

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndrome nefrótico: mecanismos fisiopatológicos implicados

Bertoldi y Cuevas, Patricia.^{1*}; Angerosa, Margarita.^{2,3}

¹Hospital Mariano y Luciano de la Vega, Moreno, Provincia de Buenos Aires. Argentina.

²Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Argentina.

³Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires. Argentina.

Contacto: Patricia Bertoldi y Cuevas. e-mail: patriciabyc68@yahoo.com.ar

RESUMEN

El síndrome nefrótico (SN) se caracteriza por proteinuria masiva seguida de hipoproteïnemia, hipercolesterolemia, lipiduria, y edema. La barrera de filtración glomerular (BFG) está formada por células endoteliales glomerulares (CEG), la membrana basal glomerular (MBG) y los podocitos con sus procesos pie y las hendiduras de diafragma entre ellos. La función coordinada de la BFG ha sido considerada como la principal limitante contra la filtración de proteínas del plasma a la orina. El daño a cualquiera de estas estructuras puede dar lugar a proteinuria. Diversos estudios de investigación clínica y experimental han revelado múltiples factores que pueden alterar la permeabilidad a las proteínas de la BFG en el SN, además de aportar un mayor entendimiento sobre los mecanismos que intervienen en la patogénesis y las complicaciones de este síndrome. Las recientes investigaciones sobre la biología del podocito, así como la identificación de mutaciones en los genes expresados por los podocitos, han permitido un mayor entendimiento de la BFG y de los mecanismos que conducen al desarrollo de proteinuria. La exposición prolongada a la albúmina es perjudicial para los podocitos y puede contribuir a la pérdida progresiva de podocitos en la enfermedad renal proteinúrica. La endocitosis de albúmina por podocitos provoca una respuesta inflamatoria e induce a la muerte celular por apoptosis. Como se demostró, tanto *in vivo* como *in vitro*, la proteinuria severa, tal como la que se observa en el SN, puede inducir la activación de inflamomas en los túbulos renales, con la consecuente lesión tubular y el desarrollo de fibrosis túbulo-intersticial progresiva. Los continuos avances en el conocimiento de la patogenia de las distintas enfermedades causantes de SN, sumados al progresivo desarrollo de técnicas de proteómica plasmática y urinaria, han permitido la identificación de un número creciente de moléculas para explicar la patogénesis y las complicaciones del SN, además de ser útiles para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de los pacientes con SN. La identificación de biomarcadores que se asocian a patrones anatomopatológicos, o a mecanismos patogénicos del SN, permitirán establecer las causas del SN y, sin dudas, constituye un gran desafío al que debe enfrentarse la nefrología moderna. Este artículo proporciona una visión general y actualizada sobre la estructura y la función de la barrera de filtración glomerular y la patogenia de la proteinuria en el síndrome nefrótico, y destaca el papel de los podocitos en este contexto.

Palabras clave: síndrome nefrótico, fisiopatología, barrera de filtración glomerular, Proteinuria, edema.

ABSTRACT

The Nephrotic syndrome (NS) is characterized by massive proteinuria followed hypoproteinemia, hypercholesterolemia, lipiduria, and edema. Glomerular filtration barrier (BFG) is formed by glomerular endothelial cells (GEC), the glomerular basement membrane (GBM) and podocyte foot processes with diaphragm slits between them. The BFG coordinated function has been considered as the main constraint against plasma leakage of protein into the urine. Damage to any of these structures can lead to proteinuria. Studies of clinical and experimental research has revealed multiple factors that can alter the permeability to proteins in the BFG in the SN, as well as providing a greater understanding of the mechanisms involved in the pathogenesis and complications of this syndrome. Recent research on the biology of the podocyte, as well as the identification of mutations in genes expressed by podocytes, have allowed a better understanding of the BFG and the mechanisms leading to the development of proteinuria. The prolonged exposure to albumin is detrimental to podocytes and may contribute to the progressive loss of podocytes in proteinuric renal disease. Endocytosis

podocytes albumin causes an inflammatory response and induces cell death by apoptosis. Has been shown both *in vivo* and *in vitro*, severe proteinuria, such as that seen in NS, it may induce activation inflamasomas in renal tubules, with subsequent tubular injury and the development of progressive tubulointerstitial fibrosis. The continuing advances in the understanding of the pathogenesis of various diseases causing SN, together with the progressive development of techniques for plasma and urinary proteomics, have enabled them to identify an increasing number of molecules to explain the pathogenesis and complications of SN, besides being useful for the diagnosis, prognosis and treatment of patients with SN. The identification of biomarkers that are associated with pathological patterns or SN pathogenic mechanisms, to establish the causes of the SN, and, no doubt is a major challenge that faces in modern nephrology. The identification of biomarkers that are associated with pathological patterns or SN pathogenic mechanisms, to establish the causes of the SN, and, no doubt is a major challenge that faces in modern nephrology. This article provides an overview and update on the structure and function of the glomerular filtration barrier and the pathogenesis of proteinuria in the nephrotic syndrome, highlighting the role of the podocyte in this setting.

Key words: nephrotic syndrome, patophysiology, glomerular filtration barrier, proteinuria, edema.

ISSN 1515-6761 Ed. Impresa
ISSN 2250-5903 Ed. CD-ROM
Código Bibliográfico: RByPC
Fecha de Recepción:
31/10/2013.
Fecha de Aceptación:
19/12/2013.

Introducción

El SN, importante condición clínica que afecta tanto a niños como a adultos, constituye un conjunto de signos, síntomas y anomalías bioquímicas, definido por la presencia de proteinuria masiva, superior a 3-3.5 g/día en adultos^{1,2}, y superior a 1 g/m²/día en niños¹. La proteinuria de margen nefrótico está asociada con hipoalbuminemia (inferior a 3.0 g/dL), hiperlipemia, (hipercolesterolemia), lipiduria, hipercoagulabilidad y edema¹⁻⁸. La incidencia del SN idiopático informada en los Estados Unidos es de 2,7 nuevos casos por cada 100.000 niños por año, y la tasa de prevalencia acumulativa es de 16 por 100.000 niños. La relación hombre/mujer es de, aproximadamente, 2:1 durante la infancia, pero esta diferencia disminuye en la adolescencia. Hay una mayor incidencia familiar, particularmente entre hermanos. La edad media de aparición reportada es de 3,4 años en asiáticos y 4,2 años en europeos⁷.

Las lesiones anatomopatológicas que con mayor frecuencia son responsables de SN son la nefropatía a cambios mínimos (NCM), la glomerulosclerosis focal y segmentaria (GFS), la nefropatía membranosa (NM) y, con menor frecuencia, la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) entre las glomerulopatías primarias, y la ND y las nefropatías por depósito de inmunoglobulinas, entre las secundarias. El daño del podocito es la principal causa de desarrollo en el SN adquirido (SNA), del cual la NCM es la más frecuente, especialmente en niños; mientras que en el adulto, particularmente en individuos de raza blanca, la nefropatía primaria más frecuente asociada al SN lo constituye la NM².

El mecanismo común a todas las enfermedades renales causantes de este síndrome es la pérdida de la selectividad de la barrera de filtración glomerular (BFG), lo que permite el paso masivo de proteínas al espacio urinario. La proteinuria genera una disminución de la albúmina plasmática, que conduce a la formación de edema como resultado de la disminución de la presión oncótica en el plasma o por retención

de sodio en los túbulos renales⁴⁻⁶. En algunas tipos de SN se eliminan otras sustancias además de la albúmina, como la transferrina, las gammaglobulinas, la eritropoyetina, la antitrombina III, entre otras. Consecuentemente, se observa anemia hipocrómica microcítica, trombosis y tromboembolismo, aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular (CV), riesgo aumentado de padecer infecciones, deficiencia de vitamina D e hipocalcemia.

El síndrome nefrótico puede ser primario (idiopático) [Tabla 1]⁷, o secundario a una enfermedad sistémica^{7,8} [Tabla 2]⁷. En niños, el 90% de los casos son SN primarios y el resto son secundarios.

El término *SN primario*, comúnmente utilizado, es aquel que compromete primariamente al riñón; son aquellos casos en los que no es posible hallar una enfermedad sistémica responsable de la lesión renal. La clasificación del SN primario se basa, principalmente, en la histopatología. De acuerdo con la edad de aparición de la enfermedad, si lo hace durante el primer año de vida, se llama SN de inicio temprano. Se des-

Tabla 1. Causas primarias de síndrome nefrótico.

Patrón Histológico	Características Patológicas	Características Clínicas
Glomerulosclerosis Focal y Segmentaria (GFS)	Hialinosis y esclerosis en segmentos de los glomérulos.	Puede asociarse a Hipertensión arterial, Insuficiencia Renal y Hematuria.
Nefropatía Membranosa (NM)	Engrosamiento de la Membrana Basal Glomerular, Depósitos de IgG y C3.	Pico de incidencia entre los 30 a 50 años de edad; Puede presentar hematuria; El 25% de los pacientes tienen una enfermedad subyacente tales como Lupus Eritematoso Sistémico, Hepatitis B, SN inducido por drogas.
Nefropatía de Cambios Mínimos (NCM)	Microscopía Óptica: Apariencia normal de los glomérulos. Microscopía Electrónica: Borramiento de los procesos de pie de los podocitos.	SN leve o benigno, puede ocurrir luego de infecciones respiratorias o por inmunización.

Tabla 2. Causas secundarias de síndrome nefrótico. Modificado de Gordillo R, Spitzer A. *Pediatr Rev* 2009; 30: 94-105.

Infecciones

- Hepatitis B, C
- HIV
- Malaria
- Toxoplasmosis
- Sífilis

Drogas

- AINES
- Litio
- Interferón
- Otras

Malignidad

- Linfoma
- Leucemia

Misceláneos

- Lupus Eritematoso Sistémico
- Glomerulonefritis Mesangioproliferativa
- Nefropatía por IgA
- Diabetes Mellitus

taca que es una edad de presentación poco frecuente. Puede subdividirse en: SN congénito (SNC), el que se presenta antes de los 3 meses de edad (límite algo arbitrario) y el SN infantil, el que lo hace entre los 3 meses y el año. Las etiologías en ambos grupos se superponen. En el niño mayor de un año de edad, el SN es más frecuente, obedece en el 90% de los casos a glomerulopatías primarias y, dentro de ellas, la NCM es la de mayor incidencia⁹. El advenimiento de la biopsia renal percutánea (BRP) en los años 1950-1960 permitió identificar tres tipos histológicos de SN primario o idiopático⁷: NCM, GFS y la NM. La NCM es la forma más común de enfermedad en los niños, y comprende aproximadamente el 85% de los casos. En la microscopía óptica (MO), el glomérulo presenta apariencia normal, mientras que la microscopía electrónica (ME), permite observar fusión de los procesos de pie de podocitos, un hallazgo común de todos los estados proteinúricos. La GFS representa el 10% a 15% de todos los casos de SN. El tejido cicatricial se desarrolla inicialmente en los segmentos de algunos glomérulos, lo que lleva finalmente a la extensa esclerosis glomerular global y atrofia tubular. La NM se caracteriza histológicamente por un engrosamiento difuso de la pared capilar glomerular (PCG) y representa aproximadamente el 4% de los casos de SN en niños⁷. El término SN secundario, se refiere

a un proceso de la enfermedad subyacente más claramente definido, e incluye lesiones renales que aparecen como consecuencia de otras enfermedades que presentan, habitualmente, signos y síntomas extrarrenales, como SN secundario a la DM⁹. Los pacientes con ND presentan un riesgo significativamente mayor de las enfermedades CV y de progresión a la enfermedad renal¹⁰. Clásicamente, la ND se define como un aumento en la excreción de albúmina urinaria, acompañada por aumento de la presión arterial y disminución del IFG. La estadificación clásica en cinco etapas de ND en los pacientes con DM tipo 1 fue descrita por Mogensen *et al.*¹¹. Una de las características importantes de la ND incipiente es la albuminuria elevada como consecuencia de una serie de alteraciones hemodinámicas, que producen hipertensión capilar glomerular, y no hemodinámicas, que producen expansión mesangial y alteración de la estructura y función de la BFG, además de alteraciones estructurales a nivel tubular, intersticial y en las arteriolas renales. La proteinuria de margen nefrótico se presenta en el periodo clínico de la ND. Otras glomerulopatías que pueden estar asociadas con el SN incluyen también a la nefritis lúpica (NL) asociada con el lupus eritematoso sistémico (LES), y a la nefropatía con inmunoglobulina A (nefropatía-IgA)⁷. En el LES, la acción de factores patogénicos (genéticos, ambientales, hormonales o epigenéticos), resulta en la generación de autoanticuerpos, inmunocomplejos, células T inflamatorias, y citocinas inflamatorias que pueden iniciar y amplificar la inflamación y el daño de varios órganos (riñón, piel, pulmón, cerebro y corazón)¹². En la patogénesis de la nefropatía con IgA intervienen diversos mecanismos: 1) glicosilación aberrante de la IgA1; 2) formación de anticuerpos antiglicano dirigidos contra IgA1 deficiente en galactosa; 3) formación de inmunocomplejos circulantes; 4) depósitos de inmunocomplejos en el mesangio y lesión glomerular¹³. En la NL predominan los hallazgos nefróticos (hematuria, hipertensión, disminución de la función renal), en la nefropatía-IgA se observa hematuria microscópica con episodios de hematuria macroscópica⁷.

De acuerdo con la respuesta al tratamiento con corticoides (CC) se puede clasificar el SN en corticosensible (CS) o corticorresistente (CR). La frecuencia de los SN CS es 78,1% y de CR 21,9%, aunque el porcentaje varía según la etnia⁹. Los SN CS pueden presentar un solo episodio, recaídas espaciadas, recaídas frecuentes (RF) o ser córticodependientes (CD). Entre los SN CS el 70%-90% tienen una o más recaídas, 10%-20% tienen recaídas espaciadas, 35%-60% evolucionan como RF o CD⁹. El 80% de los pacientes no presentan más recaídas a los 8 años de evolución. A menor edad al inicio de la enfermedad, mayores son las posibilidades de recaídas. La introducción de nuevos fármacos y pautas de tratamiento han modificado la evolución de estos pacientes con enfermedad crónica, con lo que debe evaluarse la respuesta a ellos, fundamentalmente en los pacientes con RF y en pacientes CD y CR, que son los que presentan mayores dificultades terapéuticas⁹.

Existen formas hereditarias de proteinuria, que comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades renales raras en las que la disfunción glomerular y la proteinuria son importantes. En 1998, el estudio genético de Karl Tryggvason *y col.*¹⁴, condujo a un mayor entendimiento de la biología y la fisiología glomerular. Estos investigadores describieron que las mutaciones en el gen NPHS1, que codifica la superfamilia de las inmunoglobulinas de la proteína nefrina que se expresa en el podocito, son una causa del SN congénito en los seres humanos (tipo finlandés, NPHS1), que se trata de un trastorno autosómico recesivo. El CNF es una enfermedad particularmente común en Finlandia, donde la incidencia es de 1 en 8.200 nacimientos. Las personas afectadas

presentan proteinuria masiva, inclusive en el útero, y el SN se desarrolla poco después del nacimiento. El CNF presenta hipoalbuminemia, hiperlipemia y edema. La ME muestra borramiento de los podocitos y ausencia de la hendidura de diafragma¹⁵.

A pesar de la rareza de los síndromes de proteinuria hereditarios, estudios genéticos de estas enfermedades han contribuido a un mayor entendimiento de la función de filtración glomerular (FG), y los mecanismos de proteinuria. En los últimos años se ha avanzado considerablemente en la determinación de las causas genéticas de estas enfermedades. La tabla 3 resume la clasificación de las formas hereditarias de proteinuria que han sido genéticamente

Tabla 3. Causas congénitas de síndrome nefrótico. Modificado de Karl Tryggvason *et al.* *N Engl J Med* 2006; 354: 1387-401.

Enfermedad	Herencia	Locus y Gen	Proteína	Mecanismo	Descripción Clínica
SNC tipo Finlandés (CNF o NPHS1)	Autosómica Recesiva	19q13.1, NPHS1	Nefrina	Mutación en la proteína de la hendidura de diafragma que conduce a disfunción o ausencia de la hendidura de diafragma.	Proteinuria masiva en útero; SN dentro de las 1ras. semanas de vida; La placenta pesa 25% más que el recién nacido.
SNC cortico-resistente (NPHS2)	Autosómica Recesiva	1q25-31, NPHS2	Podocina	Mutación en la proteína de la hendidura de diafragma que conduce a disfunción o ausencia de la hendidura de diafragma.	Proteinuria en adultos jóvenes; resistencia a terapia con corticoides.
Síndrome de Pierson	Autosómica Recesiva	3p21, LAMB2	Cadena Laminina beta2	Mutación en la MBG, en la isoforma de laminina-11 que conduce a anomalías en el podocito y en el desarrollo y función de la hendidura de diafragma.	Aspecto de Nefrosis luego del nacimiento; desarrollo de esclerosis mesangial difusa.
Síndrome Nail-patella	Autosómica Dominante	9q34.1, LMX1B	LMX1B	Mutación en el factor de transcripción LMX1B; regula genes de podocitos que codifican para Nefrina, Podocina y Colágeno tipo IV	SN y displasia.
Síndrome Denis-Drash y Frasier	Autosómica Dominante	11p13, WT 1	WT 1	Mutación en el factor de transcripción WT1 que regula genes de podocitos; conduce a nefropatía	Pseudohermafroditismo masculino con glomerulopatía progresiva. Glomerulosclerosis segmentaria.
GFS1	Autosómica Dominante	19q13, ACTN4	Alfa-actinina-4	Mutación en los filamentos de actinina; Anormalidad en podocitos; Desregulación en el citoesqueleto de pedicelos.	Proteinuria leve; Lenta progresión a GFS y enfermedad renal terminal en adultos jóvenes.
GFS2	Autosómica Dominante	11q21-22, TRPC6	TRPC6	Mutación en el canal de calcio; Anormalidad del podocito y nefropatía.	Proteinuria en adolescentes o en adultos jóvenes; Progresión a GFS y Enfermedad Renal Crónica.

determinadas, e incluye una breve descripción clínica y los mecanismos fisiopatológicos involucrados¹⁵.

Fisiopatología del síndrome nefrótico

En individuos sanos, la pérdida urinaria de proteínas del plasma está estrictamente limitado por la BFG, compuesta por tres capas: el endotelio vascular fenestrado con sus células endoteliales glomerulares (CEG), la membrana basal glomerular (MBG) y las células epiteliales viscelares o podocitos con sus hendiduras de filtración o hendiduras de diafragma. El SN compromete a la BFG, especialmente a la MBG a nivel subepitelial, y a los podocitos, particularmente a las proteínas que constituyen la hendidura de diafragma glomerular. El daño en los podocitos es una causa importante del SNA. El aumento de la permeabilidad glomerular a las proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, es el proceso patológico esencial en el SN de cualquier etiología. La proteinuria causa una caída de la albúmina sérica, y si el hígado no puede compensar completamente la pérdida urinaria de proteínas por aumento de la síntesis proteica, la albúmina plasmática disminuye su concentración conduciendo a la formación de edema, por lo general generalizado, conocido como anasarca. El edema intersticial se produce, ya sea como un resultado de una caída de la presión oncótica del plasma por la pérdida de albúmina por la orina, o bien por la retención de sodio en la nefrona distal. La proteinuria es el resultado de alteraciones en la integridad de la BFG. La proteinuria y el SN son el sello clínico de daño al podocito. Aunque un daño en cualquiera de las tres capas de la BFG puede conducir a proteinuria, el rango de proteinuria nefrótica más típica se debe a lesión en los podocitos. Cabe aclarar que el término podocito se atribuye específicamente a la célula epitelial visceral con un citoesqueleto prominente. Esta célula emite unas prolongaciones conocidas como procesos de pie de los podocitos. En el SN la lesión se caracteriza por el "borramiento" de los procesos de pie de los podocitos. Las enfermedades glomerulares incluyen una amplia gama de procesos inmunes y no inmunes que pueden dañar los componentes de la BFG. El reciente descubrimiento de los componentes moleculares del diafragma de hendidura, estructura especializada de la interacción podocitos-podocitos, ha aportado un gran avance en la comprensión del papel crucial de la capa epitelial de la BFG y la patogenia de la proteinuria en las nefropatías proteinúricas, tales como el SN.

Barrera de filtración glomerular

El glomérulo está compuesto por elementos vasculares y epiteliales. Los elementos vasculares son las arteriolas aferentes (AA) y las arteriolas eferentes (AE), y los capilares glomerulares. Los componentes epiteliales comprenden las CEG, las células epiteliales viscerales o podocitos, las células epiteliales parietales, que constituyen la cápsula de Bowman, y las células mesangiales. La arquitectura micros-

cópica de la BFG está constituida por tres capas diferentes: la MBG, las CEG y las células epiteliales viscerales o podocitos^{15,16}. Aunque todas estas estructuras son importantes para preservar la función glomerular normal, el podocito es el tipo de célula más diferenciada en el glomérulo y constituye una parte esencial de la unidad de filtración. La Figura 1¹⁶ muestra los componentes de la BFG.

Células endoteliales glomerulares o endotelio capilar fenestrado

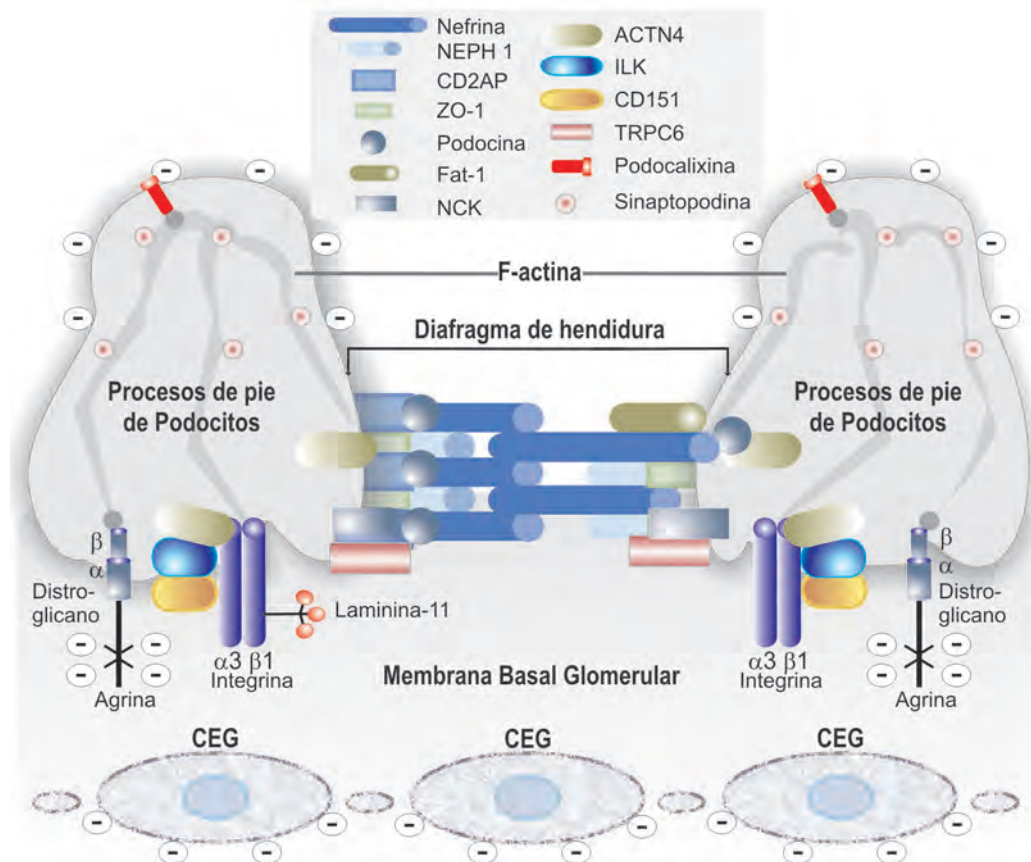
El endotelio vascular está ubicado en la interfase entre la sangre y los tejidos. Al igual que otros endotelios, el que reviste a los capilares glomerulares interviene en el control de la cascada de la coagulación y regula procesos inflamatorios e inmunológicos. La función hemodinámica está dada por la secreción de sustancias vasoactivas, tales como la endotelina, y de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, moléculas que estimulan la contracción del músculo liso vascular. Además, el endotelio capilar secreta óxido nítrico, que estimula la relajación del músculo liso vascular.

En el proceso de adhesión entre las células endoteliales y los leucocitos intervienen moléculas de la familia de las selectinas y de las integrinas o la superfamilia de las inmunoglobulinas. Las CEG cumplen un papel central en la enfermedad glomerular a través de diversas funciones, lo cual sugiere que podrían afectar o ser afectadas por procesos de enfermedad en diversas maneras. Observaciones realizadas en el endotelio vascular fenestrado de capilares glomerulares revelaron estructuras filamentosas o filtro tapón (del término en inglés, *sieve plugs*) que cubren la fenestra capilar, y una capa de superficie filamentosas que cubre los dominios interfenestrales de las CEG¹⁷. La CEG tiene una capa superficial llamada glicocáliz, que en condiciones normales, impide el escape de albúmina libre, así como de otras proteínas. El glicocáliz de las CEG se compone principalmente de proteoglicanos y sialoproteínas, que aportan cargas negativas, y constituyen una importante barrera de carga en la FG¹⁸. Modelos biofísicos indican que el glicocalix fenestrado contribuye a la resistencia hidráulica de la BFG y que los cambios en su composición dentro de las fenestras podrían tener efectos sobre el IFG. Estudios experimentales han documentado que los defectos en el glicocáliz de las CEG se asocian con proteinuria, lo cual destaca la importancia de esta compleja estructura^{19,20}.

Una proteína crítica entre los componentes de la BFG es el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF), que es sintetizado principalmente por los podocitos y, es necesario para la función normal de la CEG²¹. Sin embargo, la función y/o interacción del VEGF derivado del podocito en glomérulos sanos y enfermos todavía permanece como un debate abierto.

Recientemente, estudios *in vitro* revelaron la existencia de una nueva adipocitoquina, la *apelina*, que se expresa en varios tejidos, incluso en el riñón. Bao-hai Zhang *et al.*²², estu-

Figura 1. Representación esquemática de los componentes de la BFG. Estructuras moleculares del podocito y de la hendidura de diafragma. *Abreviaturas:* ACTN4: α -actinin-4; CD2AP: CD2-asociado a proteína; CEG: célula endotelial glomerular; ILK: integrina-ligada a kinasa; ZO-1: Proteína ZO-1 de unión estrecha; CD151: tetraspanina CD151; TRPC6: Receptor transiente potencial cation canal 6; NCK: proteína adaptora NCK. *Modificado de Toblli JE et al. Int J Nephrol 2012; 1-13.*



diaron los efectos de la apelina en la ND, y observaron que la apelina puede aumentar su concentración plasmática con el incremento de masa corporal de pacientes con DM tipo 2. Así, el aumento de apelina inducido por la obesidad en DM tipo 2, podría contribuir al daño capilar glomerular y a la ND. Por otra parte, se demostró que, en la ND, el aumento de la concentración plasmática de apelina es capaz de promover la angiogénesis al ejercer un efecto de sobreexpresión del receptor-2 del VEGF, VEGFR2, en las CEG. Estos resultados sugieren que la apelina podría constituir un importante factor de angiogénesis en la patología glomerular.

Membrana basal glomerular

La MBG rodea a las asas capilares glomerulares, excepto en su sector axial (mesangial) en donde se refleja para cubrir a la siguiente asa capilar. Ultraestructuralmente se halla constituida por la lámina rara externa (LRE), en estrecho vínculo con los procesos de pie de podocitos, la lámina densa (LD) central y la lámina rara interna (LRI), en contacto con el endotelio capilar. La MBG está constituida por una matriz cuyo espesor es de 300 a 350 nm, y provee una estructura de soporte para la pared capilar glomerular. Sus componen-

tes principales son el colágeno tipo IV, los proteoglicanos, la laminina y la nidogenina²³⁻²⁷. Durante la vida fetal el colágeno tipo IV es sintetizado por las CEG y está constituido por cadenas alfa 1(IV) y alfa 2(IV) en una relación 2:1. Esta forma de colágeno es reemplazado por moléculas que contienen cadenas alfa 3(IV), alfa 4(IV) y alfa 5(IV) en una relación 1:1:1, secretadas por el podocito²³. Estudios de ME han identificado sitios aniónicos en la MBG, que contienen heparán sulfato y condroitin sulfato con cadenas laterales de perlecan y agrina²⁴⁻²⁷. Las cargas aniónicas son importantes en la FG, ya que la eliminación o la disminución en el número de cargas aniónicas resulta en proteinuria.

Células epiteliales viscerales (podocitos)

Los podocitos son células grandes y muy diferenciadas, con extensiones citoplasmáticas denominadas procesos de pie de los podocitos. En condiciones normales, la distancia entre los procesos de pie de los podocitos adyacentes cerca de la MBG varía desde 25nm a 60 nm. Este espacio o "gap" se conecta por una membrana delgada denominada hendidura de diafragma^{15,16,23,24}. En los podocitos se pueden reconocer tres grandes grupos de proteínas que contribuyen a su función: a) proteínas que mantienen la arquitectura del

podocito o proteínas estructurales, b) proteínas de anclaje a la MBG, y c) proteínas de la hendidura de diafragma. Los podocitos se anclan a componentes de la MBG, a receptores celulares transmembrana tales como alfa3beta1-integrina y glicoproteínas como el glicocáliz y las integrinas (alfa3beta1). La alfa3beta1 integrina es el mayor receptor de laminina, la alteración en el complejo integrina-laminina resulta en el debilitamiento de la interacción podocito-MBG y en una progresiva separación de los podocitos, lo cual se asocia con proteinuria. Los podocitos están cubiertos por glicocáliz, principalmente podocalixina, que regula la adhesión y la morfología celular. La quinasa vinculada a integrinas, ILK (*integrin-linked kinase*), tiene un papel esencial en la BFG. En los podocitos, la ILK está sobreexpresada en enfermedades glomerulares proteinúricas humanas¹⁶. La estructura contráctil compuesta de actina, miosina, alfa-actinina-4, vinculina y talina están presentes en los procesos de pie de los podocitos. Este grupo de proteínas, está conectada a la MBG a través del complejo alfa3beta1²³⁻²⁷. La hendidura de diafragma es uno de los principales impedimentos a la permeabilidad de proteínas a través de la BFG. Por lo tanto, alteraciones en la arquitectura del citoesqueleto y/o expresión de proteínas del diafragma pueden estar presentes en la mayoría de los desórdenes nefróticos. Está claramente demostrado que diversas proteínas de la hendidura de diafragma están involucradas en la patogénesis de la proteinuria, y que la mutación o inactivación de sus genes correspondientes causan proteinuria.

Avances clínicos y experimentales de lesión en los podocitos

Recientes avances clínicos y experimentales han identificado al podocito como la célula predominante de lesiones en las enfermedades glomerulares caracterizada por proteinuria franca, así, el rango de proteinuria nefrótica más típica se debe a lesión de los podocitos. La respuesta de los podocitos al daño y la presencia de proteinuria en el SN, se explica por los siguientes mecanismos fisiopatológicos²³:

1. Disminución en el número de podocitos (podocitopenia)

Las posibles causas de la podocitopenia son: a) *Separación*: los podocitos pueden perder la habilidad de anclarse a la MBG, desplegarse hacia el interior del espacio de Bowman y llegar a la orina; b) *Apoptosis*: los podocitos pueden someterse a la muerte celular programada; c) *Inhabilidad para proliferar*: respuesta característica de la diferenciación de los podocitos a la mayoría de los daños. Los podocitos que han sufrido separación o apoptosis no son reemplazados por podocitos adyacentes viables, lo que conduce a la podocitopenia, y da como resultado una MBG "desnuda". La consecuencia de la podocitopenia se revela frente a los siguientes eventos: a) Se producen adherencias junto a la cápsula de Bowman, las cuales pueden conducir al desarrollo de GFS; b) Evidencias recientes sugieren que las células parietales epiteliales precursoras de la cápsula de Bowman pueden servir como fuente de reemplazo de podocitos; c)

En pacientes diabéticos con ND, el grado de podocitopenia predice el progreso de la enfermedad renal²³.

2. Borramiento de los procesos de pie de los podocitos

En el SN, la ME permite visualizar el aplastamiento de los procesos de pie de los podocitos, alterando significativamente su integridad. El proceso activo es inducido por cambios en el citoesqueleto de actina²³.

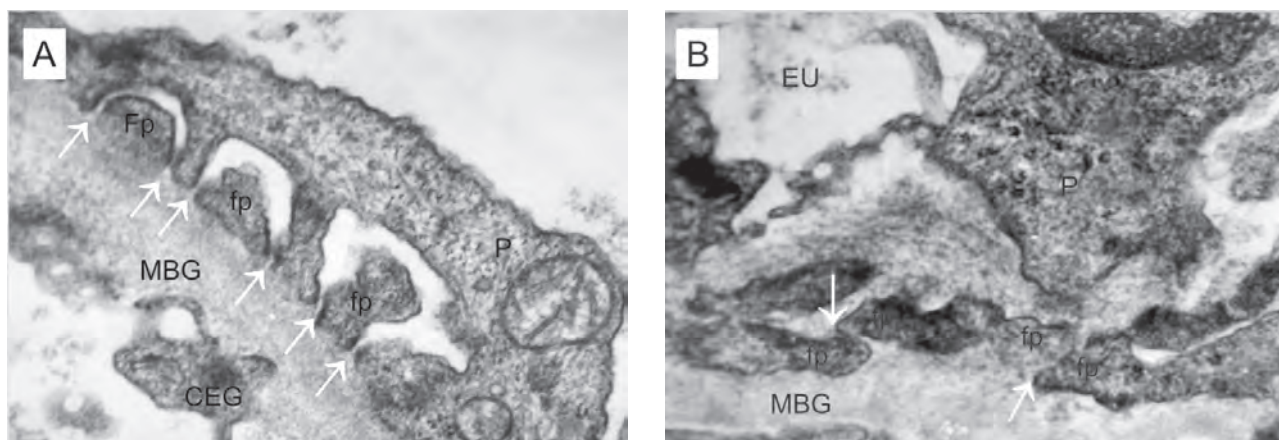
3. Alteración de la integridad de la hendidura de diafragma y proteinuria

La combinación de las CEG que producen un glicocáliz con cargas negativas que repele a las proteínas, una MBG con espacio limitado para el pasaje de las proteínas, y los podocitos que cubren la superficie de la MBG y sellan la BFG, forman un filtro perfecto, altamente dinámico pero estable. La nefrina no es la única proteína que puede estar mutada en la enfermedad renal con albuminuria. En los últimos años, se han identificado mutaciones en diversos genes que pueden causar proteinuria y progresión de la enfermedad renal. Curiosamente, casi todos estos genes codifican para proteínas en los podocitos, lo que remarca la importancia de estas células en el desarrollo de la albuminuria. Estos descubrimientos han contribuido a un cambio radical en la visión de la BFG y de la lesión en los podocitos en el desarrollo de albuminuria y de enfermedad renal progresiva. Se demostró que la lesión de podocitos es una causa importante de albuminuria en el SN, y que la integridad de los podocitos es importante para el mantenimiento de la función intacta de la BFG²³.

Los podocitos muestran un patrón bastante uniforme de respuesta al daño, con alteración de las uniones intercelulares y la estructura del citoesqueleto de los procesos del pie de los podocitos. Estas alteraciones dan lugar a la desaparición de las típicas estructuras de hendidura del diafragma, el borramiento de los procesos de pie de los podocitos, el desprendimiento o la apoptosis de podocitos (Figura 2)¹⁶. La consiguiente pérdida de la integridad de la hendidura de diafragma conduce al desarrollo de proteinuria. Aunque el desprendimiento de podocitos es un sello distintivo del SN, es importante tener en cuenta que este proceso se puede presentar como cambios muy sutiles, difíciles de cuantificar.

En los últimos años, fueron identificados diversos mecanismos de lesión en los podocitos. Los insultos subyacentes pueden incluir injuria mediada por procesos inmune, daños mediados por el complemento, virus o toxinas, y alteraciones genéticas. Se reportó que la nefrina está estrechamente relacionada con la proteinuria y ésta fue encontrada en orina de pacientes y animales con ND. Li LL *et al.*, investigaron en un modelo de rata diabética por estreptozotocina (STZ), los cambios dinámicos de nefrina urinaria (nefrina-U) y el análisis de la correlación de nefrina-U con la excreción de albúmina urinaria (EAU). El estudio mostró que existe una correlación lineal positiva entre la excreción nefrina-U y la tasa de EAU, lo que sugiere que el inicio de la albuminuria en la ND tiene una estrecha relación con la pérdida de nefrina en orina²⁸. En pacientes con DM, las células de todos los

Figura 2. Barrera de filtración glomerular en condición normal y patológica. *Panel A.* Sección transversal de un capilar glomerular humano normal. Las flechas indican los procesos de pie interconectando las hendiduras de diafragma. *Panel B.* Cambios significativos en la BFG en un paciente con SN. Nótese el desprendimiento de los procesos de pie de los podocitos con alteración en la hendidura de diafragma (flechas), lo cual resulta en la alteración de la estructura de la función de filtro glomerular. Abreviaturas: fp: procesos de pie de los podocitos; MBG: membrana basal glomerular; P: podocito; CEG: célula endotelial glomerular; EU: espacio urinario. [Microscopía electrónica de transmisión. Magnificaciónx40,000]. Reproducido de Toblli JE et al. *Int. J Nephrol* 2012; 1-13.



tejidos están expuestas a la hiperglucemia. Si bien no todos son igualmente susceptibles, las células mesangiales y los podocitos son sensibles a los efectos tóxicos de la hiperglucemia. La hiperglucemia intracelular conduce a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), al aumento de estrés oxidativo y a la formación de productos de glicosilación avanzada (AGE). Estos productos AGEs se unen a receptores específicos, y causan la activación del factor nuclear- κ B (NF- κ B), que promueve la formación de factores de crecimiento y citoquinas que resultan en lesión de la célula endotelial, células mesangiales y podocitos. La formación de ROS inducidas por la hiperglucemia o las interacciones con los productos AGEs producen el "link" entre el daño a la célula endotelial y el daño a las células glomerulares, particularmente los podocitos²⁹. La disminución de nefrina induciría el daño de la función de la FG y, consecuentemente, proteinuria. Por otro lado, la proteinuria empeoraría el daño del podocito, generando un círculo vicioso.

4. Producción de mediadores inflamatorios

- Procesos de absorción de energía en podocitos

Actualmente se acepta que la alteración en la organización del citoesqueleto de actina del podocito altera las vías de señalización celular y conduce a la lesión en podocitos. Recientemente, Kunimasa Yan *et al.*⁴ documentaron que el sistema del metabolismo energético es la maquinaria central que mantiene la homeostasis de proteínas, y controla las vías de señalización celular en los podocitos. Por lo tanto, defectos en su regulación conducen a una amplia variedad de alteraciones patológicas en el SN de la NCM²³. Fue determinada una posible relación entre los procesos que consumen energía en podocitos glomerulares y el mecanismo de proteinuria. Los podocitos responden al daño produciendo mediadores inflamatorios (por ejemplo, radi-

cales oxidativos, proteasas, eicosanoides y quimokinas) y factores de crecimiento que pueden amplificar el daño inicial del podocito²³. La nefrosis por aminoglucósido puromicina (PAN) en el modelo de rata con NCM reveló la activación de una respuesta conocida como "respuesta a las proteínas mal plegadas" o UPR (del inglés: *Unfolded Protein Response*), en podocitos glomerulares como causa de la proteinuria⁴.

- Nutrientes transportados en podocitos

En las células, varios nutrientes incluyendo glucosa, aminoácidos, nucleósidos y ácidos grasos, pueden ser metabolizados para producir energía en forma de ATP. Estos nutrientes requieren o no de transportadores específicos en la superficie celular para ser importados. Los podocitos son células con dificultad para revelar la localización en la membrana de los transportadores, incluso mediante el uso de técnicas avanzadas como microscopía confocal. Por esta razón hay pocos estudios que evidencien transportadores nutricionales en el glomérulo⁴.

- La respuesta a las proteínas mal plegadas o UPR, conduce al SN

La homeostasis de la expresión de proteínas en las células es indispensable para las funciones biológicas del organismo y está fuertemente regulado por un equilibrio dinámico entre los sistemas de síntesis y de degradación. Después de su síntesis en RE asociado a ribosomas, sólo las proteínas plegadas con precisión pueden ser transportadas hacia el aparato de Golgi. Mientras que las proteínas mal plegadas son retenidas en el RE asociadas a chaperonas moleculares, o bien son degradadas mediante un proceso conocido como degradación asociada al RE. Estas proteínas pueden producir un desequilibrio o estrés en el RE, desencadenando la respuesta UPR que detiene la traducción de proteínas⁴. El estrés del RE se ha convertido en una

base para la patogénesis de muchas enfermedades. Diversos estudios han demostrado el rol crucial de la acumulación excesiva de proteínas en el RE del podocito en la inducción del estrés del RE y daño asociado al podocito^{30,31}.

- *Activación de mTORC1 como un gatillo para la UPR en el SN*
El "target" mamífero de rapamicina (mTOR), es una serina-treonina evolutivamente conservada que interactúa con el regulador asociado a la proteína de mTOR (Rptor) o Rptor compañero dependiente de mTOR (Rictor), para formar los complejos mTORC1 y mTORC2, respectivamente. A su vez, mTORC1 y mTORC2 regulan diferentes aspectos de la función mTOR. mTORC1 es un regulador clave del metabolismo celular, incluyendo transcripción proteica, biogénesis ribosomal, crecimiento y proliferación celular, y supresión de la autofagia en respuesta a aminoácidos, factores de crecimiento y niveles celulares elevados de ATP. mTORC2 es regulado primariamente por factores de crecimiento que promueven una nueva disposición del citoesqueleto de actina, la supervivencia celular y la progresión del ciclo celular³². El pretratamiento de PAN en animales de experimentación, y el cultivo de podocitos con rapamicina, un inhibidor de everolimus que tiene como "target" a células de mamíferos (mTORC), revelaron que el complejo 1mTORC (mTORC1) consumía energía, el cual fue seguido por activación de la UPR⁴. La activación mTORC1 puede perturbar la regulación del sistema del metabolismo energético principalmente por la promoción del consumo de energía y la inducción de la UPR, que subyacen a la proteinuria en la NCM³³. Estudios recientes sugieren que la inhibición mTORC1 por rapamicina o everolimus puede modificar favorablemente las enfermedades glomerulares, tales como la NCM³³, GFS³⁴, la NM³⁵, glomerulonefritis semilunar³⁶ y la ND³⁷.

Mecanismos de albuminuria en el SN en la NCM

La pérdida de proteínas en la orina es un presagio de la ruptura de la BFG y también se correlaciona con la progresión de la enfermedad y el desarrollo de enfermedad renal terminal. La comprensión del mecanismo de los eventos moleculares que conducen a la pérdida de proteína es de vital importancia para el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas.

La albúmina contiene 3 dominios esféricos con un peso molecular de 69 kDa. Es una molécula de forma elipsoidal. La albúmina tiene un diámetro de 70 Å y la hendidura de los poros tienen un diámetro de 35 Å, sin embargo algunas moléculas son capaces de atravesar estos poros debido a la flexibilidad y la forma elipsoidal. La albúmina es filtrada a través de los glomérulos con un coeficiente de tamizaje de 0,00062, lo que se traduce en aproximadamente 3,3 g de albúmina filtrada diariamente a nivel renal en el humano, siendo la reabsorción en el túbulo proximal de 71%^{38,39}.

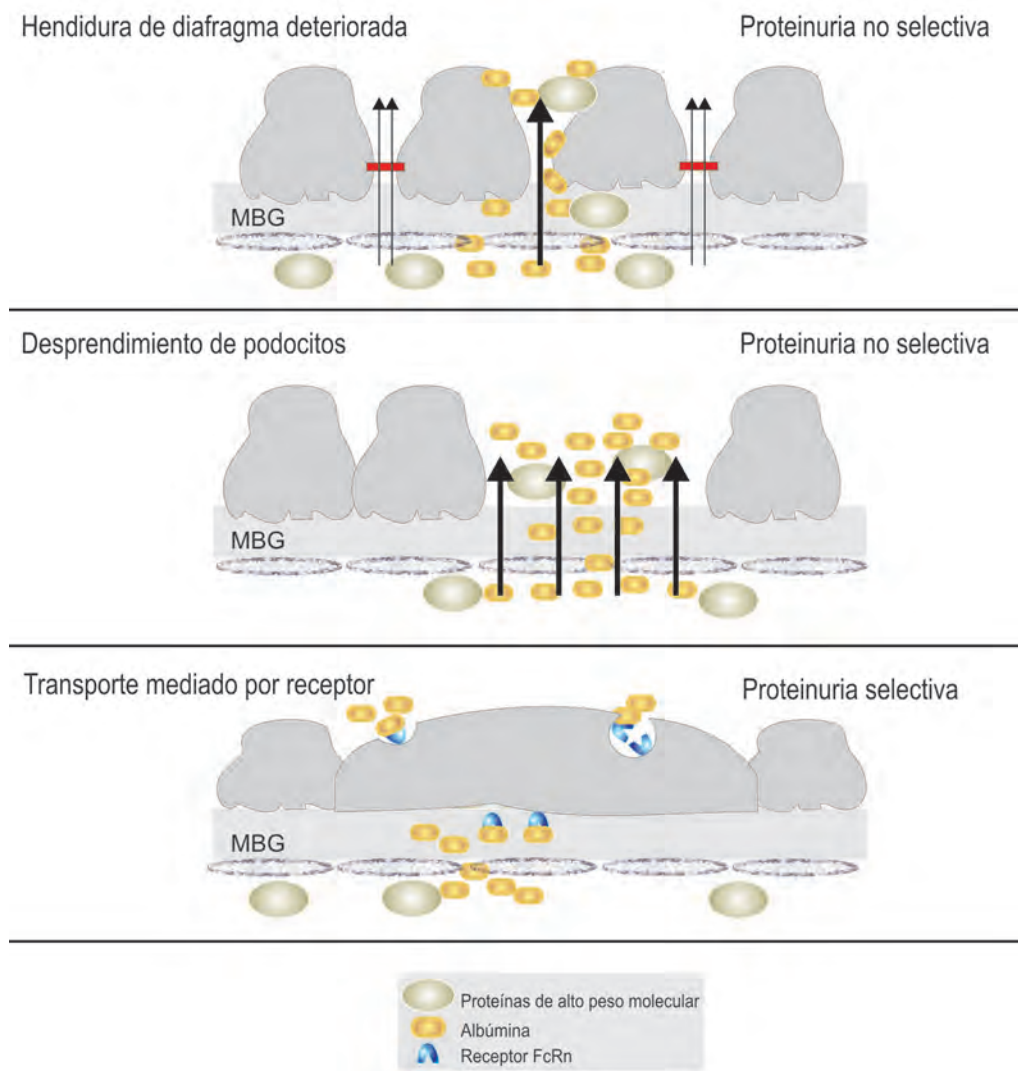
La proteinuria masiva no selectiva se debe a varios desórdenes de la BFG, que incluyen desprendimiento de podocitos, ruptura de la MBG y disfunción de la hendidura de diafragma, tal como se observa en patologías como la GFS, la NM y otras

glomerulonefritis. La albuminuria selectiva asociada al borramiento de procesos de pie de los podocitos y a la alteración en la unión en la hendidura de diafragma se observa en pacientes con SNC. Por otra parte, la disfunción tubular puede ser uno de los mecanismos de excreción aumentada de albúmina urinaria en la etapa temprana de la diabetes. Además, se postula que la verdadera cantidad de albuminuria puede ser más grande que la detectada en orina por medición de albúmina intacta, porque la albúmina es degradada en fragmentos por enzimas que están en el borde en cepillo en los TP³⁸. Estudios experimentales realizados en ratas diabéticas han demostrado la capacidad de los inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA) para restaurar la expresión de megalina, mejorar la disfunción tubular en la reabsorción de albúmina y disminuir la albuminuria. La albúmina es reabsorbida por endocitosis mediante un receptor hacia el interior de endosomas, donde la disociación del ligando-receptor podría ocurrir en el reciclaje de receptores unidos a la albúmina. La acidificación vesicular por H⁺-ATPasa, CIC5, NHE3, es funcionalmente importante para la disociación pH-dependiente entre albúmina y megalina, y una reabsorción efectiva de albúmina³⁸.

El posible mecanismo de albuminuria en el SN en la NCM se muestra en la figura 3³⁸. La albúmina se filtra a través de las fenestras endoteliales, la MBG, y finalmente, a través de la hendidura de diafragma alterada. La albúmina también se filtra a través de la pared capilar glomerular en sitios de MBG desnuda por el desprendimiento de los podocitos, generando proteinuria no selectiva. Un mecanismo de transporte mediado por el receptor de albúmina FcRn, a través de los podocitos puede explicar la albuminuria selectiva en la NCM. El bloqueo del receptor FcRn con un anticuerpo para FcRn reduce la proteinuria, lo que sugiere que el transporte de albúmina en el podocito es, al menos, parcialmente mediada por el receptor FcRn⁴⁰.

Actualmente se discute un modelo tubular de proteinuria. La filtración glomerular normal de proteínas y su posterior reabsorción tubular, son mecanismos que funcionan en concierto entre el endotelio capilar glomerular, la MBG, los podocitos y las células del TP. Cualquier alteración que interrumpe este proceso coordinado puede resultar en proteinuria. La proteinuria nefrótica puede ser causada por un manejo anormal de proteínas en el TP, principalmente por daño en la transcitosis de proteínas. La transcitosis o transporte transcelular es un conjunto de procesos que permiten el paso de macromoléculas desde un espacio extracelular a otro, es decir, desde un dominio de membrana a otro distinto, mediante la formación de vesículas. Estas vesículas llevan una carga determinada en su interior, así como transportan proteínas de membrana con ellas. La transcitosis implica una combinación entre los procesos de endocitosis y exocitosis. En los procesos de endocitosis mediadas por receptores, la célula tiene la capacidad de recuperarlos o no selectivamente, una vez que éstos están en los endosomas. En el caso de que no se recuperen, los receptores

Figura 3. Mecanismos de albuminuria en el SN en la NCM. Abreviaturas: MBG: membrana basal glomerular. *Modificado de Akihiro Tojo and Satoshi Kingasa. Int J Nephrol 2012.*



son llevados hasta los lisosomas, donde son degradados. Si, por el contrario, son recuperados, pueden ser reciclados [transportándolos al mismo dominio de la membrana plasmática del que procedían], o bien, dirigidos a otro dominio de la membrana mediante la transcitosis. Se demostró que, en condiciones fisiológicas, cantidades significativas de proteínas del plasma pasan el filtro renal y son reabsorbidas por las células del TP, mediado por los receptores megalina/cubilina, y por el receptor FcRn. Aparte de la albúmina, el FcRn se une también a la IgG en endosomas tempranos. Estas investigaciones muestran que el receptor FcRn es esencial para proteger a la albúmina y a la IgG de la degradación lisosomal [Figura 4]⁴¹.

Complicaciones del SN

El aumento de las pérdidas urinarias de proteínas y de moléculas ligadas a proteínas contribuyen a varias complicaciones en los pacientes con SN.

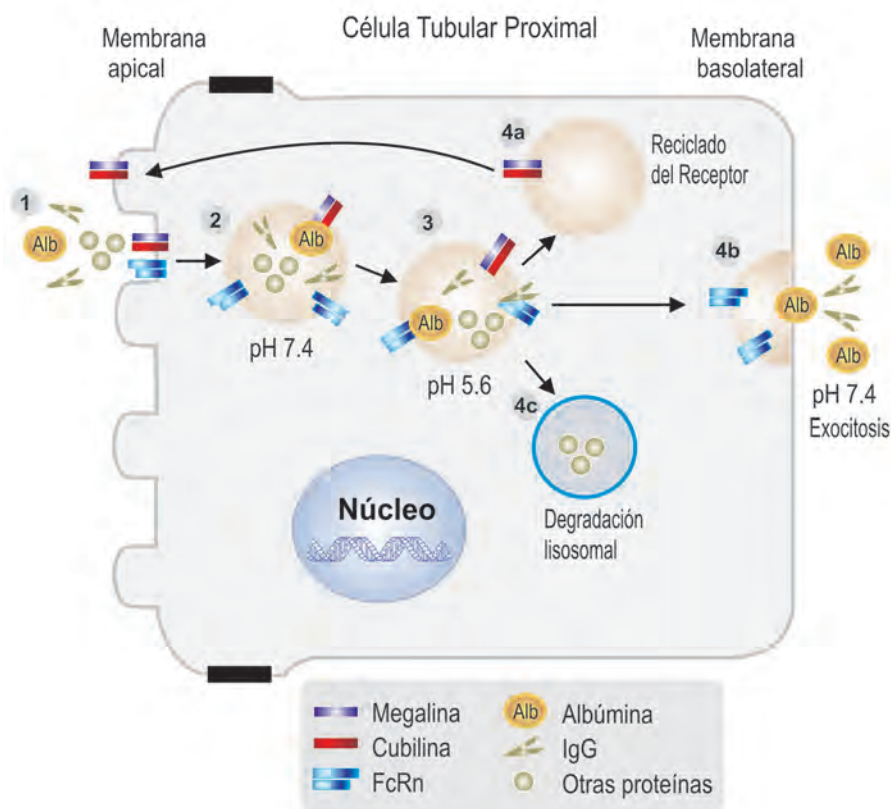
Infecciones

Los pacientes con SN son propensos a la infección bacteriana grave, en particular neumonía, sepsis y peritonitis secundaria a bacterias tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Haemophilus*. Esta predisposición a las infecciones en pacientes con SN ha sido asociada con las pérdidas urinarias de inmunoglobulinas que conducen a bajos niveles de inmunoglobulina G en suero¹.

Hipercoagulabilidad

Los pacientes con SN tienen un mayor riesgo de eventos tromboembólicos, asociados con un aumento de procoagulantes [fibrinógeno, factor VIII y Factor-1 activador de plasminógeno], y a la disminución de anticoagulantes debido a las pérdidas urinarias de la antitrombina III y plasminógeno¹. Debido al aumento del potencial procoagulatorio y antifibrinolítico y, la reducción de potencial anticoagulante, las alteraciones multifactoriales del equilibrio hemostático

Figura 4. Esquema de la transcitosis en las células del TP. [1] A partir de la luz tubular, la albúmina, IgG y otras proteínas se unen al borde en cepillo de las células del TP a través del complejo cubilín/megalina. [2 y 3] La acidificación de los endosomas resulta en la liberación de proteínas del complejo cubilín/megalina. A un pH de 5-6, la albúmina y la IgG se unen al receptor FcRn, mientras que otras proteínas no. [4 a] El complejo cubilín/megalina se recicla de nuevo a la membrana apical del borde en cepillo. [4b] Los receptores FcRn unidos a proteínas se ordenan en la membrana basolateral de la célula, a partir de donde son liberados. [4c] Las proteínas restantes se destinan a la degradación lisosomal. *Modificado de Tenten V et al., J Am Soc Nephrol 2013; 24: 1-15*



conducen a la hipercoagulabilidad en pacientes con SN, que se agrava por un aumento de la viscosidad de la sangre y la disfunción endotelial⁴².

La genética, que puede no estar relacionada con la enfermedad renal pero influye en la probabilidad de desarrollar tromboembolismo, combinada con factores ambientales y factores de riesgo de tromboembolismo (ejemplo: inflamación, medicación, catéteres centrales venosos) determinan que el individuo desarrolle tromboembolismo. Debido al defecto glomerular primario del SN que resulta en la pérdida de proteínas, el hígado sintetiza proteínas. Hay un marcado aumento de proteínas procoagulantes como fibrinógeno, factor V y factor VIII. Como resultado, durante la proteinuria activa en el rango nefrótico, hay un cambio neto en el balance homeostático hacia un medio protrombótico. Existen evidencias de que las plaquetas pueden estar activadas en el SN, hecho que representa un grave problema en adultos con enfermedad aterosclerótica, en quienes la combinación de trombocitosis, hipercoagulabilidad e hiperlipidemia aumentan el riesgo de enfermedad trombótica renal⁴³.

Edema

La fisiopatología del edema en el SN ha sido un área de intenso debate durante décadas. La hipótesis clásica, o también llamada hipótesis del *underfill*, postula que la retención de sodio en el SN es un fenómeno secundario a la disminución del volumen arterial efectivo (por ende el término *underfill*), a lo que seguiría la siguiente secuencia de eventos: la pérdida urinaria de proteínas propia del SN, principalmente albúmina, produciría hipoalbuminemia, que a su vez causaría una disminución de la presión oncótica plasmática. Esto ocasionaría un desbalance en las fuerzas de Starling, y produciría la translocación de fluido del espacio intravascular hacia el espacio intersticial, causando una disminución en el volumen arterial efectivo y, por consiguiente, hipovolemia relativa. Esto a su vez produciría la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y del Sistema Nervioso Simpático (SNS), aumento de la liberación de hormona antidiurética arginina vasopresina (AVP) y la inhibición de la liberación del PNA. La activación de estos mecanismos produce la retención de sodio y agua por parte

del riñón con la consiguiente producción de edema⁴⁴. Sin embargo, diversas observaciones clínicas y experimentales realizadas durante el transcurso de los años no apoyarían esta hipótesis⁴⁵⁻⁴⁷. Contraria a la hipótesis clásica, la hipótesis alterna, o también llamada hipótesis del *overflow*, postula que en muchos pacientes con SN la retención de sodio es un fenómeno renal primario y se produciría por un defecto renal intrínseco en la excreción de sodio, lo que a su vez produciría la expansión del volumen plasmático (por ende el término *overflow*). Existen diversos estudios para explicar el mecanismo molecular de la retención de sodio en el riñón⁴⁸⁻⁵⁴. Las primeras observaciones acerca de la activación del ENaC por serina proteasas en estados proteinúricos fueron realizadas por Kastner *et al.*⁵¹. Passero *et al.*⁵² encontraron que las corrientes del ENaC aumentaban cuando ENaC se exponía a plasmina, lo que sugeriría que la plasmina actuaría como una segunda proteasa y sería capaz de activar el ENaC. Passero también descubrió que la plasmina activa el ENaC escindiendo la subunidad gamma (γ) en el sitio K194. El canal epitelial de sodio sensible a amilorida [ENaC] desempeña un papel importante en la regulación del transporte de sodio en el túbulo colector y, por lo tanto, los mecanismos de balance. La escisión proteolítica de las subunidades α y γ juega un papel importante en la activación de ENaC. Esto puede ser particularmente relevante clínicamente en el SN en el que la plasmina puede activar la actividad ENaC. Estudios recientes han reconocido y delineado escisión proteolítica, en particular de las subunidades α y γ , como los principales mecanismos de activación. La liberación de fragmentos de péptidos de estas dos subunidades parece ser un aspecto importante de la activación. La evidencia más convincente acerca del papel de las serina proteasas en la activación del ENaC en el SN es la recientemente publicada por Svenningsen *et al.*⁵⁴, quienes postulan que la estimulación ENaC por la plasmina contribuye a la, hasta ahora, inexplicable reabsorción renal primaria de NaCl en el SN. Se sabe que la plasmina proviene de la activación de plasminógeno a través de la acción enzimática de la urokinasa que se encuentra normalmente presente en el TCC. El plasminógeno presente en el plasma probablemente se filtra a través de la BFG defectuosa propia del SN y es luego convertido en plasmina por la acción de la urokinasa presente en el túbulo colector. Posteriormente, la plasmina activaría al ENaC y se produciría retención de sodio con la consiguiente aparición de edema. La figura 5⁴⁴ resume el mecanismo fisiopatológico de la formación de edema independiente de la hipoalbuminemia. En un gran número de pacientes con SN, la fisiopatología del edema se produciría por un defecto renal intrínseco en la excreción de sodio, por retención en el TCC. La barrera glomerular defectuosa propia del SN permitiría el pasaje de proteínas plasmáticas, entre ellas el plasminógeno. La urokinasa, enzima presente de manera natural en el epitelio del TCC, sería la responsable de la conversión de plasminógeno a plasmina. La plasmina, formada *in situ* en el TCC, activaría el ENaC causando la retención de sodio y la

formación de edema⁴⁴. La activación proteolítica del ENaC es un medio importante en la regulación de la actividad del ENaC bajo condiciones fisiopatológicas^{54,55}. El ENaC se compone de tres subunidades denominadas α , β y γ , cada una contiene grupos amino y carboxi terminal, intracelulares, dos dominios transmembrana y un gran dominio extracelular. La subunidad α ENaC contiene dos sitios de escisión de furina, y la subunidad γ ENaC contiene un sitio de escisión de furina en el dominio extracelular. Además, la subunidad γ ENaC contiene un sitio de escisión para serina proteasas extracelulares, que son distales al sitio de escisión de furina. Durante la biosíntesis del ENaC, las moléculas de furina puedan clivar a las subunidades α y γ del ENaC antes de la inserción en la membrana plasmática. En la membrana plasmática, las serina proteasas extracelulares, por ejemplo, plasmina y prostasina, escinden la subunidad γ ENaC en un sitio distal al sitio de escisión de furina, llevando a la liberación de un péptido inhibidor⁵⁵.

Hiperlipemia

Las anomalías lipídicas que se observan en el SN incluyen: 1) aumento del colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) debido a una disminución de captación hepática de colesterol asociada con deficiencia adquirida de receptor LDL; 2) aumento de la concentración de lipoproteína (a) debido a un aumento en la tasa de síntesis; 3) hiperlipidemia secundaria a la incapacidad del *clearance* de lipoproteína de muy baja densidad, quilomicrones, y partículas remanentes. El efecto en el *clearance* de triglicéridos (TG), involucra disminución de la lipoproteína lipasa endotelial (LPL) y disminución de la capacidad de las lipoproteínas a unirse a la LPL¹.

Eritropoyetina y transferrina en el SN

En pacientes con SN, tanto la transferrina como la eritropoyetina (EPO) pueden perderse por orina. Dado que la transferrina transporta hierro hacia los glóbulos rojos, la disminución severa de los niveles de transferrina puede producir anemia microcítica con una respuesta pobre a los suplementos de hierro¹.

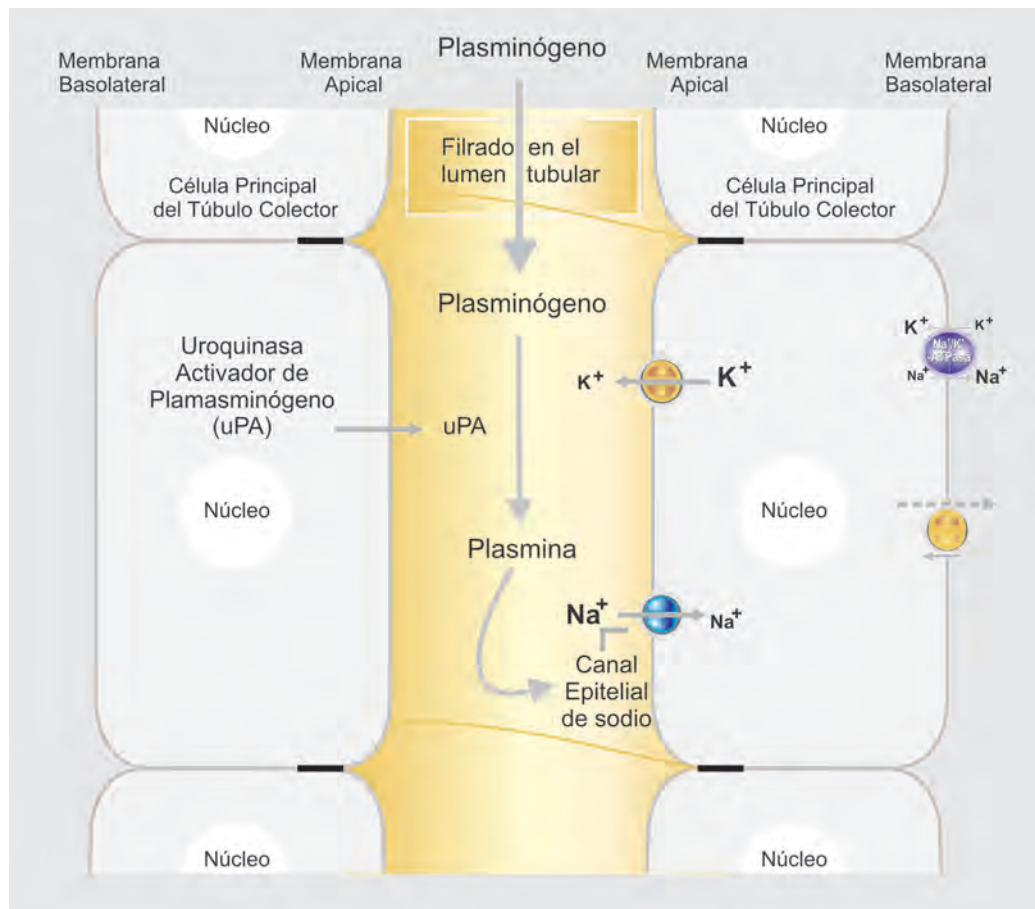
Vitamina D en el SN

Los pacientes con SN pueden presentar una disminución en los niveles de la 25-hidroxi-vitamina D secundaria a la pérdida urinaria de la vitamina D unida a proteínas, generando hipocalcemia y, posiblemente, conduciendo a hiperparatiroidismo secundario¹.

Activación de inflamomas en enfermedad renal proteinúrica

La inflamación es una respuesta inmune frente a los agentes infecciosos y las señales moleculares de peligro, de estrés celular o que son producto del daño tisular. Así, la inflamación es un proceso fisiológico del sistema inmune para el control de las infecciones y la posterior reparación de los tejidos⁵⁶. En estados de albuminuria, la participación del es-

Figura 5. Síndrome nefrótico: avances en la fisiopatología del edema. Modificado de H. Rondon-Berrios. *Nefrología* 2011; 31 (2): 148-154.



trés del sistema retículo endotelial (SRE), induce a la activación de inflammasomas en células renales del túbulo proximal (TP). Las investigaciones de Li Fang *et al*⁵⁷ demostraron la activación de un inflammasoma asociado con la severidad de la albuminuria en biopsias renales de diversos especímenes. La expresión de los inflammasomas relacionados con la proteinuria tales como caspasa-1, IL-1 β e IL-18, se observó en el TP y no el túbulo distal, lo que sugiere una correlación entre la activación de los inflammasomas en el TP y la magnitud de la proteinuria. En pacientes con proteinuria leve (< 0,5 g/día) no se observó tinción para estas proteínas, con proteinuria moderada (1-3,5 g/día) fue más evidente la tinción tubular para estas proteínas, mientras que la tinción glomerular fue escasa, y en pacientes con proteinuria severa (> 5 g/día) la tinción tubular fue significativamente evidente. El análisis histomorfométrico semicuantitativo de la inmunotinción mostró que la abundancia relativa de los marcadores de inflammasomas fue significativamente mayor en el grupo de proteinuria severa que en el grupo de proteinuria leve y moderada. Esta observación indica que la activación de inflammasomas caracterizada por la activación de la producción de caspasa-1, IL-1 β e IL-18 se correlaciona con la gravedad de la proteinuria⁵⁷.

Recientemente, Kayo Okamura *et al*⁵⁸ demostraron que la presencia de albuminuria está fuertemente asociada con la progresión de la enfermedad renal crónica. Los podocitos son células diferenciadas con capacidad regenerativa limitada. La exposición prolongada a albúmina es perjudicial para los podocitos y puede contribuir a la pérdida progresiva del podocito en la enfermedad renal proteinúrica. La endocitosis de albúmina por los podocitos provoca una respuesta inflamatoria e induce a la muerte celular por apoptosis.

Biomarcadores en el síndrome nefrótico

Tal como fuera mencionado al principio, las lesiones anatómicas que con mayor frecuencia son responsables de SN son NCM, la GFS, la NM y, con menor frecuencia, la GMP entre las glomerulopatías primarias; y la ND y las nefropatías por depósito de inmunoglobulinas, entre las secundarias. En los niños, por el marcado predominio de la NCM, y en algunas formas secundarias del adulto, es posible tener un cierto grado de sospecha clínica sobre cuál es la lesión anatómica causante del SN. Sin embargo, actualmente, en la gran mayoría de los casos de SN del adulto, es necesario realizar una biopsia renal para llegar a un diagnóstico de certeza, establecer un pronóstico e instrumentar el trata-

miento más adecuado. Consecuentemente, adquiere gran relevancia poder contar con biomarcadores que se asocien a patrones anatomopatológicos o a mecanismos patogénicos definidos y que permitan el diagnóstico no invasivo de la causa del SN, o bien, establecer subgrupos pronósticos en cada tipo de enfermedad, para predecir la respuesta al tratamiento y/o la aparición de recidivas. Actualmente han sido descritos posibles biomarcadores de la NCM (tales como los niveles urinarios y expresión en podocitos de CD80 [B7.1]; interleuquina 13; nivel sérico y actividad proteasa de la hemopexina circulante; nivel sérico del receptor soluble de la interleuquina 2; ABCB1 y glicoproteína-P [CD243]), de la GFS (tales como los niveles circulantes del receptor soluble de la uroquinasa [suPAR]), y de NM (tales como el receptor tipo M de la fosfolipasa A2 [PLA2R]; tinción para C4d en biopsia renal; proteinuria tubular como guía para la indicación de tratamiento inmunosupresos en la NM)².

Conclusiones

El SN se caracteriza por proteinuria masiva seguida de hipoproteinemia, hipercolesterolemia, lipiduria, edema e hipercoagulabilidad. La función coordinada de la BFG y, particularmente, las estructuras moleculares de la hendidura de diafragma, constituyen el mayor impedimento a la permeabilidad de proteínas. En el SN, la respuesta de los podocitos al daño involucra la podocitopenia, el borramiento de los procesos de pie de los podocitos, la alteración de la hendidura de diafragma y la producción de mediadores inflamatorios y, consecuentemente, proteinuria. La exposición prolongada de los podocitos a albúmina es perjudicial y puede contribuir a la pérdida progresiva del podocito en la enfermedad renal proteinúrica. Actualmente se discute un modelo tubular de proteinuria. La filtración glomerular normal de proteínas, y su posterior reabsorción tubular, son mecanismos que funcionan en concierto entre el endotelio capilar glomerular, la MBG, los podocitos y las células del TP. En condiciones fisiológicas, cantidades significativas de proteínas del plasma pasan el filtro renal y son reabsorbidas por las células del TP, mediado por los receptores megalina/cubilina, y por el receptor FcRn. La proteinuria nefrótica puede ser causada por un manejo anormal de proteínas en el TP, principalmente por daño en la transcitosis de proteínas. En el SN se pueden presentar diversas complicaciones, tales como: infecciones; hipercoagulabilidad; edema; anomalías en el metabolismo lipídico; alteraciones en los niveles de transferrina y de eritropoyetina; alteración en los niveles de vitamina D; inducción en la activación de inflamatorias. Existen posibles biomarcadores de NCM, GFS y NM, asociados a patrones anatomopatológicos definidos que permitirían el diagnóstico no invasivo de la causa del SN. La posibilidad actual de aislar, marcar y manipular una serie de factores específicos vinculados a los procesos fisiopatológicos del SN, permite considerar los “blancos” de futuros tratamientos dirigidos.

Bibliografía

1. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW. The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatr Nephrol* 2013 Aug 30. [Epub ahead of print]
2. Alfonso Segarra-Medrano, Clara Carnicer-Cáceres, M. Antonia Arbós-Via, M. Teresa Quiles-Pérez, Irene Agraz-Pamplona, Elena Ostos-Roldán. Biomarcadores en el síndrome nefrótico: algunos pasos más en el largo camino. *Nefrología* 2012; 32 (5):558-72.
3. Certikova-Chabova V., Tesar V. Recent insights into the pathogenesis of nephrotic syndrome. *Minerva Med* 2013; 104: 333-47.
4. Kunimasa Yan, Noriko Ito, Aya Nakajo, Ryota Kurayama, Daisuke Fukuhara, Yukino Nishibori, Akihiko Kudo, Yoshihiro Akimoto and Hitoshi Takenaka. The struggle for energy in podocytes leads to nephrotic syndrome. *Cell Cycle* 2012; 11:1504-1511.
5. Richard P Hull, David JA Goldsmith. Nephrotic syndrome in adults. *BMJ* 2008; 336:1185-1189.
6. Löwik MM, Groenen, PJ, Levtchenko EN, Monnens LA, van den Heuvel LP. Molecular genetic analysis of podocyte genes in focal segmental glomerulosclerosis-a review. *Eur J Pediatr* 2009; 168:1291–1304.
7. Gordillo R, Spitzer A. The Nephrotic Syndrome. *Pediatr Rev* 2009; 30: 94- 105.
8. Keddiss MT, Karnath BM. The Nephrotic Syndrome. *Hospital Physician* 2007; 38: 25-30.
9. Halty M, Caggiani M, Síndrome nefrótico. Síndrome nefrótico idiopático. *Clínicas pediátricas del sur*. Montevideo, Uruguay 2010; 40-63.
10. T.Z. Min, M.W. Stephens, P. Kumar, and R.A. Chudleigh. Renal complications of diabetes. *British Medical Bulletin* 2012; 104: 113–127.
11. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32(Suppl. 2):64–78.
12. Tsokos GC. Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine* 2011;365:2110-21.
13. Hitoshi Suzuki, Krzysztof Kiryluk, Jan Novak, Zina Moldoveanu, Andrew B. Herr, Matthew B. Renfrow, Robert J. Wyatt, Francesco Scolari, Jiri Mestecky, Ali G. Gharavi,† and Bruce A. Julian. The Pathophysiology of IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1795-1803.
14. Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, Ruotsalainen V, Morita T, Nissinen M, Herva R, Kashtan CE, Peltonen L, Holmberg C, Olsen A, Tryggvason K. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1: 575–582.
15. Karl Tryggvason et al. Hereditary Proteinuria Syndromes

- and Mechanisms of Proteinuria. *N Engl J Med* 2006; 354: 1387-401.
16. Toblli JE, Bevione P, DiGennaro F, Madalena L, Cao G, Angerosa M. Understanding the Mechanisms of Proteinuria: Therapeutic Implications, *International Journal of Nephrology* 2012; 1-13.
 17. Bengt Rippe, B. What is the role of albumin in proteinuric glomerulopathies?. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1-5
 18. A.R. Pries, T.W. Secomb, and P. Gaehtgens, "The endothelial surface layer," *Pflugers Archiv European Journal of Physiology* 2000; 440: 653-666.
 19. M. Jeansson, K. Björck, O. Tenstad, and B. Haraldsson, "Adriamycin alters Glomerular endothelium to induce proteinuria," *Journal of the American Society of Nephrology* 2009; 20:114-122.
 20. M. Jeansson, and B. Haraldsson, "Morphological and functional evidence for an important role of the endothelial cell glycocalyx in the glomerular barrier". *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2006; 290: F111-F116.
 21. C. Simon, Satchell, and Filip Braet, "Glomerular endothelial cell fenestrations: an integral component of the glomerular filtration barrier," *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2009; 296: F947-F956.
 22. Bao-hai Zhang, Wenying Wang, Hongxia Wang, Jiming Yin, Xiang-jun Zeng. Promoting Effects of the Adipokine, Apelin, on Diabetic Nephropathy. *Plos One* 2013; 8: 1-11 [e60457].
 23. J.A. Jefferson, P.J. Nelson, B. Najafian, and S.J. Shankland, "Podocyte disorders: Core Curriculum 2011". *American Journal of Kidney Disease* 2011; 58: 666-677.
 24. H.J. McCarthy, and M.A. Saleem, "Genetics in clinical practice: nephrotic and proteinuric syndromes," *Nephron Experimental Nephrology* 2011; 118:1-8.
 25. Keita Soda, Daniel M. Balkin, Shawn M. Ferguson, Summer Paradise, Ira Losevic, Silvia Giovedi, Laura Volpicelli-Daley, Xuefei Tian, Yumei Wu, Hong Ma, Sung Hyun Son, Rena Zheng, Gilbert Moeckel, Ottavio Cremona, Lawrence B. Holzman, Pietro De Camilli and Shuta Ishibe. Role of dynamin, synaptojanin and endophilin in podocyte foot processes. *J Clin Invest* 2012, 122(12): 4401-4411.
 26. M. M. Löwik, P.J. Groenen, EN. Levchenko, L.A. Monnens, L. P. van den Heuvel. Molecular genetic analysis of podocyte genes in focal segmental glomerulosclerosis-a review. *Eur J Pediatr* 2009; 168:1291-1304
 27. Brinkkoetter PT, Ising C, Benzing T. The role of the podocyte in albumin filtration. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(6):328-36.
 28. Li Li-li, Chen Zhi-qiang, Zhang Jian-ghua, Yin Zhi-wei, Li Lin-lin, Zhang Xue-yun, Wang Feng-li. Relationship between urinary nephrin and urinary albumin changes in diabetic rats and effects of Yiqiyangyinhuayutongluo Recipe. *J Tradit Chin Med* 2012; 32(2): 278-282.
 29. Riptz E. Albuminuria and Vascular Damage. The Vicious Twins. *New Engl J Med* 2003; 348: 2349-2352.
 30. Cybulsky AV, Takano T, Papillon J, Khadir A, Liu J, Peng H. Complement C5b-9 membrane attack complex increases expression of endoplasmic reticulum stress proteins in glomerular epithelial cells. *J Biol Chem* 2002; 277:41342-51
 31. Reiko Inagi, Masaomi Nangaku, Hiroshi Onogi, Hiroshi Ueyama, Yasuko Kitao, Kiyokazu Nakazato, Satoshi Ogawa, Kiyoshi Kurokawa, William G. Couser, and Toshio Miyata. Involvement of endoplasmic reticulum (ER) stress in podocyte injury induced by excessive protein accumulation. *Kidney Int* 2005; 68:2639-50.
 32. Davide P. Cinà, Tuncer Onay, Aarti Paltoo, Chengjin Li, Yoshiro Maezawa, Javier De Arteaga, Andrea Jurisicova, and Susan E. Quaggin "Inhibition of MTOR Disrupts Autophagic Flux in Podocytes," *Journal of the American Society of Nephrology* 2012; 23:412-420.
 33. Noriko Ito, Yukino Nishibori, Yugo Ito, Hisashi Takagi, Yoshihiro Akimoto, Akihiko Kudo, Katsuhiko Asanuma, Yoshimichi Sai, Ken-ichi Miyamoto, Hitoshi Takenaka and Kunimasa Yan. "mTORC1 activation triggers the unfolded protein response in podocytes and leads to nephrotic syndrome,". *Laboratory Investigation* 2011; 91:584-1595.
 34. Rangan GK, Coombes JD, "Renoprotective effects of sirolimus in nonimmune initiated focal segmental glomerulosclerosis," *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007; 22:2175-2182.
 35. Ramon G.B. Bonegio, Robert Fuhro, Zhiyong Wang, C. Robert Valeri, Christopher Andry, David J. Salant, and Wilfred Lieberthal. "Rapamycin ameliorates proteinuria associated tubulointerstitial inflammation and fibrosis in experimental membranous nephropathy," *Journal of the American Society of Nephrology* 2005; 16:2063-2072.
 36. Ryota Kurayama, Noriko Ito, Yukino Nishibori, Daisuke Fukuhara, Yoshihiro Akimoto, Eiji Higashihara, Yasuhito Ishigaki, Yoshimichi Sai, Ken-ichi Miyamoto, Hitoshi Endou, Yoshikatstu Kanai and Kunimasa Yan. "Role of amino acid transporter LAT2 in the activation of mTORC1 pathway and the pathogenesis of crescentic glomerulonephritis," *Laboratory Investigation* 2011; 91:992-100.
 37. Yang Y, Wang J, Qin L, Shou Z, Zhao J, Wang H, Chen Y, Chen J. Rapamycin prevents early steps of the development of diabetic nephropathy in rats. *American Journal of Nephrology* 2007; 27: 495–502.
 38. Akihiro Tojo and Satoshi Kingasa. Mechanisms of Glomerular Albumin Filtration and Tubular Reabsorption. *International Journal of Nephrology* 2012, Article ID 481520, 9 pages.doi: 10.1155/2012/481520.
 39. Tojo, Akihiro, and Hitoshi Endou. Intrarenal handling

- of proteins in rats using fractional micropuncture technique. *Am J Physiol* 1992; 263: F601-F606.
40. Satoshi Kinugasa, Akihiro Tojo, Tatsuo Sakai, Harukuni Tsumura, Masafumi Takahashi, Yasunobu Hirata and Toshiro Fujita. "Selective albuminuria via podocyte albumin transport in puromycin nephrotic rats is attenuated by an inhibitor of NADPH oxidase," *Kidney International* 2011; 80: 1328–1338.
 41. Verena Tenten, Sylvia Menzel, Uta Kunter, Eva-Maria Sicking, Claudia R. C. van Roeyen, Silja K. Sanden, Michaela Kaltenbach, Peter Boor, Astrid Fuss, Sandra Uhlig, Regina Lanzmich, Brigith Willemsen, Henry Dijkman, Martin Grepl, Klemens Wild, Wilhelm Kriz, Bart Smeets, Jürgen Floege, and Marcus J. Moeller. Albumin Is Recycled from the Primary Urine by Tubular Transcytosis. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:1-15. DOI: 10.1681/ASN.2013010018.
 42. Maurin N. Thromboembolic complications in nephrotic syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138 [21]:1123-9.
 43. Bryce A. Kerlin, Rose Ayoob, and William E. Smoyer. Epidemiology and Pathophysiology of Nephrotic Syndrome-Associated Thromboembolic Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 513-520.
 44. Rondon-Berrios, H. Avances en la fisiopatología del edema en el síndrome nefrótico. *Nefrología* 2011; 31(2): 148-154.
 45. Koomans HA, Geers AB, Meiracker AH, Roos JC, Boer P, Mees EJD. Effects of Plasma Volume Expansion on Renal Salt Handling in Patients with the Nephrotic Syndrome. *Am J Nephrol* 1984;4:227-234.
 46. Brown EA, Markandu ND, Sagnella GA, Jones B.E, MacGregor GA. Lack of Effect of Captopril on the Sodium Retention of the Nephrotic Syndrome. *Nephron* 1984;37:43-48.
 47. De Seigneux, Sophie, Soo Wan Kim, Sophie C Hemmingsen, Jørgen Frøkiær, and Søren Nielsen. Increased expression but not targeting of ENaC in adrenalectomized rats with PAN induced nephrotic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291:F208-217.
 48. Ichikawa, HG, Rennke, JR, Hoyer, KF, Badr, N, Schor, JL, Troy, CP, Lechene, and BM, Brenner. Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephritic syndrome. *J Clin Invest* 1983;71:91-103.
 49. Georges Desche Nes, Sandrine Gonin, Einath Zolty, Lydie Cheval, Martine Rousselot, Pierre-Yves Martin, Jean-Marc Verbavatz, Eric Fe Raille, And Alain Doucet. Increased synthesis and AVP unresponsiveness of Na,K-ATPase in collecting duct from nephritic rats. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2241-2252.
 50. Kim, SW, Wang, W, Nielsen, J, Praetorius, J, Kwon, TH, Knepper, M.A, Frøkiær, J, Nielsen, S. Increased expression and apical targeting of renal ENaC subunits in puromycin aminonucleoside-induced nephritic syndrome in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286, F922-F935.
 51. Christian Kastner, Marcus Pohl, Mauricio Sendeski, Gerti Stange, Carsten A. Wagner, Boye Jensen, Andreas Patzak, Sebastian Bachmann, and Franziska Theilig. Effects of receptor-mediated endocytosis and tubular protein composition on volume retention in experimental glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296:F902-F911.
 52. Christopher J. Passero, Gunhild M. Mueller, Helbert Rondon-Berrios, Stevan P. Tofovic, Rebecca P. Hughey, and Thomas R. Kleyman. Plasmin activates epithelial Na⁺ channels by cleaving the gamma subunit. *J Biol Chem* 2008;283:36586-36591.
 53. L. Lee Hamm, Zhuang Feng, and Kathleen S. Hering-Smith. Regulation of sodium transport by ENaC in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010; 19(1): 98–105.
 54. Per Svenningsen, Claus Bistrup, Ulla G. Friis, Marko Bertog, Silke Haerteis, Bettina Krueger, Jane Stubbe, Ole Nørregaard Jensen, Helle C. Thiesson, Torben R. Uehnholt, Bente Jespersen, Boye L. Jensen, Christoph Korbmayer, and Ole Skøtt. Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:299-310.
 55. P. Svenningsen, UG. Friis, JB. Versland, KB. Buhl, B. Møller Frederiksen, H. Andersen, RM. Zachar, C. Bistrup, O. Skøtt, JS. Jørgensen, RF. Andersen and BL. Jensen. Mechanisms of renal NaCl retention in proteinuric disease. *Acta Physiol* 2013; 207; 536–545.
 56. Juan Carlos Hernández López, Silvio Urcuqui Inchima. Activación y regulación del inflammasoma NLRP3 en las enfermedades infecciosas. *Iatreia* 2012; 25 (4): 380-390.
 57. Li Fang, Da Xie, Xian Wu, Hongdi Cao, Weifang Su, Junwei Yang. Involvement of Endoplasmic Reticulum Stress in Albuminuria Induced Inflammasome Activation in Renal Proximal Tubular Cells. *Plos One* 2013; 8: e72344-e72344.
 58. Kayo Okamura, Patrick Dummer, Jeffrey Kopp, Liru Qiu, Moshe Levi, Sarah Faubel, Judith Blaine. Endocytosis of Albumin by Podocytes Elicits an Inflammatory Response and Induces Apoptotic Cell Death. *Plos One* 2013; 8:1-10 [e54817].