

MEDICINA AL DIA

CONCEPTOS ACTUALES ACERCA DEL SINDROME NEFROTICO

- * Dra. Carmen Celia de Jesús
- ** Dr. Emilio Mena Castro
- *** Dr. Mariano Defilló Ricart

SEGUNDA PARTE

HIPERLIPIDEMIA Y LIPIDURIAA

En la mayoría de los pacientes con SNI hay un aumento en el colesterol sérico total, fosfolípidos y triglicéridos. Se ha demostrado un aumento de las lipoproteínas de baja y muy baja densidad (LPBD y LPMBD).

Se ha observado una relación inversa entre el colesterol y los triglicéridos con relación a la albúmina sérica.

El mecanismo preciso envuelto en la génesis de la hipercolesterolemia no ha sido totalmente aclarado, aunque parecen participar claramente mecanismos endógenos. Estos incluyen un aumento en la síntesis hepática de LPBD y LPMBD, aumento en la movilización de lípidos desde los almacenes tisulares y menos probablemente un defecto en el aclaramiento periférico de las lipoproteínas o alteración de la conversión de lipoproteínas de muy baja densidad a lipoproteínas de baja densidad.

La disminución pronunciada de los lípidos séricos al infundir albúmina o dextrán, sugiere que la presión oncótica

del plasma puede ser un factor determinante. Independientemente de los mecanismos envueltos, la hiperlipidemia puede ser de significación y se ha reconocido como uno de los factores predisponentes de enfermedades cardiovasculares en pacientes con SNI.

La lipiduria se manifiesta por la presencia en la orina de cuerpos lipídicos refráctiles conteniendo esteres de colesterol y/o cilindros grasos planos. Estos son signos que reflejan una alteración del metabolismo de los lípidos y posiblemente excesiva filtración de lipoproteínas.

MANIFESTACIONES CLINICAS. DATOS DE LABORATORIO

El síndrome nefrótico idiopático se caracteriza clínicamente por la asociación de edema, oliguria, proteinuria, hipalbuminemia e hipercolesterolemia. A continuación des-

cribiremos los tipos más frecuentes de síndrome nefrótico primario y las características de cada uno.

Síndrome Nefrótico Idiopático de Lesiones Glomerulares mínimas (Nefrosis Lipoidea).

Una de las características principales de la nefrosis lipoidea es su predilección para afectar a niños, con máxima incidencia entre los 2 y 4 años de edad. Este tipo de lesión histológica se encuentra en el 80 o/o de los niños con síndrome nefrótico idiopático (SNI). En la mayoría de las series comunicadas hay predominio del sexo masculino en proporción de 1.5 a 1, ^{22, 23}, y los blancos parecen ser más susceptibles que los negros. Se han descrito casos en varios hermanos o diferentes miembros de una familia. Aunque la infección de las vías respiratorias superiores es un dato común en la historia de los pacientes con SNI, el intervalo entre la infección respiratoria y el inicio de la proteinuria es muy corto y no hay evidencias que sugieran etiología estreptocócica. Frecuentemente se puede determinar por el interrogatorio, el antecedente de alergia (drogas, alimentos, etc.), atopía o inmunizaciones recientes.

El edema constituye la manifestación clínica más notable y frecuentemente es el motivo de consulta. Suele ser de aparición gradual, blando y depresible. Se inicia ordinariamente en párpados, leve e intermitente al inicio y se generaliza en pocos días. El niño se torna triste, irritable y anoréxico. La ascitis y el hidrotórax pueden causar dificultad respiratoria. No es raro encontrar cuadro de bronconeumonía o infecciones en piel, principalmente erisipela, así como peritonitis primaria a neumococo. El edema de escroto en niños y de labios mayores en niñas puede ser muy molesto. La piel es pálida, por la acumulación de líquido de edema. La presión arterial es normal en la mayoría de los casos. Un porcentaje reducido de pacientes presentan hipertensión transitoria. La azotemia es rara a menos que exista hipovolemia severa. La hematuria macroscópica es muy rara, aunque se puede observar hematuria microscópica en un porcentaje bajo de los casos. El complemento hemolítico total al 50 o/o de hemólisis o sus fracciones C₃ ó C₄ son normales. Los niveles séricos de IgG pueden estar muy disminuídos, sobre todo durante las recaídas, lo que explicaría en parte la notoria susceptibilidad de estos niños a infección por Neumococo. Por otra parte, los niveles de IgM e IgE están elevados y los de IgA pueden estar normales o ligeramente disminuídos. La proteinuria es altamente selectiva y sobrepasa los 40 mg/h/m² o los 3 g./día.

La mayor reducción de albúmina sérica y el mayor aumento de colesterol se encuentran en este tipo de lesión glomerular. Hay disminución de las globulinas, con excepción de la Alfa-2, que está elevada. El suero es lechoso, con concentraciones aumentadas de colesterol, triglicéridos, fosfolípidos y lipoproteínas de baja y muy baja densidad. Se ha observado que en los pacientes con SNI existe un aumento en la incidencia de episodios tromboembólicos y se ha relacionado con una elevación en la concentración de los factores V, VII, VIII y X, así como también del fibrinógeno, además de activación del factor de Hageman y generación acelerada de tromboplastina. ^{24, 25}

Ordinariamente no hay anemia, la hemoglobina y el hematócrito pueden estar elevados por la hemoconcentración. La velocidad de filtración glomerular (VFG) es normal

e incluso elevada. La urea y la creatinina en sangre son normales, a menos que exista reducción importante del volumen vascular.

Esclerosis Glomerular Segmentaria

Algunos investigadores han puesto de manifiesto que la esclerosis glomerular segmentaria es una variante o un estado más avanzado del mismo proceso responsable de la nefrosis lipoidea, ^{26, 27}. La manifestación clínica principal es el síndrome nefrótico, aunque alrededor de un 10 a un 30 o/o de los casos pueden presentar proteinuria aislada, ligera, o proteinuria acompañada de hematuria e hipertensión arterial, ^{4, 28}. La proteinuria es típicamente no selectiva, aunque algunos casos pueden tener buena selectividad sobre todo durante el curso temprano de la enfermedad, ²⁹. Frecuentemente se detecta hipertensión, aunque usualmente ligera. Los niveles de complemento y sus fracciones (C₃, C₄) son normales casi siempre y la IgG puede encontrarse muy disminuída, ²⁹. No existe una asociación particular con infecciones, aunque los síntomas de la enfermedad pueden exacerbarse en presencia de infección de vías respiratorias o inmunizaciones.

El paciente con esclerosis segmentaria puede mantenerse durante mucho tiempo con proteinuria asintomática, antes de que se desarrolle el síndrome nefrótico florido. Una vez establecido éste, tiende a persistir en la mayor parte de los casos y ordinariamente es resistente al tratamiento con corticosteroides. El curso clínico está caracterizado por período de exacerbación y remisión. Se han comunicado casos de remisión espontánea, aunque menos frecuente que en la nefrosis lipoidea.

Síndrome Nefrótico Idiopático con Proliferación Mesangial Difusa

Presenta características clínicas similares a la nefrosis lipoidea en relación a la intensidad de la proteinuria hipercolesterolemia e hipoalbuminemia, sin embargo, hay una mayor incidencia de casos con hematuria y retención azoada. Por otra parte, la mayoría de los autores han comunicado una ausencia de respuesta al tratamiento con corticosteroides.

Existe aún mucha controversia acerca de la relación entre nefrosis lipoidea, esclerosis glomerular segmentaria y proliferación mesangial difusa. Las correlaciones clínico-patológicas muestran que la nefrosis lipoidea se caracteriza en la mayoría de los casos por proteinuria selectiva, ausencia de hematuria, buena respuesta a los corticosteroides y buen pronóstico, en tanto que en la esclerosis segmentaria y la proliferación mesangial difusa la proteinuria es frecuentemente no selectiva, la hematuria se encuentra en un 50-75 o/o de los casos y aproximadamente este mismo porcentaje no responde a la corticoterapia y tiene mal pronóstico. Habib y cols. ⁴ señalan que estos tres tipos de lesiones representan variantes de la misma enfermedad y que su pronóstico se relaciona con la respuesta inicial a los esteroides más que con la patología subyacente.

Glomerulonefritis Membranoproliferativa. Glomerulonefritis Mesangiocapilar.

Esta enfermedad parece afectar a todos los grupos de

edades, sin embargo, la mayoría de los pacientes al inicio de la enfermedad, tienen entre 5 a 15 años, ⁵. Hay un predominio ligero del sexo femenino.

El inicio del padecimiento renal puede ir precedido de una infección de vías respiratorias, incluso se han observado casos después de infecciones estreptocócica bien documentadas.

La presentación clínica inicial es variable, alrededor de un 50 o/o de los pacientes se presentan como un síndrome nefrótico florido, un 30 o/o con proteinuria asintomática acompañada de hematuria recurrente y el 20 o/o restante como un síndrome nefrítico agudo, ⁵. Independientemente de la presentación clínica inicial, la hematuria y la proteinuria casi siempre están presentes. La hipertensión arterial está presente en la tercera parte de los casos. El uso de esteroides a dosis altas puede inducir crisis hipertensiva severa. La disminución de la VFG es un hallazgo común, y se observa en el 50 o/o de los casos. Cuando se presenta desde el inicio de la enfermedad, usualmente indica pobre pronóstico y evolución en corto tiempo a insuficiencia renal terminal.

Desde el punto de vista de laboratorio, el indicador más útil para categorizar a esta enfermedad es la disminución del complemento hemolítico total al 50 o/o de hemólisis (CH-50) y de la fracción C₃. Como se sabe, el CH-50 y C₃ también pueden encontrarse bajos en pacientes con glomerulonefritis aguda post-estreptocócica, sin embargo, este descenso es transitorio y el complemento regresa a los valores normales entre la 3 y la 6 semanas de evolución de la enfermedad. La persistencia de hipocomplementemia, particularmente disminución de C₃, dos meses después del inicio de un síndrome nefrótico agudo es muy sugestivo de glomerulonefritis membranoproliferativa. Alrededor de un 70 o/o de los pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa, tienen disminución de C₃ al inicio de su padecimiento, y las determinaciones seriadas detectarán hipocomplementemia en el 85 o/o de los casos. En más del 90 o/o de los casos la proteinuria es no selectiva.

Ocasionalmente se puede encontrar lipodistrofia parcial o total (enfermedad de Barraquer-Simmons) asociada a hipocomplementemia y glomerulonefritis membranoproliferativa.

Glomerulopatía Extramembranosa, epimembranosa o membranosa.

La glomerulopatía extramembranosa puede ocurrir a cualquier edad, sin embargo, es muy rara en niños y adolescentes. Hay ligero predominio del sexo masculino. En adultos con SNI la glomerulopatía extramembranosa es el tipo de lesión glomerular más común. ³⁰

Clínicamente la mayoría de los casos se manifiestan con proteinuria masiva y los demás componentes del síndrome nefrótico o como proteinuria monosintomática, ^{30,31}. El inicio es insidioso y sin antecedentes de infección de vías respiratorias. La hipertensión y la retención azoada no se observa en los estadios tempranos de la enfermedad. La proteinuria ordinariamente es no selectiva. El complemento sérico es normal en la gran mayoría de los casos. La trombosis de vena renal que se había asociado con un cuadro histológico de nefropatía membranosa, parece ser, a la luz de los conoci-

CUADRO No.1

POSIBLES CAUSAS DE SINDROME NEFROTICO

- A. Medicamentos, Alergenos y Venenos.
- | | |
|--------------|---------------------|
| Mercuriales | Mesantoína |
| Sales de Oro | Sales de Bismuto |
| Penicilamina | Tolbutamida |
| Heroína | Fenidiona |
| Probenecid | Perclorato |
| Paradiona | Tricloetileno |
| Trimetadiona | Alimentos |
| Pólenes | Picaduras de abejas |
- B. Infecciones
- Bacterianos: Post-estreptococcia, lepra, sífilis, tuberculosis.
- Virales: Hepatitis B, citomegalovirus, mononucleosis, herpes Zoster.
- Protozoarios: P. Malaria, toxoplasmosis.
- Helmintos: shistosomiasis, tripanosomiasis, filariasis.
- C. Enfermedades sistémicas.
- | | |
|------------------------------|--------------------------|
| Lupus eritematoso sistémico. | Poliarteritis nodosa. |
| Púrpura anafilactoide | Crioglobulinemia mixta. |
| Enfermedad del suero | Sarcoidosis. |
| Síndrome de Goodpasture | Dermatitis herpetiforme. |
| Aortitis de Takayashu | Síndrome de Sjogren. |
| Epidermolisis tóxica. | |
- D. Heredofamiliares y metabólicas.
- | | |
|-------------------------------|---------------------------|
| Diabetes mellitus | Amiloidosis |
| Mixedema | Síndrome de Alport |
| Enfermedad de Fabry | Lipodistrofia |
| Anemia falciforme | Síndrome de nail-patella. |
| Síndrome nefrótico congénito. | |
- E. Neoplásicas.
- Tumores sólidos: Estómago, mama, pulmón, colon, ovario, melanoma, cuello uterino, cuerpo carotídeo, orofaringe.
- Linfomas: Hodgkin, sarcoma de células reticulares, leucemia, linfosarcoma.
- F. Otros.
- Rechazo de trasplante renal.
- Toxemia del embarazo.
- Trombosis de vena renal
- Estenosis de arteria renal.
- Pericarditis constrictiva.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Obesidad+

+cuestionable.

CUADRO No.2

TIPOS DE LESIONES HISTOPATOLOGICAS MAS FRECUENTES EN NIÑOS CON SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO (SNI)

Lesiones glomerulares mínimas.
 Esclerosis glomerular segmentaria y focal.
 Proliferación mesangial difusa.
 Glomerulonefritis membranoproliferativa.
 Glomerulopatía extramembranosa.
 Glomerulonefritis proliferativa focal +

Síndrome nefrótico infantil o del primer año de la vida.

Riñón microquístico.
 Esclerosis mesangial difusa.
 Esclerosis glomerular segmentaria.
 Lesiones glomerulares mínimas.

+ poco frecuente.

mientos actuales, una consecuencia de la glomerulopatía más que su causa.

Glomerulonefritis Proliferativa Focal

Este tipo de lesión glomerular se describió inicialmente de manera ocasional en paciente con presentación clínica de síndrome nefrótico. Sin embargo, con la introducción de técnicas diagnósticas más sofisticadas, muchos de estos casos demostraron corresponder a enfermedades sistémicas o heredofamiliares tales como lupus eritematoso sistémico, púrpura de Henoch-Schonlein o síndrome de Alport. En una revisión extensa de síndrome nefrótico en niños, cuidadosamente estudiado por Habib y cols,^{2,4} no se encontró ningún caso de esta variedad histológica. La mayor parte de los autores señalan un pronóstico favorable, sin embargo, los datos con relación a historia natural en paciente con síndrome nefrótico consecutivo a este tipo de lesión histológica, son escasos.

La hematuria es un hallazgo común y la mayor parte de los casos son corticoresistentes.

Complicaciones

Infecciones: En los pacientes con síndrome nefrótico existe una susceptibilidad aumentada para desarrollar infecciones bacterianas, particularmente al neumococo. Antes de la era de los antibióticos la peritonitis neumocócica era una complicación letal. Esta susceptibilidad a las infecciones por gérmenes gram positivos se ha relacionado con una deficiencia adquirida del IgG. Por otra parte, las pérdidas urinarias de inmunoglobulinas se ha señalado como un factor contribuyente. Las infecciones más comúnmente observadas son las de vías respiratorias, gastrointestinales y cutáneas. En la actualidad, la peritonitis primaria es rara y quizás una de las infecciones más importante sea la erisipela, la que es debida a estafilococo y es en general poco aparente a la inspección. Se localiza preferentemente en la región abdominal o en muslos y se caracteriza por ocasionar dolor intenso a la palpación superficial.

El edema generalizado puede dar lugar a ascitis e hidrotórax, el que no debe confundirse con epiema ni ser evacuado por punción pleural. La compresión pulmonar por el hidrotórax y la elevación del diafragma por el líquido de ascitis, pueden aumentar la susceptibilidad a la neumonía.

Hipercoagulabilidad: Como se señaló previamente, los pacientes con síndrome nefrótico tienen una mayor tendencia a desarrollar fenómenos tromboembólicos. Se ha encontrado aumento de varios factores de coagulación en pacientes con SNI incluyendo el V, VII, VIII y X, así como también del fibrinógeno. Por otra parte, se ha observado activación del factor de Hageman y generación acelerada de tromboplastina,²⁵ En estos pacientes se ha observado una mayor tendencia a desarrollar trombosis de vena renal, embolia pulmonar, tromboflebitis venosa periférica y trombosis de la arteria pulmonar. Estas complicaciones tromboembólicas pueden agravarse por el tratamiento con esteroides.

Hipovolemia, Shock e Insuficiencia Renal Aguda. Como se discutió en la sección de fisiopatología del edema, la reducción en el volumen plasmático, el gasto cardíaco y la presión arterial están condicionada por la salida de líquido desde el espacio intravascular al intersticial. Cuando la proteinuria es masiva y los niveles séricos de albúmina están profundamente disminuidos, el volumen plasmático circulante puede estar lo suficientemente disminuidos como para producir reducción de la VFG, hipotensión ortostática o aún colapso circulatorio. Este fenómeno puede verse además, después del empleo de natriuréticos potentes como el furosemide o el ácido etacrínico, para corregir edema sin antes producir una expansión del volumen plasmático con la infusión de albúmina hiperoncótica o cualquier otro expansor del volumen intravascular. Se ha reportado el desarrollo de insuficiencia renal aguda en algunos pacientes, después de una caída significativa del volumen plasmático circulante.³²

Hiperlipidemia y Enfermedad Isquémica del Corazón. La hiperlipidemia prolongada se ha relacionado con enfermedad isquémica del corazón, llevando a un aumento aparente en el riesgo de desarrollar arterioesclerosis prematura de las coronarias e infarto agudo del miocardio en pacientes con SNI. Aunque estos eventos son mucho más frecuente en adultos, se han descrito casos de arterioesclerosis de la coronaria en niños (). El manejo de la hiperlipidemia es pues, un aspecto importante en el cuidado general del paciente con SNI. Aunque en el tratamiento de esta hiperlipidemia endógena se han empleado drogas como el clofibrate, los resultados al presente no son altamente satisfactorios, además pueden producir efectos colaterales indeseables si la dosis no es apropiadamente reducida al aumentar los niveles de albúmina sérica.

Desnutrición. La combinación de anorexia y pérdida de proteínas pueden ocasionar balance nitrogenado negativo y desnutrición. La pérdida de masa muscular puede quedar cubierta por el edema. El significado de las pérdidas urinarias de proteínas plasmáticas, sobre todo las que tienen función transportadora o conjugadoras de sustancias, no ha sido completamente evaluado: por ejemplo, la hipotransferrinemia puede ser responsable de la anemia que en ocasiones se observa en algunos pacientes con SNI. Los niveles de cobre pueden estar bajos por disminución de la proteína conjugadora de este metal.³³

TRATAMIENTO

Muchos de los aspectos terapéuticos del SNI, actualmente están en discusión y algunos conceptos generalmente aceptados no están fundamentados en ensayos clínicos objetivos. El desconocimiento de la causa y los mecanismos que producen la enfermedad en la mayor parte de los casos de SNI, determina que su tratamiento sea básicamente sintomático. En general, la finalidad es mantener al paciente lo más confortable posible y evitar las complicaciones que pueden presentarse durante el curso de la enfermedad.

Actividad física. En general, no es necesario recomendar la restricción de la actividad física durante el edema, excepto por la conveniencia de evitar la transmisión de enfermedades infecciosas. Debe mantenerse al niño fuera de los lugares en los que el riesgo de adquirir infecciones es alto. En definitiva, el reposo dependerá del grado de edema que exista y será el propio paciente el que lo determine de acuerdo a su estado general.

Dieta. Es necesario restringir la ingesta de sodio en la dieta. Se recomienda una ingesta de Na de 50 a 70 mEq por día. Para compensar las pérdidas urinarias de proteínas, la dieta debe incluir una generosa ingesta de proteínas de alto valor biológico del orden de 2–3 g./kg/día.

Si el edema es muy severo y generalizado, se podrá limitar la ingesta de líquido hasta un promedio de 30–60 ml/kg/día.

Diuréticos. El empleo de diurético en los pacientes con SNI está indicado en caso de edema muy importante, con ascitis e hidrotórax que genere dificultad respiratoria; o en presencia de hidrocele doloroso, de infecciones tales como erisipela, bronconeumonía o peritonitis. En vista de que los mecanismos que intervienen en la formación de edema parecen ser varios, el esquema de tratamiento con diurético debe incluir ciertas consideraciones de tipo fisiopatológicas. El sitio de máxima reabsorción de sodio que conduce a la formación de edema no ha sido totalmente aclarado, sin embargo, parece que en el túbulo proximal se reabsorbe una parte importante. Teóricamente entonces, sería útil emplear un inhibidor de anhidrasa carbónica para aumentar la oferta distal de sodio. Este hecho llevaría más sodio a las porciones más distales de la nefrona y permitiría que los diuréticos con acción a nivel de asa de Henle o con efecto en túbulo distal puedan combinarse con los de acción proximal. Un esquema útil es el de usar acetazolamida y espironolactona o tiazida. El empleo de furosemida o ácido etacrínico debe ser a dosis baja, ya que a dosis elevada pueden inducir hipotensión o colapso circulatorio, si previamente no se emplea un expansor del volumen plasmático.

En paciente muy edematoso, con ascitis o hidrotórax, así como en presencia de cuadro infeccioso con edema significativo se pueden emplear expansores del volumen plasmático. Entre los más usados está la albúmina humana hiperoncótica libre de sodio, la que puede emplearse a dosis de 1 a 1.5 g./kg en infusión IV rápida. Durante la administración se deberá tener control del hematocrito, la presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria. El aumento de la presión arterial, así como un descenso del hematocrito señalan expansión del volumen vascular y es en este momento en que está indicado emplear un natriurético potente a dosis alta, como el furosemida. El efecto diurético intenso puede provocar hipokalemia y alcalosis, por pérdidas urinarias de po-

tasio, si estas no son adecuadamente reemplazadas. Las sobredosis de albúmina pueden provocar hiponatremia, sobrecarga circulatoria y aún edema agudo de pulmón.

Infecciones. Por las razones señaladas previamente, los pacientes con síndrome nefrótico son extremadamente susceptibles a las infecciones. De estas las más frecuentes son las de vías respiratorias, infecciones entéricas, erisipela y con menos frecuencia peritonitis primaria. No se recomienda el uso profilático de antibióticos, sin embargo, una vez identificado el germen se deben emplear los antibióticos de manera directa y agresiva usando preferentemente los de espectro corto o mediano, más que los de amplio espectro. El manejo de la infección en pacientes que ya están recibiendo esteroides plantea un problema, sin embargo, cuando el paciente ha recibido corticoterapia por un período menor de 12 días, el tratamiento puede suspenderse sin riesgo. Cuando el tratamiento excede las 2 semanas, ha habido tiempo como para que se produzca supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la dosis debe mantenerse e incluso doblarse en presencia de infecciones severas como bronconeumonía o septicemia.

Inmunizaciones. Las recomendaciones en cuanto a inmunizaciones en niños con nefrosis lipoidea son las siguientes:

- 1.— Si el paciente ha sobrepasado la etapa de la lactancia, y ha recibido las dosis iniciales de vacunas antipolio y DPT, antes de aplicar refuerzos debe esperarse un mínimo de 2 años en remisión.
- 2.— Si el paciente está en remisión y sobre todo frente a la posibilidad de contagio, puede ser inmunizado con vacuna antisarampión o antipolio.
- 3.— En caso de epidemia, si el paciente está en remisión, se puede inmunizar en cualquier momento.
- 4.— Durante el período activo de la enfermedad, hay que evitar las vacunas o pruebas cutáneas para alergia y en la medida de lo posible en la fase de remisión.

Aspectos psicológicos. Durante la fase de edema es común que el paciente se encuentre deprimido y la familia angustiada. Una explicación clara de la enfermedad y los cambios que esperan obtenerse con el tratamiento, ayudará en las relaciones del médico con los familiares. Esto es importante ya que esta enfermedad es crónica ordinariamente con un curso de remisión y exacerbación y su manejo demanda paciencia sobre todo de los pobres y del paciente.

CORTICOTERAPIA

La respuesta al tratamiento con corticosteroides está condicionada a la lesión anatómica subyacente. Alrededor del 95 o/o de los niños con SNI de lesiones glomerulares mínimas tienen remisión completa durante el tratamiento con prednisona.³⁴ Las correlaciones clínico-patológicas muestran que los pacientes con este tipo de lesión glomerular, se encuentran en la edad de 2–4 años, no presentan, en la mayor parte de los casos hematuria, hipertensión arterial, ni retención azoada. La proteinuria es altamente selectiva y los niveles séricos de complemento son normales. Por otra parte los pacientes con esclerosis segmentaria o proliferación mesangial difusa presentan con mayor frecuencia proteinuria no selectiva y la hematuria se encuentran en alrededor del 50-

75 o/o de los casos. Se considera que este mismo porcentaje no responde a los esteroides y tiene mal pronóstico.

En la glomerulonefritis membranosa proliferativa se han ensayado varios regímenes terapéuticos y en general los resultados han sido no halagadores. La terapéutica con esteroides a dosis altas, se ha relacionado con complicaciones severas como encefalopatía hipertensiva, así como con empeoramiento del pronóstico. La adición de drogas citotóxicas no parece modificar significativamente el cuadro de la enfermedad.⁵

La glomerulopatía extramembranosa, no parece ser sustancialmente modificada en su curso por los esteroides, ni por la combinación de estos con inmunosupresores y anti-coagulantes.³⁵

Se estima que el 80 o/o de los niños con SNI presentan lesiones glomerulares mínimas, este hecho plantea la interrogante de si está justificado practicar biopsia renal en todos los niños con síndrome nefrótico, como parte del estudio diagnóstico inicial. Cameron,³⁶ señala que se deben biopsiar inicialmente aquellos niños que presentan síndrome nefrótico, solamente si se encuentra proteinuria no selectiva, hematuria microscópica persistente y disminución de la concentración sérica de complemento. En la mayor parte de pacientes entre los 2-4 años con SNI se inicia el tratamiento con esteroides sin biopsia renal previa. El grupo del Estudio Colaborativo Internacional de Enfermedades Renales en Niños (ISKDC), ha estado llevando a cabo un estudio prospectivo en niños con SNI desde 1967,³⁷ La dosis de prednisona son de 60 mg/día/m² de S.C. en tomas divididas durante 4 semanas, sin exceder los 80 mg/día (tratamiento continuo). Después de las 4 semanas la dosis se reduce a 40 mg/m² de S.C. por tres días consecutivos de cada semana, durante 4 semanas más (tratamiento intermitente). La mayoría de los pacientes con nefrosis lipoidea responden durante las primeras 4 semanas de tratamiento continuo, en cuyo caso se continúa con el tratamiento intermitente hasta completar las 8 semanas. En caso de que la proteinuria se negativice durante el período de tratamiento intermitente, se agregan 4 semanas más de tratamiento en la misma forma a partir del momento en que se negativizó la proteinuria. Se ha señalado que el tratamiento interrumpido en días alternos produce menor supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y menos efectos colaterales que el tratamiento intermitente (tres días consecutivos de una semana), sin embargo, el estudio desarrollado por la Sociedad de Nefrología de Europa Central comparando ambos regímenes terapéuticos no reveló diferencia en cuanto a la incidencia de recaídas.³⁸ Con el esquema terapéutico propuesto por el grupo colaborativo internacional se encuentra que el 40 o/o de los pacientes que responden al tratamiento presentan recaídas frecuentes. Esto plantea la necesidad de buscar nuevos esquemas de tratamiento que permitan prolongar los períodos de remisión. La administración prolongada de esteroides a dosis altas aunque puede prevenir las recaídas, casi siempre produce efectos colaterales indeseables. El mantenimiento del tratamiento con estas drogas a dosis bajas por largo tiempo, aunque produce menos toxicidad, usualmente no previene las recaídas.

En general se ha observado, que el 66 o/o de los pacientes con nefrosis lipoidea recaen dentro de los 6 meses que siguen a la remisión inicial, que de los que recaen el 75 o/o puede tener una segunda recaída durante el mismo período

y de éstos el 90 o/o tiene recaídas frecuentes,³⁹ La recaída dentro de los primeros 6 meses que siguen a la respuesta inicial, permite identificar a los pacientes que probablemente tendrán recaídas ulteriores. Recientemente se llevó a cabo un estudio controlado por el grupo colaborativo internacional, para investigar si un tratamiento más intensivo con prednisona que el utilizado previamente, podría modificar favorablemente el curso de las recaídas sin aumentar los efectos tóxicos indeseables. La mayoría de los participantes en el estudio estuvo de acuerdo en que este régimen tampoco es satisfactorio para prevenir las recaídas en niños con nefrosis lipoidea que recaen durante el curso de los 6 meses que siguen a la respuesta inicial con prednisona.³⁹

DROGAS INMUNOSUPRESORAS

Con la finalidad de reducir la toxicidad inducida por los esteroides y prolongar los períodos de remisión, se han empleado varios agentes inmunosupresores en niños con SNI de lesiones glomerulares mínimas.

Drogas como la ciclofosfamida y el clorambucil se han usado con éxito, ya sea sola o en combinación con esteroides,^{40,41} Su empleo se limitará a los casos de nefrosis lipoidea corticosensibles, pero con recaídas frecuentes o corticodependientes, en los cuales la administración de esteroides esté contraindicada por la intensidad de los efectos colaterales indeseables,⁴⁰ Los efectos tóxicos de estos agentes, tales como: leucopenia, alopecia, cistitis hemorrágica y alteraciones gonadales están relacionada con la dosis,⁴² La ciclofosfamida puede darse a dosis bajas a fin de evitar la leucopenia y no es necesario administrarla de manera prolongada para mantener el paciente en remisión. Varios autores han señalado que alrededor de las dos tercera parte de pacientes tratados con esta droga pueden permanecer en remisión durante 5 años o más,⁴³ Cameron⁴⁴, en un estudio de 56 casos tratados con ciclofosfamida observó que 20 permanecían en remisión, después de 7 años, mientras que previo al tratamiento eran pacientes de recaídas frecuentes y habían presentado efectos tóxicos consecutivos al uso de esteroides. Algunos estudios no controlados han puesto en evidencia que pacientes con SNI de lesiones glomerulares mínimas, corticoreistentes, podrían responder al tratamiento con ciclofosfamida,⁴⁵ sin embargo, en un estudio controlado, prospectivo, llevado a cabo por el ISKDC, el tratamiento con ciclofosfamida no mostró ninguna ventaja significativa,⁴⁶ Generalmente la ciclofosfamida se administra combinada con esteroides en el siguiente esquema: se inicia tratamiento con prednisona a razón de 60 mg/m²/día y al negativizarse la proteinuria, se reduce progresivamente la dosis hasta llegar a 10 mg/m²/día. Justo al negativizarse la proteinuria se inicia la ciclofosfamida a dosis de 2-2.5 mg/kg de peso/día en una sola toma durante la mañana, por 8 semanas. Al cabo de este tiempo se suspenden ambas drogas. El uso de ciclofosfamida en estas condiciones no está exenta de complicaciones, la alopecia es común y es reversible, hiponatremia, cistitis hemorrágicas y aumento de la susceptibilidad a relajantes musculares inhibidores de la colinesterasa también han sido descritos,⁴² El uso prolongado puede estar asociado a contractura y fibrosis de la vejiga. Por otra parte, aumenta la susceptibilidad a ciertas infecciones virales y micóticas, habiéndose reportado casos fatales de sarampión y varicela en pacientes que han estado recibiendo ciclofosfamida. Una de las complica-

ciones más serias del tratamiento con esta droga es la insuficiencia gonadal en niñas pre-púberes y la azospermia en varones pre y post-púberes. Este fenómeno parece estar relacionado con la dosis y puede ser reversible cuando el tratamiento es breve (menos de 12 semanas) y la cantidad "total" administrada es inferior a los 150 mg/kg, ⁴². El potencial oncogénico o mutagénico de la droga no es completamente conocido, sin embargo, debe considerarse como potencialmente peligrosa. Recientemente se han comunicado carcinoma de vías urinarias en pacientes que han estado recibiendo ciclofosfamida, ⁴⁷. El clorambucil puede ser tan efectivo como la ciclofosfamida y quizás con menos efectos secundarios. Aunque no también documentadas que como con la ciclofosfamida, con el clorambucil se han descrito también infertilidad, azospermia, fibrosis ovárica y amenorrea, ⁴¹, así como las demás complicaciones mencionadas para la ciclofosfamida. Se usa en combinación con esteroides (esquema señalado arriba) y al negativizarse la proteinuria se inicia a razón de 0.2 mg/kg/día durante 8 semanas. Baluarte y cols. ⁴¹, en estudio controlado en pacientes con SNI de lesiones glomerulares mínimas corticostensibles, pero de recaídas frecuentes, consiguieron prolongar los períodos de remisión de manera significativa con el empleo de clorambucil, aún más que con la ciclofosfamida. El mecanismo de acción de los esteroides, la ciclofosfamida y el clorambucil en la nefrosis lipoidea no se conoce claramente. Aunque la ciclofosfamida y el clorambucil han demostrado ser efectivos en el manejo de los pacientes con SNI de lesiones glomerulares mínimas, la azatioprina no tiene ningún efecto beneficioso en el manejo de estos casos, ⁴⁸. La indometacina, droga que también ha sido empleada como tratamiento alternativo en el paciente con nefrosis lipoidea, no ha demostrado tener resultados satisfactorios ⁴⁹.

El levamisol, droga conocida mejor por sus efectos anti-helmínticos y por su acción estimulante de los linfocitos T, se ha ensayado con éxito en años recientes en el manejo de la nefrosis lipoidea. Este medicamento había sido empleado en adultos con artritis reumatoidea y se había ensayado de manera preliminar en niños con esta enfermedad. Sin embargo, no se había empleado con la esperanza de restaurar la función de los linfocitos T e inducir remisión en niños con SNI de lesiones glomerulares mínimas. Aunque aún, los estudios llevados a cabo con el empleo de esta droga son pocos, parece constituir una alternativa válida en el manejo de estos niños. ⁵⁰

EVOLUCION Y PRONOSTICO

El pronóstico está relacionado con el tipo de lesión glomerular. La nefrosis lipoidea es una enfermedad relativamente benigna, que no progresa a insuficiencia renal. El curso de la enfermedad se caracteriza por período de remisión y recaídas. Las siguientes características parecen concurrir en la nefrosis lipoidea: 1)— remisión definitiva después de un tratamiento único con esteroides. 2)— remisión inicial, pero con recaídas en períodos variables después de descontinuar los esteroides (pacientes de recaídas frecuentes). 3)— remisión inicial, pero recaída mientras los esteroides están siendo suspendidos (pacientes corticosteroideos dependientes). 4)— ninguna o muy pobre respuesta inicial a los esteroides a dosis adecuada durante 8 semanas (pacientes corticosteroideos re-

sistentes) y 5)— pacientes que remiten espontáneamente. En niños la frecuencia de remisión definitiva después de un tratamiento único con esteroides varía considerablemente. Para algunos autores es de un 7 o/o, mientras que para otros es de un 15 o/o, ⁴. De estos datos se deduce que el 66 o/o aproximadamente de los niños con SNI de LGM, con buena respuesta inicial a los esteroides tendrán recaídas subsecuentes. Estas continuarán ocurriendo durante varios años, sin embargo, la frecuencia tiende a disminuir después de los 3 años de establecido el diagnóstico. Se estima que a aproximadamente un 5 a 15 o/o de los casos de nefrosis lipoidea son corticosteroideos resistentes, la mayor la de los cuales se mantendrán como tal durante el curso de su enfermedad. Con frecuencia la resistencia inicial a los esteroides es un indicador de una lesión glomerular más compleja, principalmente esclerosis glomerular segmentaria o proliferación mesangial difusa. En resumen, el pronóstico a largo plazo de la nefrosis lipoidea es excelente si el diagnóstico se restringe a los casos que tienen: 1)— lesiones mínimas a la microscopía de luz, 2)— ausencia de inmunoglobulina en el estudio del tejido renal por inmunofluorescencia y 3)— remisión completa de la proteinuria después de 4 á 8 semanas de tratamiento con esteroides. Aún en estos casos podrán ocurrir recaídas múltiples y el tratamiento debe considerarse como paliativo, no curativo.

La mayoría de los pacientes con esclerosis glomerular segmentaria cursarán con disminución progresiva de la función renal, proteinuria persistente e hipertensión arterial. Aquellos casos que se presentan con proteinuria asintomática pueden llegar a desarrollar un síndrome nefrótico franco. El período de tiempo en que los pacientes llegan a insuficiencia renal es variable e impredecible. El pronóstico no parece ser significativamente influenciado por la presencia o ausencia de síndrome nefrótico, pero sí por la presencia de hematuria persistente, falta de respuesta a los esteroides y ausencia de remisión espontánea. En niños más del 75 o/o son corticosteroideos resistentes y por la naturaleza variable e impredecible de la enfermedad, no puede descartarse que aquellos que "responden" lo hagan de manera espontánea. Los resultados preliminares del grupo IKDC no muestran ventajas algunas de la ciclofosfamida en los casos corticosteroideos resistentes. El efecto a largo plazo de la combinación de esteroides y citotóxicos sobre la función renal se desconoce. La reproducción de esta enfermedad en el riñón trasplantado ha sido perfectamente documentada. ⁵¹

La glomerulonefritis membranoproliferativa tiene un curso lento y progresivo a insuficiencia renal. La insuficiencia renal desde el inicio del padecimiento es de mal pronóstico. En niños Habib y Cols. ⁵² han encontrado que 5 años después de establecido el diagnóstico, el 38 o/o de los casos han muerto en insuficiencia renal o han entrado en hemodialisis, han sido trasplantado o la función renal está muy deteriorada. El promedio de supervivencia a los 10 años es de un 50 o/o, ⁵². Aunque se han comunicado ocasionalmente, remisiones espontáneas de la proteinuria y el síndrome nefrótico, los estudios de biopsias seriadas han demostrado que los hallazgos permanecen estables o han progresado.

El curso de la variedad de depósitos densos parece ser similar a la de depósitos sub-endoteliales, sin embargo, se ha dicho que puede evolucionar más rápido a insuficiencia renal crónica. Se han ensayado una variedad de regímenes te-

rapéuticos, pero los resultados han sido desalentadores. Mc Adams y Cols.⁵³, han comunicado un beneficio aparente sobre la sobrevida con dosis bajas continuas de esteroides, sin embargo, la experiencia con esta modalidad de tratamiento es limitada como para llegar a conclusiones definitivas.

La glomerulopatía extramembranosa tiene una evolución lenta e insidiosa. Se ha estimado que el 75 á 80 o/o de los pacientes viven 5 años después de establecerse en diagnóstico sin insuficiencia renal, pero solo el 25 o/o alcanza los 10 años,⁵⁴. Esta entidad es rara en niños. La observación mediante estudios controlados empleando esteroides no apoyan un efecto beneficioso de éstos y el papel de los agentes citotóxicos y los anticoagulantes es dudoso. El pronóstico a largo plazo para la sobrevida parece ser mejor en niños que en adultos.

BIBLIOGRAFIA

- 22.— International study of kidney Disease in Children. Nephrotic Syndrome in Children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int.* 13:159, 1978.
- 23.— Makker, S. P. y Heymann, W.: The idiopathic nephrotic syndrome of childhood: a clinical reevaluation of 148 cases, *Am. J. Dis. Child.* 127:830, 1974.
- 24.— Thomson, C., Forges, C. D. y Prentice, C. R. M.: Changes in blood coagulation and fibrinolysis in the nephrotic syndrome. *Q. J. Med.* 43:399, 1974.
- 25.— Lange, L. G., Carvalho, A. y Baghasarian A.: Activation of Hageman factor in the nephrotic syndrome. *Am. J. Med.* 56:565, 1974.
- 26.— Bohle, A., Fischback, H., Wehner, H., Waerz, V., Edel, H. H., Kluthe, R. y Scheler, T.: Minimal Change Lesion With nephrotic syndrome and focal glomerular sclerosis (variations of minimal proliferative glomerulonephritis with the nephrotic syndrome). *Clin. Nephrol.* 2:52, 1974.
- 27.— Kashgarian, M., Hayslett, J. P. y Siegel, N. J.: Nephrosis Lipoid and focal sclerosis Distinet entities or spectram of disease (Editorial). *Nephrom* 13:105, 1974.
- 28.— Jenis, E. H., Teichman, S., Briggs, W. A., Sandler, P., Hollerman, C. E., Calcagno, P. L. y Knieser, M. R.: Focal segmental glomerulosclerosis. *Am. J. Med.* 57:695, 1974.
- 29.— Cameron, J. S., Ogg, C. S., Turner, D. R. y Weller, R. O.: Focal Glomerulosclerosis. In Kincaid-Smith, P., Mathew, T. H. y Becker, E. L. (eds): *Glomerulonephritis, Morphology, Natural History, and Treatment, Part I.* John Wiley & Sons, New York, 1973, p. 249.
- 30.— Gluek, M. C., Gallo, G., Lowenstein, J. y Boldwin, D. S.: Extramembranous glomerulonephritis. Evolution of clinical and pathologic features. *Ann. Intern. Med.* 78:1, 1973.
- 31.— Row, P. G., Vameron, J. S., Turner, D. R., Evans, D. J. y White, R. H. R.: Membranous nephropathy. Long Term Follow up and association with Neoplasia. *Q. J. Med.* 44:207, 1975.
- 32.— Conolly, M. E., Wrong, O. M. y Jones, N. F.: Reversible renal failure in idiopathic nephrotic syndrome with minimal glomerular changes. *Lancet.* 1:665, 1968.
- 33.— Cartwright, G. E., Gubler, C. J. y Wintrobe, M. M.: Studies on copper Metabolism. XI. Copper and iron metabolism in the nephrotic syndrome. *J. Clin. Invest.* 35:792, 1956.
- 34.— Churg, J., Habib, R. y White, R. H. R.: Pathology of the nephrotic syndrome in children a report for the international Study of Kidney Disease in children. *Lancet* 1:299, 1970.
- 35.— Donadio, J. B., Holley, K. E., Anderson, C. F. y Taylor, W. F.: Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 6:431, 1974.
- 36.— Cameron, J. S.: El manejo del niño nefrótico. En Mota, H. F. (Ed): *Temas Selectos de Nefrología.* México, Interamericana, 1976. p: 173.
- 37.— International Study of Kidney Disease in Children: International Trials and pediatrics nephrology (Editorial), *N. Engl. J. Med.* 300:254, 1979.
- 38.— Mid European Society of Pediatric Nephrology: Report to the International collaborative Study of Kidney Disease in Children, Ginebra, Marzo, 1974.
- 39.— Nephrotic syndrome in children: A randomized trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. Report of the International Study of Kidney Disease in children. *J. Pediatrics.* 95:239, 1979.
- 40.— Barratt, T. M., Osopsky, F. G. y Bercowsky, A.: Cyclophosphamide in steroidsensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet.* 1:55, 1975.
- 41.— Baluarte, H. J., Hiner, L., y Gruskin, A. B.: Chlorambucil dosage in frequently relapsing nephrotic syndrome: A controlled clinical trial. *J. Pediatrics.* 92:295, 1978.
- 42.— McCrory, W. W., Shibuya, M. Luw y Lewy, J. E.: Therapeutic and toxic effects observed with different dosage programs of cyclophosphamide in treatment of steroid-responsive but frequently relapsing nephrotic syndrome. *J. Pediatrics.* 82:614, 1973.
- 43.— McDonald, J., Murphey, A. V. y Arniel, G.: Long term assessment of cyclophosphamide therapy for nephrosis. *Lancet.* 2:980, 1974.
- 44.— Cameron, J. S., Ogg, C. S. y White, R. H. R.: Observations on the Minimal Change in Glomerulonephritis. In Kincaid-Smith, P., Mathew, T. H., y Becker, E. L. (eds): *Glomerulonephritis, Morphology, Natural History, and Treatment, Part I.* John Wiley & Sons, New York, 1973, p. 211.
- 45.— Bergstrand, A., Bollgren, I., Samuelson, A. y Winberg, J.: Idiopathic nephrotic syndrome of childhood: cyclophosphamide induced conversion from steroid refractory to highly sensitive disease. *Clin. Nephrol.* 1:302, 1973.
- 46.— International Study of Kidney Disease in children. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. *Lancet* 2:423, 1974.
- 47.— Leibowitz, S. y Schwartz, R. S.: Malignancy as a complication of immunosuppressive therapy. *Adv. Intern. Med.* 17:95, 1971.
- 48.— Maher, J. F.: Mercaptopurine-dependent remission of nephrotic syndrome. *Br. Med. J.* 2:645, 1970.
- 49.— Garin, E. G., Williams, R. L., Fenell, R. S. y Richard, G. A.: Indome thacin in the treatment of idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *J. Pediatrics.* 93:138, 1978.
- 50.— Tanphaichitr, P., Tanphaichitr, J., Surreatanan, B. y Chata-singh, M.: Treatment of nephrotic syndrome with levamisole. *J. Pediatrics.* 96:490, 1980.
- 51.— Hoyer, J. R., Vernier, R. L., Najarian, I. S. y Michael, A. F.: Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. *Lancet* 2:343, 1972.
- 52.— Habib, R., Klein Knecht, C., Gubler, M. C. y Marz, H. B.: Idiopathic membranoproliferative Glomerulonephritis. In Kincaid-Smith, P., Mathew, T. H. y Becker, E. L. (eds): *Glomerulonephritis, Morphology, Natural History, and treatment, Part I.* John Wiley & Sons, New York, 1973, p. 491.
- 53.— McAdams, A. J., McEnery, P. T. y West, C. D.: Mesangiocapillary glomerulonephritis: Changes in glomerular morphology with long-term alternate day prednisone therapy. *J. Pediatrics.* 86: 23, 1975.
- 54.— Cameron, J. S.: The Natural History of Glomerulonephritis. In Black, D. A. N. (ed): *Renal Disease.* 2nd ed. Blackwell, Oxford, 1972, p. 295.