal masiva de proteínas con hipoalbuminemia, como en el caso de la linfagiectasias y las enfermedades de Crohn y de Ménétrier.

Cambios en las proteínas plasmáticas. La proteinuria no condiciona de manera sistemática una disminución de todas las proteínas plasmáticas. Algunas, tienen un nivel plasmático elevado como consecuencia de su peso molecular o de su síntesis elevada debida a la alteración del metabolismo proteico. Es el caso de varias proteínas de la coagulación y del metabolismo lipídico, factores de crecimiento y citoquinas del sistema inmunitario. Ciertas especies moleculares pueden modificar el funcionamiento tubular, por ejemplo las proteasas circulantes a través de los receptores activados de la proteinasa (PAR) que se expresan en los riñones tienen la capacidad de activar la vía de la creatín-fosfo-quinasa (PKC), la cual modula la actividad de los ENaC (Dery et al, 1998). Además, los factores de crecimiento que tienen receptores en el polo basolateral del túbulo colector como el Factor de Crecimiento Epidermal (EGF) o el TGF- β cuyo niveles son muy elevados durante el síndrome nefrótico (Stokes et al, 1998).

PERMEABILIDAD CAPILAR Y LA LEY DE STARLING

El volumen de líquidos a través de la pared capilar sigue la ley de Starling en la cual intervienen: la conductividad hidráulica capilar, la superficie de intercambio, la presión capilar, la presión intersticial, el coeficiente de retención capilar de las proteínas, la presión oncótica plasmática y la presión oncótica intersticial. El volumen transcapilar de líquidos puede

ser el doble en los pacientes con SN (Lewis et al, 1998). La ausencia de edemas y de ascitis en los animales de experimentación, y en los pacientes con analbuminemia ha restado importancia a las modificaciones de la presión oncótica como responsable del origen de la sobrecarga hidrosalina asociada al síndrome nefrótico (Joles et al, 1989). Se ha postulado que la disminución de la presión oncótica plasmática en animales de experimentación y en humanos no es un factor determinante en la formación y persistencia de los edemas, ni en la expansión del espacio intersticial ni como un factor de resistencia a la desaparición de los edemas (Koomans et al, 1985). Por otra parte, hoy se sabe que el gradiente de presión hidrostática no es modificado significativamente a nivel de los tejidos blandos en los pacientes con síndrome nefrótico (Noddeland et al 1982). La conductividad hidráulica del endotelio esta alterada durante el síndrome nefrótico (Lewis et al, 1998) ya que el límite de la presión venosa para llevar a cabo una transudación capilar se encuentra muy disminuida en el caso del síndrome nefrótico. La conductividad hidráulica de los capilares se basa en el funcionamiento de las uniones intercelulares del endotelio (Schnittler, 1998). Existen uniones oclusivas, integradas por la ocludina, las claudinas y las proteínas ZO-1, ZO-2, ZO-3 y uniones adhesivas constituidas por la caderina, las cateninas α , β , γ y la actinina. La hipoalbuminemia y la elevación de los factores natriureticos y del factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) durante el síndrome nefrótico aumentan la conductividad capilar a través de las células endoteliales y sus uniones intercelulares (He et al, 1993). Finalmente la extravasación de albúmina en el espacio intersticial se encuentra muy elevado en todos los síndrome nefróticos, pero es más importante en el síndrome nefrotico a lesiones glomerulares mimimas (Rostoker et al, 2000).

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas se refieren a tres principales modalidades: la dieta hiposódica, la administración de albúmina humana y la asociación de diuréticos.

Dieta hiposódica

Se considera una buena opción para prevenir la retención de sodio en el espacio extracelular y sigue siendo el mejor tratamiento preventivo para los edemas en caso de proteinuria crónica.

Administración de albúmina humana

La perfusión de albúmina permite la expansión intravascular y el aumento de la presión oncótica y así aumenta la natriuresis de forma importante. Sin

embargo debe ser utilizada con prudencia en pacientes con edema agudo de pulmón e insuficiencia cardiaca por el riesgo de accidentes graves en los pacientes (Reid et al, 1996).

Asociación de diuréticos

En los enfermos nefróticos existe una resistencia a la acción de la furosemida la cual se explica por una limitación de su efecto natriurético (Gonzalez-Martin et al, 1983). El amiloride logra aumentar la natriuresis en los pacientes nefróticos y también potencia la capacidad natriurética de la furosemida en ensayos clínicos ya efectuados (Guignonis et al, 2001).

CONCLUSION

La activación de las estructuras moleculares, responsables de la reabsorción de sodio en el túbulo colector cortical, origina la retención renal de sodio asociada a las proteinurias masivas. En el SN el espacio intersticial se encuentra aumentado y el espacio intravascular es normal en la mayoría de los pacientes. Esta situación se debe a un desequilibrio de los componentes de la ley de Starling y no por una disminución de la presión oncótica plasmática. Datos experimentales y clínicos, precisan que existe una modificación de la conductividad hidráulica de la pared endotelial como consecuencia de cambios intrínsecos en las uniones intercelulares del endotelio.

REFERENCIAS

- Cameron J. 1998. The nephrotic syndrome: management, complications and physiopathology. In: Davison A, Cameron J et al. (Eds): Oxford, Oxford medical publications. pp 461-492.
- Czekalski S, Michei C, Dussaule JC et al. 1988. Atrial natriuretic peptide and adaptation of sodium urinary excretion in patients with chronic renal failure. Clin. Sci. 75: 243-249.
- Dery O, Corvera CU, Steinhoff M et al. 1998. Proteinase-activated receptors: novel mechanisms of signaling by serine proteases. Am. J. Physiol. 274: C1429-C1452.
- Deschênes G, Doucet A. 2000. Collecting duct (Na⁺/K⁺)ATPASE activity is correlated with urinary sodium excretion in rat nephrotic syndrome. J. Am. Soc. Nephrol. 11: 604-615.
- Deschênes G, Doucet A. 2002. Mécanismes physiologiques et moléculaires de la constitution des oedèmes au cours du syndrome néphrotique. In: Lesavre P, Drüeke T, Legendre C et al. (Eds). Actualités Néphrologiques Jean Hamburger. Flammarion Médecine-Sciences.Paris. pp 263-280.
- Deschênes G, Gonin S, Zolty E et al. 2001. Increased synthesis and AVP unresponsiveness of Na, K-

- ATPase in collecting duct from nephrotic rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* 12: 2241-2252.
- Deschênes G, Wittner M, Stefano A et al. 2001. Collecting duct is a site of sodium retention in PAN nephrosis: a rationale for amiloride therapy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 12: 598-601.
- Feraille E, Doucet A. 2001. Sodium-potassium-adenosinetriphosphatase-dependent sodium transport in the kidney: hormonal control. *Physiol. Rev.* 81: 345-418.
- Geers AB, Koomans HA, Boer P et al. 1984. Plasma and blood volumes in patients with the nephrotic syndrome. *Nephron.* 38: 170-173.
- Gonzalez- Martin G, Bravo I, Ibarra N et al. 1983. Clinical pharmacokinetics of furosemide in children with nephrotic syndrome. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 21: 598-601.
- Guigonis V, Nathanson S, Doucet A et al. 2001. Amiloride potentiates edema removal by furosemide in nephrotic children. *J. Am. Soc. Nephrol.* 12: 135A (abs A0709).
- He P, Curry FE. 1993. Albumin modulation of capillary permeability: role of endothelial cell $[Ca^{2+}]_i$. *Am. J. Physiol.* 60: 304-307.
- Holzman LB, St John PL, Kovari IA et al. 1999. Nephtrin localizes to the slit pore of the glomerular epithelial cell. *Kidney Int.* 56: 1481-1491.
- Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR et al. 1983. Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J. Clin. Invest.* 71: 91-103.
- Joles JA, Willekes-Koolschijn N, Braam B et al. 1989. Colloid osmotic pressure in young analbuminemic rats. *Am. J. Physiol.* 257: F23-F28.
- Koomans HA, Braam B, Geers AB et al. 1986. The importance of plasma proteine for blood volumen and blood pressure homeostasis. *Kidney Int.* 30: 730-735.
- Koomans HA, Kortlandt W, Geers AB et al. 1985. Lowered protein content of tissue fluid in patients with the nephrotic syndrome: observations during disease and recovery. *Nephron.* 40: 391-395.
- Levick JR. 1991. Capillary filtration-absorption balance reconsidered in light of dynamic extravascular factors. *Exp. Physiol.* 76: 825-857.
- Lewis DM, Tooke JE, Beaman M et al. 1998. Peripheral microvascular parameters in the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 54: 1261-1266.
- Ni XP, Safai M, Gardner DG et al. 2001. Increased cGMP phosphodiesterase activity mediates renal resistance to ANP in rats with bile duct ligation. *Kidney Int.* 59: 1264-1273.
- Noddeland H, Rusnes SM, Fadnes HO. 1982. Interstitial fluid colloid osmotic and hydrostatic pressures in subcutaneous tissue of patients with nephrotic syndrome. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 42: 139-146.
- Perico N, Delaini F, Lupini et al. 1989. Blunted excretory response to atrial natriuretic peptide in experimental nephrosis. *Kidney Int.* 36: 57-64.
- Reid CJD, Marsh MJ, Murdoch IM et al. 1996. Nephrotic syndrome in childhood complicated by life threatening pulmonary oedema. *Brit Med J.* 312: 36-38.
- Rondón Nucete M, Rondon Guerra A. 2002. *Nefrología Clínica. Vicerrectorado Académico, CODEPRE, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.* pp 41-76.
- Rostoker G, Behar A, Lagrue G. 2000. Vascular hyperpermeability in nephrotic edema. *Nephron.* 85: 194-200.
- Schnittler HJ. 1998. Structural and functional aspects of intercellular junctions in vascular endothelium. *Basic. Res. Cardiol.* 93: 30-39.
- Stokes JB. 2000. Physiologic resistance to the action of aldosterone. *Kidney Int.* 57: 1319-1323.
- Trachtman H, Gauthier B. 1988. Platelet vasopressin levels in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 142: 1313-1316.
- Valentin JP, Ying WZ, Couser WG et al. 1998. Extrarenal resistance to atrial natriuretic peptide in rats with experimental nephrotic syndrome. *Am. J. Physiol.* 274: F556-F563.
- Vogt B, Favre H. 1991. Na⁺, K⁽⁺⁾-ATPase activity and hormones in single nephron segments from nephrotic rats. *Clin. Sci.* 80: 599-604.
- Wangs SN, Lapage J, Hirschberg R. 1999. Glomerular ultrafiltración and apical tubular action of IGF-I, TGF-beta and HGF in nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 56: 1247-1251.

**MedULA le invita a
publicar en sus páginas,
los resultados de sus
investigaciones u otra
información en ciencias
de la salud.
Apartado 870. Mérida.
Venezuela.**