

Protocolos de Nefrología

Síndrome nefrótico

F. SANTOS

Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico (SN) es una de las grandes formas de manifestación de la enfermedad renal en niños. Los elementos que componen el síndrome son: proteinuria persistente e intensa que ocasiona hipoalbuminemia, retención de líquidos con edema e hiperlipemia. Se presentan anualmente unos 2-7 nuevos casos por cada 100.000 niños menores de 18 años, la mayoría en la primera década de la vida.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Se recogen de forma esquemática en la Tabla I. La manifestación cardinal del SN es la proteinuria masiva detectada por positividad de 3 o más + en la tira reactiva de orina y confirmada por valores del cociente urinario proteína/creatinina superiores a 3,5 mg/mg en muestras aisladas de orina y/o por una eliminación de proteínas superior a 40 mg/m²/h o a 50 mg/kg/día en orina de 24 horas. La proteinuria del SN es de origen glomerular y da lugar a hipoalbuminemia, menor de 3 g/dl, e hipoproteinemia inferior a 6 g/dl. Otros hallazgos característicos son hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

El edema es el signo clínico más relevante. Su localización es variable según la actividad y posición del niño siendo predominantes los edemas maleolares, pretibiales y palpebrales. La aparición de un edema escrotal muy llamativo que llega a dificultar la marcha del niño no es infrecuente.

En casos de diagnóstico y tratamiento tardío puede observarse retención generalizada de líquido, ascitis, líquido intersticial pulmonar y derrame pleural.

CLASIFICACIÓN

En los niños, la mayor parte de los SN corresponden a nefropatías primarias, es decir, la afectación renal no se produce en el curso de una enfermedad sistémica, neoplásica o por la administración de un fármaco o tóxico. El SN a cambios mínimos es el más frecuente en la infancia, representando las tres cuartas partes, aproximadamente, de la totalidad de los casos. Otras formas primarias y secundarias ocurren con frecuencia mucho menor (Tabla II).

Una vez hecho el diagnóstico de SN lo que le interesa al pediatra es conocer los datos que permiten suponer que aquel SN obedece a una nefropatía a cambios mínimos o si, por el contrario, es presumible que se trate de otra de las entidades enunciadas en la Tabla II. Esto es importante pues tiene implicaciones en los estudios complementarios a realizar, en el tratamiento a seguir y en el pronóstico.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DEL SN A CAMBIOS MÍNIMOS

El diagnóstico cierto de nefropatía a cambios mínimos es anatomopatológico pero existen una serie de hallazgos clínicos y bioquímicos que se señalan en la Tabla III que per-

Correspondencia: Dr. Fernando Santos. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. C/ Celestino Villamil s/n. 33006 Oviedo. Asturias. *Correo electrónico:* fsantos@uniovi.es

© 2006 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
 Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.1/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

TABLA I. HALLAZGOS BIOQUÍMICOS EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO.

Proteinuria masiva

- Tres/cuatro cruces en tira reactiva
- Cociente proteínas/creatinina en micción aislada > 3,5 mg/mg
- Eliminación urinaria de proteínas > 40 mg/m²/h o > 50 mg/kg/día

Hipoalbuminemia < 2,5 - 3 g/dl**Hipoproteinemia < 6 g/dl****Otros datos habituales**

- Hiperlipemia: hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia
- Hipercoagulabilidad

miten realizar un diagnóstico de presunción. En brotes de SN con marcada contracción del volumen vascular, a veces acentuada por el uso de diuréticos, es posible observar insuficiencia renal que remite al ceder la proteinuria. Asimismo la retención de sodio y líquidos puede condicionar hipertensión arterial transitoria. La microhematuria coincidente con la proteinuria masiva es habitual, pero no la persistencia de la misma tras negativización de la proteinuria. Tampoco la aparición, incluso en los brotes de proteinuria, de macrohematuria. La proteinuria del SN a cambios mínimos es habitualmente selectiva con un cociente entre los aclaramientos de IgG y transferrina inferior a 0,1. La no desaparición de la proteinuria al tratamiento esteroideo es el dato de peor pronóstico en cuanto a la evolución de la enfermedad. Cuando uno de los criterios enumerados en la Tabla III no se cumple existe indicación para realizar una biopsia renal y averiguar el sustrato histológico del SN con vistas a sentar un pronóstico y establecer el tratamiento a seguir. En aquellos enfermos en los que la edad de debut del SN es el único hallazgo no típico de cambios mínimos podría demorarse la biopsia renal hasta evaluar la respuesta al tratamiento esteroideo, particularmente si la edad de presentación no está lejos de los límites señalados. Por otra parte, la ausencia de respuesta a la corticoterapia constituye el índice de peor pronóstico y exige ineludiblemente la realización de biopsia renal y la obtención de ADN, tras consentimiento informado, para búsqueda de las formas de SN de origen genético que se señalan en la Tabla II.

TRATAMIENTO

El SN idiopático sigue un curso crónico o recurrente por lo que debería limitarse al máximo la hospitalización del

TABLA II. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DEL SÍNDROME NEFRÓTICO (SN) EN LA INFANCIA.

SN idiopático o primarios

- Cambios mínimos
- Glomerulonefritis mesangial
- Glomeruloesclerosis segmentaria y focal
- Glomerulonefritis membranosa
- Glomerulonefritis membrano-proliferativa

SN secundario

- Infecciones
 - Sífilis congénita
 - Hepatitis B
 - Virus de la inmunodeficiencia humana, OTRAS
- Enfermedades sistémicas
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Síndrome de Schönlein - Henoch
- Neoplasias
 - Linfoma de Hodgkin
 - Leucemias
- Fármacos/toxinas
- Otros

SN de origen genético

- SN congénito
 - SN finlandés
 - Esclerosis mesangial difusa
 - Otras alteraciones genéticas de las proteínas que intervienen en la barrera de filtración glomerular (podocitos y membrana basal)
- Enfermedad multiorgánica
 - Síndrome uña - rótula
 - Síndrome de Denys - Drash
 - Síndrome de Frasier
 - Síndrome de Laurence - Moon - Biedl - Bardet
 - Displasia tóracoaxfisante

paciente y procurar una escolarización normal. Mientras el paciente presente proteinuria debe recomendarse *dieta sin sal, restricción moderada de líquidos*, según el grado de oliguria y edema, y *reposo relativo* que implicará la no realización de ejercicios físicos intensos o competitivos pero no la confinación obligada del niño en su domicilio, por los mismos motivos expuestos anteriormente. Estas medidas tienden a aminorar la retención de líquidos pero no modifican la evolución de la enfermedad renal.

El uso de diuréticos, habitualmente *furosemida*, a dosis aproximadas de 1 mg/kg, debe reservarse para aquellas situaciones en las que en ausencia de signos clínicos de contracción del volumen vascular existe importante oliguria sin apenas eliminación de sodio urinario. En estos casos, y cuan-

TABLA III. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DEL SÍNDROME NEFRÓTICO A CAMBIOS MÍNIMOS EN NIÑOS.

-
- Edad del brote inicial entre 1 y 9 años
 - No enfermedad renal familiar
 - No enfermedad sistémica
 - No insuficiencia renal crónica
 - No hipertensión arterial mantenida
 - No microhematuria persistente entre los brotes
 - No hematuria macroscópica
 - No hipocomplementemia
 - Proteinuria selectiva
 - Remisión de la proteinuria con corticosteroides
-

do la albuminemia es inferior a 1 g/dl, es a veces preciso combatir el edema y la oliguria con la administración de infusiones de *seroalbúmina al 20%*, 1 g/kg por vía intravenosa de forma lenta durante 4-6 horas.

Los *corticoides* constituyen el medicamento de elección para inducir la negativización de la proteinuria y, como regla general, hay que recordar que a lo largo de la evolución de la enfermedad, sólo en casos de estricta necesidad debe pasarse a otros medicamentos, que tienen mayor potencialidad tóxica. El régimen habitual de corticoterapia al diagnóstico de la enfermedad consiste en la administración de prednisona a 60 mg/m²/día en dosis única o dividida, equivalente a 2 mg/kg/día y con una dosis máxima diaria de 80 mg, por vía oral durante 4 semanas. Cuando el niño lleva un tiempo prolongado con SN, como puede pasar al diagnóstico inicial, es a veces preciso administrar los corticoides por vía intravenosa durante los primeros días del tratamiento pues por vía oral pueden resultar menos eficaces, seguramente por absorción defectuosa por edema o menor riego sanguíneo de la pared intestinal.

Al finalizar las 4 semanas de corticoterapia oral diaria, se reduce la prednisona a 40 mg/m²/días alternos durante 4 semanas más y posteriormente se disminuye gradualmente la dosis de prednisona para llegar a su suspensión en otras 8 semanas adicionales, de forma que el período total de corticoterapia inicial dura 4 meses. Hay grupos que utilizan dosis equivalentes de prednisolona o deflazacort. Algunos estudios indican que el empleo de pautas más largas de tratamiento con prednisona a dosis altas, 60 mg/m²/día durante seis semanas más 40 mg/m²/48 h seis semanas o 60 mg/m²/día cuatro semanas más 40 mg/m²/48 h seis semanas, o prolongación de la administración de prednisona a

días alternos hasta seis meses son más eficaces para prolongar la remisión de la proteinuria. El metaanálisis bibliográfico basado en revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados con distribución de la muestra al azar indica que el riesgo de recaídas a los 12-24 meses es significativamente menor cuando la duración del tratamiento con prednisona del brote inicial de SN es de seis meses en lugar de tres meses, sin que aumente el riesgo de efectos tóxicos adversos. En las recaídas de la enfermedad se acorta el tiempo de administración de prednisona a dosis altas diarias, ya que se reduce la dosis a 40 mg/m²/48h a los cuatro días de mantenerse negativa la proteinuria, lo que suele suceder en los primeros 7-10 días tras iniciar el tratamiento.

Los términos empleados para definir la respuesta al tratamiento en niños con SN son como siguen:

- *Remisión*: proteinuria negativa o indicios por tira reactiva o inferior a 4 mg/m²/h.
- *Recaída*: proteinuria de 2 o más + por tira reactiva durante más de tres días o paciente con edemas y proteinuria de 3/4 +.
- *Recaídas frecuentes*: 2 o más recaídas en los primeros 6 meses tras la respuesta inicial o 4 o más recaídas en un período de 12 meses.
- *Córticodependencia*: 2 recaídas consecutivas durante la disminución de la dosis de esteroides o dentro de los 14 días siguientes a su supresión.
- *Córticorresistencia*: Fallo para alcanzar la remisión tras 8 semanas de tratamiento a dosis altas. En la práctica clínica suele considerarse un SN como córticorresistente cuando no se logra la remisión tras 4 semanas de prednisona diaria a 60 mg/m² más la administración de tres pulsos a días alternos de 30 mg/kg (dosis máxima 1 g) de metilprednisolona iv.

En pacientes con recaídas frecuentes es frecuentemente de utilidad la administración prolongada durante varios meses de dosis bajas de prednisona a días alternos, 0,2-0,3 mg/kg, con el fin de intentar espaciar la aparición de las recaídas. Asimismo, en caso de documentarse la proteinuria coincidiendo con un proceso infeccioso debe primero tratarse éste, ya que no es inhabitual que la proteinuria remita sin necesidad de usar corticoides al ceder la infección. Los niños que reciben corticoterapia a días alternos recaen menos si se pasa ésta a administración diaria mientras padecen infecciones respiratorias de vías altas.

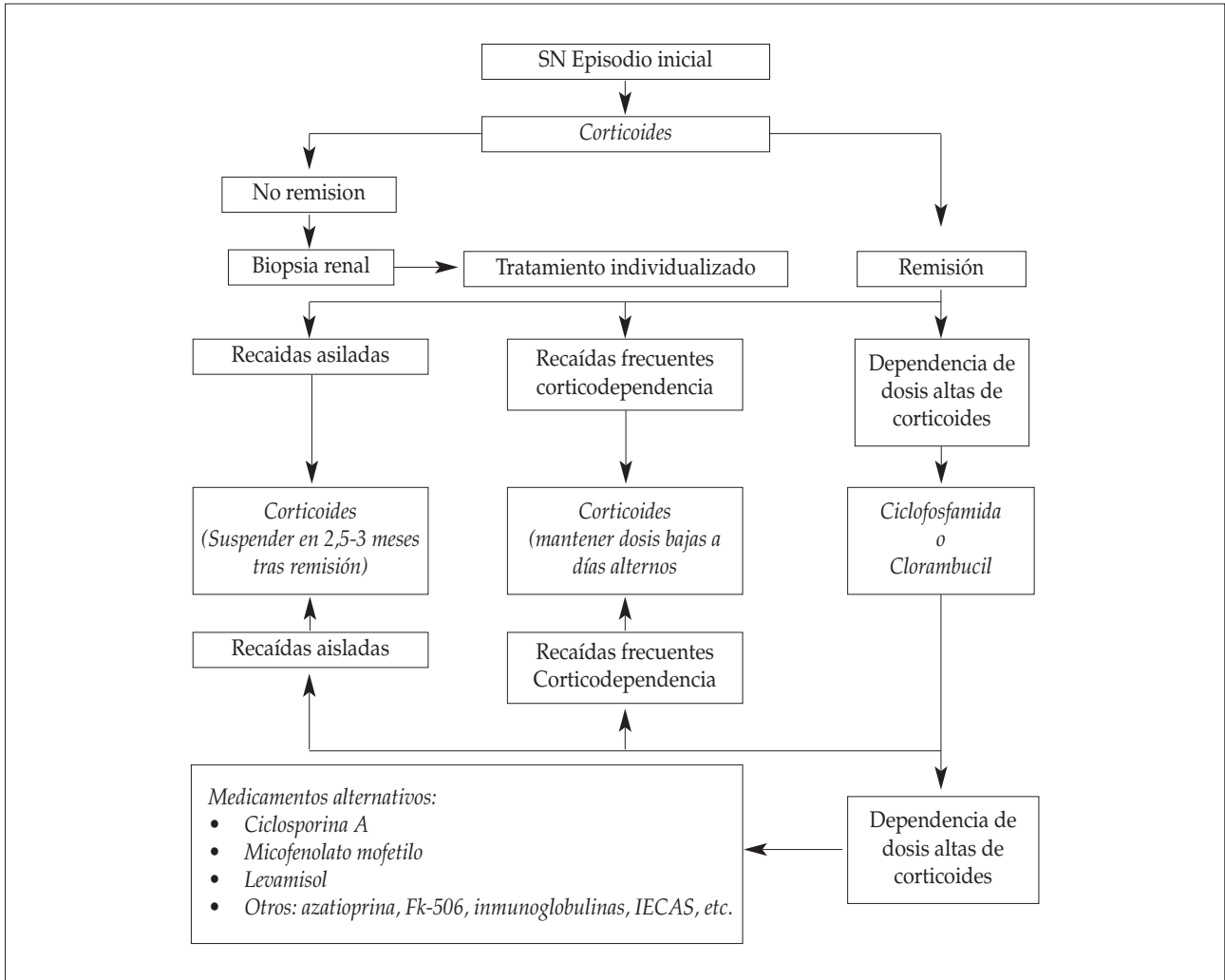


Figura 1. Esquema terapéutico del síndrome nefrótico (SN) idiopático en el niño. IECAS: inhibidores del enzima convertor de la angiotensina.

En la Figura 1 se representa esquemáticamente la conducta a seguir en niños con SN según la respuesta a los corticoides. Los casos de corticodependencia requieren biopsia, análisis genético y tratamiento individualizado en función de los hallazgos de estos estudios. En niños con corticodependencia de dosis altas de esteroides, 0,5–1 mg/kg, el segundo fármaco más comúnmente empleado es la *ciclofosfamida* a dosis de 2 o 3 mg/kg/día durante 12 u 8 semanas, respectivamente (misma dosis acumulativa de 168 mg). Una minoría de grupos emplea *clorambucil* en lugar de ciclofosfamida. Si tras haber usado uno de estos fármacos aparece nuevamente corticodependencia de dosis altas de prednisona, el medicamento más

habitualmente empleado en nuestro medio es *ciclosporina* a dosis de 4-5 mg/kg/día con monitorización de los niveles valle circulantes. La ciclosporina se puede asociar a dosis bajas de prednisona a días alternos y se mantiene durante uno o dos años. No es infrecuente que al suspenderla, lo que suele hacerse de modo progresivo en un período de 6-8 semanas, se presente de nuevo la corticodependencia. Una segunda tanda prolongada de ciclosporina no siempre es tan eficaz como la primera para mantener al niño libre de brotes de SN. En la Figura 1 se mencionan otros fármacos que pueden utilizarse en un tercer nivel de tratamiento en niños con SN corticodependiente siendo menos consistente la evidencia biblio-

gráfica que apoya su empleo. Es importante señalar que excepto con la ciclofosfamida, que es capaz de inducir por sí misma de negativizar la proteinuria, en el caso de los otros medicamentos debe inducirse la remisión de las recaídas con dosis diarias altas de prednisona.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Por lo que respecta a la nefropatía "per se" el riesgo de progresión hacia una situación de insuficiencia renal crónica es mínimo mientras no exista o se desarrolle corticorresistencia. Aproximadamente dos terceras partes de los niños con SN a cambios mínimos experimentan recaídas de la proteinuria durante su infancia. Se ha considerado clásicamente que una vez alcanzada la edad adulta se minimizaba la probabilidad de presentar nuevos brotes de proteinuria. Sin embargo, datos recientes sobre 102 pacientes con SN corticosensible diagnosticado en la infancia indican que hasta un 42% recaen en la edad adulta siendo mayor el riesgo en aquéllos con SN de comienzo antes de los 6 años de edad o con un curso más tórpido.

El déficit inmunitario de los niños con SN incrementa el riesgo de *infecciones* siendo obligado considerar la posibilidad de peritonitis bacteriana en un niño con SN que se presente con un cuadro de abdomen agudo, fiebre y afectación del estado general. La vacunación antineumocócica debe recomendarse al menos a aquellos pacientes con proteinuria persistente siendo preciso controlar periódicamente el nivel de anticuerpos. También es aconsejable la vacuna de la varicela cuando el paciente esté libre de proteinuria y tratamiento esteroideo. La contracción del volumen vascular puede dar lugar a episodios de dolor abdominal intenso por *isquemia* intestinal y, en asociación con la hipercoagulabilidad también característica de estos pacientes, a *episodios tromboembólicos*. En este sentido, la prescripción de un antiagregante plaquetario o de heparina de bajo peso molecular es recomendable en niños con proteinuria mantenida. La fuga urinaria de proteínas no ocasiona habitualmente problemas de nutrición o crecimiento salvo en casos de proteinuria masiva persistente en lactantes con SN corticorresistente.

Otro grupo de complicaciones esperables en un niño con SN son aquéllas derivadas de la medicación. Altas dosis acumulativas de corticoides ocasionan, además del efecto cushingoide conocido, hiperlipemia, afectación del potencial de crecimiento, cataratas subcapsulares, importantes alteraciones conductuales, sobre todo en adolescentes y disminución per-

sistente de la masa ósea. Durante la administración de ciclofosfamida, en los niños que la precisan, puede producirse leucopenia y/o alopecia reversibles pero, a las dosis anteriormente recomendadas, no se observan efectos nocivos a largo plazo. Como se indica en la Figura 1, puede utilizarse un amplio arsenal terapéutico para el control de la proteinuria en niños con SN dependientes de dosis elevadas de corticoides. Estos fármacos son tóxicos, existe poca experiencia sobre su empleo en niños y los efectos indeseables a largo plazo son en gran medida desconocidos. Así pues, considerando que el SN idiopático es, en principio, y salvo corticorresistencia, una entidad de evolución favorable debe valorarse cuidadosamente el riesgo inherente a la utilización de estos fármacos alternativos con los beneficios de limitar la toxicidad esteroidea.

BIBLIOGRAFÍA

- Allison AE, Symons JM: Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362: 629-39.
- Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P et al. : Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 550-7.
- Guignard JP, Santos F: Laboratory investigations. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 399-424.
- Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC: Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD001533.
- Hodson EM, Craig JC, Willis NS: Evidence-based management of steroid sensitive nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1523-30.
- Hogg RJ, Potman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J: Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000; 105: 1242-9.
- Latta K, Schnakenburg C von, Ehrich JHH: A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 271-82.
- Niaudet P: Steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 543-56.
- Orth SR, Ritz E: The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:1202-11.
- Torres VE, Scheinman SJ: Genetic diseases of the kidney. *Neph-SAP* 2004; 3: 5-70.