

Avances recientes en la fisiopatología del edema en el síndrome nefrótico

New insights into the pathophysiology of edema formation in nephrotic syndrome

Helbert Rondón-Berrios¹

RESUMEN

El edema es una manifestación clínica frecuente del síndrome nefrótico; sin embargo, el mecanismo fisiopatológico responsable de la retención de sodio ha sido un tema de intenso debate por décadas. Muchas observaciones clínicas y experimentales no apoyan a la teoría clásica o del *underfill* de la formación del edema en el síndrome nefrótico. El edema propio del síndrome nefrótico se produce por un defecto renal intrínseco en la excreción de sodio y es independiente de factores sistémicos, como la hipoalbuminemia, la disminución del volumen arterial efectivo o el hiperaldosteronismo secundario. El sitio en la nefrona donde se produce la retención de sodio en el síndrome nefrótico es el túbulo colector cortical. La activación del canal de sodio epitelial en el túbulo colector cortical es responsable de la retención de sodio en el síndrome nefrótico. Una barrera glomerular defectuosa propia del síndrome nefrótico permitiría el paso de enzimas proteolíticas o sus precursores que, a su vez, activarían el canal de sodio epitelial y, de esa manera, causarían la retención de sodio y el edema.

PALABRAS CLAVES: Edema, Síndrome nefrótico, Hipoalbuminemia, Canal epitelial de sodio, Plasmina.

ABSTRACT

Edema is a common clinical manifestation of nephrotic syndrome; however, the pathophysiological mechanism of sodium retention in nephrotic syndrome remains an area of intense debate over decades. Several clinical and experimental observations argue against the classical or “*underfill*” hypothesis of edema formation in nephrotic syndrome. Edema formation in nephrotic syndrome is probably due to an intrinsic inability of the kidney to excrete salt and is independent of systemic factors (i.e. hypoalbuminemia, decreased “effective” arterial blood volume, and secondary hyperaldosteronism). The nephron site of sodium retention in nephrotic syndrome is the cortical collecting duct. Activation of the epithelial sodium channel in the cortical collecting duct is responsible for sodium retention in nephrotic syndrome. A defective glomerular filtration barrier in nephrotic syndrome al-

lows passage of proteolytic enzymes or their precursors that have the ability to activate the epithelial sodium channel with the subsequent sodium retention and edema.

KEY WORDS: edema, nephrotic syndrome, hypoalbuminemia, epithelial sodium channel, plasmin

INTRODUCCIÓN

El edema, que se define como la acumulación de fluido en el espacio intersticial, es una manifestación clínica frecuente del síndrome nefrótico. Sin embargo, la fisiopatología de la retención de sodio en el síndrome nefrótico ha sido un área de intenso debate por décadas. La teoría clásica o también llamada teoría del *underfill* de la formación del edema en el síndrome nefrótico postula que la retención de sodio en el síndrome nefrótico es un fenómeno secundario a la disminución del volumen arterial efectivo (por ende, el término *underfill*) y seguiría la siguiente secuencia de eventos (Figura 1): la

1. Médico internista y nefrólogo. Four Corners Nephrology Associates, Farmington. Nuevo México, EE UU.

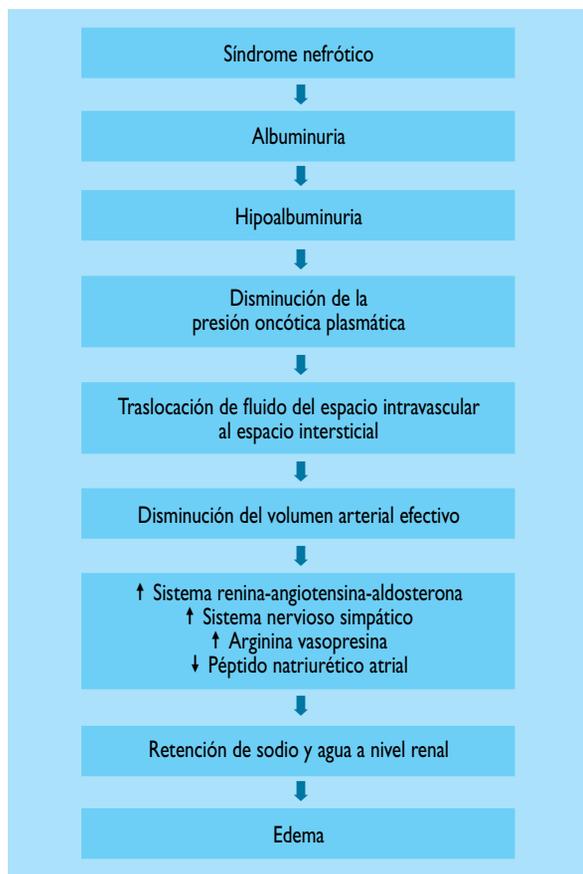


Figura 1. Teoría clásica o del *underfill* de la formación del edema en el síndrome nefrótico.

pérdida urinaria de proteínas propia del síndrome nefrótico, especialmente de albúmina, produciría hipoalbuminemia, que a su vez causaría una disminución de la presión oncótica plasmática. Esta disminución en la presión oncótica plasmática ocasionaría un desbalance en las fuerzas de Starling, lo que produciría la translocación de fluido del espacio intravascular hacia el espacio intersticial; esta translocación de fluido, a su vez, causaría una disminución en el volumen arterial efectivo y, por consiguiente, una hipovolemia relativa. La hipovolemia relativa produciría la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático, el incremento de la liberación de la hormona antiurética y la inhibición de la liberación del péptido natriurético atrial. La activación de todos estos sistemas produciría la retención de sodio y agua, por parte del riñón, con la consiguiente aparición del edema. Sin embargo, diversas observaciones experimentales y clínicas realizadas durante el transcurso de los años no apoyarían esta teoría.

Observaciones clínicas y experimentales en contra de la teoría del *underfill* de la formación del edema en el síndrome nefrótico (Tabla 1).

1. Pacientes y ratas con niveles bajos de albúmina sérica no desarrollan edema ni retención de sodio

Joles y colaboradores realizaron mediciones de las presiones oncóticas plasmática e intersticial en ratas Nagase, ratas mutantes que se caracterizan por presentar analbuminemia.⁽¹⁾ Los investigadores no observaron signos de retención de sodio en estos animales. Lecomte y colaboradores realizaron, a su vez, observaciones en pacientes con analbuminemia congénita y observaron que en su mayoría no presentaban edema.⁽²⁾ Muchos otros reportes de casos de pacientes con analbuminemia congénita no reportan edema como manifestación clínica principal.⁽³⁾

Steyl y colaboradores estudiaron 50 pacientes hospitalizados en una sala de medicina general en Sudáfrica. Ellos observaron que 24 pacientes tenían una albúmina sérica menor de 3,5 g/dL, en su mayoría asociada con inflamación crónica (por ejemplo, tuberculosis); de estos 24 pacientes, solo 6 pacientes presentaron edema. Estos 6 pacientes con edema tuvieron otro diagnóstico alternativo que explicaba la presencia de edema de forma clara (por ejemplo, cor pulmonale). En el estudio, los investigadores encontraron algunos pacientes con albúminas séricas menores a 1,5 g/dL, sin embargo, ninguno de estos pacientes presentó edema.⁽⁴⁾

2. La natriuresis en la fase de recuperación del síndrome nefrótico se inicia cuando la proteinuria desaparece, pero antes que la albúmina sérica vuelva a ser normal.⁽⁵⁾

Tabla 1. Argumentos en contra de la teoría del *underfill* de la generación del edema en el síndrome nefrótico*

1. Pacientes y ratas con niveles bajos de albúmina sérica no desarrollan edema ni retención de sodio.
2. La natriuresis en la fase de recuperación del síndrome nefrótico comienza cuando la proteinuria desaparece pero antes que la albúmina sérica vuelva a la normalidad.
3. La disminución absoluta en la presión oncótica plasmática no afecta el volumen sanguíneo en el síndrome nefrótico.
4. Los volúmenes plasmático y sanguíneo se encuentran normales o incrementados en el síndrome nefrótico.
5. La expansión del espacio intravascular con albúmina no aumenta la natriuresis en pacientes con síndrome nefrótico.
6. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona no está involucrada en la generación del edema en el síndrome nefrótico.
7. La adrenalectomía bilateral no previene la retención de sodio en el síndrome nefrótico experimental en ratas.

* Tomado y modificado de Deschenes y colaboradores.^(40,41)

3. La disminución absoluta en la presión oncótica plasmática no afecta el volumen del espacio intravascular en el síndrome nefrótico.

Estudios en perros sugieren que la disminución absoluta en la presión oncótica plasmática no afectaría los volúmenes plasmático y sanguíneo.⁽⁶⁾ Pacientes con síndrome nefrótico producido por glomerulonefritis fueron estudiados a través de la medida de las presiones oncóticas plasmática e intersticial: 12 pacientes en fase activa, 3 en fase de remisión completa y 3 en fase de remisión parcial; y, los investigadores encontraron que las presiones oncóticas plasmática e intersticial estaban disminuidas en la fase activa del síndrome nefrótico pero regresaron lentamente a valores normales durante la fase de remisión. Durante todo este tiempo, la gradiente de presión oncótica entre el plasma y el intersticio fue constante.⁽⁷⁾ Estos estudios demuestran que en realidad es el cambio en la gradiente de presión oncótica entre el plasma y el intersticio, y no solo la disminución absoluta de la presión oncótica plasmática, la responsable de la translocación de fluido del espacio intravascular al espacio intersticial.

4. Los volúmenes plasmático y sanguíneo se encuentran normales o incrementados en el síndrome nefrótico.

Geers y colaboradores realizaron medidas del volumen plasmático en 88 pacientes con síndrome nefrótico y 51 pacientes controles. El volumen plasmático fue medido a través de la administración de albúmina radioactiva I-131 y el volumen sanguíneo fue calculado en base al volumen plasmático y al hematocrito. En los pacientes con síndrome nefrótico, el volumen plasmático y sanguíneo se encontraban elevados en 14%, normal en 84% y bajo en solo el 2%.⁽⁸⁾

5. La expansión del espacio intravascular con albúmina no aumenta la natriuresis en los pacientes con síndrome nefrótico.

El efecto de una infusión endovenosa de albúmina hiperoncótica (75 g) se observó en pacientes con síndrome nefrótico. Después de la infusión de albúmina, el volumen sanguíneo se incrementó hasta el 120% del basal. La actividad de la renina plasmática y la concentración de aldosterona sérica disminuyeron hasta quedar suprimidas. La excreción urinaria de sodio no cambió de manera significativa.⁽⁹⁾

6. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona no está involucrada en la generación del edema en el síndrome nefrótico.

Brown y colaboradores administraron captopril a un grupo de pacientes con síndrome nefrótico y no obser-

varon ningún cambio en la excreción de sodio a pesar de suprimir la concentración de aldosterona sérica.⁽¹⁰⁾ En otro estudio, Usberti y colaboradores observaron hallazgos similares al usar espironolactona.⁽¹¹⁾

7. La adrenalectomía no previene la retención de sodio y el desarrollo de ascitis en el síndrome nefrótico experimental en ratas.

De Seigneux y colaboradores estudiaron un grupo de ratas a las cuales extrajeron la glándula adrenal de manera bilateral y fueron suplementadas con dexametasona para evitar la insuficiencia adrenal.⁽¹²⁾ Los investigadores indujeron síndrome nefrótico a través de la administración de puromicina. Los animales desarrollaron edema y retención de sodio, a pesar de haber sido adrenalectomizados; estos hallazgos sugieren que la aldosterona no tiene un papel fundamental en la retención de sodio propia del síndrome nefrótico.

TEORÍA ALTERNA O TEORÍA DEL *OVERFILL*

Contraria a la teoría clásica, la teoría alterna o también llamada teoría del *overflow* postula que la retención de sodio en el síndrome nefrótico 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*). Aunque el mecanismo molecular de la retención de sodio a nivel renal no ha sido elucidado con claridad, existen varios estudios al respecto que son descritos a continuación.

1. Mecanismos moleculares de la retención de sodio en el síndrome nefrótico

Las primeras evidencias que apoyaron la teoría del *overflow* fueron las observaciones realizadas por Chandra⁽¹³⁾ e Ichikawa⁽¹⁴⁾. La gran mayoría del conocimiento adquirido acerca de los mecanismos moleculares de la retención de sodio en el síndrome nefrótico ha derivado del uso del modelo animal de síndrome nefrótico inducido por la acción del aminonucleósido puromicina (PAN), el cual al ser administrado a ratas produce proteinuria masiva y retención de sodio. La histopatología renal del síndrome nefrótico inducido por PAN asemeja a la enfermedad de cambios mínimos.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Usando la técnica de la perfusión unilateral selectiva de la arteria renal izquierda con PAN, descrita inicialmente por Bricker en perros⁽¹⁸⁾ y luego por Hoyer en ratas⁽¹⁹⁾, Chandra⁽¹³⁾ e Ichikawa⁽¹⁴⁾ demostraron que la proteinuria y la retención de sodio estaban confinados al riñón perfundido con PAN (el modelo unilateral de síndrome nefrótico permite el estudio de un riñón



proteinúrico y un riñón control en el mismo animal). Es importante recalcar que la retención de sodio por parte del riñón perfundido con PAN ocurrió en la ausencia de una reducción en la concentración plasmática de proteínas, lo que sugiere que la retención de sodio observada en el síndrome nefrótico es debida a un defecto renal intrínseco en la excreción de sodio y no a factores extrínsecos o sistémicos, como la hipoalbuminemia.

2. El túbulo colector cortical es el sitio de reabsorción de sodio en el síndrome nefrótico

Ichikawa, además, realizó estudios de micropunción de segmentos tubulares de nefronas superficiales en el modelo unilateral de síndrome nefrótico en ratas y demostró que la cantidad de sodio al final del túbulo con torneado distal es igual en el riñón proteinúrico y en el riñón normal, pero la orina final del riñón nefrótico contenía tres veces menos sodio que la orina proveniente del riñón normal, lo que sugiere que la estimulación de la reabsorción de sodio en el síndrome nefrótico ocurre en el túbulo colector cortical.⁽¹⁴⁾

3. Rol del NHE3 en la retención de sodio en el síndrome nefrótico

A pesar de los hallazgos hechos por Ichikawa, otros estudios han postulado que la retención de sodio en el síndrome nefrótico podría ocurrir en otros segmentos de la nefrona. El 66% del sodio filtrado por el glomérulo es reabsorbido en el túbulo proximal gracias a la acción del cotransportador $\text{Na}^+\text{-H}^+$ (NHE3); entonces, sería razonable pensar que este segmento contribuiría, al menos en parte, a la retención de sodio observada en el síndrome nefrótico. Besse-Eschmann y colaboradores encontraron que la actividad del NHE3 (normalizada para la cantidad de proteína) estaba aumentada en un 88% en ratas tratadas con PAN comparado con ratas control.⁽²⁰⁾ El NHE3 está presente formando oligómeros en dos localizaciones del borde en cepillo del túbulo proximal: 1) en la región intervellosa, donde está asociado al receptor megalina, (proteína responsable de la reabsorción de albúmina y otras sustancias filtradas por el glomérulo), representa la forma inactiva del NHE3; y, 2) en la región microvellosa, donde se encuentra libre y representa la forma activa del transportador.⁽²¹⁾ Los investigadores también observaron que en las ratas tratadas con PAN existía movimiento del NHE3 de la región intervellosa a la región microvellosa⁽²⁰⁾ y sugirieron que la albúmina filtrada por la barrera glomerular defectuosa propia del síndrome nefrótico podría disociar al NHE3 de la megalina e incrementar el movimiento del NHE3 a las microvellosidades para que allí pueda ejercer su función de retención de sodio.⁽²⁰⁾

4. Rol de la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPasa}$ en la retención de sodio en el síndrome nefrótico

Otro transportador de sodio que ha sido implicado en la retención de sodio en el síndrome nefrótico es la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPasa}$. Deschenes y colaboradores observaron que la actividad de esta bomba estaba aumentada en ratas tratadas con PAN comparado con ratas control.⁽²²⁾ Deschenes también observó que el incremento en la actividad de la bomba se hallaba confinado al túbulo colector cortical.⁽²²⁾ Sin embargo, muchos estudios posteriores han demostrado que la actividad de esta bomba, así como la de otros transportadores de sodio (como el NHE3) en ratas tratadas con PAN, está disminuida comparado con ratas controles.⁽²³⁾

5. Rol del canal de sodio epitelial (ENaC) en la retención de sodio en el síndrome nefrótico

Otro de los transportadores de sodio que ha sido implicado con bastante fuerza en la retención de sodio en el síndrome nefrótico es el canal de sodio epitelial o canal de sodio sensible a amilorida (ENaC). El ENaC está compuesto de tres subunidades: α , β , y γ . Los primeros estudios hechos sobre el rol del ENaC en la retención de sodio en el síndrome nefrótico mostraron que no había un incremento de la expresión de las proteínas (y del ARN mensajero) de ninguna de las tres subunidades del ENaC en ratas tratadas con PAN comparado a ratas controles.⁽²⁴⁾ Sin embargo, estudios posteriores mostraron un incremento en la expresión de las proteínas de las tres subunidades del ENaC^(12,23), así como un incremento en el tráfico de estas subunidades del citosol hacia la membrana plasmática apical.⁽²³⁾

El ENaC es regulado por diversos factores, uno de esos factores es la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β HSD2). La activación del receptor mineralocorticoide produce un incremento en la actividad del ENaC a través del incremento en la expresión del gen que codifica la subunidad α del ENaC y una disminución en su reciclado intracelular mediado por la ligasa de ubiquitina Nedd4-2.⁽²⁵⁾ El cortisol tiene la misma afinidad que la aldosterona por el receptor mineralocorticoide pero la aldosterona actúa como el único agonista de este receptor a pesar de que la concentración de cortisol en el plasma es 100 veces la concentración de aldosterona. La 11 β HSD2 normalmente protege al receptor mineralocorticoide de la activación por cortisol al transformarlo localmente a cortisona, la cual es inactiva sobre este receptor. Sin embargo, en estados patológicos como en el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides, la actividad de la enzima 11 β HSD2 está

disminuida, lo que permite que el cortisol sea capaz de activar el receptor mineralocorticoide y producir retención de sodio.⁽²⁶⁾ Kim y colaboradores mostraron en un estudio que la actividad de la 11 β HSD2 estaría disminuida en ratas con síndrome nefrótico producido por nefropatía membranosa inducida por cloruro de mercurio comparado con ratas control, lo cual podría explicar la retención de sodio en estos animales.⁽²⁷⁾ Otros estudios no han confirmado estos hallazgos.^(12,28)

Otro factor importante en la regulación del ENaC son las serina proteasas. Estas son un grupo de enzimas proteolíticas que van a escindir las diferentes subunidades α y γ del ENaC en sitios específicos, y de esta manera aumentan la conductancia al sodio a través del canal.^(29,30) En condiciones experimentales, la conductancia al sodio en el ENaC que no ha sido expuesto a proteólisis por las serina proteasas es baja. El primer paso en la activación del ENaC por las serina proteasas ocurre en el complejo de Golgi, donde una proteasa llamada furina escindiría a la subunidad α en los sitios R205 y R231 (liberando así un péptido inhibidor de 26 aminoácidos) y a la subunidad γ en el sitio R143.⁽³¹⁾ Si en condiciones experimentales se midiera la conductancia del ENaC, esta sería intermedia. Después de este paso enzimático, el canal es ensamblado en la membrana plasmática apical. Para que el ENaC esté totalmente activo y con una conductancia de sodio alta, deberá ser activado por una segunda proteasa (prostasina, elastasa de neutrófilo, elastasa pancreática, etc.). Figura 2.⁽³²⁾

Las primeras observaciones acerca de la activación del ENaC por las serina proteasas en estados proteinúricos fueron hechas por Kastner.⁽³³⁾ Las corrientes eléctricas generadas por el ENaC se pueden medir usando la técnica

de fijación de voltaje (*voltage-clamp*) de dos electrodos. Oocitos de ranas del género *Xenopus* son inyectados con ARN mensajero de las 3 subunidades del ENaC. Los péptidos de las tres subunidades del ENaC son sintetizados a partir de sus respectivos ARN mensajeros aprovechando la maquinaria enzimática natural del oocito, y luego son ensambladas en la membrana del oocito como el ENaC. Dos microelectrodos se colocan en la membrana del oocito y se miden las corrientes eléctricas. Debido a que la membrana plasmática expresa otros canales iónicos, la mejor manera de diferenciar las corrientes del ENaC de las de otros canales es a través de la administración de amilorida que aboliría de manera selectiva las corrientes del ENaC.⁽³⁴⁾ Passero y colaboradores⁽³⁵⁾ encontraron que las corrientes del ENaC aumentaban cuando los oocitos eran expuestos a la plasmina, lo que sugiere que la plasmina actuaría como una segunda proteasa y sería capaz de activar el ENaC. Passero también descubrió que la plasmina activa el ENaC, por la escisión de la subunidad γ en el sitio K194.⁽³⁵⁾

La evidencia quizás más convincente hasta la actualidad del rol de las serina proteasas en la activación del ENaC en el síndrome nefrótico es la recientemente publicada por Svenningsen y colaboradores.⁽³⁶⁾ Ellos observaron que la orina de ratas nefróticas (tratadas con PAN) incrementaba las corrientes del ENaC y que la amilorida abolía estas corrientes. Svenningsen y colaboradores investigaron la razón por la cual la orina de estas ratas nefróticas activaba el ENaC y encontraron que las corrientes del ENaC eran abolidas cuando los oocitos se exponían a la aprotinina, un inhibidor conocido de las serina proteasas. Otra observación importante fue que la orina de ratas nefróticas no incrementaba las corrien-

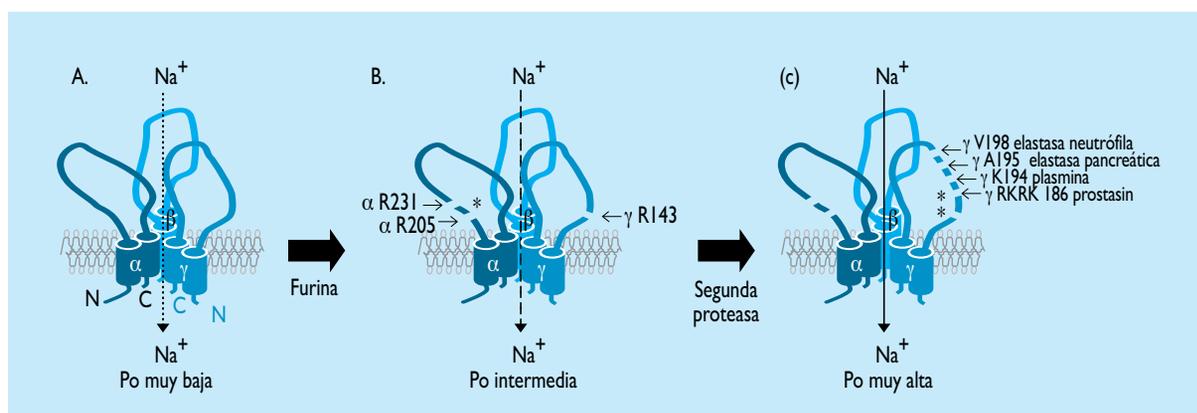


Figura 2. Activación del ENaC por las serina proteasas. Tomado de Passero y colaboradores.⁽³²⁾

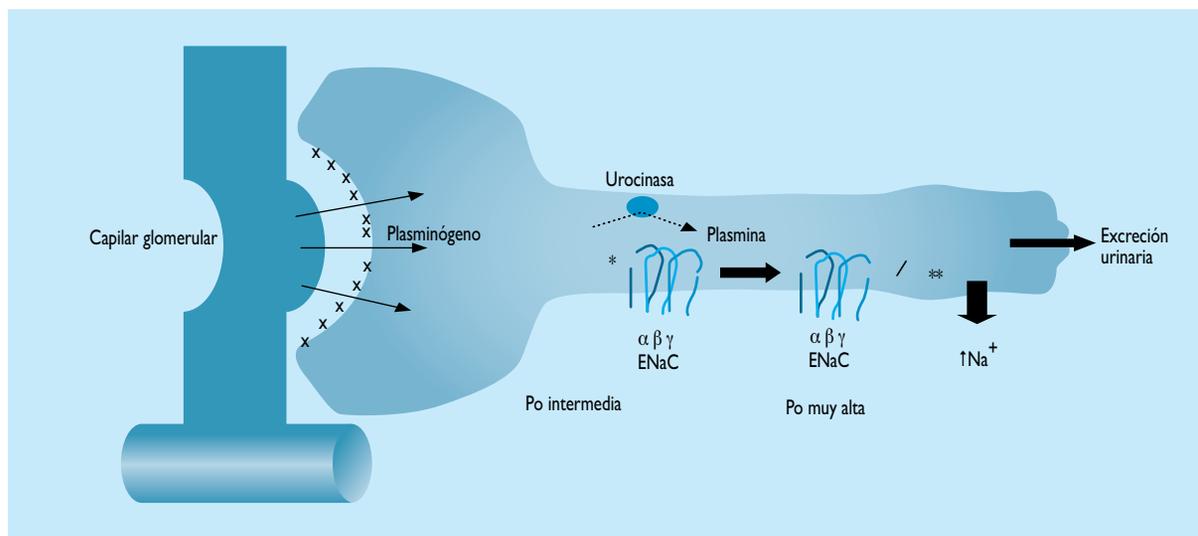


Figura 3. La plasmina en el túbulo colector cortical puede activar el canal de sodio epitelial (ENaC). Tomado de Passero y colaboradores.⁽³²⁾

tes del ENaC cuando era sometida a calor. Cuando se midió la actividad de las serina proteasas en esta orina, la actividad resultó elevada. Todos estos hallazgos sugerían que la orina de ratas nefróticas contenía una serina proteasa capaz de activar el ENaC.⁽³⁶⁾ Varios estudios anteriores en pacientes con síndrome nefrótico han documentado la presencia de plasminógeno en la orina de estos pacientes.^(37,38) Después de varios pasos de purificación y espectrofotometría de masa (MALDI-TOF), Svenningsen y colaboradores encontraron que las serina proteasas responsables de la activación del ENaC en la orina de estas ratas nefróticas eran el plasminógeno y/o la plasmina.⁽³⁶⁾ La orina de ratas nefróticas contenía ambos, plasminógeno y plasmina, pero el plasma de estos animales solo contenía plasmina, lo que sugería que la plasmina era formada en la orina *in situ* y no era filtrada del plasma.⁽³⁶⁾ Se sabe que la plasmina proviene de la activación de plasminógeno a través de la acción enzimática de la urocinasa, que se encuentra normalmente presente en el túbulo colector.⁽³⁹⁾ Svenningsen y colaboradores observaron que las células del túbulo colector cortical de las ratas nefróticas tenían actividad de urocinasa.⁽³⁶⁾ Ellos, además observaron que mientras que la combinación de plasminógeno con urocinasa incrementaba las corrientes del ENaC en los oocitos, el plasminógeno y la urocinasa eran incapaces de hacerlo de manera aislada.⁽³⁶⁾ Otro hallazgo importante de este grupo de investigadores es que la amilorida no solo bloquea el ENaC sino que también bloquea la enzima urocinasa responsable de la conversión de plasminógeno a plas-

mina.⁽³⁶⁾ Cabe resaltar que Svenningsen y colaboradores fueron capaces de reproducir todos los hallazgos descritos anteriormente con orina proveniente de pacientes con síndrome nefrótico.⁽³⁶⁾

En resumen, el plasminógeno presente en el plasma probablemente se filtra a través de la barrera glomerular defectuosa propia del síndrome nefrótico y luego es convertido en plasmina por la acción de la urocinasa presente en el túbulo colector. La plasmina luego activaría el ENaC y se produciría retención de sodio, con la consiguiente aparición de edema (Figura 3).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Joles JA, Willekes-Koolschijn N, Braam B, Kortlandt W, Koomans HA, Dorhout Mees EJ. Colloid osmotic pressure in young analbuminemic rats. *Am J Physiol* 1989;257:F23-28.
2. Lecomte J, Juchmes J. [So-called absence of edema in analbuminemia]. *Rev Med Liege* 1978;33:766-770.
3. Koot BG, Houwen R, Pot DJ, Nauta J. Congenital analbuminaemia: biochemical and clinical implications. A case report and literature review. *Eur J Pediatr* 2004;163:664-670.
4. Steyl C, van Zyl-Smit R. 2009. Mechanisms of oedema formation: the minor role of hypoalbuminaemia. *S Afr Med J* 99:57-59.
5. Oliver WJ. Physiologic responses associated with steroid-induced diuresis in the nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med* 1963;62:449-464.
6. Manning RD Jr., Guyton AC. Effects of hypoproteinemia on fluid volumes and arterial pressure. *Am J Physiol* 1983;245:H284-293.
7. Koomans HA, Kortlandt W, Geers AB, Dorhout Mees EJ. Lowered protein content of tissue fluid in patients with the nephrotic syndrome: observations during disease and recovery. *Nephron* 1985;40:391-395.
8. Geers AB, Koomans HA, Boer P, Dorhout Mees EJ. Plasma and blood volumes in patients with the nephrotic syndrome. *Nephron* 1984;38:170-173.
9. Koomans HA, Geers AB, van der Meiracker AH, Roos JC, Boer P, Dorhout Mees EJ. Effects of plasma volume expansion on renal salt handling in patients with the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1984;4:227-234.

10. Brown EA, Markandu ND, Sagnella GA, Jones BE, MacGregor GA. Lack of effect of captopril on the sodium retention of the nephrotic syndrome. *Nephron* 1984;37:43-48.
11. Usberti M., and Gazzotti R.M. 1998. Hyporeninemic hypoaldosteronism in patients with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 18:251-255.
12. de Seigneux S, Kim SW, Hemmingsen SC, Frokiaer J, Nielsen S. Increased expression but not targeting of ENaC in adrenalectomized rats with PAN-induced nephrotic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291:F208-217.
13. Chandra M, Hoyer JR, Lewy JE. Renal function in rats with unilateral proteinuria produced by renal perfusion with aminonucleoside. *Pediatr Res* 1981;15:340-344.
14. Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR, Badr KF, Schor N, Troy JL, Lechene CP, Brenner BM. Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1983;71:91-103.
15. Caulfield JP, Reid JJ, Farquhar MG. Alterations of the glomerular epithelium in acute aminonucleoside nephrosis. Evidence for formation of occluding junctions and epithelial cell detachment. *Lab Invest* 1976;34:43-59.
16. Fiegelson EB, Drake JW, Recant L. Experimental aminonucleoside nephrosis in rats. *J Lab Clin Med* 1957;50:437-446.
17. Ryan GB, Karnovsky MJ. An ultrastructural study of the mechanisms of proteinuria in aminonucleoside nephrosis. *Kidney Int* 1975;8:219-232.
18. Bricker NS, Stokes JM, Lubowitz H, Dewey RR, Bernard HR, Hartroft, PM. Experimentally induced permanent unilateral renal disease in dogs. *J Lab Clin Med* 1958;52:571-579.
19. Hoyer JR, Mauer SM, Michael AF. Unilateral renal disease in the rat. I. Clinical, morphologic, and glomerular mesangial functional features of the experimental model produced by renal perfusion with aminonucleoside. *J Lab Clin Med* 1975;85:756-768.
20. Besse-Eschmann V, Klisic J, Nief V, Le Hir M, Kaissling B, Ambuhl PM. Regulation of the proximal tubular sodium/proton exchanger NHE3 in rats with puromycin aminonucleoside (PAN)-induced nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2199-2206.
21. Biemesderfer D, DeGray B, Aronson PS. Active (9.6 s) and inactive (21 s) oligomers of NHE3 in microdomains of the renal brush border. *J Biol Chem* 2001;276:10161-10167.
22. Deschenes G, Gonin S, Zolty E, Cheval L, Rousselot M, Martin PY, Verbatz JM, Feraille E, Doucet A. Increased synthesis and avp unresponsiveness of Na,K-ATPase in collecting duct from nephrotic rats. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2241-2252.
23. Kim SW, Wang W, Nielsen J, Praetorius J, Kwon TH, Knepper MA, Frokiaer J, Nielsen S. Increased expression and apical targeting of renal ENaC subunits in puromycin aminonucleoside-induced nephrotic syndrome in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F922-935.
24. Audige A, Yu ZR, Frey BM, Uehlinger DE, Frey FJ, Vogt B. Epithelial sodium channel (ENaC) subunit mRNA and protein expression in rats with puromycin aminonucleoside-induced nephrotic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:389-395.
25. Loffing J, Korbmayer C. Regulated sodium transport in the renal connecting tubule (CNT) via the epithelial sodium channel (ENaC). *Pflugers Arch* 2009;458:111-113.
26. Hammer F, Stewart PM. Cortisol metabolism in hypertension. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:337-353.
27. Kim SW, de Seigneux S, Sassen MC, Lee J, Kim J, Knepper MA, Frokiaer J, Nielsen S. Increased apical targeting of renal ENaC subunits and decreased expression of I1betaHSD2 in HgCl2-induced nephrotic syndrome in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F674-687.
28. Bistrup C, Thiesson HC, Jensen BL, Skott O. Reduced activity of I1beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 is not responsible for sodium retention in nephrotic rats. *Acta Physiol Scand* 2005;184:161-169.
29. Hamm LL, Feng Z, Hering-Smith KS. Regulation of sodium transport by ENaC in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:98-105.
30. Kleyman TR, Carattino MD, Hughey RP. ENaC at the cutting edge: regulation of epithelial sodium channels by proteases. *J Biol Chem* 2009;284:20447-20451.
31. Hughey RP, Bruns JB, Kinlough CL, Harkleroad KL, Tong Q, et al. Epithelial sodium channels are activated by furin-dependent proteolysis. *J Biol Chem* 2004;279:18111-18114.
32. Passero CJ, Hughey RP, Kleyman TR. New role for plasmin in sodium homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:13-19.
33. Kastner C, Pohl M, Sendeski M, Stange G, Wagner CA, et al. Effects of receptor-mediated endocytosis and tubular protein composition on volume retention in experimental glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296:F902-911.
34. Palmer LG, Corthesy-Theulaz I, Gaeggeler HP, Kraehenbuhl JP, Rossier B. Expression of epithelial Na channels in *Xenopus* oocytes. *J Gen Physiol* 1990;96:23-46.
35. Passero CJ, Mueller GM, Rondon-Berrios H, Tofovich SP, Hughey RP, Kleyman TR. Plasmin activates epithelial Na⁺ channels by cleaving the gamma subunit. *J Biol Chem* 2008;283:36586-36591.
36. Svenningsen P, Bistrup C, Friis UG, Bertog M, Haerteis S, et al. Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:299-310.
37. Lau SO, Tkachuck JY, Hasegawa DK, Edson JR. Plasminogen and antithrombin III deficiencies in the childhood nephrotic syndrome associated with plasminogenuria and antithrombinuria. *J Pediatr* 1980;96:390-392.
38. Vaziri ND, Gonzales EC, Shayestehfar B, Barton CH. Plasma levels and urinary excretion of fibrinolytic and protease inhibitory proteins in nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med* 1994;124:118-124.
39. Piedagnel R, Tiger Y, Lelongt B, Ronco PM. Urokinase (u-PA) is produced by collecting duct principal cells and is post-transcriptionally regulated by SV40 large-T, arginine vasopressin, and epidermal growth factor. *J Cell Physiol* 2006;206:394-401.
40. Deschenes G, Feraille E, Doucet A. Mechanisms of oedema in nephrotic syndrome: old theories and new ideas. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:454-456.
41. Doucet A, Favre G, Deschenes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1983-1990.

Declaración de financiamiento y de conflicto de intereses: declaro que no existe ningún tipo de financiamiento o conflicto de intereses en la revisión de tema realizado.

Fecha de recepción: 15-05-10.
Fecha de aprobación: 24-05-10.

Correspondencia a: Helbert Rondón
Four Corners Nephrology Associates; 622 W Maple St, Ste H,
Farmington, NM 87401, EE UU.
hrondon@hotmail.com