

# Síndrome nefrótico

Voyer LE, Corti S, Wainsztein RE, Gogorza C, Careaga M, Alvarado LC, Martin S, Balestracci AA, Toledo I

## Definición

El síndrome nefrótico (SN) es una entidad clínica caracterizada por proteinuria masiva y sostenida (superior a 50 mg/kg/día o a 40 mg/m<sup>2</sup> sc/hora) con hipoalbuminemia (inferior a 2,5 g%), que generalmente se acompaña de oliguria, edemas y dislipidemia (aumento de colesterol total, LDL y triglicéridos).

- Remisión completa: reducción de la proteinuria a límites fisiológicos (inferior de 5 mg/kg/día o de 4 mg/m<sup>2</sup> sc/hora).
- Remisión parcial: reducción de la proteinuria sin llegar a límites fisiológicos
- Recaída: reaparición de la proteinuria patológica (durante 10 días o más) después de haber alcanzado la remisión completa.
- Recaídas frecuentes (RF): cuando se producen más de tres episodios en un año o más de dos episodios en seis meses.
- Corticosenible (CS): remisión completa dentro de las primeras ocho semanas de tratamiento corticoideo.
- Corticorresistente (CR): persistencia de proteinuria patológica al cabo de ocho semanas de tratamiento.
- Corticodependencia: cuando el paciente recaee con la reducción de la corticoterapia (en forma inmediata) o con su suspensión.

## Etiología

- SN primario o idiopático.
- SN secundario a:
  - Enfermedad general: diabetes, lupus eritematoso diseminado agudo, púrpura de Schönlein-Henoch, glomerulonefritis difusa aguda (GNDA), trombosis, enfermedad de Alport, enfermedad de Berger, amiloidosis, síndrome de Drash.
  - Infecciones: sífilis, paludismo, hepatitis B y C, VIH.
  - Tóxicos: mercurio, litio, medios de contraste.
  - Alergia: picadura de abeja, alimentos.
  - Neoplasias: enfermedad de Hodgkin, leucemias.
- SN congénito o de comienzo en edad temprana (SN finlandés, esclerosis mesangial, hialinosis focal y segmentaria).

## Epidemiología

El SN tiene una incidencia de 2 a 7 cada 100 000 niños menores de 16 años por año.

El SN primario o idiopático es más frecuente entre los 2 y los 6 años (relación masculino/femenino: 3/2).

La incidencia familiar es inferior al 3%. Los SN idiopáticos son los más frecuentes (alrededor del 85%), los SN secundarios son del orden de 12,2% y los SN neonatales son excepcionales.

## Diagnóstico

### Anamnesis

- Enfermedad actual: oliguria, orina espumosa, edemas (localización, tipo, grado), astenia, anorexia, irritabilidad, cefaleas, fiebre, dolor abdominal, vómitos, diarrea, lesiones de piel (erisipela, celulitis).
- Antecedentes personales: infecciones de vías aéreas altas de intervalo reciente, episodios alérgicos, inmunizaciones cercanas, enfermedad nefrourológica previa (SN ya diagnosticado y en recaída, síndrome urémico hemolítico [SUH], GNDA), enfermedades sistémicas (lupus eritematoso sistémico [LES], púrpura de Schönlein-Henoch), diabetes, linfomas, picadura de insecto, drogas recibidas, deshidratación grave o shock en el recién nacido.
- Antecedentes hereditarios familiares: enfermedades renales, sordera, oftalmopatía, diabetes, embarazo materno (duración, infecciones congénitas).
- Antecedentes socioambientales: económicos, culturales, habitacionales, ambientales.

### Examen físico

- Peso, talla, superficie corporal.
- Presión arterial.
- Edemas: tipo, grado, localización (periorbitario, miembros inferiores, región sacra, pared abdominal, escroto, labios mayores, hidrotórax, hidropericardio, hidrocele, ascitis).
- Oliguria.
- Palidez.
- Frecuencia cardíaca.
- Frecuencia respiratoria.
- Lesiones cutáneas: erisipela, estrías atróficas, celulitis, úlceras.
- Cabellos sin textura, opacos.
- Cartilagos blandos, plegables (pabellón auricular).
- Semiología pulmonar (derrame pleural).
- Semiología cardiológica (signos de hidropericardio).
- Abdomen: medir la circunferencia abdominal a la altura del ombligo, explorar onda ascítica, hernias umbilicales o inguinales, prolapso rectal por aumento de presión intraabdominal.

Extraído del Libro "Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Criterios de diagnóstico y tratamiento en Pediatría". Buenos Aires. Ediciones JOURNAL, 2012. Por mayor información escribir a: info@journal.com.ar

- Hepatoesplenomegalia.
- Dolor abdominal difuso o localizado con reacción peritoneal.
- Circulación colateral.
- Fondo de ojo.

A veces, durante la fase edematosa de la enfermedad y durante el tratamiento corticoideo, se presenta con complicaciones que agravan el cuadro. Las más frecuentes son:

- Infecciones:
  - Peritonitis: fiebre, dolor abdominal, vómitos, resistencia muscular a la palpación; los gérmenes más frecuentes son neumococo y *Escherichia coli*.
  - Erisipela (zona rojiza, caliente, dolorosa, más frecuente en la cara externa del muslo o de la pared abdominal); los gérmenes más frecuentes son estreptococo y *Staphylococcus*.
  - Celulitis, más frecuente estreptococo y *Staphylococcus*.
- Accidentes tromboembólicos: los más habituales son trombosis de vena renal o microtrombosis pulmonares. Los factores de riesgo más importantes son: el mal manejo de líquidos con deshidratación, el abuso de diuréticos, la inmovilización, la hipoalbuminemia grave, el aumento de fibrinógeno, la disminución de antitrombina. Debe controlarse el aumento del índice cardiotorácico en Rx de tórax y que el hematocrito no disminuya de 25% como signo de hipervolemia.

## Exámenes complementarios

### Laboratorio

- Proteinuria de 24 horas: al ingreso, 2 veces por semana hasta el alta; semanalmente, hasta finalizar el tratamiento; después, cada 15 días durante un mes; mensualmente, durante 3 meses; una vez cada 3 meses, hasta recaída; si no recae, una vez cada 3 meses durante 5 años y, luego, un control anual hasta la adolescencia.
- Ante la imposibilidad de recolección de orina de 24 horas, debe realizarse el cociente proteinuria/creatininuria en una muestra aislada de orina:
  - < 0,2: proteinuria fisiológica.
  - 0,2 a 2: proteinuria leve a moderada.
  - > 2: proteinuria de rango nefrótico.
- Orina, química y sedimento: al ingreso y si tienen hematuria o glucosuria, repetir una vez por semana o cada 15 días.
- Proteinograma, colesterol HDL, LDL, triglicéridos: al ingreso, a la semana, cada 15 días hasta la normalización y, luego, al finalizar el tratamiento.
- Hemograma y eritrosedimentación: al ingreso, recuento y fórmula leucocitaria, y recuento de plaquetas si se van a usar inmunosupresores.
- Urea, creatinina en suero, ionograma: al ingreso;

luego, si hay alteración de la función renal, reite-rándose hasta su normalización.

- Ionograma urinario: control cada 24-48 horas hasta su normalización si hay índices de hiperaldosteronismo secundario.
- C3, FAN, antiDNA, células LE, VDRL, Sabin Feldman, VIH (si se piensa en SN secundario).

### Diagnóstico por imágenes

- Rx de tórax frente y perfil: antes de iniciar tratamiento corticoideo o inmunosupresor para descartar tuberculosis o, con edemas generalizados, para descartar hidrotórax y repetir según evolución, para medición de índice cardiotorácico.
- Ecografía abdominal: con edemas generalizados, para explorar ascitis.
- Ecocardiograma: con signos de hidropericardio, reiterar según evolución.
- Ecografía renal: previa a biopsia renal.
- Ecografía Doppler: ante sospecha de tromboembolismo.
- PPD 2UT: antes del tratamiento.

### Biopsia renal

- Al ingreso: paciente menor de un año o mayor de diez años.
- En evolución:
  - Corticorresistencia.
  - Macrohematuria o sedimento nefrítico persistente.
  - Insuficiencia renal persistente después de 7 días de control o progresiva.
  - Hipocomplementemia persistente por más de 8 semanas.
  - Hipertensión arterial después de 7 días de control.
  - Manifestaciones de tubulopatía persistente (glucosuria normoglucémica, aminoaciduria, acidosis tubulorrenal).
  - Pacientes con características clínicas de SN secundario.
- Clasificación histopatológica:
  - Cambios glomerulares mínimos.
  - Proliferación mesangial difusa.
  - Esclerosis segmentaria y focal.
  - Esclerosis global y focal.
  - Glomerulopatía membranosa.
  - Glomerulopatía membranoproliferativa.

### Diagnóstico diferencial

- Reacciones alérgicas edematosas.
- Enteropatías exudativas con pérdida proteica: linfangiectasia intestinal, quiste linfático de mesenterio.
- Desnutrición proteica (Kwashiorkor).
- Otras enfermedades nefrológicas (glomerulonefritis).

### Criterios de internación

- Anasarca.
- Deshidratación, shock (en general, secundario a crisis poliúrica por remisión sin suspensión oportuna de los diuréticos). Infecciones: peritonitis, erisipela, neumonía.
- Biopsia renal.
- Riesgo social.

### Tratamiento (Algoritmo 15.6.1)

#### Anasarca

- Reposo, según lo requiera el paciente.
- Dieta normoproteica, normocalórica, hiposódica; aporte hídrico en anasarca con disnea, que compromete la respiración o la ingesta; edema escrotal o vulvar, solo el incluido en la alimentación semisólida. Luego, según balance, ir aportando parte o toda la diuresis. Control previo del hematocrito e índice cardiotorácico por tele-radiografía de tórax para evaluar hipovolemia, normovolemia o hipervolemia.
- Diuréticos:
  - Furseimida: 1-3 mg/kg/día, vía oral o EV.
  - Espirolactona (cuando hay índices de hiperaldosteronismo secundario): 3-5 mg/kg/día, vía oral cada 6 horas (su acción comienza entre las 48 y las 72 horas).
  - En casos excepcionales de anasarca persistente que no responde al tratamiento y que presenta hipoalbuminemia menor de 1,5 g%, se indica 1 g/kg/dosis de albúmina humana al 20% (EV) y 2 mg/kg/dosis de fursemida antes y después de la transfusión.

#### Deshidratación, shock y alteración del medio interno

La mayoría de los pacientes con SN son lábiles frente a pérdidas extrarrenales. A veces por mal tratamiento de diuréticos, de ingesta de agua, privación de electrolitos o por crisis diuréticas, se pueden producir diferentes situaciones de deshidratación, hiponatremia o hipopotasemia que requieren corrección.

Debe realizarse expansión con solución fisiológica y, luego, plan de hidratación y aporte electrolítico hasta lograr un estado hemodinámico correcto.

Dar aporte de K<sup>+</sup> frente a hipopotasemia con sintomatología clínica y ECG característico.

#### Infecciones

Ante cuadros infecciosos confirmados, debe realizarse el tratamiento antibiótico adecuado.

Teniendo en cuenta que los gérmenes más frecuentes son neumococos, es necesario medicar con penicilina o ce-falosporinas o, para *E. coli*, deben usarse cefalosporinas de tercera generación.

Si el paciente recibía corticoides, se disminuirá la

dosis a 0,3 mg/kg/día durante el período de tratamiento de la infección.

Si tiene varicela, es conveniente administrar acyclovir EV (30 mg/kg/día cada 8 horas) y disminuir la dosis de corticoides a 0,3 mg/kg/día.

#### Tromboembolismo

Tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular (consulta al servicio de Hematología).

### Tratamiento ambulatorio

#### Inicial

##### Dieta

Aporte hídrico según pérdidas, dieta normoproteica, normocalórica e hiposódica.

##### Corticoides

Prednisona, vía oral (única dosis a la mañana):

- Durante cuatro semanas (tratamiento continuo) administrar 60 mg/m<sup>2</sup> sc/día; luego, durante cuatro semanas, 40 mg/m<sup>2</sup> sc en días alternos. La dosis máxima diaria es de 80 mg.
- Si al cabo de estas ocho semanas no se logra la remisión se considera SN corticorresistente y se suspende el tratamiento corticoideo.
- Si se logra la remisión completa en las primeras cuatro semanas (respondedor temprano) se finaliza al cumplir las 4 semanas de tratamiento discontinuo. Si se logra la remisión durante las cuatro semanas de tratamiento discontinuo (respondedor tardío), este debe prolongarse cuatro semanas más (en total 12 semanas de tratamiento).
- Cuando no se pueda descartar la presencia de un foco tuberculoso, es conveniente realizar quimioprofilaxis con 3 mg/kg/día de isoniazida.
- Se puede usar un esquema inicial prolongado con prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup> sc/día durante seis semanas (tratamiento continuo) y, luego, 40 mg/m<sup>2</sup> sc en días alternos, durante seis semanas (tratamiento alterno). Esto ayuda a retrasar las recaídas.

En lugar de prednisona se puede usar deflazacort (produce menos efectos secundarios) en una dosis de 2,4 mg/kg/día en tratamiento continuo y 1,8 mg/kg/día en tratamiento discontinuo. La dosis máxima diaria es de 90 mg.

#### Recaídas

- Administrar 60 mg/m<sup>2</sup> sc/día de prednisona hasta la remisión completa (máximo cuatro semanas). Luego, debe realizarse el tratamiento en días alternos durante cuatro semanas con 40 mg/m<sup>2</sup> sc/día.
- En pacientes corticodpendientes a recaídas frecuentes o corticodpendientes, se puede usar un esquema corticoideo en dosis decreciente de metilprednisona:

- 60 mg/m<sup>2</sup> sc/día hasta la remisión (máximo cuatro semanas).
- 40 mg/m<sup>2</sup> sc, en días alternos, durante cuatro semanas.
- 20 mg/m<sup>2</sup> sc, en días alternos, durante cuatro semanas.
- 10 mg/m<sup>2</sup> sc, en días alternos, durante seis meses.

Se logra prolongar la remisión con dosis bajas de corticoides.

Para confirmar si es CR, se indican 3 pulsos de metilprednisolona a 10 mg/kg/dosis, uno cada tres días antes de iniciar el tratamiento con inmunosupresor.

Ante un tratamiento corticoideo prolongado, debe realizarse una consulta con Oftalmología por posibles cataratas secundarias.

### Inmunosupresores

Se administran previa consulta y seguimiento en el servicio de Nefrología pediátrica. Se utilizan en pacientes corticosensibles a recaídas frecuentes o corti-dependientes (sin biopsia renal previa) o en pacientes corticorresistentes (con o sin biopsia renal previa).

#### Ciclofosfamida

- Administrar 2-3 mg/kg/día, vía oral, fraccionada cada 12 horas durante 8 semanas.
- Para evitar la cistitis hemorrágica que puede producir la ciclofosfamida se debe disminuir su concentración en la orina, lo que se logra fraccionando la dosis cada 12 horas y asegurando una diuresis no inferior a 300 mL/m<sup>2</sup>/día; con suficiente ingesta de agua.
- Pacientes con diuresis inferior a 300 mL/m<sup>2</sup>/día no deben recibir ciclofosfamida sino después de inducir la remisión con corticoides y lograr una diuresis adecuada.
- Hay que realizar un recuento de glóbulos blancos cada 7 días: si disminuyen por debajo de 2500/mm<sup>3</sup> suspender el tratamiento, para reiniciarlo al elevarse la cifra de leucocitos por arriba de 2500/mm<sup>3</sup>. El tiempo de suspensión cuenta como tiempo de tratamiento.
- Debe solicitarse el consentimiento previo de los padres debido a los posibles efectos secundarios.
- En caso de CS, se induce la remisión con corticoides (igual esquema que en recaídas) y, luego, se asocia la ciclofosfamida.
- En caso de CR, se administra la ciclofosfamida asociada a prednisona (0,25 mg/kg/día). La dosis total máxima de ciclofosfamida es de 168 mg/kg.
- Como alternativa del tratamiento con ciclofosfamida se pueden administrar 0,2 mg/kg/día de clorambucil, vía oral.
- Ante recaídas después del tratamiento con inmunosupresores, es conveniente repetir el esquema corticoideo.

#### Ciclosporina A

- Inmunosupresor, inhibidor de calcineurina.
- Dosis de 5 mg/kg/día o 150 mg/m<sup>2</sup> sc/día, fraccionada cada 12 horas, por vía oral. Se acompaña de prednisona en dosis bajas.
- Duración del tratamiento: 6-12 meses.
- Controles:
  - Hemograma con recuento de plaquetas.
  - Creatinina en suero, urea.
  - Ionograma en sangre y orina.
  - Acido úrico en sangre.
  - Hepatograma.
  - Proteinograma.
  - Proteinuria de 24 horas.
  - Nivel de ciclosporina A en sangre (debe ser menor de 150 µg/mL): se realiza cada 15 días el primer mes, una vez por mes durante los seis meses y, luego, cada dos meses hasta finalizar el tratamiento.
  - Biopsia renal: previa al tratamiento, durante el tratamiento si hay algún indicio de nefrotoxicidad y después del tratamiento.

La ciclosporina A produce neurotoxicidad: lesiones tubulointersticiales, glomeruloesclerosis focal, lesiones arteriolas. Los pacientes suelen recaer tras la suspensión del tratamiento con ciclosporina A.

#### Micofenolato

- Es un inhibidor de síntesis de novopurinas en los linfocitos y un agente eficaz para el control de la proliferación mesangial y la atenuación del daño renal. Dosis recomendada: 600 mg/m<sup>2</sup> sc/día.
- Efectos adversos:
  - Intolerancia gastrointestinal.
  - Depleción medular.
  - Susceptibilidad a enfermedades virales.
  - Disminuye la frecuencia y gravedad de recaídas. Se puede asociar a enalapril o losartan.
  - Pierde efecto al suspender el tratamiento.

#### Tacrolimus (FK506)

Es un inmunosupresor, inhibidor de calcineurina, más potente que la ciclosporina A y menos neurotóxico. La dosis recomendada es de 0,15 mg/kg/día y la duración del tratamiento, de 6 meses.

Controles que se deben realizar:

- Nivel de tacrolimus en sangre una vez por mes (valores normales: 5-15 µg/mL).
- Hemograma con recuento de plaquetas.
- Creatinina en suero, urea, glucemia, ionograma en sangre y orina, ácido úrico en sangre, hepatograma, proteinograma, proteinuria de 24 horas.
- Biopsia renal, ya que puede producir los mismos efectos nefrotóxicos, pero de menor intensidad que la ciclosporina A.

### Vitamina D

- Utilizar 2000 U/día (vía oral) acompañando al tratamiento corticoideo.
- Si es necesario, a causa de la manifestación de hipocalcemia con nivel de calcio corregido por concentración de albúmina, debe aportarse carbonato de calcio.

### Hiperlipidemia

En SN, aumenta el colesterol total, el LDL y los triglicéridos.

Se consideran factores de riesgo para su enfermedad renal, valores mayores de 200 mg/dL de colesterol y de 160 mg/dL de LDL, que persisten por 4 a 6 meses.

Primero se indica dieta, con ingesta de grasas moderadas no mayores del 30% del total de calorías y ácidos grasos poliinsaturados (carnes blancas, leche descremada, frutas, vegetales, aumentar fibras solubles, alimentos con omega 3).

Efectos físicos: aeróbicos, no competitivos. Si en tres meses no mejora, según la edad del paciente deber evaluarse la realización de un tratamiento farmacológico:

- En niños pequeños se puede usar Omega 3, que tiene efecto sobre el metabolismo de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (dosis de 1 g/m<sup>2</sup>sc/día).
- En niños mayores de 8 años, con niveles importantes de LDL y persistente por más de 6 meses, se deben utilizar estatinas, que inhiben la síntesis de colesterol especialmente en el hepatocito, por ejemplo: atorvastatin, lovastatin, sinvastatin, provastatin.
- No hay experiencia en Pediatría en tiempo de uso y dosis, pero se pueden usar alrededor de 5-10 mg/día.
- El ezetimibe combinado con estatina está dando buenos resultados.

### Vacunas

No se darán vacunas durante los períodos de enfermedad activa o durante el tratamiento y hasta dos meses de terminado este. Al esquema convencional de inmunizaciones (BCG, triple, Sabín, antisarampionosa) debe agregarse:

- Antihepatitis A y B.
- Antineumocócica heptavalente, en menores de dos años.
- Antineumocócica con polisacáridos de 23 serotipos, en mayores de dos años.

### Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Reducen la proteinuria.

- Enalapril: 0,1 a 0,2 mg/kg/día (la dosis máxima es de 0,5 mg/kg/día). Se puede usar en una toma única nocturna o fraccionado cada 12 horas. La

duración del tratamiento es por tiempo prolongado. Controles:

- Presión arterial: puede producir hipotensión ortostática.
- Ionograma sérico: puede producir hiperpotasemia.
- Función renal: creatinina sérica, urea.

### Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA)

Bloquean la acción de AgII a nivel de los receptores AT1. También actúan a nivel glomerular reduciendo la proteinuria. Administrar 0,7 mg/kg/día de losartán. La duración del tratamiento es por tiempo prolongado.

Se puede usar combinado con enalapril para lograr un mayor efecto sobre la reducción de la proteinuria, ya que ambas drogas potencian su acción con mejores resultados.

Levamisol

- Para SN corticodependientes o recaída frecuente. Es un inmunomodulador que actúa sobre los linfocitos T. La dosis debe ser de 2,5 mg/kg, en días alternos y se puede asociar a prednisona en dosis bajas.
- Duración del tratamiento: 6-12 meses.
- Efectos adversos: leucopenia, exantema cutáneo, vasculitis, hepatoesplenomegalia.
- Controles: hemograma y hepatograma cada 15 días.
- Su eficacia terapéutica es muy variable de acuerdo a los pacientes.

### Promoción y prevención

Evitar infecciones del sistema respiratorio, varicela o herpes zóster.

Aplicar vacuna antineumocócica, en menores de 2 años la heptavalente y, en mayores de 2 años, la vacuna con polisacáridos de 23 serotipos.

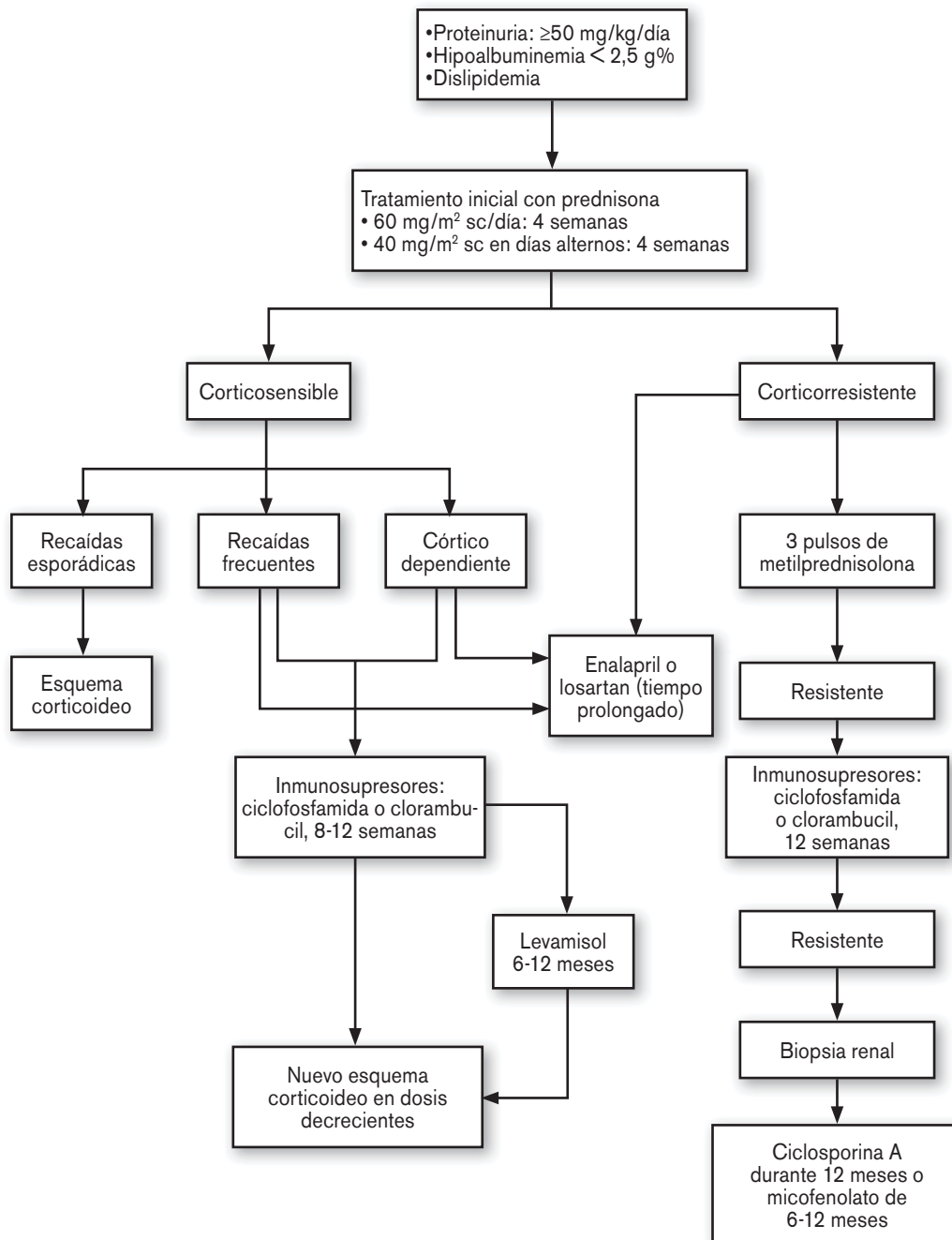
Si por recaídas o factores familiares aparecen signos de depresión, debe indicarse apoyo psicoterapéutico.

Pronóstico y seguimiento

El pronóstico es favorable. Son factores de mal pronóstico:

- Corticorresistencia.
- SN en menores de un año.
- Componente de hematuria, glucosuria, insuficiencia renal, hipertensión arterial.
- Hipocomplementemia persistente.

El seguimiento al alta debe realizarse una vez por semana durante el tratamiento corticoideo o inmunosupresor; luego, cada 15 días el primer mes, una vez por mes durante los seis meses siguientes y, finalmente, cada tres meses (si el paciente no recae, si no se vuelve al punto de inicio). Controlar la proteinuria con tira reactiva o cuantitativa de 24 horas y realizar recuento de glóbulos blancos (si recibe inmunosupresores).



### Bibliografía

**Belay B, Belamarich P, et al.** The use of statins in pediatrics: New leggers base, limitations and future directions. *Pediatrics* 2007; 199: 370-85.

**Letavernier B, Letavernier E, Leroy S, et al.** Predictio of high-degree steroid dependency in pediatric idiopathic nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008, 23: 2221-6.

**Mekahli D, et al.** Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1524-32.

**Ulinski T, Dubourg L, Said MH, et al.** Swicht from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 482-5.

**Ulinski T, Perrin L, Guigonis V, et al.** Remission od steroid and CyA-resistant nephritic syndrome using multiple drug immunosuppression. *Pediatr Nephro* 2007; 22: 1723-6.

**Vogel A, Azocar M, Salas del CP.** Actualización en Síndrome Nefrótico Idiopático. *Arch Latinoam Nefrol Pediat* 2006; 6: 90-8.