

# Síndrome Nefrótico

Amaury Ariza García<sup>1</sup>

Ariel Bello Espinosa <sup>1</sup>

Marticela Cabeza Morales <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Internista, Nefrólogo. Hospital Universitario del Caribe.Docente Universidad de Cartagena.

<sup>2</sup> Internista. Hospital Universitario del Caribe. Docente Universidad de Cartagena.

<sup>3</sup>Residente Medicina Interna. Hospital Universitario del Caribe. Universidad de Cartagena.

## Definiciones

Es bueno dar primero una definición conceptual y luego una definición operativa. Conceptualmente hablando, el síndrome nefrótico se define como el conjunto de alteraciones clínicas que se producen como consecuencia del aumento de la permeabilidad de la membrana basal glomerular a las proteínas plasmáticas. El resultado es que el paciente desarrolla proteinuria de forma constante, acompañado de grados variables de hipoalbuminemia, edema y dislipidemia.

La definición operativa va a depender de la forma en que se cuantifique la excreción urinaria de proteínas. Si la proteína se mide de forma global en orina de 24 horas, el síndrome nefrótico va a requerir que la proteinuria sea mayor a **3,5 gramos**. Si lo que se mide es la excreción de albúmina en orina de 24 horas, el valor que define el síndrome nefrótico es mayor a **2,2 gramos**. Si por el contrario la medición que se hace es de una muestra aislada, correlacionando proteinuria a creatinuria un valor mayor a 3000 miligramos/gramo es diagnóstico, pero también se puede utilizar la relación albuminuria con creatinuria, y el valor que define síndrome nefrótico es de más de **2220 miligramos/gramo**. Independiente de la forma en que se halla medido, la definición clínica de síndrome nefrótico requiere, además, que el paciente presente edemas, hipoalbuminemia (inferior a 2,5 g/dl) y dislipidemia (1).

Se denomina proteinuria en rango nefrótico, a la sola presencia de proteinuria mayor a 3,5 gramos/día (en caso de que se mida albuminuria en 24 horas mayor a 2200 mg o relación albuminuria/creatinuria en muestra aislada mayor a 2220 mg/g), sin presencia de hipoalbuminemia, edema o dislipidemia. Si el valor de proteinuria detectado esta entre 300 miligramos a menos de 3 gramos nos encontramos con una proteinuria en rango no nefrótico (2).

El valor de 3,5 gr/día que define la proteinuria en rango nefrótico se ha establecido de forma arbitraria (3). El valor normal de la proteinuria de 24 horas es generalmente, de máximo 150 mg cada día. De estos 150 mg, la gran mayoría tiene origen en la secreción tubular y solo 30 mg son albúmina. En condiciones de afectación tubular o glomerular, la proteinuria puede incrementarse a valores que llegan hasta 2 gr/día. Lo que si es claro, es que proteinurias que son mayores a 3,5 gramos/día tiene origen en una alteración glomerular.

Como puede observarse, la definición de síndrome nefrótico no incluye la disminución en el aclaramiento de la creatinina. Por lo tanto, en pacientes con elevación de azoados, podrán observarse síndromes nefróticos con valores de proteinuria inferior a 3,5 gramos en 24 horas. Tampoco se ha precisado el volumen de orina requerido para que la proteinuria medida sea fiable. Como corolario, podríamos mencionar que la definición de síndrome nefrótico requiere de un análisis holístico del paciente y no simplemente de la proteinuria.

### **Tipos de proteinuria en el contexto de síndrome nefrótico**

No toda proteinuria hace referencia a la presencia de síndrome nefrótico (1), encontramos otras causas como las siguientes:

1. **Proteinuria transitoria:** es una proteinuria que se presenta de forma episódica no sosteniéndose en el tiempo, es generada por condiciones como infecciones, patologías intercurrentes, descompensaciones de enfermedades crónicas. Por ejemplo, se dan en situaciones como ejercicio intenso, gravidez o insuficiencia cardíaca. Este tipo de proteinuria usualmente no alcanza el rango nefrótico, no conlleva el riesgo de deterioro del filtrado glomerular y se autolimita una vez se controla el factor que la está precipitando.
2. **Proteinuria ortostática:** este tipo de proteinuria usualmente se presenta en mujeres jóvenes. De forma usual la excreción de proteínas no alcanza el rango nefrótico (típicamente es inferior a 1 gramo/día), y no conlleva el riesgo de progresión a enfermedad renal crónica. Usualmente desaparece al llegar a la adultez, o al aumentar de peso. Se caracteriza por la reducción de la proteinuria a un valor inferior a 50 mg en las 12 horas de la muestra recolectada en la noche (4).
3. **Proteinuria por sobreflujo:** en este tipo de patología no hay alteración directa de la membrana basal glomerular. Lo que existe es una producción excesiva de proteínas séricas, que se filtra en la membrana, pero que superan la capacidad máxima de la recaptación del túbulo proximal. El ejemplo característico de este tipo de proteinuria es el mieloma múltiple, pero igual puede suceder en otros procesos inflamatorios como sepsis, trauma o VIH.
4. **Proteinuria por disminución en la reabsorción tubular:** es una proteinuria que se presenta en casos en que existe una alteración tubular proximal o en el intersticio renal. El túbulo proximal, de forma principal la parte contorneada, tiene dentro de sus funciones reabsorber casi la totalidad de la proteínas filtradas. En el caso de que esta porción de la nefrona se afecte lo que ocurre usualmente en procesos infecciosos, se produce una proteinuria que usualmente se sitúa entre 1 y 2 g /día. Esta proteinuria desaparece una vez se controle el proceso patológico que afecta el túbulo proximal o el intersticio.

### **Fisiopatología de la proteinuria glomerular**

La pared o barrera de filtración glomerular está conformada por tres capas: la más interna es el endotelio vascular, la capa media que corresponde la membrana basal glomerular, y la capa más externa que corresponde a la capa epitelial conformada por podocitos, sus pies, y el diafragma en hendidura entre ellos. Tanto la capa endotelial como la capa epitelial tienen soluciones de

continuidad por la presencia de poros o hendiduras. No obstante la existencia de esos poros, la membrana ofrece dos tipos de resistencia a la fuga de proteínas por la orina: una resistencia es por carga eléctrica y la otra resistencia se presenta por tamaño de las partículas.

La resistencia por carga eléctrica se debe a que la membrana basal glomerular está compuesta por glucosaminoglicanos polianiónicos. Esta carga eléctrica negativa de la membrana basal glomerular impide que proteínas séricas aniónicas puedan ser excretadas por la orina, incluso si su tamaño es pequeño (5). El principal ejemplo de este tipo de resistencia se ve reflejado en la albúmina que al estar cargada de forma negativa, no puede filtrarse en condiciones normales a través de la membrana basal glomerular.

La resistencia por el tamaño de las partículas se da por el diámetro de los poros que impide la fuga de moléculas de más de 150 kd (6,7). En este caso, moléculas grandes no pueden ser filtradas sencillamente porque no pueden atravesar los poros (figuras 1ayb).

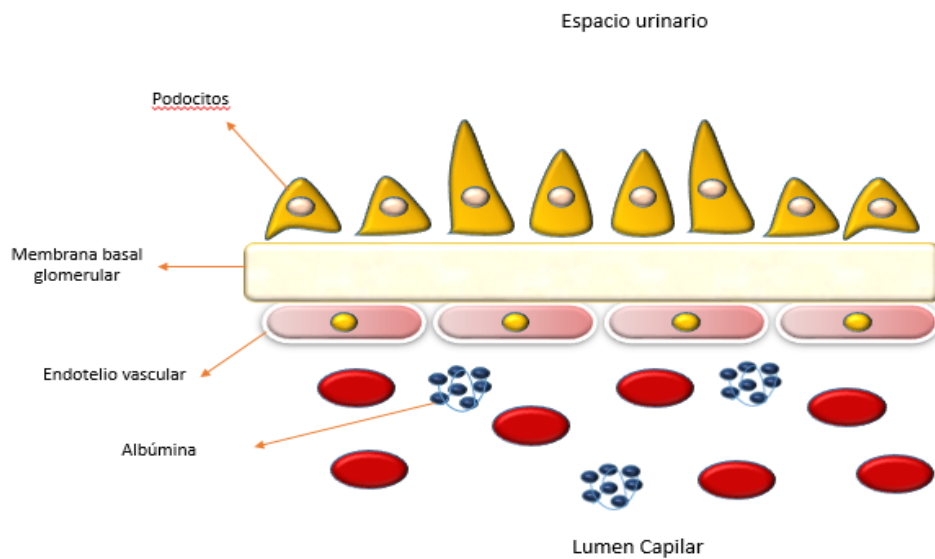
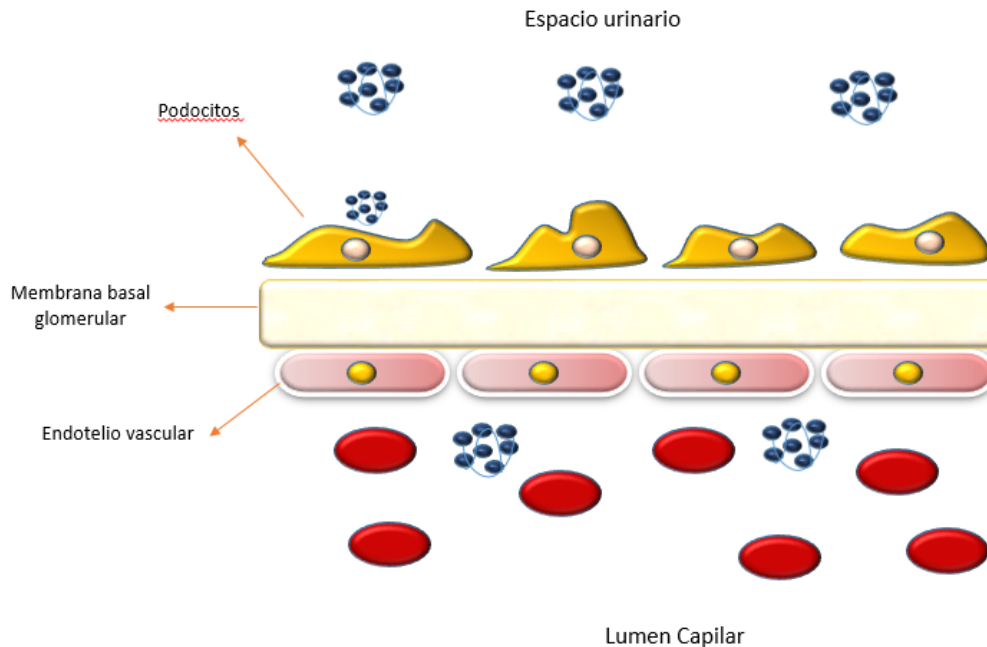


Figura 1 a. Pared capilar glomerular normal, con membrana basal glomerular intacta



*Figura 1b. Pared capilar glomerular, con daño de membrana basal glomerular y con paso de albúmina y proteínas a espacio urinario.*

Una pregunta que podría surgir en estos momentos es: ¿Por qué unos pacientes presentan síndrome nefrótico y otros síndrome nefrítico? La explicación radica en el sitio de la membrana donde se presente el daño, si el compromiso de la membrana se sitúa de forma preponderante en las células podocitarias, el paciente presenta proteinuria o síndrome nefrótico con un sedimento urinario que usualmente es normal. En los casos en que el compromiso de la membrana se sitúa sobre las células endoteliales, la expresión clínica es de más inflamación y trombosis, lo que en la clínica se traduce en más hipertensión y hematuria, con muy poca proteinuria generando así un síndrome nefrítico (8).

### **Causas de Síndrome Nefrótico**

El síndrome nefrótico es causado por alteraciones sistémicas que afectan al riñón, lo que se conoce como síndrome nefrótico secundario, o puede resultar de alteraciones intrínsecas y aisladas del parénquima renal, lo que corresponde a síndrome nefrótico primario. Dentro de las causas secundarias, la diabetes mellitus es la principal etiología. Dentro de las causas primarias de síndrome nefrótico en adultos, la nefropatía membranosa es la más prevalente (Tabla 1).

**Tabla 1. Causas secundarias de síndrome nefrótico**

<b>Fármacos</b>	Oro orgánico, penicilamina, bucilamina, probenecid, captopril. Antiinflamatorios no esteroideos, litio, Interferón alfa. Clorpropamida, rifampicina, pamidronato, parametadiona, trimetadiona, mefenitoína, tolbutamida.
<b>Alérgenos, venenos e inmunizantes</b>	Picadura de abeja, pólenes, hiedra venenosa y roble venenoso. Antitoxinas (enfermedad del suero), veneno de serpiente, vacunas incluida toxoide de difteria, tos ferina y tétanos.
<b>Infecciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Bacterianas: glomerulonefritis postestreptocócicas, endocarditis infecciosa, nefritis de derivación, lepra, sífilis (congénita y secundaria), infección por Mycoplasma, tuberculosis, pielonefritis bacteriana crónica con reflujo vesicoureteral.</li> <li>✓ Virales: hepatitis B, hepatitis C, infección por citomegalovirus, mononucleosis infecciosa (infección por virus de Epstein-Barr), herpes zóster, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1.</li> <li>✓ Protozoos: malaria, toxoplasmosis.</li> <li>✓ Helmínticas: esquistosomiasis, tripanosomiasis, filariasis.</li> </ul>
<b>Neoplasias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tumores sólidos: tumores de pulmón, colon, estómago, mama, cérvix, riñón, tiroides, ovario, próstata, glándulas suprarrenales, orofaringe, cuerpo carotídeo; melanoma, feocromocitoma, tumor de Wilms, mesotelioma, oncocitoma.</li> <li>✓ Leucemia y linfoma: enfermedad de Hodgkin, leucemia linfoide crónica, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfomas.</li> <li>✓ Enfermedad injerto contra huésped tras trasplante de médula ósea.</li> </ul>
<b>Enfermedad multisistémica</b>	Lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, dermatomiositis, artritis reumatoide. Síndrome de Goodpasture, vasculitis por IgA, vasculitis sistémica (incluyendo GPA, antiguamente Wegener). Arteritis de Takayasu, crioglobulinemia mixta, enfermedad por cadenas ligeras y pesadas (tipo Randall). Lipodistrofia parcial, síndrome de Sjögren, epidermólisis tóxica, dermatitis herpetiformes, sarcoidosis, colitis ulcerosa, amiloidosis (primaria y secundaria).
<b>Hereditaria: enfermedad familiar o metabólica</b>	Diabetes mellitus, hipotiroidismo, enfermedad de Graves, amiloidosis, síndrome de Alport. Enfermedad de Fabry, síndrome uña-rótula, glomerulopatía por lipoproteínas, enfermedad por células falciformes. Deficiencia de $\alpha 1$ –antitripsina, distrofia torácica asfixiante (síndrome de Jeune), enfermedad de Von Gierke, mutación del diafragma en hendidura del podocito, mutación de la nefrina, mutación de FAT2, mutación de la podocina, mutación CD2AP, mutación de ACTN4, síndrome de Denys-Drash (mutación WT1),

### **Misceláneas**

síndrome de Charcot-Marie-Tooth, síndrome nefrótico congénito (tipo finlandés), cistinosis (adulto), síndrome de Galloway-Mowat, síndrome de Hurler, disautonomía familiar.

Asociada a la gestación (preeclampsia, recurrente, transitoria).  
Fracaso crónico del aloinjerto renal, nefroesclerosis acelerada o maligna, hipertensión unilateral de la arteria renal, estenosis de la arteria renal.

Linfangiectasia intestinal, yeyunoileítis crónica, esferocitosis.  
Enfermedad cardíaca congénita (cianótica), insuficiencia cardíaca congestiva severa, pericarditis constrictiva, insuficiencia tricuspídea, obesidad masiva.

Nefropatía por reflujo vesicoureteral, necrosis papilar.  
Síndrome de Gardner-Diamond, enfermedad de Castleman, síndrome de Kartagener, síndrome de Buckley, enfermedad de Kimura, exposición a sílice.

Adaptada de Brenner y Rector. El riñón. 11 Edición 2021.

### **Enfoque del paciente con síndrome nefrótico**

En el enfoque inicial de todo paciente con síndrome nefrótico debería descartarse una etiología secundaria. Las causas de síndrome nefróticos secundarios son variadas (9) como se puede observar en la tabla 1. Dentro del abordaje secuencial de estos pacientes debería descartarse de manera progresiva los 5 siguientes grupo de causas:

1. Causas metabólicas: a este grupo pertenece la diabetes mellitus en sus dos tipos 1 y 2. En estos pacientes diabéticos se presenta de forma usual retinopatía y/o neuropatía de forma concomitante. Con gran frecuencia el sedimento urinario no tiene otras alteraciones (solo hasta un 11% de los pacientes presenta hematuria). De forma especial en el diabético tipo 1, la enfermedad renal diabética ocurre luego de más de 5 años de diagnosticado. No obstante, existen publicaciones que evidencian que los pacientes diabéticos son más susceptibles a desarrollar enfermedades glomerulares primarias que la población general. Por ello, en todo paciente diabético con síndrome nefrótico que no presente las características clínicas típicas descritas antes, debiera practicarse una biopsia renal para descartar una etiología glomerular primaria.  
Otras causas endocrinológicas incluyen: hipotiroidismo (mixedema) y la enfermedad de Graves-Basedow (10).
2. Causas autoinmunes: a este grupo pertenece el lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo y artritis reumatoidea. Este grupo etiológico debe evaluarse de forma fundamental en mujeres jóvenes.
3. Causas neoplásicas: A este grupo pertenece diversos canceres, y es la etiología que debe descartarse en primer lugar en ancianos.

4. Causas infecciosas: aquí se incluye infecciones de tipo bacteriano, pasando por las virales hasta las parasitarias. A manera de ejemplo dentro del grupo de las bacterianas, los pacientes con endocarditis pueden desarrollar síndrome nefrótico, también los pacientes con sífilis lo pueden hacer, incluso los pacientes con infecciones virales como el HIV, hepatitis por virus B y C pueden desarrollarlo. La malaria y la esquistosomiasis son dos ejemplos de infecciones parasitarias que pueden cursar con síndrome nefrótico.
5. Causas farmacológicas: la lista de medicamentos que pueden causar síndrome nefrótico es bastante larga y heterogénea. De manera llamativa, drogas como el captopril (que se usa en el tratamiento como droga antiproteínúrica) puede causar síndrome nefrótico. Por ello, en la historia clínica de todo paciente con síndrome nefrótico debe hacerse un recuento pormenorizado de los medicamentos que el paciente recibía antes del desarrollo de los síntomas.
6. Otras: aquí se incluye la preeclampsia, rechazo crónico renal, nefroesclerosis maligna y reflujo vesicoureteral, entre muchas otras etiologías que se documentan en la tabla 1.

En casos en que el enfoque clínico y paraclínico inicial, no permita establecer una causa secundaria de síndrome nefrótico, se requiere de una biopsia renal que permita esclarecer la etiología primaria del mismo. En la tabla 2 se mencionan las causas de síndrome nefrótico primario y su frecuencia porcentual en adultos.

**Tabla 2. Causas primarias de síndrome nefrótico en adultos**

<i>Nefropatía de cambios mínimos</i>	11-28%
<i>Glomerulonefritis focal y segmentaria</i>	15-35%
<i>Nefropatía membranosa</i>	30-33%
<i>Glomerulonefritis mesangiocapilar</i>	12%
<i>Otras glomerulonefritis primarias</i>	20%

### **Fisiopatología de las complicaciones metabólicas del síndrome nefrótico**

Dentro de estas complicaciones se incluye las que hacen parte de la definición del síndrome nefrótico, son ellas: el edema y la dislipidemia. Pero también se incluyen otras complicaciones como hipertensión arterial, eventos tromboticos, alteraciones metabólicas, hormonales, infecciones, desgaste muscular, hipocalcemia, déficit de vitamina D y anemia.

### ***El edema del síndrome nefrótico.***

No existe un mecanismo fisiopatológico único que explique la retención de agua y sal en los pacientes con síndrome nefrótico. De hecho, hay dos teorías fisiopatológicas que tratan de explicarlo. La primera es la teoría clásica de hipovolemia (también conocida como subllenado) y la segunda, es la teoría de alteraciones tubulares de reabsorción de sodio y agua (también conocida como teoría del sobrellenado).

La teoría clásica se fundamenta en el desarrollo de la disminución de la presión oncótica como consecuencia de la disminución de la albúmina sérica. Al reducirse la presión oncótica, parte del volumen intravascular se dirige al espacio intersticial, reduciéndose el volumen circulante efectivo, lo cual activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, provocándose reabsorción de sodio y agua a nivel del túbulo colector renal. No obstante, lo claro de este mecanismo, hay algunas situaciones clínicas que no son del todo explicadas con esta teoría. Por ejemplo, hay pacientes hipalbuminémicos congénitos que nunca desarrollan edemas. Por otra parte, paciente con síndrome nefrótico en tratamiento muchas veces empiezan a reducir sus edemas antes de la corrección de la albúmina sérica. Por ello es que se propone una teoría alterna; en esta teoría, la retención de sodio se produce por alteración tubular directa y no tiene que ver con el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La explicación fisiopatológica es que por aumento de la permeabilidad de la membrana glomerular se produce un aumento en la filtración de serin proteasas (de forma predominante la plasmina). Las serin proteasas una vez en el túbulo distal y colector activan el canal epitelial de sodio (11). Ello produce la retención de sal y agua.

### ***La dislipidemia del síndrome nefrótico.***

A diferencia del edema y la proteinuria, en donde no siempre hay una correlación directa, la dislipidemia del paciente con síndrome nefrótico guarda una relación estrecha con la magnitud de la excreción de las proteínas por la orina. La clásica alteración del perfil lipídico incluye un incremento del colesterol total, triglicéridos, Apoproteína B contenida en VLDL e IDL, LDL y lipoproteína (a). El HDL colesterol usualmente no presenta alteraciones o se encuentra en valores bajos (12).

El incremento en las concentraciones de lípidos en el síndrome nefrótico se debe principalmente a una disminución en el aclaramiento de las grasas. Los pacientes con síndrome nefrótico tienen disminución de los niveles de lipoprotein lipasa sérica, lipasa hepática y receptores de VLDL.

Normalmente, la lipoprotein lipasa sérica está unida al endotelio vascular en forma de dímero y allí cataliza por hidrólisis los triglicéridos en VLDL y quilomicrones. Los pacientes con síndrome nefrótico presentan un incremento de la angiopoyetina-like proteína 4 (ANGPTL4) (13). La ANGPTL4 convierte la lipasa plasmática en un monómero que no tiene acción biológica. El resultado es que se inhibe la acción de la lipasa plasmática, lo que resulta en menor catabolismo del colesterol y los triglicéridos.

En modelos animales se ha logrado confirmar la disminución de la expresión y actividad de la lipasa hepática. Normalmente esta enzima se une a las moléculas de HDL causando hidrólisis y remoción



de triglicéridos. Al producirse una inhibición adquirida de la actividad de la lipasa hepática, se produce un incremento de los triglicéridos en las moléculas de VLDL.

El receptor de VLDL hace parte de la familia de receptores de LDL. Estos receptores se encargan de captar e internalizar las moléculas del LDL. Los receptores de VLDL están distribuidos en diferentes tejidos como músculo esquelético, tejido adiposo y miocardio. Estudios experimentales en ratas, confirman la disminución de estos receptores en pacientes con síndrome nefrótico (13). Esta disminución adquirida de los receptores, explica parte de la disminución del aclaramiento de las VLDL y por ende el incremento de los triglicéridos que se observa en los paciente con síndrome nefrótico.

### ***Eventos trombóticos en el síndrome nefrótico.***

Su frecuencia varía entre 3 y 50% según la serie estudiada. Esta gran variabilidad esta explicada en parte por la gran heterogeneidad que existe entre las etiologías del síndrome nefrótico. Por ejemplo, la frecuencia de eventos trombóticos es de 7.9% en los pacientes cuya etiología es una glomerulonefritis membranosa. Por el contrario, es de solo un 3% cuando la causa es una glomerulonefritis focal y segmentaria (14). Por otra parte, la frecuencia de eventos trombóticos es mayor en los primeros meses de diagnosticado el síndrome nefrótico, y en los pacientes con síndromes nefróticos crónicos la frecuencia de los eventos trombóticos es menor.

Los mecanismos fisiopatogénicos que se proponen para explicar el incrementado riesgo de hipercoagulabilidad incluyen: déficit de antitrombina III por aumento en sus pérdidas urinarias, déficit cuantitativo vs cualitativo de proteínas anticoagulantes C y S, aumento en la síntesis de factor V, VII y von Willebrand, hiperfibrinogenemia por aumento en la síntesis hepática en respuesta a hipoalbuminemia, actividad trombolítica anormal (niveles de plasminógenos disminuido, elevados niveles de inhibidor del plasminógeno tipo 1, disminución de la interacción plasminogeno-fibrina) e hiperactividad plaquetaria (15).

### ***Las infecciones y el síndrome nefrótico***

Las complicaciones infecciosas son más frecuentes en los pacientes pediátricos que en los adultos. La prevalencia de las mismas en la población mayor de 18 años redondea el 22%. Los mecanismos que se propone para explicar esta mayor frecuencia de infecciones incluye hipogammaglobulinemia, pérdida por la orina de fracciones del complemento, reducción de la acción de los linfocitos T y alteración en la acción fagocítica (16,17). Un mecanismo también propuesto es de tipo mecánico y está en relación con el efecto que tiene la formación de los edemas en distintas partes del cuerpo y que pueden predisponer a sobreinfección bacteriana. Dentro de este grupo de infecciones, las celulitis pueden ocurrir de forma especial. Así como se ha descrito que los pacientes con ascitis pueden presentar peritonitis bacteriana espontánea.

### ***Alteraciones tiroideas***

La relación entre la función tiroidea y la función renal se ha descrito desde 1997, con el llamado eje tiroides-riñón (10). El riñón se encuentra relacionado con el metabolismo y la eliminación de las hormonas tiroideas, al tiempo que estas participan en el crecimiento y desarrollo del riñón (18). La conexión está dada principalmente por el efecto de las hormonas tiroideas sobre la perfusión renal, se ha mencionado que en presencia de hipofunción tiroidea, se disminuye la función sistólica, relajación miocárdica, y llenado diastólico, generándose hipoperfusión. Sumado a lo anterior estas hormonas tiroideas participan en el engrosamiento de la membrana basal glomerular (MBG), depósitos de mucopolisacáridos en la matriz mesangial y cambios en las células mesangiales (10).

Desde el punto de vista histológico, se ha descrito asociación de los trastornos tiroideos con 2 tipos especialmente: nefropatía membranosa y nefropatía por cambios mínimos (18).

Se ha descrito que existe una relación estrecha entre estos 2 órganos, al punto que incluso en algunas ocasiones, la principal manifestación o debut de una patología tiroidea puede ser un síndrome nefrótico, hasta en un 40% de los casos (10,19). Así como un síndrome nefrótico puede generar cambios en niveles séricos de hormonas tiroideas, por la pérdida de proteínas transportadoras, junto con las hormonas tiroideas que son transportadas por ellas, estos cambios en un inicio pueden compensarse, sin embargo, en algunos pacientes, especialmente aquellos con trastornos tiroideos previos, puede generarse un hipotiroidismo marcado. Son múltiples las alteraciones tiroideas que se encuentran en relación a un síndrome nefrótico desde un hipotiroidismo primario hasta una tiroiditis autoinmune (18). Adicionalmente se ha reportado la aparición de patologías glomerulares con la suspensión de la suplencia hormonal tiroidea y la mejoría de estas con el reinicio de la terapia (10,19).

### ***Vitamina D, calcio y síndrome nefrótico***

En los últimos años se ha hablado mucho sobre los efectos y acciones de la vitamina D en múltiples funciones del organismo. De manera tradicional se mencionaba su acción sobre los receptores VDR a nivel intracelular y principalmente su rol en la regulación del metabolismo fosforo-cálcico, participando en la regulación de la secreción de PTH, absorción de calcio y fósforo en el intestino, junto con la resorción ósea (20). Lo que en ocasiones poco se menciona es que esta producción de vitamina D, tiene acciones tanto autocrinas como paracrinas en el mismo riñón, y que incluso existen algunas funciones que se alejan de lo relacionado con el metabolismo mineral.

Se ha descrito que adicional a la producción endocrina de calcitriol en el túbulo proximal, algunos elementos de la membrana basal glomerular, como son los podocitos, también tienen capacidad de sintetizar para uso propio y cuentan con receptores VDR (20). Estos receptores al ser activados por la vitamina D generan a nivel intracelular la regulación de genes que participan con propiedades antiproteinúricas, sumado a efectos como: supresión de renina, regulación de la inflamación/fibrosis y acciones antiapoptóticas. Es por ello que se han planteado potenciales beneficios de su uso en el contexto de los pacientes con proteinuria, la dificultad radica en que la dosis exacta se desconoce y un exceso puede llevar al paciente al desarrollo de hipercalcemia y calcificación vascular. Otro aspecto importante para tener en cuenta es que en los pacientes con síndrome nefrótico se ha descrito una disminución de niveles de calcio y vitamina D que se

encuentran unidos a proteínas plasmáticas, secundario a la proteinuria importante que caracteriza a esta entidad, sin embargo, existe muy poca claridad acerca si deben recibir tratamiento o no, y las razones por la cual no siempre se logra documentar. Existen estudios al respecto como el realizado por Yang y col, que evaluó el compartimiento de los niveles de vitamina D y calcio durante el diagnóstico y seguimiento de pacientes con síndrome nefrótico, encontrando que la tendencia es a la normalización una vez el paciente entra en remisión. Es por ello que al momento no existe una recomendación para iniciar suplencia en estos pacientes, sin embargo, se podría considerar su uso en pacientes con síndrome nefrótico prolongado (21).

### ***Anemia en el síndrome nefrótico***

Dentro de las proteínas que se pierden por la orina en un síndrome nefrótico se incluye la transferrina y la eritropoyetina. Esta última tiene un peso molecular de tan solo 30.400 daltons, comparado con los 69000 daltons que pesa la albúmina. La anemia es típicamente microcítica e hipocrómica como en los casos de ferropenia. No obstante, el tratamiento ideal de la anemia es la corrección de la proteinuria, ya que en muchas situaciones clínicas, no responden de forma eficaz al uso de hierro endovenoso y eritropoyetina.

### **Tratamiento del síndrome nefrótico**

Podríamos empezar mencionando que el manejo de todo síndrome nefrótico consta de dos partes:

1. Un manejo inespecífico de la proteinuria en conjunto con sus complicaciones, y por otra parte,
2. Un manejo específico dirigido a la causa del síndrome nefrótico.

El manejo inespecífico incluye todas las intervenciones farmacológicas que deben darse en un paciente con síndrome nefrótico independiente de su etiología, que van dirigida al control de su expresión clínica (edema) y de sus complicaciones (dislipidemia, hipercoagulabilidad e infecciones).

### **Manejo inespecífico de la proteinuria y de sus complicaciones**

#### ***Manejo del edema***

Lo primero que se debe determinar es el tipo de síndrome nefrótico que tiene el paciente. En pacientes con variedades de sobrelleñado (la gran mayoría de los pacientes) la piedra angular del manejo del edema es el uso de diuréticos. Pero en pacientes con subllenado una terapia diurética intensiva los puede llevar a desencadenar injuria renal aguda. No obstante, no hay evidencias que guíen la selección de algún tipo de diurético ni de sus dosis. La meta del tratamiento diurético es buscar un descenso gradual del peso entre 0.5-1 kg por día. No son deseables descensos más marcados del peso por cuanto se puede disminuir significativamente el volumen circulante efectivo.

Basados en conceptos farmacocinéticos, se prefiere el uso de diuréticos de asa como la furosemida o bumetanida porque ellos actúan sobre la zona de dilución del asa de Henle, donde se manipula aproximadamente un 35-40% del filtrado glomerular. Se recomienda que la administración de la furosemida sea por vía endovenosa (en bolos o infusión), ya que en condiciones de edema generalizado su absorción por vía oral es muy limitada (las vellosidades intestinales encargadas de la absorción también están edematizadas). Es bueno recordar aquí, que la furosemida debe ser transportada en el plasma unida a la albúmina. En las condiciones de hipoalbuminemia del síndrome nefrótico, la capacidad de transporte de la furosemida está disminuida, lo que impide su adecuado acceso al túbulo contorneado proximal en donde debe ser secretada. Por último, la furosemida debe llegar libre en el filtrado glomerular y unirse a la proteína transportadora  $2\text{Na-Cl-K}$  en la membrana luminal, causando su inhibición e impidiendo la reabsorción de  $\text{Na-Cl}$ . Pero en el síndrome nefrótico, por efecto de la proteinuria, hay gran cantidad de albúmina en el ultrafiltrado, esta albúmina se une a la furosemida, impidiendo que llegue de forma libre al asa. Si se va a utilizar la ruta oral como norma general, se debe usar dosis repetidas de furosemida, al menos cada 8 a 12 horas, iniciar con dosis bajas e ir incrementando la dosis en relación al descenso del peso obtenido. Se recomienda una dosis entre 80 – 120 mgs cada día (22). Una alternativa en pacientes en anasarca es utilizar diuréticos de asa con mayor capacidad de absorción oral como la torasemida o bumetanida.

En caso que utilizándose dosis altas de furosemida no se logre la diuresis y el descenso de peso buscado, se puede adicionar en el manejo diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida, clortalidona). En el uso de los diuréticos tiazídicos debe tenerse siempre en cuenta que con tasas de filtrado glomerular inferiores a 30 ml/min su efectividad es menor (2,23). La Metolazona un diurético tiazídico conserva mejor su acción a este nivel de baja tasa de filtración glomerular.

Los diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona o eplerenona tienen poco efecto en la diuresis ya que ellos actúan impidiendo la reabsorción en el túbulo colector. En este sitio, solo se manipula el 3-5% del ultrafiltrado. No obstante, el paciente con síndrome nefrótico es proclive a la hipokalemia, la cual puede verse agravada por el uso de otros tipos de diuréticos. Además, la espironolactona tiene un efecto antiproteinurico y antihipertensivo. Se si van a utilizar en pacientes con tasa de filtrado glomerular inferior a 60 ml/minuto hacerlo siempre en forma combinada, vigilando creatinina y potasio sérico.

En pacientes con edemas refractarios a la terapia clásica se requiere combinar diuréticos con diferentes sitios de acción, e inclusive adicionar diuréticos que actúan en el túbulo contorneado proximal como la acetazolamida.

### ***Reducción de la proteinuria***

Para la reducción de la proteinuria, de forma ideal debe usarse un IECA o un ARAII. Ambos tienen igual potencial antiproteinurico (4), de tal manera que la selección va a depender de que existan algunas comorbilidades asociadas. Por ejemplo, los IECAs tienen mayor evidencia como cardioprotectores que los ARA II. Por otra parte, los IECAs producen más hiperpotasemia que los ARAII. Otro factor importante que puede influir en la selección, es que existen IECAs como el

enalapril que pueden ser usado en bajas dosis aun en pacientes con cifras tensionales normales o bajas (aquí se podría usar el enalapril a dosis de 5 mgs cada 12 horas).

Con el uso concomitante de IECAS y ARAlI se obtiene un efecto antiproteinurico aditivo. No obstante esta combinación ha resultado insegura por cuanto se asocia a mayor riesgo de injuria renal aguda e hiperpotasemia (4). A la fecha, esta combinación no es aconsejada por las guías para el manejo de paciente con proteinuria. Tampoco se aconseja el uso de bloqueantes del eje renina angiotensina en pacientes con síndrome nefrótico que presenten cifras de creatinina cambiantes.

Dos cointervenciones potencian el efecto antiproteinurico de los IECAS y ARA II. La primera, es la restricción de sodio a menos de 2 gramos por día. Dieta liberales en sodio anulan el efecto antihipertensivo y antiproteinurico de los bloqueantes del eje renina-angiotensina. La segunda, es el uso de los diuréticos, que se ha demostrado incrementan el efecto antiproteinurico en pacientes que reciben IECAS o ARA II (incluso, restauran este efecto en aquellos que no continúan con la restricción de sal).

Con el uso de IECAS o ARAlI, se logra una reducción de un 40-50% de la proteinuria, pero este efecto es dependiente de dosis. Para los pacientes que no toleran los IECAS o ARA II, un inhibidor directo de la renina (Aliskireno) o un antagonistas del receptor mineralocorticoide podría ser usados como alternativa. Hay otros antihipertensivos que tiene acción antiproteinurica modesta como son los calcio-antagonista no dihidropiridinico (diltiazem y verapamilo). Los bloqueantes del receptor alfa y los betabloqueadores también reducen la proteinuria pero en un menor grado (4). Por otra parte, antihipertensivos como los calcioantagonistas dihidropiridinicos y la metildopa tiene poco efecto en la proteinuria y en algunos casos la incrementan por lo que no son de elección en los pacientes con síndrome nefrótico.

Para pacientes con la variedad de subllenado lo mas conveniente es utilizar infusión de albumina pobre en sal, combinada con diuréticos de asa.

### ***Manejo de la dislipidemia***

Hay poca evidencia de buena calidad que guie el tratamiento óptimo de la dislipidemia en pacientes con síndrome nefrótico. La intervención de cambios en la dieta y en el estilo de vida no han sido estudiados como intervención primaria en la reducción de lípidos en paciente con síndrome nefrótico (13). Algunos estudios observacionales pequeños han demostrado beneficios de la dietas vegetarianas basadas en soya, sin embargo, otros estudios no ha replicado iguales resultados. El incremento de la actividad física y la reducción de peso son dos estrategias con beneficios en la población general que no han sido estudiadas en los paciente con síndrome nefrótico.

En cuanto al tratamiento farmacológico, no todas los medicamentos hipolipemiantes han sido estudiados en este grupo de pacientes. Por ejemplo, la ezetimiba y el acido nicotínico no han sido estudiados. Por otra parte, el uso de secuestradores de ácidos biliares y fibratos han demostrado reducir el nivel de colesterol en paciente con síndrome nefrótico. Hay que recordar aquí, que los fibratos pueden incrementar la creatinina por acción directa en los riñones, reduciendo su secreción en el túbulo contorneado proximal, sin que ello signifique un efecto tóxico.

El uso de estatinas para tratar la dislipidemia en pacientes con síndrome nefrótico ha sido menos bien estudiado que otras poblaciones. Su uso debe considerarse de forma especial en el paciente con proteinuria persistente que no responde a manejo médico y que además tiene factores de riesgo para eventos cardiocerebrovasculares y/o tiene condiciones comórbidas que refuerzan el riesgo cardiovascular como la presencia de lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, enfermedad renal crónica y el VIH. La intensidad de la dosis de la estatina debe ser ajustada al riesgo cardiovascular del paciente, y la duración del tratamiento debe extenderse por el tiempo que persista la proteinuria (13).

Los niveles de PCSK9 están incrementados en los pacientes con síndrome nefrótico. Hay evidencia de que el uso de inhibidores de PCSK9 en esta población podría ser eficaz y seguro. La aféresis de lípidos también ha sido utilizada en la dislipidemia con síndrome nefrótico, evidenciándose algún beneficio. Sin embargo, ninguna de estas dos intervenciones son ampliamente utilizadas en paciente con síndrome nefrótico (24).

### ***Tratamiento de la hipercoagulabilidad***

Se considera que todo paciente con síndrome nefrótico tiene un alto riesgo de eventos tromboticos tanto arteriales como venoso. Como ya se ha descrito antes, el riesgo de eventos tromboticos va ligado a la presencia de hipoalbuminemia, magnitud de la proteinuria, etiología de base del síndrome nefrótico y los antecedentes de eventos tromboticos entre otros factores de riesgo. Las estrategias de intervención de este grupo de pacientes se pueden categorizarse en 4 grupos:

1. Paciente con síndrome nefrótico y eventos tromboticos previos.
2. Paciente sin eventos tromboticos pero con muy alto riesgo de hipercoagulabilidad.
3. Pacientes sin eventos tromboticos y sin alto riesgo de hipercoagulabilidad.
4. Paciente con contraindicación para la anticoagulación.

#### *Paciente con síndrome nefrótico y eventos tromboticos previos*

Los pacientes con síndrome nefrótico y eventos tromboticos (trombosis arterial o venosa, embolismo pulmonar o fibrilación auricular no valvular), deben recibir anticoagulación por 6-12 meses o por el tiempo que perdure la proteinuria en rango nefrótico.

#### *Paciente sin eventos tromboticos pero con muy alto riesgo de hipercoagulabilidad*

Requieren anticoagulación plena profiláctica si presentan albúmina sérica inferior a 2.5 g/dl, y tienen una de las siguientes condiciones: 1) proteinuria masiva mayor a 10 gramos/día, 2) Obesidad o IMC mayor a 35 kg/mt<sup>2</sup>, 3) predisposición genética trombotica, 4) Insuficiencia cardíaca con NYHA clase III o IV, 5) cirugía ginecológica, ortopédica o abdominal reciente y 6) inmovilización prolongada. Esta anticoagulación se realiza si no hay ninguna contraindicación para la misma, como es el caso de los pacientes con: diátesis hemorrágica, lesiones del sistema nervioso central con

riesgo de sangrado, fragilidad, sangrado gastrointestinal previo o si el paciente no acepta la anticoagulación.

*Pacientes sin eventos tromboticos y sin alto riesgo de hipercoagulabilidad.*

Solo requieren profilaxis son los que van a estar expuestos a eventos de alto riesgo embolígeno. Aquí probablemente se incluyen los pacientes que están en reposo en cama por hospitalización. Deben recibir heparina sódica en dosis de 5000 unidades subcutáneas cada 12 horas o heparinas de bajo peso molecular. Las heparinas de bajo peso molecular debe ser ajustada cuando la tasa de filtrado glomerular es inferior a 30 ml/min. Las heparinas de bajo peso molecular no deben ser usada en falla renal avanzada.

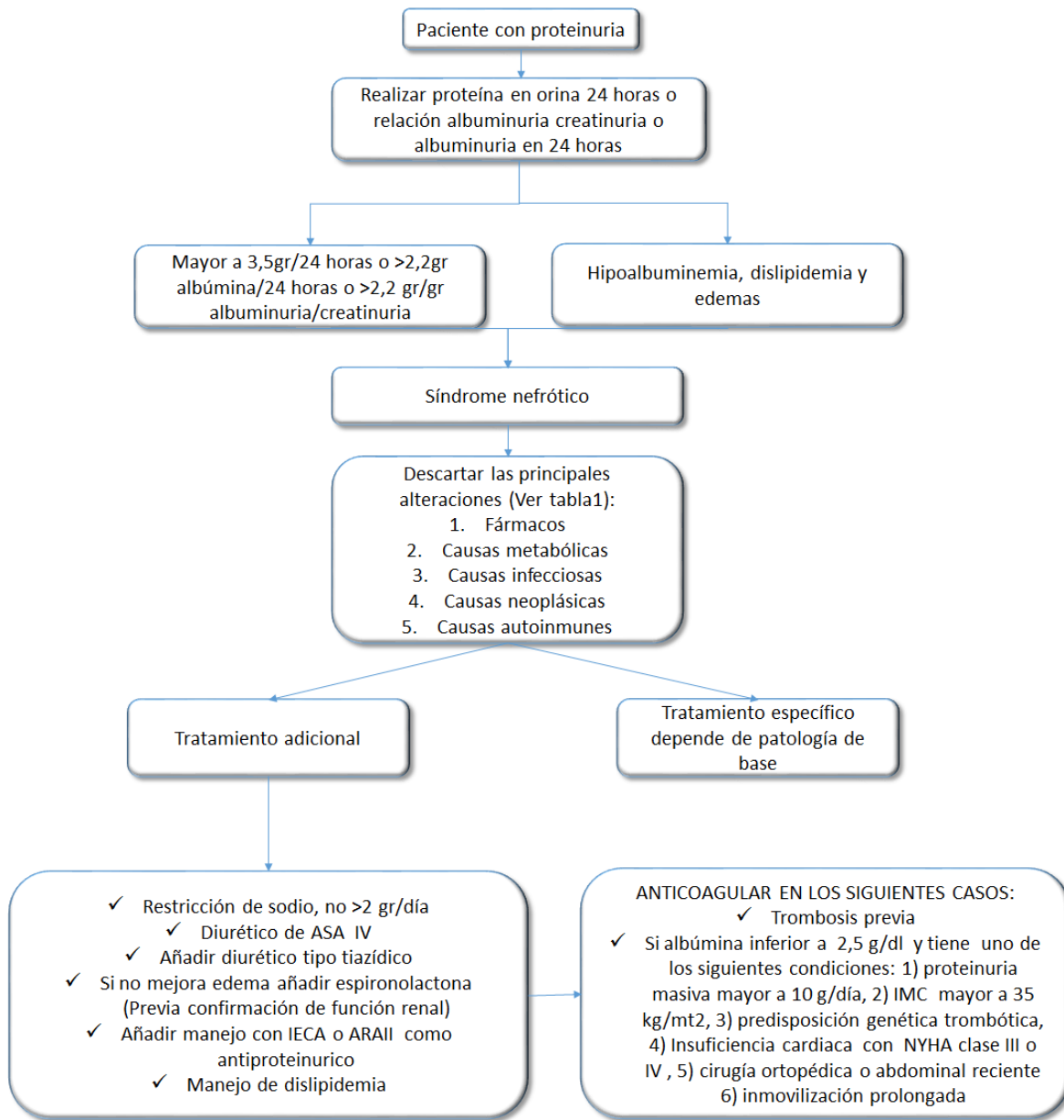
*Pacientes con contraindicación para la anticoagulación.*

En este grupo se incluyen: Pacientes con diátesis hemorrágica, lesiones del sistema nervioso central con riesgo de sangrado, fragilidad, sangrado gastrointestinal previo o si el paciente no acepta la anticoagulación.

En cuanto al tipo de anticoagulante, lo que tiene más evidencia sigue siendo el uso de heparina endovenosa como terapia puente al uso de Warfarina. Una consideraciones especial, la dosis de heparina probablemente sea mayor que la dosis usual dado que los niveles sanguíneos de antitrombina III ( substrato de la acción de la heparina) se espera estén bajos por la proteinuria.

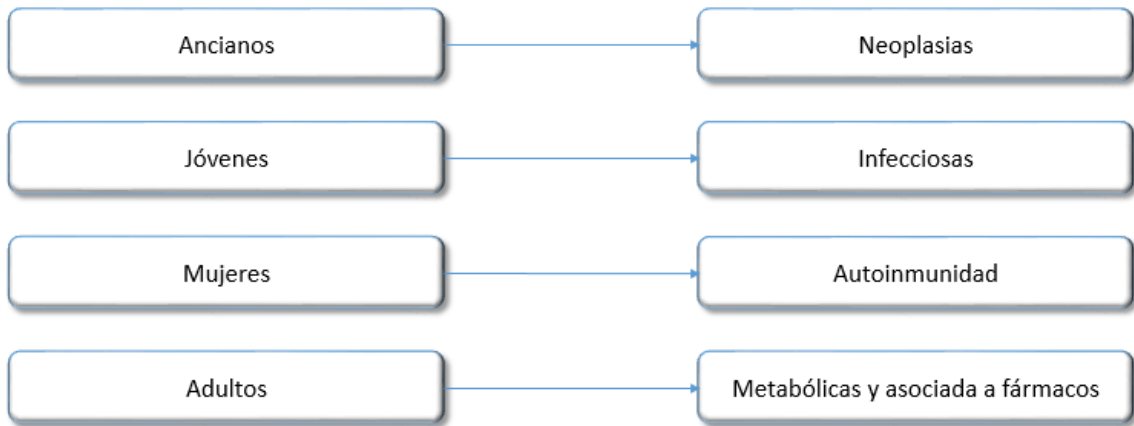
No hay experiencia a la fecha con inhibidores de factor Xa, ni directos de trombina que permitan su recomendación en pacientes con síndrome nefrótico.

## Algoritmo diagnóstico y terapéutico





## Enfoque epidemiológico del síndrome nefrótico secundario



## BIBLIOGRAFIA

1. Bermúdez RM, García SG, Surribas DP, Castelao AM, Sanjuán JB. Documento de Consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2011;31(3):331–45.
2. Hoorn EJ, Ellison DH. Diuretic Resistance. *Am J Kidney Dis* [Internet]. Elsevier Inc; 2017;69(1):136–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.08.027>
3. Avendaño H. Nefropatías glomerulares. In: Editorial Panamericana, editor. *Nefrología Clínica*. 3era ed. Madrid; 2009.
4. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4):S1–276.
5. Barzilay Z, Paret G. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 1998;339(11):772–3; author reply 773.
6. Comper WD, Glasgow EF. Charge selectivity in kidney ultrafiltration. *Kidney Int*. 1995;47(5):1242–51.
7. Goode N, Shires M, Davison A. The glomerular basement membrane charge-selectivity barrier: an oversimplified concept? *Nephrol Dial Transpl*. 1996;11(9):1714–6.
8. Rennke H, Denker B. *Fisiopatología renal. Fundamentos*. 5ta ed. WOLTERS KLUWER, editor. 2019.
9. Skorecki K, Chertow G, Marsden P, Yu L. *Brenner y Rector. El riñón*. 10ma ed. Elsevier, editor. Madrid; 2010.
10. Martín Guerra JM, Martín Asenjo M, Prieto Dehesa M, Prieto de Paula JM. Primary hypothyroidism and nephrotic syndrome. *Semergen* [Internet]. Sociedad Española de Nefrología (SEMergen); 2020;46(3):216–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2019.12.013>
11. Usberti M, Gazzotti R, Poiesi C, D'Avanzo L, Ghielmi S. Considerations on the sodium retention in nephrotic syndrome. *Am J Nephrol*. 1995;15(1):38–47.

12. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int* [Internet]. Elsevier Inc; 2016;90(1):41–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.02.026>
13. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: Mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2017;14(1):57–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.155>
14. Gordon-Cappitelli J, Choi MJ. Prophylactic anticoagulation in adult patients with nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(1):123–5.
15. Glassock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: A clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(8):2221–5.
16. Kodner C. Nephrotic syndrome in adults: Diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2009;80(10).
17. Hull RP, Goldsmith DJA. Nephrotic syndrome in adults. *Bmj*. 2008;336(7654):1185–9.
18. Peña J, Martínez A, Moros M, Urbano O, Díaz I, Martín P. Nefropatía membranosa asociada a tiroiditis autoinmune. Presentación de un nuevo caso y revisión de la literatura. *Nefrol Argentina*. 2015;13(2):69–72.
19. Ogata S, Yorioka N, Tanji C, Asakimori Y. Two cases of hypothyroidism complicated by renal dysfunction. *Hiroshima J Med Sci*. 2000;49(1):93–6.
20. Vanessa Pérez-Gómez M, Ortiz-Arduán A, Lorenzo-Sellares V. Vitamina D y proteinuria: Revisión crítica de las bases moleculares y de la experiencia clínica. *Nefrología*. 2013;33(5):716–26.
21. Yang SP, Ong L, Loh TP, Chua HR, Tham C, Meng KC, et al. Calcium, vitamin d, and bone derangement in nephrotic syndrome. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2021;36(1):50–5.
22. Craig D. Diuretic Therapy. *N Engl J Med*. 1998;339:387–95.
23. Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and loop diuretics. *J Clin Hypertens*. 2011;13(9):639–43.
24. Jatem E, Lima J, Montoro B, Torres-Bondía F, Segarra A. Efficacy and Safety of PCSK9

Inhibitors in Hypercholesterolemia Associated With Refractory Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Reports* [Internet]. Elsevier Inc; 2021;6(1):101–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.09.046>