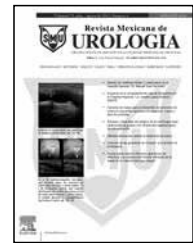




Revista Mexicana de
UROLOGIA
ÓRGANO OFICIAL DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE UROLOGÍA



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Nueva teoría sobre la filtración glomerular de albúmina y su reabsorción tubular: refutado de la teoría de la “selectividad por cargas”

B. Condado-Arenas* y G. Pascual-Macfú

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Monterrey, N. L., México

PALABRAS CLAVE

Coefficiente de tamizaje glomerular; Selectividad por cargas; Reabsorción tubular de albúmina; Mecanismos de albuminuria; Filtración glomerular; México.

Resumen El presente artículo tiene la finalidad de demostrar que la teoría de “selectividad por cargas” del glomérulo -la cual ha constituido un principio básico en el campo de la nefrología-, es un concepto erróneo, ya que diversos mecanismos diferentes a los planteados en esta teoría se llevan a cabo, tales como la reabsorción de albúmina en el túbulo proximal. También se demuestra que, la pared capilar glomerular es permeable a la albúmina. Esto se expuso mediante el nuevo coeficiente de tamizaje glomerular para albúmina, que se prueba mediante diversos estudios. En el presente escrito se recopilan estas evidencias para probar la veracidad de la nueva teoría de reabsorción tubular de albúmina.

KEYWORDS

Radical Glomerular sieving coefficient; Charge selectivity; Tubular reabsorption of albumin; Albuminuria mechanisms; Glomerular filtration; Mexico.

A new theory on albumin glomerular filtration and its tubular reabsorption: disputing the charge selectivity theory

Abstract The aim of this article is to demonstrate that the glomerular charge selectivity theory, which has been the basic tenet in the field of nephrology, is an erroneous concept, given that there are other mechanisms different from those proposed in that theory, such as albumin reabsorption at the proximal tubule. That the glomerular capillary wall is permeable to albumin through the novel glomerular sieving coefficient for albumin, an aspect that has been described in different studies, is also shown. This evidence has been compiled in the present article to demonstrate the veracity of the new theory of tubular reabsorption of albumin.

* Autor para correspondencia: Privada Carmelita N° 1600, Interior 464, Colonia Loma Larga, Monterrey, N. L., México. Teléfono: (81) 1537 4423. Correo electrónico: bernardocondadoarenas@gmail.com (B. Condado-Arenas).

Introducción

Cuando se estudia la capacidad de filtración glomerular, el entendimiento común hace concluir que dicha capacidad de la pared capilar es otorgada por su habilidad de filtrar a las moléculas, de acuerdo a su tamaño y carga¹⁻⁶. Muchos estudios han hecho conclusiones a favor de la teoría de “selectividad por cargas”, a partir de investigaciones que utilizaron polisacáridos aniónicos; sin embargo, estudios recientes han demostrado que la repulsión eléctrica de algunos polisacáridos aniónicos por la pared capilar glomerular no es equivalente, y por lo tanto, no explica la aparente baja selectividad por la albúmina⁷.

El presente artículo tratará de explicar la filtración glomerular de albúmina como un sistema más complejo en el que no existe la filtración por cargas, demostrando que la albúmina pasa la pared capilar glomerular para después ser tomada y procesada por células del túbulo proximal^{1,3,7-10}; esta teoría aún no termina por ser aceptada⁹. Esta es una conjetura reciente que es en realidad una explicación más eficaz a por qué cambios en la permeabilidad de la pared capilar, resultan en cambios masivos en la excreción de albúmina en rangos nefróticos.

El rol de la pared capilar glomerular en el desarrollo de la albuminuria

Los procesos que llevan a la albuminuria son complejos e involucran factores hemodinámicos, de absorción tubular y gradientes de difusión. Ahora, se describirán los factores relacionados directamente a la pared capilar glomerular.

La pared capilar glomerular se compone de las células endoteliales, de la membrana basal y del epitelio visceral^{1,2,10}. Históricamente, se ha reconocido a la membrana basal como la estructura con el rol más importante en el proceso de filtración glomerular. Ahora, se sostiene que los podocitos juegan un papel más relevante en este proceso. Los componentes principales de la membrana basal glomerular son colágeno tipo IV, proteoglicanos y lamininas. Los proteoglicanos son moléculas heterogéneas compuestas de una proteína que funciona como núcleo, a la cual se unen las cadenas laterales de glucosaminoglicanos que están cargados negativamente¹⁰. Esta es la base de la teoría de filtración por cargas.

Sin embargo, estudios en los que se usan ratones transgénicos que carecen de las cadenas laterales del principal proteoglicano, heparán sulfato, no desarrollan proteinuria¹¹⁻¹³; demostrando que las cargas no son de mayor importancia en la filtración¹¹. Uno de estos estudios en el que se removió agrina, molécula de unión a laminina, distroglicano y receptores de integrina en los podocitos, por mutaciones en ratones, demostró que con la pérdida de agrina se disipa el heparán sulfato a nivel de la membrana basal glomerular, y con este la carga de la membrana basal, pero en realidad no mostró efecto alguno en la filtración glomerular¹². Otro estudio en el que de igual modo a través de mutaciones se logró la pérdida de cargas negativas en la membrana basal, no se vio diferencia en la excreción de la sustancia Ficoll® cargada negativamente, respecto a los ratones control¹³. Por otra parte, en otro estudio en el que se mutó a ratones para que perdieran heparán sulfato, se concluyó que tras la

pérdida de este proteoglicano, no se encontró proteína en la orina como se esperaba, ni hubo manifestaciones de disfunción renal aún después de 18 meses¹¹.

Los podocitos juegan un importante rol en el desarrollo de albuminuria y síndrome nefrótico¹⁴. El borramiento de los procesos podócitos es una característica común entre las enfermedades proteinúricas^{2,10}. Se han hecho diversos estudios que demuestran proteinuria severa en deficiencias genéticas de ciertos componentes de los podocitos¹⁰. Un estudio demostró que ratas inyectadas con el aminonucleósido puromicina, desarrollaron proteinuria masiva. Por medio de microscopía electrónica, se descubrió que el glomérulo mostraba pérdida de los procesos podócitos y que éstos habían sido reemplazados por citoplasma epitelial¹⁵.

Hallazgos actuales para el coeficiente de tamizaje glomerular de la albúmina

El coeficiente de tamizaje glomerular (GSC, *glomerular sieving coefficient*) de la albúmina, se refiere a la razón de concentración de albúmina en el espacio de Bowman respecto a la concentración de la albúmina en el plasma⁸. El GSC es directamente proporcional a la concentración de cierta molécula en el espacio de Bowman, e inversamente proporcional a la concentración de esa misma molécula en el plasma. Para un soluto que se filtra libremente, el GSC es igual a uno, mientras que el GSC es igual a cero para un soluto que es completamente rechazado. El GSC total corresponde a la sumatoria de GSCs individuales para cada capa, es decir, el GSC total corresponde a la suma de un GSC para el endotelio, un GSC de la membrana basal y un GSC del epitelio¹⁶. Esto implica que un incremento en el GSC de la albúmina, y por lo tanto, de la albuminuria, podría ser resultado de un cambio en el GSC de la membrana basal, del GSC del endotelio o del GSC del epitelio.

Diversos estudios con micropuntura renal han sugerido que el GSC para la albúmina es de 0.0006¹⁷. La selectividad por tamaño de moléculas inertes de dimensión similar a la albúmina, les otorga a éstas un GSC entre 0.01-0.118. Se cree que la gran diferencia entre estas moléculas con la albúmina en el GSC, es explicada por la “selectividad por cargas”.

En distintas investigaciones se ha estudiado la interacción de la albúmina con glucosaminoglicanos, utilizando un método de microscopía de 2 fotones. Estos estudios concluyeron que las interacciones electrostáticas repulsivas y las bases de la “selectividad por cargas”, no existen bajo condiciones fisiológicas¹⁸. Esto ha sido confirmado por estudios similares con polisacáridos cargados negativamente que, de nuevo, no mostraron “selectividad por cargas”¹⁸. Otro estudio con dextrán sulfato, cargado negativamente, demostró que este es desulfatado durante su filtración por un mecanismo celular y que esta desulfatación era la responsable de las diferencias en el tamizaje del dextrán sulfato comparado con el dextrán no cargado¹⁹, lo que daba resultados erróneos en estudios previos. Sin embargo, se siguen realizando estudios que concluyen a favor de la teoría de la “selectividad por cargas”, y que afirman que los métodos utilizados en algunos estudios previos son los adecuados^{20,21}.

Un importante estudio realizado por Russo, Comper (los 2 principales exponentes de las teorías aquí presentadas) y

demás colaboradores en el 2007, estableció los nuevos parámetros para describir el proceso de filtración glomerular. El más importante de los hallazgos de dicho estudio es que, el coeficiente de tamizaje glomerular para albúmina marcada medida en ratas no proteinúricas es de 0.034, lo cual representa un valor mucho más grande que los reportados anteriormente. En el estudio de Russo y Comper et al. se plantearon otras importantes explicaciones, que serán retomadas más adelante en el presente trabajo.

El hallazgo en el estudio de Russo y Comper et al. de que el GSC es de 0.034 es de vital importancia, porque significa que aunque la pared capilar glomerular es una gran barrera para la albúmina, esa barrera no es impermeable a ésta⁸. Esto corresponde con previas observaciones las cuales indican que cuando se detiene el flujo sanguíneo glomerular, es posible observar albúmina en la luz tubular en minutos²², ya que la función de la barrera glomerular depende del mantenimiento de un flujo de sangre normal²². Esto no pasaría, si el coeficiente de GSC para la albúmina fuera de 0.0006⁸.

Un artículo publicado recientemente logró hacer críticas objetivas a los primeros estudios realizados con el método de micropuntura renal, y al más reciente con microscopía de 2 fotones²³. El primer método resultó poco confiable, porque era fácil subestimar la concentración de albúmina. El método de microscopía de 2 fotones resultó más confiable. Este estudio concluyó que en efecto, el GSC de la albúmina es superior al establecido con el método de micropuntura renal y estaba en derredor del resultado obtenido por Russo y Comper et al. con el método de microscopía de 2 fotones²³.

Reabsorción de la albúmina a nivel tubular

El flujo de salida urinario para una sustancia depende básicamente de 3 factores descritos en la siguiente ecuación⁹:

Flujo de salida urinario para la albúmina = filtración + secreción - reabsorción.

Es lógico que si en condiciones normales no hay albuminuria, el lado derecho de la ecuación debe sumar cero. Dicho de otro modo, si previamente se sostuvo que la albúmina se está filtrando por la pared capilar glomerular y no se secreta, el valor para la filtración más la secreción es superior a cero, por lo que es lógico que la reabsorción está jugando un papel importante para regresar la ecuación a cero albúmina urinaria.

En el estudio realizado por Russo y Comper et al., se establece que la albúmina filtrada debe ser reabsorbida de nuevo al flujo sanguíneo y que parece ser que esto es a través de una recuperación llevada a cabo por las células del túbulo proximal. Esto fue establecido primordialmente por el hecho de que *in vivo* y en el riñón aislado, el *clearance* de la albúmina permanece fraccional⁷. Un estudio con inmunoro demostró que, las ratas a las que se les inducía diabetes tenían una menor reabsorción de albúmina en el segmento S1 del túbulo proximal, por los endosomas y lisosomas, lo cual llevaba a la albuminuria en etapas tempranas de la diabetes²⁴.

En el mismo estudio de Russo y Comper et al., se presentó evidencia de que existe una vía de recuperación para la albúmina en las células del túbulo proximal. Se observaron vesículas citoplasmáticas con grandes cantidades de albúmina, las cuales se fusionaban a la membrana plasmática

basolateral, resultando en la liberación de albúmina hacia el capilar peritubular⁷. Otros estudios han demostrado que la albúmina es degradada durante su paso renal, probablemente por las células del túbulo²⁵. Esto se correlaciona con la observación por el método de microscopía de 2 fotones de la presencia de estructuras cargadas de albúmina, y que se extienden desde la parte apical hasta la basolateral de las células del túbulo proximal.

Un estudio que favorece estas afirmaciones ha demostrado que, la albúmina filtrada es devuelta al flujo sanguíneo a través de una vía de alta capacidad que transporta albúmina²⁶. Esta vía ha sido identificada bajo condiciones fisiológicas *in vivo* y en el riñón aislado perfundido. Esta vía es inhibida en el riñón no filtrante, es decir, cuyo flujo glomerular es detenido. Este mismo estudio concluyó que, la mayoría de los estados albuminúricos son una consecuencia del mal funcionamiento de esta vía²⁶.

Otro estudio que utilizó albúmina radio-yodada, lo cual sería una desventaja respecto a otros estudios, encontró que existen grandes cantidades de fragmentos de albúmina en la orina, de la cual el 98% está en una forma altamente degradada y 2% se encuentra intacta²⁷. Sin embargo, una alternativa más reciente sugiere que, y de acuerdo a un GSC de 0.034, la mayoría de la albúmina es tomada por esta vía de recaptura mediada por células HK-2 del túbulo proximal, y devuelta al flujo sanguíneo intacta en su mayoría^{7,18,26} en derredor de 95%. El otro 5% está destinado a la degradación lisosomal y a la posterior excreción urinaria, lo que coincide cuantitativamente con otros estudios^{18,28}.

Una de las características de los estados nefróticos es que los cambios en la albuminuria son muy grandes, en comparación con otras moléculas del mismo tamaño que la albúmina^{8,17}.

La ausencia de cambio en la filtración de estas moléculas distintas de la albúmina, sugiere que el incremento en la excreción de albúmina no es un problema de permeabilidad de la pared capilar glomerular, ni un problema de difusión. Esta excreción de albúmina en el estado nefrótico está asociada a la inhibición parcial de las vías de recaptura y degradación, dando como resultado un incremento neto en la razón de excreción de albúmina intacta^{8,29}.

Conclusión

Ambas teorías planteadas pueden originar confusión, debido a la gran diferencia entre lo que refiere Haraldsson en su artículo sobre filtración glomerular y la nueva teoría que se está planteando ahora. El principio básico de "selectividad por cargas" fue un concepto muy importante en el campo de la nefrología, pero estudios físico-químicos y de *clearance* renal recientes, demuestran que tal cosa no existe. Entonces queda por demostrar que un glomérulo normal filtra niveles nefróticos de albúmina, y que si ésta no es reabsorbida, resultará en excreción de albúmina de rangos nefróticos⁸.

Por lo tanto, es de vital importancia que el túbulo no se someta a procesos nocivos, ya que para que se presente albuminuria tiene que haber un daño en las funciones del túbulo, que evitaría que este lleve a cabo su proceso normal de reabsorción de albúmina.

Sin embargo, se necesitan más investigaciones y estudios para que esta teoría planteada a lo largo de este documento sea aceptada universalmente, y reemplace a lo que ha sido un principio fundamental en la nefrología la teoría de la “selectividad por cargas”.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Bibliografía

- Kanwar YS, Linker A, Gist Farquhar M. Increased permeability of the glomerular basement membrane to ferritin after removal of glycosaminoglycans (heparan sulfate) by enzyme digestion. *J Cell Biol* 1980;86:688-693.
- Alpers CE, Kumar V, Abbas AK, et al. The Kidney. In: Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 905-969.
- Comper WD, Haraldsson B, Deen WM. Resolved: normal glomeruli filter nephrotic levels of albumin. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:427-432.
- Bohrer MP, Baylis C, Humes HD, et al. Permeability of the glomerular capillary wall facilitated filtration of circulating polycations. *J Clin Invest* 1978;61:72-78.
- Chang RLS, Deen WM, Robertson CR, et al. Permeability of the glomerular capillary wall: III restricted transport of polyanions. *Kid Int* 1975;8:212-218.
- Rennke HG, Patel Y, Venkatachalam MA. Glomerular filtration of proteins: clearance of anionic, neutral, and cationic horseradish peroxidase in the rat. *Kid Int* 1978;13:278-288.
- Russo LM, Sandoval RM, McKee M, et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kid Int* 2007;71:504-513.
- Comper WD, Russo LM. The glomerular filter: an imperfect barrier is required for perfect renal function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:336-342.
- Gekle M. Renal albumin handling: a look at the dark side of the filter. *Kid Int* 2007;71:479-481.
- Patrakka J, Tryggvason K. New insights into the role of podocytes in proteinuria. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:463-468.
- Rossi M, Morita H, Sormunen R, et al. Heparan sulfate chains of perlecan are indispensable in the lens capsule but not in the kidney. *EMBO J* 2003;22:236-245.
- Harvey SJ, Jarad G, Cunningham J, et al. Disruption of glomerular basement membrane charge through podocyte-specific mutation of agrin does not alter glomerular permselectivity. *Am J Pathol* 2007;171:139-152.
- Goldberg S, Harvey SJ, Cunningham J, et al. Glomerular filtration is normal in the absence of both agrin and perlecan-heparan sulfate from the glomerular basement membrane. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2044-2051.
- Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med* 2006;354:1387-1401.
- Graeme BR, Morris JK. An ultrastructural study of the mechanisms of proteinuria in aminonucleosidonephrosis. *Kid Int* 1975;8:219-232.
- Deen WM. What determines glomerular capillary permeability? *J Clin Invest* 2004;114:1412-1414.
- Tojo A, Endou H. Intrarenal handling of proteins in rats using fractional micropuncture technique. *AJP Renal Physiol* 1992;263:601-606.
- Comper WD, Hilliard LM, Nikolic-Paterson DJ, et al. Disease-dependent mechanisms of albuminuria. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:1589-1600.
- Comper WD, Tay M, Wells X, et al. Desulphation of dextran sulphate during kidney ultrafiltration. *Biochem J* 1994;297:31-34.
- Ohlson M, Sörensson J, Haraldsson B. Glomerular size and charge selectivity in the rat as revealed by FITC-ficoll and albumin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;279:84-91.
- Deen WM, Lazzara MJ, Myers BD. Structural determinants of glomerular permeability. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;281:579-596.
- Graeme BR, Morris JK. Distribution of endogenous albumin in the rat glomerulus: Role of hemodynamic factors in glomerular barrier function. *Kid Int* 1976;9:36-45.
- Tanner GA. Glomerular sieving coefficient of serum albumin in the rat: a two-photon microscopy study. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296:F1258-F1265.
- Tojo A, Onozato M, Ha H, et al. Reduced albumin reabsorption in the proximal tubule of early-stage diabetic rats. *Histochem Cell Biol* 2001;116:269-276.
- Osicka TM, Pratt LM, Comper WD. Glomerular capillary wall permeability to albumin and horseradish peroxidase. *APSN* 1996;2:199-212.
- Eppel GA, Osicka TM, Pratt LM, et al. The return of glomerular filtered albumin to the rat renal vein. *Kid Int* 1999;55:1861-1870.
- Gudehithlu KP, Pegoraro AA, Dunea G, et al. Degradation of albumin by the renal proximal tubule cells and the subsequent fate of its fragments. *Kid Int* 2004;65:2113-2122.
- Park CH, Maack T. Albumin absorption and catabolism by isolated perfused proximal convoluted tubules of the rabbit. *J Clin Invest* 1984;73:767-777.
- Greive KA, Nikolic-Paterson DJ, Guimaraes MAM, et al. Glomerular permselectivity factors are not responsible for the increase in fractional clearance of albumin in rat glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2001;159:1159-1170.