

Normas de evaluación y tratamiento

Síndrome Nefrótico. Versión 01

Fecha de la versión	Noviembre 2017
Realizada por	Ismael Toledo (nefrología pediátrica), Cecilia Gogorza (nefrología pediátrica), Mabel Careaga (nefrología pediátrica), Marina Capone (nefrología pediátrica), Emiliano Gigliotti (clínica pediátrica)
Aprobada por	Comité de Normas HGNPE

SÍNDROME NEFRÓTICO

Definición:

Es la manifestación clínica de las alteraciones bioquímicas producidas por el aumento de la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular que da origen a proteinuria masiva con hipoalbuminemia. Clásicamente se define por la presencia de proteinuria masiva (> 50 mg/kg/día o > 40 mg/m²/hora en orina recolectada durante 24 hs o índice proteinuria/creatininuria > 2 en muestra aislada de orina) e hipoalbuminemia ($< 2,5$ mg/dl). Suele acompañarse de edemas y dislipidemia, aunque ninguno de estos elementos se incluye en la definición actualmente.

Su incidencia anual es de 1,52:100.000 niños /año en menores de 16 años.

Etiología:

- Idiopático o primario: incluye a los cambios mínimos, esclerosis focal y segmentaria y glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa. Representan el 85% de los casos y son más frecuentes entre los 2 y 8 años.
- Secundario: enfermedades sistémicas, tóxicos, infecciones, neoplasias, enfermedad de Alport., nefropatía por IgA y otras glomerulopatías.

Diagnóstico:

A. Anamnesis: evaluar antecedentes de infección previa, manifestaciones alérgicas o vacunación (sobre todo en las recaídas) y antecedentes de síndrome nefrótico en familiares.

B. Clínica: el paciente puede presentar astenia, anorexia e irritabilidad; también vómitos y diarrea por edema de la mucosa entera, que lleva a malabsorción de alimentos y medicamentos.

Los edemas son blandos, inicialmente posturales en tejidos laxos (periorbitario, sacro, miembros inferiores y escroto o vulva) pero puede progresar a anasarca con hidrotórax y ascitis, que puede manifestarse por dolor abdominal, hernia, prolapso rectal, disnea, etc. Cuando la hipoalbuminemia es grave sobrevienen signos de hipovolemia como taquicardia, hipotensión arterial, oliguria y por último shock hipovolémico. Esto es más frecuente cuando se asocia a diarrea, vómitos o uso excesivo de diuréticos.

La presencia de fiebre obliga a descartar infección agregada (neumonía, peritonitis primaria, erisipela) debido a la inmunodepresión que presentan estos pacientes.

La hipertensión arterial es infrecuente en la forma a cambios mínimos, por lo que su presencia debe orientar hacia otros tipos histológicos.

C. Exámenes complementarios:

1. Orina

- Proteinuria cuantitativa: > 50 mg/kg/día o > 40 mg/m²/hora en orina recolectada durante 24 hs, o índice proteinuria/creatininuria > 2 en muestra aislada de orina, o 3-4 cruces en tira reactiva.

- Sedimento urinario: suelen encontrarse cilindros hialinos y eventualmente granulosos y celulares. También puede observarse hematuria microscópica (30 % de los pacientes); la macrohematuria es excepcional (de ser hallada debe descartarse trombosis de vena renal).

2. Sangre:

- Hemograma: anemia moderada normocítica-normocrómica; puede haber aumento de hematocrito por hipovolemia. Leucocitosis por infección o leucopenia en lupus.

Hiperplaquetosis.

- Urea y creatinina: normales o elevadas por hipovolemia. La persistencia de valores elevados luego de haber normalizado la volemia sugiere histología distinta de cambios mínimos.
- Ionograma sérico: hiponatremia dilucional (sodio total corporal aumentado).
- Proteínograma electroforético: disminución de proteínas totales, hipoalbuminemia e hipogammaglobulinemia, aumento de α -2 y β globulinas.
- Colesterol: aumentado (> 200mg/dl); lipidograma.
- Coagulograma: hipercoagulabilidad (elevación de los factores de la coagulación, disminución de los inhibidores de la adhesión plaquetaria y de la actividad antifibrinolítica).
- Calcemia total: frecuentemente disminuida (calcio iónico normal), ajustar aumentando 0.8 mg/dl por cada 1g/dl de descenso de la albúmina.
- C3 y C4, ASTO, FAN, antiDNA, ANCA y serologías virales: solicitar en pacientes que debutan a edad fuera de la habitual o con presentación atípica, para excluir causas secundarias de síndrome nefrótico

3. Estudios de imágenes:

- Radiografía de tórax: para evaluar silueta cardíaca (para estimar la volemia del paciente) y descartar compromiso infeccioso.
- Ecografía abdomino-renal: útil para evaluar ascitis, suele hallarse hiperecogenicidad y aumento de tamaño renal. La ecografía doppler es útil para el diagnóstico de trombosis de la vena renal.

4. Biopsia renal: Sus indicaciones son:

- Edad de debut < 1año o > 12 años
- Hipertensión arterial persistente
- Microhematuria persistente
- Macrohematuria
- Síndrome nefrótico secundario
- Corticorresistencia
- Disminución del filtrado glomerular no atribuible a hipovolemia

Tratamiento

A. General:

- 1) Deberá enfatizarse la prevención y tratamiento enérgico de las infecciones. Si la infección determina el debut de la enfermedad o provoca una recaída, ésta deberá tratarse primero antes de iniciar el tratamiento.
- 2) Se evitará el reposo absoluto porque aumenta el riesgo de trombosis.
- 3) No deben administrarse inmunizaciones en brote nefrótico, pero sí en el período de remisión. Tampoco deben administrarse vacunas a virus vivos durante tratamiento inmunosupresor. Aplicar vacunas antineumocócica y antigripal, idealmente con el paciente en remisión y sin uso de corticoides.
- 4) La dieta debe ser restringida en sodio (2-3 mEq/kg/día, máximo 2 gr/día en niños mayores) durante el período de proteinuria y mientras esté recibiendo corticoides. En niños pequeños se recomienda el aporte de leche con bajo contenido de sodio, enriquecida con azúcares (dextrosa o polimerosa) al 5% y aceite al 3%. También debe ser hipograsa y normoproteica con proteínas de alto valor biológico.

5) El aporte hídrico será adecuado a cada paciente. Se indicarán pérdidas insensibles + diuresis en caso de natremia menor de 125 mEq/l o de severa anasarca. En caso de que solo presenten edemas periféricos se inicia el aporte de líquidos a necesidades basales. Se corregirán las alteraciones hidroelectrolíticas de acuerdo a su fisiopatología.

6) Control de los edemas: la restricción de sodio es la medida más importante para reducir la acumulación de líquido. Los diuréticos deben utilizarse racionalmente e idealmente bajo supervisión de nefrólogo ya que estos niños pueden cursar con hipovolemia. Sólo se indicarán en caso de edema severo en pacientes con volemia conservada, los más utilizados son la furosemida 1-2 mg/kg/día sola o asociada a espironolactona 1-4 mg/kg/día. En casos excepcionales, pacientes con anasarca que genere compromiso respiratorio por ascitis y/o efusiones pleurales, severo edema escrotal o vulvar puede utilizarse albúmina desalada en dosis de 1 g/kg en 2-4 horas asociada a furosemida 1 mg/kg/dosis, junto a la infusión de albúmina o repartida en dosis, una a la mitad y otra luego de finalizado el pasaje de albúmina.

B. Específico:

1. Corticoides:

a. Episodio inicial: prednisona 60 mg/m² SC/día o 2 mg/kg/día (dosis máxima 60 mg/día) durante 4-6 semanas. Luego 40 mg/m² SC o 1,5 mg/kg en días alternos durante 4-6 semanas más. El esquema prolongado de 6 semanas en días continuos y 6 semanas en días alternos se asocia a menor tasa de recaídas por lo que actualmente es el más utilizado. Se administrará en una sola dosis matutina para inhibir en menor medida la secreción endógena de corticoides.

b. Recaída: 60 mg/m² SC/día o 2 mg/kg/día hasta desaparición de la proteinuria en 3 controles diarios consecutivos, seguido de 40 mg/m² SC o 1,5 mg/kg en días alternos durante 4 semanas más.

Alrededor del 90% de los pacientes responde dentro de las primeras cuatro semanas del tratamiento.

2. Tratamiento con drogas de segunda línea:

a. Pulsos de metilprednisolona: 3 pulsos día por medio a 20-30 mg/kg (dosis máxima 1 g/m²). Evaluar tensión arterial y ritmo cardíaco durante la infusión. Indicado en pacientes con corticorresistencia, puede indicarse luego de las 4-6 semanas de tratamiento continuo (electivo) o al final del tratamiento en días alternos.

b. Drogas citotóxicas: se emplean en pacientes con resistencia a los corticoides, recaídas frecuentes o corticodependencia (a cargo del especialista): ciclofosfamida (2 mg/kg/día) o clorambucilo (0,2 mg/kg/día) por 8-12 semanas; Ciclosporina A: en dosis de 150 mg/m² durante 6 meses; levamisole: en dosis de 2,5 mg/kg en días alternos durante 6-12 meses; Micofenolato mofetilo: en dosis de 600mg/m² cada 12 horas durante al menos 1 año.

Recomendaciones:

Previo al inicio del tratamiento esteroideo se descartará tuberculosis, si esto no fuese posible se realizará quimioprofilaxis con isoniazida hasta un mes después de concluir con la corticoterapia. Si existe infección aguda se recomienda instaurar tratamiento antituberculoso sin modificar la terapéutica esteroidea.

- Se suplementará con vitamina D 800 UI y calcio 500 mg por día.
- Es conveniente la utilización de protección gástrica.

- La utilización de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (enalapril: 0.1 a 0.6 mg/kg/día) y de los bloqueantes del receptor tipo I de la angiotensina II (losartan: 0.7-1.4 mg/kg/día) disminuyen la proteinuria y enlentecen la progresión de la enfermedad renal. Están indicados en pacientes corticorresistentes y deben considerarse en corticodependientes y en recaedores frecuentes.

Criterios de internación

- Síndrome nefrótico con alteraciones hidroelectrolíticas importantes.
- Síndrome nefrótico con infección severa.
- Síndrome nefrótico en anasarca con dificultad respiratoria.
- Realización de biopsia renal.
- Síndrome nefrótico primer episodio, generalmente por 2-3 días en pacientes sin complicaciones. Esta indicación es relativa, si existe la posibilidad de seguimiento estrecho del niño podrán ser tratados en forma ambulatoria.

Criterios de derivación al nefrólogo

- Presencia de complicaciones.
- Indicación de biopsia renal.
- Necesidad de uso de drogas de segunda línea.

Complicaciones

1) Infecciones: En caso de que el paciente presente una infección severa (neumonía, peritonitis, erisipela, varicela, sepsis) y hubiera recibido tratamiento esteroideo durante el último año, deberá recibir corticoides en dosis anti-stress (meprednisona 0,3 mg/kg/día o hidrocortisona 60 mg/m²/día) además del tratamiento antibiótico o antiviral endovenoso correspondiente.

La infección más frecuente es la peritonitis bacteriana causada por *S. pneumoniae* y *E. coli*.

2) Coagulopatía: las medidas preventivas incluyen la movilización y evitar la hemoconcentración por hipovolemia. No se recomienda anticoagulación profiláctica, evitar diuresis agresiva y limitar uso de catéteres. En presencia de eventos tromboembólicos se indicará 50-100 U/kg heparina endovenosa cada 4 hs previa consulta con hematología. Los pacientes con antecedente de tromboembolismo deben recibir profilaxis en cada recaída.

3) Hiperlipidemia: en pacientes con síndrome nefrótico corticosensible las alteraciones lipídicas se normalizan durante la remisión. En niños mayores de 10 años, con síndrome nefrótico corticorresistente e hiperlipidemia sostenida podrán indicarse estatinas.

4) Osteoporosis y retraso de crecimiento: Se suplementará con vitamina D 800 UI y calcio 500 mg por día para su prevención.

5) Se debe considerar evaluación oftalmológica en tratamiento prolongado con corticoides.

Bibliografía

- 1) Niaudet P, et al. Idiopathic nephrotic syndrome in children: clinical aspect. En Avner ED, Armond WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein LS, eds. Pediatric nephrology, 7ª Edición. Berlin; Editorial Springer; 2016: 839-882.

- 2) Calleti MG, Adragna M, Ibañez J. Síndrome nefrótico. Nefrología pediátrica. Buenos Aires, Argentina; Sociedad Argentina de Pediatría; 2017; Pag. 95-110.
- 3) Dharmaraj R, Hari P, Bagga A. Randomized cross-over trial comparing albumin and frusemide infusions in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (2009); 24:775-782
- 4) Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* (2013); 28:415–426.
- 5) Balestracci A. Patología renal. En: Ferrero F, Osorio MF; *Conceptos de Pediatría*. Edit. Corpus Libros Médicos y Científicos (2013); Cap. III, Pag. 57-94.