**Consecuencias y complicaciones:**

**Proteinuria**

Si bien no suele considerarse como complicación, la proteinuria per sé tiene implicancias en términos de su capacidad de causar daño renal y por ende progresión hacia la insuficiencia renal. Estudios demuestran que el rango de pérdida de función renal en pacientes con proteinuria persistente se relaciona directamente con la magnitud de la misma (9).

**Hipoalbuminemia**

La concentración plasmática de albúmina disminuye como consecuencia de su pérdida en orina. La relación entre la magnitud de la proteinuria y la hipoalbuminemia es variable reflejando la influencia de la ingesta proteica, síntesis hepática de proteínas, catabolismo proteico y cambios en la distribución de la albúmina entre los compartimientos intra y extravascular.

La síntesis hepática de albúmina normalmente tiene la capacidad de aumentar a un rango de aproximadamente 25 gr/día. No se sabe con certeza porqué pacientes que excretan 4-6 grs. de proteínas en 24 hrs no son capaces de incrementar la síntesis de albúmina para normalizar su concentración plasmática. Al mismo nivel de pérdida de albúmina, pacientes con SN tienen una albuminemia alrededor de 1 gr/dl menor que pacientes tratados con peritoneodiálisis continua (10). Aparentemente un aumento en el catabolismo renal de proteínas filtradas produce una pérdida mayor de albúmina que la estimada por su excreción en orina.

Existen pacientes con proteinuria en rango nefrótico que no presentan hipoalbuminemia importante, estos pacientes generalmente presentan formas secundarias de glomeruloesclerosis focal y segmentaria y no formas primarias. La liberación de citoquinas en estas últimas (FNTa, IL-1 por ej) podría suprimir directamente la síntesis hepática de albúmina (3,10).

**Edema**

El edema es el síntoma que se presenta con más frecuencia en pacientes con SN. Típicamente desarrollan edema en extremidades inferiores, en región periorbitaria y tejido escrotal. También puede aparecer derrame pleural y ascitis (5).

Se han propuesto 2 teorías que explican la aparición de edema en estos pacientes. La teoría clásica o hipovolémica y la teoría de retención renal primaria de Sodio (Na).

La teoría clásica plantea que el edema es secundario a hipoalbuminemia y la disminución en la presión oncótica resultante. Esto favorecería la extravasación de líquido desde el compartimiento intravascular al intersticial, causando una disminución del volumen plasmático efectivo que estimularía mecanismos neurohormonales compensatorios (sistema simpático, eje renina-angiotensina-aldosterona y hormona antidiurética) favoreciendo la retención renal de Na y agua (1,3,5,10).

Diversas observaciones van en contra de esta teoría. Es importante señalar que la retención de fluido en el compartimiento vascular no depende exclusivamente de la presión oncótica del plasma sino de la presión oncótica transcapilar (presión oncótica plasmática - presión oncótica intersticial). La presión oncótica del plasma es de aproximadamente 26 mmHg, mientras que la presión oncótica del intersticio es de 10 a 15 mmHg debido a la acumulación de pequeñas cantidades de albúmina filtradas normalmente a través de la pared capilar. La disminución de la presión oncótica del plasma en pacientes nefróticos produce una menor entrada de albúmina al intersticio y por ende una disminución en forma paralela de la presión oncótica intersticial. Como consecuencia, la gradiente transcapilar se mantiene relativamente constante a menos que la hipoalbuminemia sea aguda o muy severa (4,10)

Más aún, pacientes con SN generalmente presentan volumen plasmático normal o aumentado. La hipertensión arterial asociada a fases de proteinuria nefrótica también es consistente con hipervolemia (2).

El bloqueo farmacológico del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede no aumentar la natriuresis, respuesta esperable si la retención de Na fuese consecuencia de un aumento compensatorio de este sistema.

Estudios en modelos animales sugieren que la retención de Na en estos pacientes se debe a una mayor reabsorción en túbulos colectores (sitio de acción del péptido natriurético auricular (PNA)).

Pacientes nefróticos presentan niveles plasmáticos de PNA muy superiores a pacientes no nefróticos ingiriendo la misma cantidad de Na (4,10,11). Estudios tanto animales como humanos han demostrado resistencia a la acción del PNA, la que se debería en parte a un aumento en al actividad de la fosfodiesterasa en los túbulos colectores. Esto produce mayor degradación del segundo mensajero del PNA, el GMP cíclico. Inhibidores de la fosfodiesterasa revierten estos efectos y reestablecen la respuesta normal al PNA (2,10)

**Hiperlipidemia y lipiduria**

Existe un aumento variable en las concentraciones de VLDL, IDL y LDL en pacientes con SN, resultando en un aumento de la concentración plasmática de colesterol ya sea en forma aislada o en conjunto con un aumento en la concentración plasmática de triglicéridos. La fracción HDL en general se mantiene normal pero sus subtipos se distribuyen en forma anormal, con disminución del subtipo HDL2 y aumento del HDL3 (2,12).

**El perfil lipídico resultante es un perfil altamente aterogénico.**

Existen tres mecanismos principales que explican la hiperlipidemia: 1. aumento en la síntesis hepática de lipoproteínas, 2. disminución del catabolismo lipídico y 3. disminución del clearence de lipoproteínas mediado por receptores. (12)

La hipercolesterolemia se debería principalmente a un aumento en la síntesis hepática de lipoproteínas que contienen colesterol y lipoproteína B. Esto ha sido documentado in vivo en ratas nefróticas. El hígado de éstas muestra hipertrofia, aumento en la concentración tisular de colesterol y en la actividad de la enzima 3-hidroxi 3-metilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa) (12).

El estímulo que gatilla el aumento en la síntesis hepática de lipoproteínas no es totalmente conocido, aunque parece estar relacionado directamente con la hipoalbuminemia ya que infusiones de albúmina normalizan los lípidos y lipoproteínas plasmáticas. Sin embargo, otras macromoléculas oncóticamente activas son igualmente efectivas, lo que sugiere que una disminución en la presión oncótica sería el estímulo más importante (12,13). Más aún, la severidad de la hiperlipidemia se relaciona en forma inversa con la caída en la presión oncótica.

Un aumento en la síntesis hepática de otras proteínas puede jugar un rol importante en el desarrollo de hiperlipidemia. Por ejemplo, el aumento en la síntesis de la enzima colesteril ester transferasa (CETP) que normalmente transfiere colesterol esterificado desde HDL a lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL, IDL)

Numerosas observaciones demuestran que una disminución del catabolismo lipídico parece jugar un rol aún más importante en la hiperlipidemia de pacientes con SN (2,12)

Es probable que la pérdida urinaria o la disminución de la actividad de alguna sustancia implicada en el catabolismo renal aún no identificada sea el factor preponderante. (2)

Por ejemplo se ha demostrado disminución en la actividad de la Lipoproteinlipasa (LPL) en pacientes con SN. La albúmina aumenta la actividad de esta enzima al unirse a ácidos grasos libres (producto de la hidrólisis lipoproteica) por lo que la hipoalbuminemia podría causar una acumulación de ácidos grasos libres que inhiban la acción de esta enzima. La pérdida urinaria de un cofactor de esta enzima también podría contribuir.

También se aprecia disminución de la actividad de otra enzima clave en el catabolismo lipoproteico, la enzima Lecitin Colesterol Transferasa (LCAT). La albúmina también se une a un producto de la reacción de esta enzima (lisolecitina) por lo que su acumulación podría inhibir su actividad. La pérdida urinaria de LCAT también juega un rol importante.

Lipiduria usualmente está presente en el SN (Figura 5). La filtración de lipoproteínas es mínima en sujetos normales pero está francamente aumentada cuando aumenta la permeabilidad glomerular a macromoléculas. Así, la lipiduria es prácticamente patognomónica de enfermedad glomerular con la única excepción de la enfermedad poliquística (14).

La hiperlipidemia en pacientes nefróticos tiene implicancias clínicas importantes. El perfil lipídico que se observa en estos pacientes es un perfil altamente aterogénico.

La coexistencia de hipertensión arterial e hipercoagulabilidad hace difícil precisar el rol de la hiperlipidemia por sí sola en el aumento del riesgo de enfermedad coronaria pero a su vez crean una creciente preocupación respecto a la alta incidencia de patología cardiovascular en estos pacientes (1,12).

Se ha demostrado un riesgo relativo de 5,5 en cuanto a mortalidad por enfermedad coronaria, 2,5 respecto a la posibilidad de desarrollar enfermedad coronaria y 5,3 de presentar un infarto agudo al miocardio en comparación con pacientes controles (15). Incluso en población pediátrica la incidencia de enfermedad ateroesclerótica es especialmente alta (9).

Una segunda preocupación es la capacidad de la hiperlipidemia de aumentar la injuria renal y promover la progresión hacia la insuficiencia renal (3,4,9,12,13). Los lípidos pueden contribuir directamente a la injuria glomerular y túbulointersticial.

Estudios en modelos animales alimentados con dietas ricas en colesterol, muestran el desarrollo de hiperlipidemia, proteinuria y glomeruloesclerosis. Los lípidos se depositan en el riñón enfermo tempranamente en el curso de la enfermedad renal. El depósito promueve la infiltración mononuclear. Monocitos que infiltran el mesangio se diferencian en macrófagos que ingieren los lípidos depositados transformándose en células espumosas. Estas células liberarían mediadores inflamatorios que modifican la función glomerular.

Las moléculas de LDL además aumentan la síntesis de componentes de la matriz. Moléculas de LDL oxidadas son citotóxicas para las células mesangiales y estimulan la producción de tromboxano A2, un potente vasoconstrictor. En ratas, las anormalidades hemodinámicas asociadas con hiperlipidemia son revertidas por un antagonista del receptor de tromboxano (12).

A pesar de esto, la mayoría de los pacientes con hiperlipidemia primaria no desarrollan enfermedad glomerular. Esto sugiere que cuando la función renal es normal el riñón está protegido de la injuria mediada por lípidos.

En resumen, una vez iniciado el daño glomerular, la acumulación de lípidos en el mesangio puede iniciar una respuesta inflamatoria crónica con infiltración de macrófagos, muerte de células mesangiales y acumulación excesiva de componentes de la matriz. Estos eventos son similares a aquellos que transforman estrías grasas en placas fibrosas en la pared arterial.

**Hipercoagulabilidad y tromboembolismo**

Pacientes con SN tienen una elevada incidencia de complicaciones tromboembólicas arteriales y venosas (10-50%), particularmente trombosis de vena renal (TVR), la que se presenta con mayor frecuencia en pacientes con glomerulopatía membranosa (20-30%) (2,3,4,16) y glomerulonefritis membranoproliferativa (3).

Se han descrito una serie de anormalidades hemostáticas que conducen a un estado de hipercoagulabilidad. Los mecanismos que la producen pueden dividirse en dos grandes grupos: 1. Síntesis aumentada de factores procoagulantes, entre los que destaca el aumento del fibrinógeno (que se relaciona directamente con la mayor síntesis de albúmina), Factor V y Factor VIII (2,4,9) y 2. Pérdida urinaria de factores anticoagulantes, especialmente de antitrombina III, aunque también se ha descrito disminución de la actividad de la proteína C y S, plasminógeno, antiplasmina y del Factor XII (5,9,16).

Existe además trombocitosis y un aumento de la agregación plaquetaria. Esta última se relaciona inversamente con la concentración plasmática de albúmina y revierte tras infusiones de ésta. La albúmina se une al ácido araquidónico y limita su conversión a tromboxano, un potente estimulador de la agregación plaquetaria. Un aumento en la producción de tromboxano puede contribuir a la hiperagregabilidad plaquetaria.

Otra posibilidad es que la injuria inmune en el glomérulo resulte en un aumento de la actividad procoagulante. La TVR es más común en pacientes con glomerulopatía membranosa y glomerulonefritis membranoproliferativa, la incidencia es mucho menor en pacientes con enfermedad por cambios mínimos, glomeruloesclerosis focal y Amiloidosis, en los cuales la formación de complejos inmunes no juega un rol (16).

No existen indicadores confiables del riesgo individual de hacer una complicación tromboembólica, pero una albuminemia menor a 2,5 gr/dl, proteinuria mayor a 10 gr/24 hrs, niveles de fibrinógeno aumentados, antitrombina III menor a 75% e hipovolemia se asocian significativamente a un riesgo mayor (2,4).

**Trombosis de Vena Renal (TVR)**

Diversos factores están implicados en la génesis de esta complicación en pacientes con SN (4).

Además del estado de hipercoagulabilidad, una disminución del flujo a través del glomérulo y por ende, hemoconcentración en la circulación postglomerular podría teóricamente aumentar el riesgo. El tratamiento diurético puede aumentar la hipovolemia y el riesgo de TVR. Algunos estudios muestran mayor incidencia en pacientes con tratamiento diurético intensivo (4).

El rol de la injuria inmune a nivel glomerular ya ha sido discutida y explicaría la mayor incidencia en pacientes con glomerulopatía membranosa.

Por último, el uso de esteroides podría jugar un rol secundario ya que se ha observado un riesgo aumentado en pacientes sometidos a tratamiento esteroidal (4).

La TVR constituye una de las complicaciones más severas del SN debido a su capacidad de generar episodios de tromboembolismo pulmonar (TEP) en un 60-70% de los casos (9).

Cuadro clínico: El modo de presentación de la TVR varía de paciente en paciente pero puede dividirse en un modo de presentación agudo y crónico.

El cuadro agudo se caracteriza por el inicio brusco de dolor persistente en el flanco, hematuria macroscópica, aumento de volumen y disminución de la función renal (4,16). En ocasiones puede ser bilateral causando insuficiencia renal aguda oligúrica. Puede también apreciarse la aparición de varicocele a izquierda ya que la vena testicular de este lado drena directamente en la vena renal (6).

No más de un 10% de los casos se presenta con síntomas (2).

El cuadro crónico es el más frecuente y generalmente asintomático. En estos casos la aparición de TEP puede ser la única clave que haga sospechar el diagnóstico (2). Puede sospecharse también, cuando existe edema de extremidades inferiores desproporcionado a la magnitud de la hipoalbuminemia por extensión del trombo a vena cava inferior.

Los exámenes de elección para el diagnóstico son la cavografía inferior con venografía renal selectiva, la tomografía axial computada y la resonancia nuclear magnética.

**Disfunción endocrina**

La pérdida de albúmina y proteínas transportadoras de hormonas son responsables de la mayoría de los trastornos metabólicos y endocrinos que se observan en pacientes con SN.

**Disfunción tiroídea**

La pérdida de la proteína transportadora de tiroxina (TBP) resulta en una disminución de la concentración plasmática de T4 en aproximadamente el 50% de los pacientes nefróticos con función renal relativamente normal. Lo mismo sucede con T3. La concentración de T4 y T3 libre, al igual que la de TSH suelen ser normales. A su vez, la relación T4/T3 típicamente es normal, sugiriendo un rango de producción normal de T3. Como resultado, el tratamiento de sustitución generalmente no es requerido en estos pacientes (4,17).

Cuando aparece insuficiencia renal en la evolución de la enfermedad, las anormalidades suelen ser más severas pudiendo requerir tratamiento.

**Vitamina D y metabolismo del Calcio**

El SN se asocia a la pérdida de la proteína transportadora de Vit D (VDBP). El precursor del calcitriol, calcidiol se une a esta proteína y por ende también se pierde en orina. La concentración de calcitriol libre sin embargo, es usualmente normal.

Las consecuencias fisiológicas en el metabolismo de la Vit D son inciertas (3,4,17). Sólo un grupo pequeño de pacientes presenta hipocalcemia y aumento en las concentraciones plasmáticas de hormona paratiroídea. El hiperparatiroidismo puede producir alteraciones en el metabolismo óseo, especialmente en pacientes de edad avanzada, SN persistente o recurrente, insuficiencia renal y aquellos que reciben tratamiento esteroidal (17).

El tratamiento de reemplazo con Vit D no es entonces recomendado en pacientes con SN salvo en aquellos con enfermedad prolongada, hipocalcemia persistente o tratamiento esteroidal (4,17).

**Infecciones**

Pacientes con SN son más susceptibles a contraer infecciones. Dicha susceptibilidad ha sido atribuida a la disminución de los niveles de IgG y de los factores B y D del complemento, lo cual dificulta la opsonización de microorganismos encapsulados. Las infecciones bacterianas, especialmente la peritonitis pneumocócica fue la principal causa de muerte en niños con SN antes de la aparición de los tratamientos antibióticos (2,3,4). El uso conjunto de inmunosupresores en el tratamiento de estos pacientes convierten esta complicación en una constante preocupación para el médico tratante.

**Anemia**

Es frecuente observar anemia leve en pacientes con SN, la cual se debe a la pérdida urinaria y disminución en la síntesis de eritropoyetina, y a la pérdida urinaria de transferrina (3,9).

**Desnutrición proteica**

El balance nitrogenado negativo en pacientes con proteinuria marcada, puede conducir a desnutrición, a veces enmascarada por el edema. El edema en la mucosa gastrointestinal puede contribuir produciendo síntomas como anorexia y vómitos (3).

<http://escuela.med.puc.cl/publ/TemasMedicinaInterna/sdnefrotico.html>