

Caso Clínico

Dra Jennifer Rodrigues Boock
Residente Pediatría USS - HPM



ANTECEDENTES



Edad: 3 años 1 mes

Sexo: Masculino

Dirección: Puerto Montt

F: 15/09/2020

- Embarazo controlado
- DPNI
- Sinequia de Cuerdas vocales

Edema palpebral
intermitente

Edema palpebral bilateral

Edema palpebral + EESS +
EEII +genital

05/09

13/09

15/09

Consulta en CUPM el 15/09

Exámenes Iniciales:

- **OC:** Proteinuria ++, eritrocitos 0-2, leucocitos 6-8 x campo
- **Hemograma:** leucocitos 6,500 mm³ (seg 40 %, linf 53%), plaquetas 349000
C3 y C4 normales
- **VHS** 29 mm/h

Derivado a HPM por sospecha de Sd Nefrótico donde ingresa estable, afebril, eupneico, con edema bipalpebral, EEII fóvea +, sin edema testicular. Se hospitaliza.



Peso: 20,1kg
Peso seco estimado: 18kg
Talla 98cm



Colesterol Total 577mg/dL
LDL 471mg/dL
Triglicéridos 123mg/dl



Creatinina 0,23 mg/dl
Urea 39 mg/dl
Albúmina 1,9 g/dl
Ca 8,7mg/dl, Ca corregido
10,38 mg/dl, TSH
12,27mU/L, Na 139mEq/l,
K 4,68mEq/L y
Cl 108,2mEq/L



Proteinuria 500mg/dL
I P/C 0,52 mg/mg



Error?

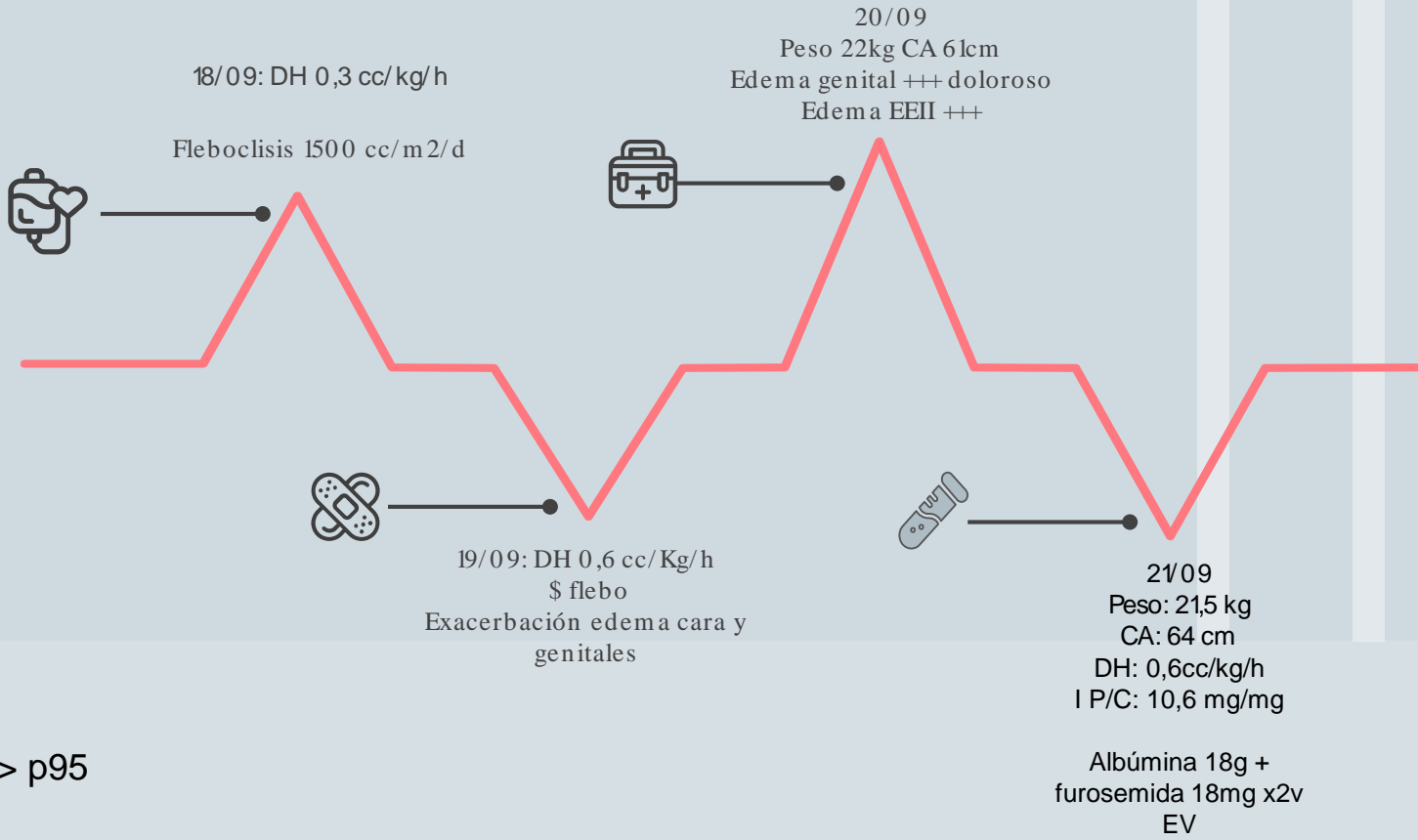
17/09

Proteinuria 24h:
165 mg/m²/h (2,90 g/24h)
Rango nefrótico
Ecografía abdominal: ascitis
leve
DH 0,57 cc/kg/h

Inicia tratamiento con
prednisona 60 mg/m²/d
(45mg 1 vez al día) a.m.



Evolución



PA> p95

21/09



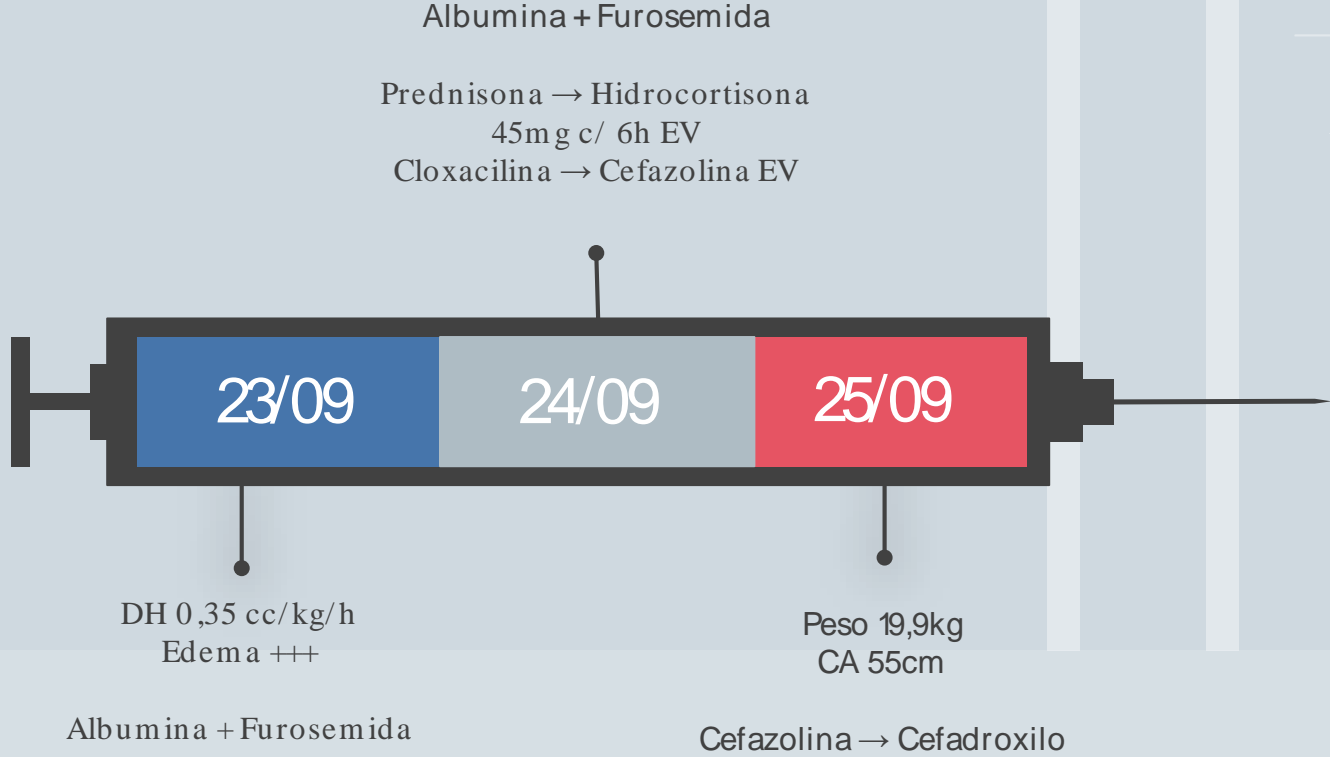
Eritema de bordes difusos
asociado a calor local y
dolor en cara lateral muslo
izquierdo y glúteo. Sin
fiebre.
Eco 22/09 sin colecciones

Cloxacilina 500mg cada
6h EV



Leucocitos 17.500 (segm 81%
linf 39%)
PCR 0,2 mg/dl

Evolución



Evaluación

28/09

Peso: 19,350 kg
CA: 56 cm
DH: 3,7cc/kg/h
\$ ATB
Hidrocortisona → Prednisona VO

29/09

Peso: 18,85 kg
CA: 57 cm
DH: 3,9 cc/Kg/h
IP/C: 1,08 mg/mg
Vacuna: Neumo 23 valente y
refuerzo Hep B
Alta

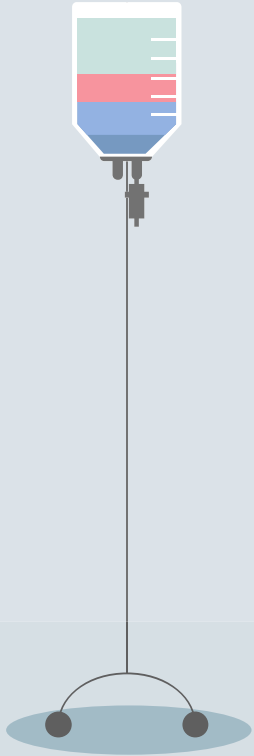


Evolución

	16/09	17/09	18/09	19/09	20/09	21/09	22/09	23/09	24/09	25/09	28/09	29/09
Peso	20,1	20,550	21,10 0	22,450	22	21,5	21,5	21,450	21,05	19,9	19,350	18,850
CA			52	58	61	64	63	60	59	55	56	57
DH	0,83	0,57	0,3	1,1	0,68	1,59	0,97	0,35	3,9	1,5	3,7	3,9
IP/C	0,52	Protenuria 24h: 165 mg/m2/h				10,6						1,08
Albúmina	1,9	1,7				1,6						

Síndrome Nefrótico





Introducción

Diagnóstico

Etiología

Tratamiento

Fisiopatología

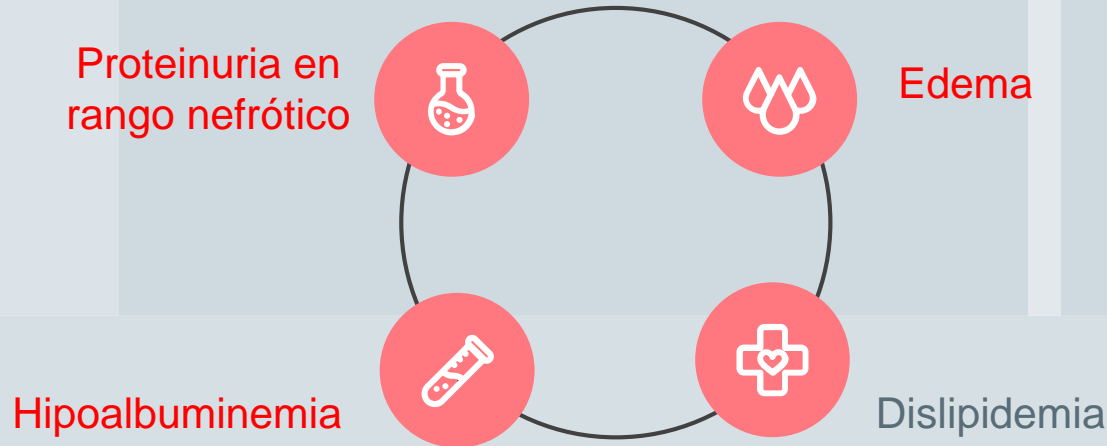
Complicaciones

Manifestaciones
clínicas

Conclusión

Introducción

- El Síndrome Nefrótico (SN) es causado por patologías renales que alteran la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular.
- Se caracteriza clásicamente por 4 manifestaciones clínicas:



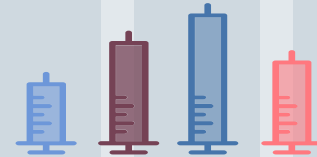
Sexo



2:1



PREVALENCIA



16 casos x 100.000 niños

INCIDENCIA

1-3 casos por
100.000 < 16 a
x año

Causas primarias

- **Síndrome nefrótico idiopático (90%)**

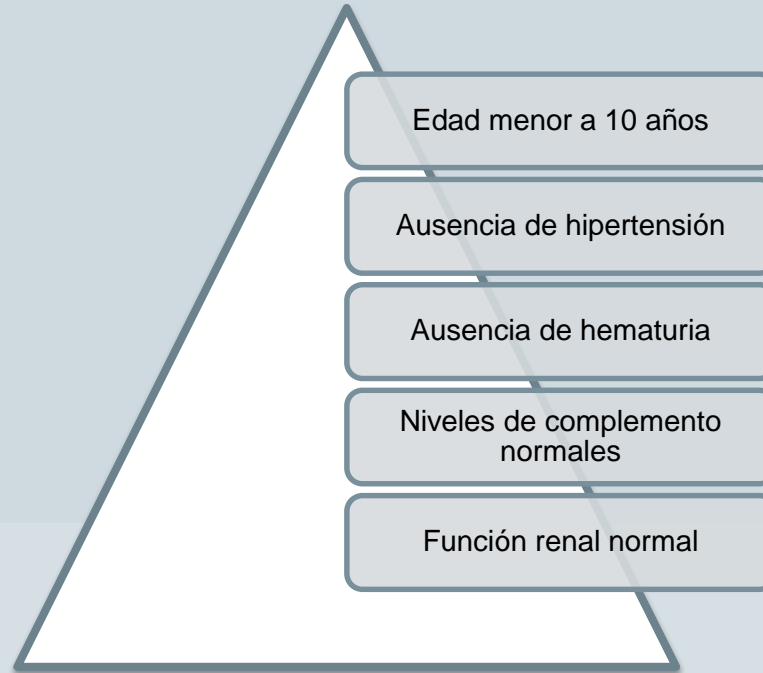
- 2 a 10 años.
- Causa desconocida.
 - Enfermedad por cambios mínimos (80%).
 - Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (7%)
 - GN membranoproliferativa (8%)
- Buena respuesta a corticoides (95%)

- **Síndrome nefrótico congénito (< 3 meses)**

- Pensar en infecciones connatales
- Alteraciones hereditarias

- **Síndrome nefrótico infantil (3 meses a 1 año).**

Signos sugerentes de Síndrome Nefrótico Idiopático:



Causas Secundarias

Infecciones	Otras Nefropatías	Enfermedades sistémicas	Neoplasias	Fármacos
Hepatitis B y C	GN aguda	Púrpura Schönlein Henoch	Linfomas	Sales de oro
Toxoplasma	Nefropatía por IgA	LES	Leucemias	Litio
CMV	Sd de Alport	AIJ		AINES
VEB		DM		Pamidronato
VIH		Amiloidosis		
Sífilis		SHU		
Malaria				

Mecanismos de injuria glomerular

Factores circulantes en enfermedad de cambios mínimos y glomeruloesclerosis primaria focal y segmentaria

Complejos inmunes circulantes es desórdenes como GN membranoproliferativa, GN post estreptocócica, y nefritis lúpica

Mutaciones en podocitos o proteínas del diafragma de filtración (ej. CD2AP, gen podocina NPHS2 y gen nefrina NPHS1, gen supresor del tumor de Wilms WT1) en formas hereditarias congénitas, infantil, o síndrome nefrótico cortico-resistente.

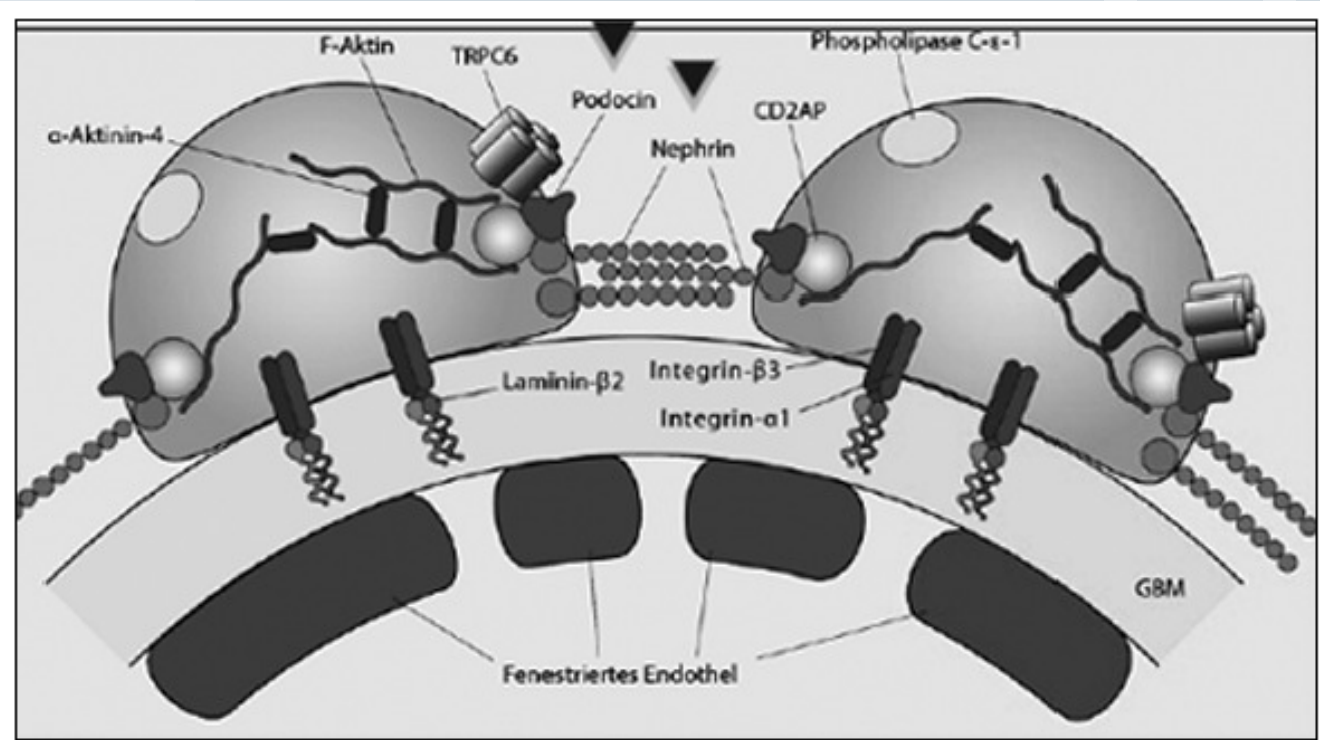


Tabla 2. Síndrome nefrótico con mutaciones genéticas

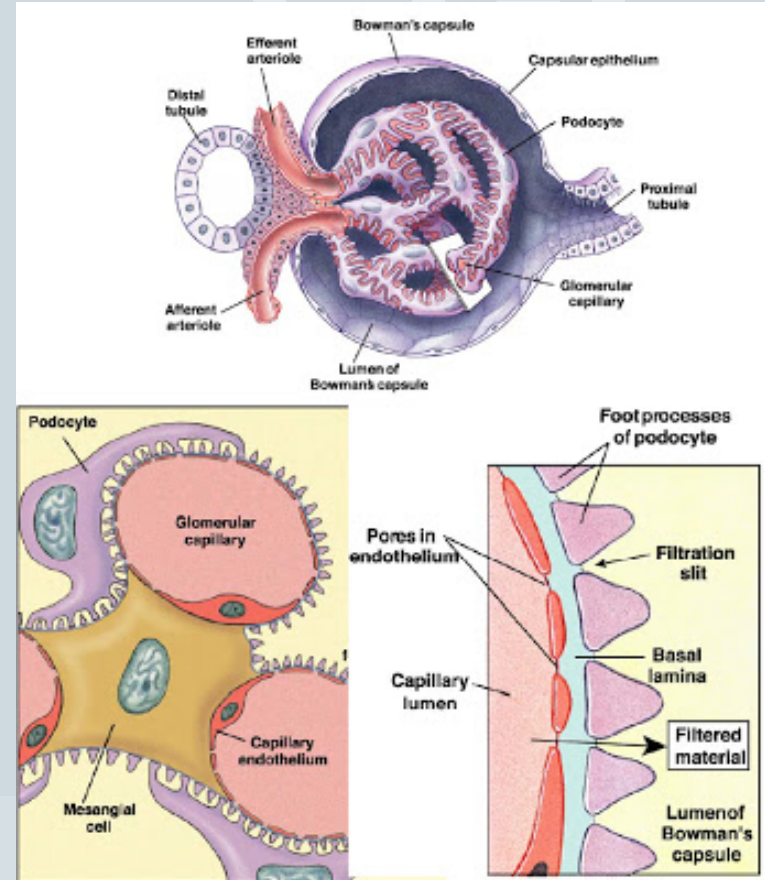
SN AISLADO		
	Histología	Gen
Congénito	Dilatación radial túbulo proximal ECM/ESF Esclerosis mesangial difusa	<i>NPHS1</i> (SN tipo Finlandés) <i>NPHS2</i> , <i>NPHS1</i> <i>WT1</i> , <i>PLCE1</i>
Mayores de 1 año	ECM/ESF Esclerosis mesangial difusa	<i>NPHS2</i> , <i>NPHS1</i> <i>WT1</i> , <i>PLCE1</i> <i>WT1</i> , <i>PLCE1</i>
SN juvenil y adulto	ESF	Autosómico recesivo/ esporádico: <i>NPHS2</i> Autosómico dominante: <i>TRPC6/ACTN4/INF2</i>
SN SINDRÓMICO		
	Características	Gen
Síndrome de Denys-Drash	AD, esclerosis mesangial difusa, pseudohermafroditismo masculino, tumor de Wilms	<i>WT1</i>
Síndrome de Frasier	AD, ESF, fenotipo femenino cariotipo 46XY, gonadoblastoma	<i>WT1</i>
Síndrome de Pierson	AR, Esclerosis mesangial difusa, microcoria, fallo renal	<i>LAMB2</i>
Síndrome de Galloway Mowat	AR, Esclerosis mesangial difusa, microcefalia, retraso mental, hernia hiatal	Gen desconocido
Síndrome de Nail-Patella	AD, Displasia esquelética, ungueal, ocular	<i>LMXB1</i>
Síndrome de Shimke	AR, ESF, displasia espondilohipofisaria inmunoósea, talla baja, procesos oclusivos vasculares	<i>SMARCA1</i>

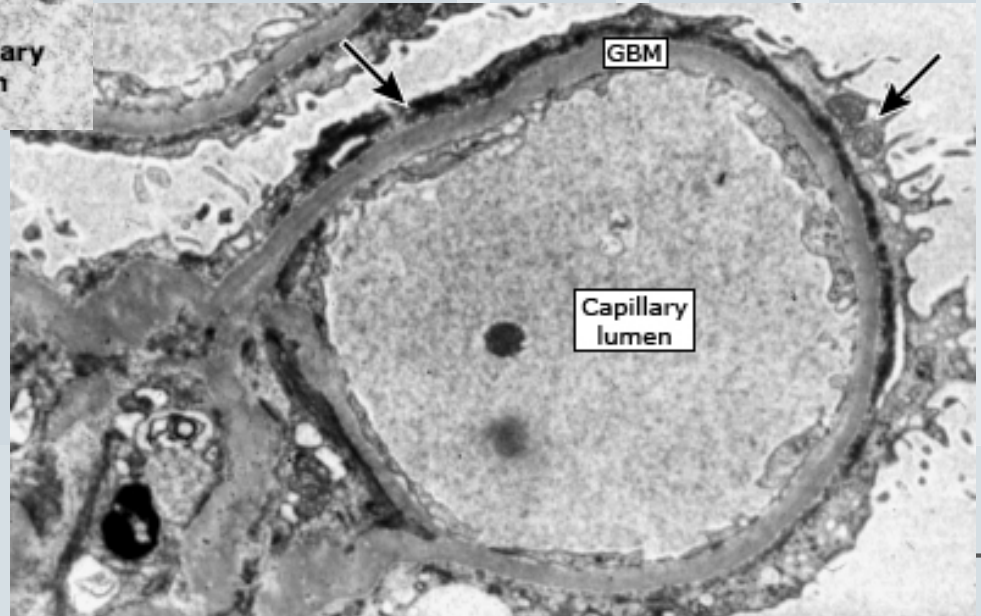
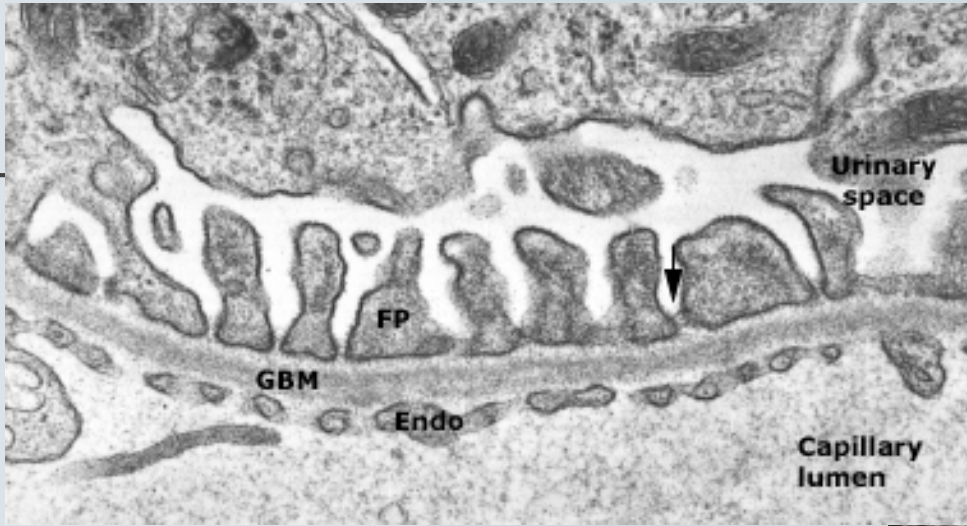
AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; ECM: enfermedad de cambios mínimos; ESF: esclerosis segmentaria y focal; SN: síndrome nefrótico.

Mecanismos de proteinuria:

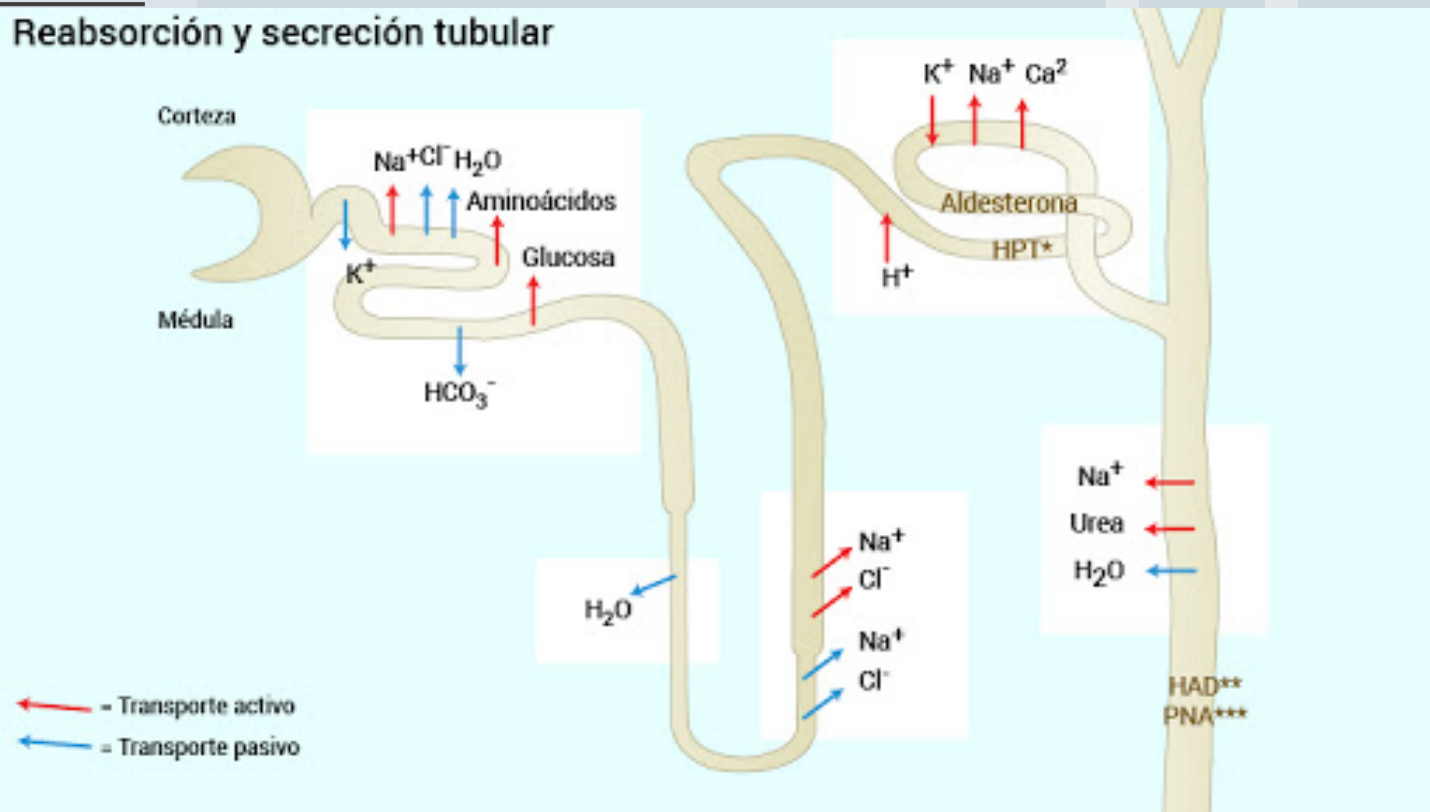
• **Diferencia de cargas:** Normalmente las células endoteliales glomerulares tienen carga negativa, creando barrera de filtración para los aniones como la albúmina. En el SN hay una pérdida de la carga aniónica, permitiendo paso de albúmina.

• **Diferencia de tamaño:** En las enfermedades distintas a la “enfermedad por cambios mínimos” hay cambio estructural en la pared del capilar glomerular, que permite el paso de proteínas normalmente restringidas por tamaño.



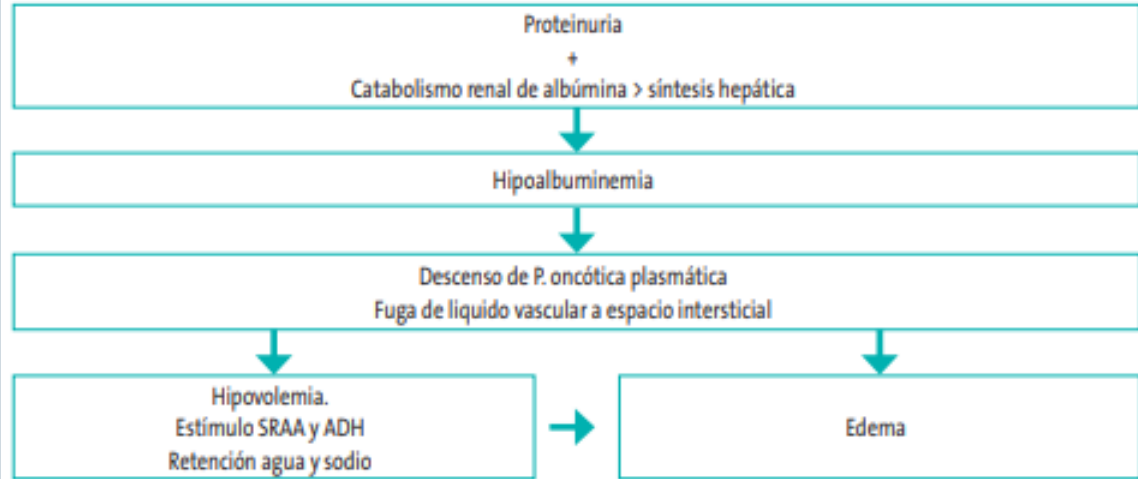


Reabsorción y secreción tubular

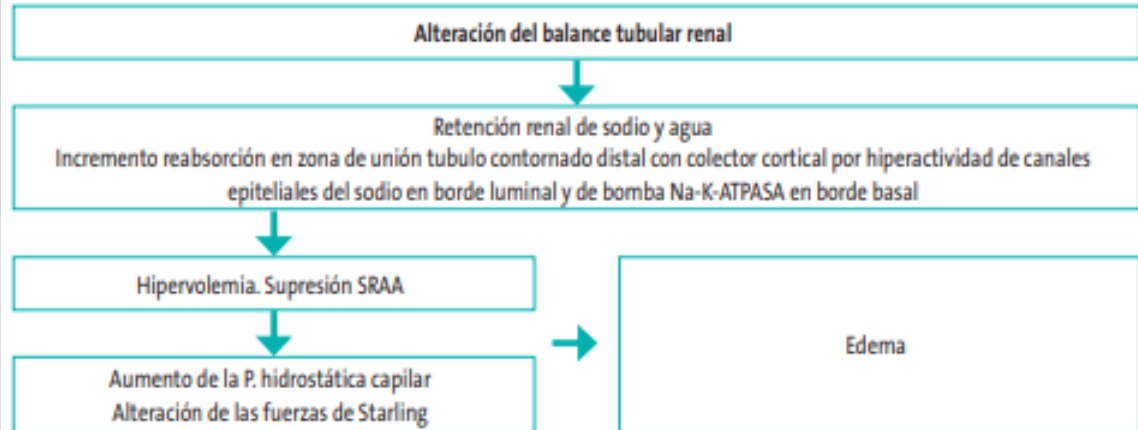


Mecanismos de edema:

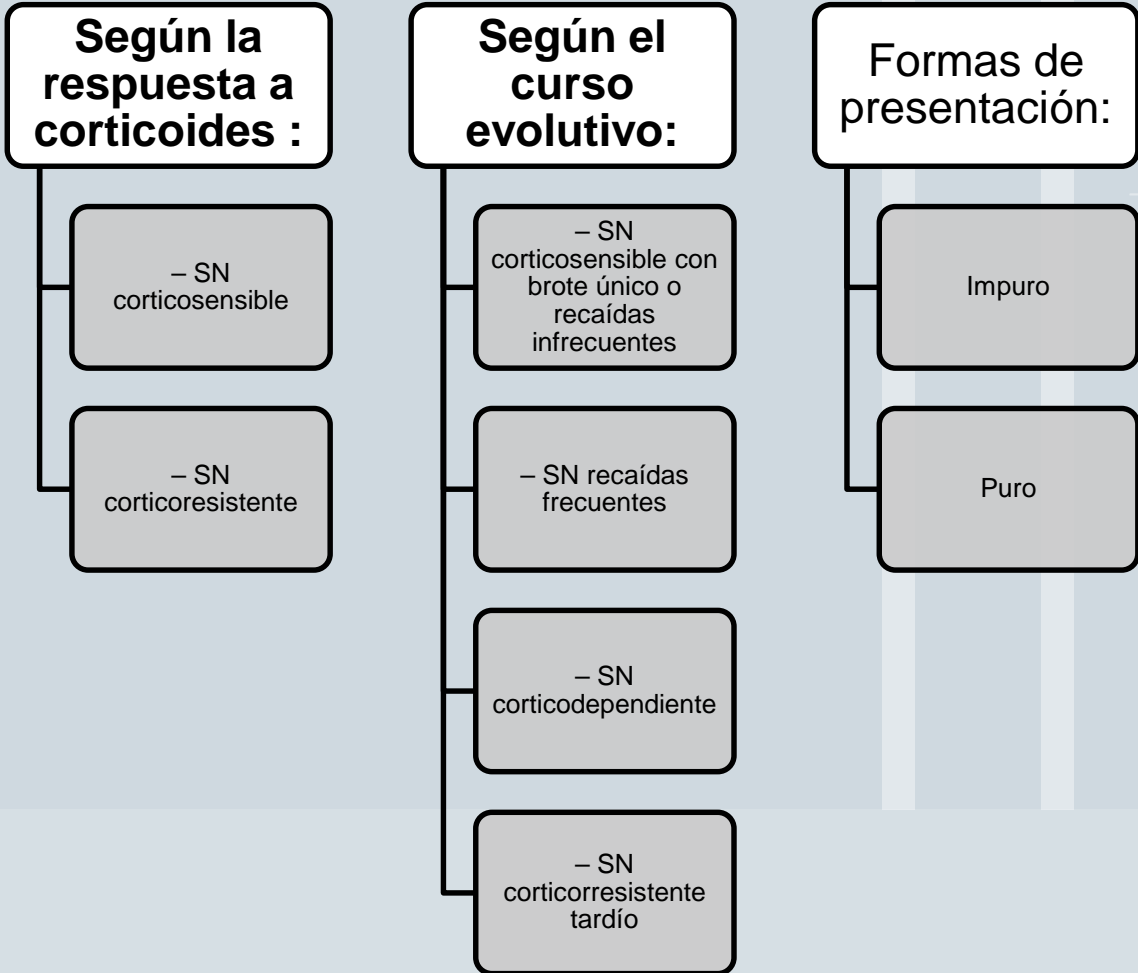
FORMACIÓN DEL EDEMA – TEORÍA UNDERFILL



FORMACIÓN DEL EDEMA – TEORÍA OVERFLOW



Clasificación



Cuadro Clínico

Edema:

- De predominio matutino y facial (bipalpebral) o zonas de decúbito.

Hipoalbuminemia

- < 2,5 g/dl

Proteinuria masiva

- > 40 mg/m²/hora
- Índice proteinuria/creatininuria > 2mg/mg
- Proteinuria en dipstick con +++)

Dislipidemia

Otras manifestaciones

Ascitis

Derrame pleural

Oliguria

Edema genital

Compromiso Estado General

Vómitos

Dolor Abdominal

Hipertensión

Hematuria

Insuficiencia Renal

Trombosis

Hipocomplementemia

Exam en físico

- Incremento de peso (Peso seco)
- Saturación O₂, FC, PA, T^o
- Diuresis
- Grado y localización de edema
- Signos clínicos de complicaciones (disnea, fiebre, dolor abdominal, ascitis) e infecciones
- Manifestaciones extrarrenales de SN secundario (exantema, púrpura, adenopatías)



Sospecha SN Idiopático

- Orina completa
- Proteinuria ++ o más es altamente sugerente.
- Hematuria y cilindros hialinos
- Proteinuria 24h
- Índice P/C

Exámenes Orina



- Hemograma
- Creatinina
- BUN
- Albumina plasmática
- Calcio plasmático
- Niveles vit D
- Perfil Lipídico
- Perfil Tiroideo
- ELP

Exámenes en sangre



Otro rango etario o SN impuro

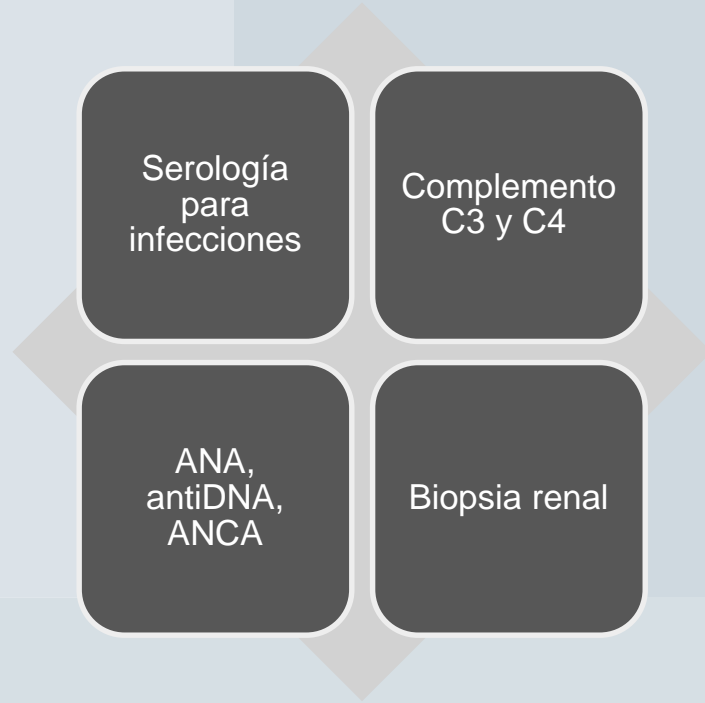
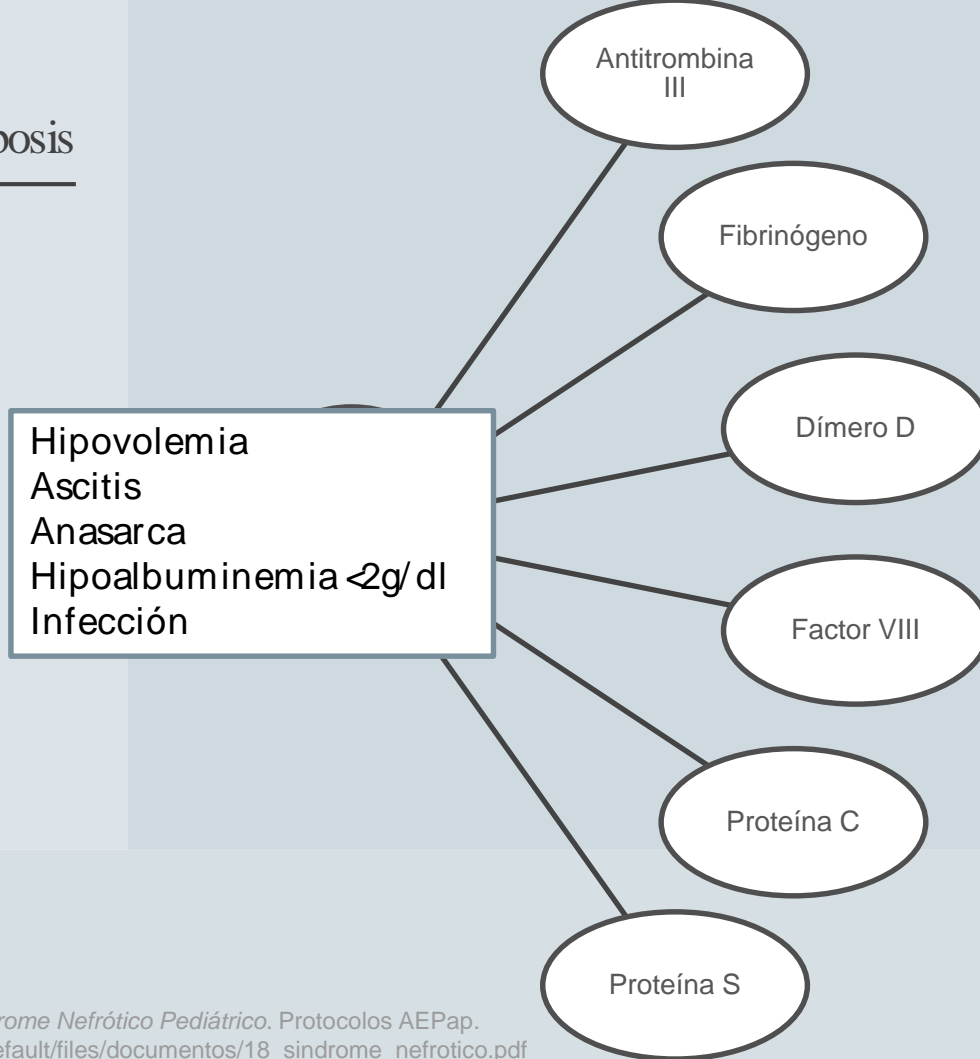


Tabla 5. Recomendaciones de biopsia renal

- En la primera manifestación:
 - Insuficiencia renal, hematuria macroscópica, hipertensión arterial
 - Edad menor de 1 año (o mayor de 10)
 - Síndrome nefrótico familiar
 - SN corticorresistente
- En la evolución:
 - Respuesta a tratamiento desfavorable, corticorresistencia tardía
 - Previa a la indicación de tratamiento inmunosupresor con anticalcineurínicos o tratamiento prolongado (>24 meses) con anticalcineurínicos
- En SN con recaídas frecuentes o corticodependencia, la indicación de biopsia renal ha de ser valorada individualmente

Riesgo trombotosis



Indicaciones de Hospitalización

Debut del Síndrome nefrótico

Edema masivo

Edema pulmonar

Compromiso de función renal

Complicaciones: trombóticas o infecciosas

TRATAMIENTO

Medidas Generales



Régimen normo
proteico
(1-2g/kg/día)

Evitar reposo
(> riesgo trombosis)

Restricción de
Na y moderada
de líquidos: BH
(-) hasta
remisión de
edema
(400ml/m² + 2/3
diuresis)



PRIMER EPISODIO

- Comenzar con terapia diaria:
 - Prednisona oral 60 mg/ m²/ día o 2mg/ kg/ día
 - Duración: 6 semanas
 - Dosis máxima 60 mg/ día.

- Continuar con terapia en días alternos:
 - Prednisona oral 40 mg/ m²/ día o 1.5mg/ kg/ día.
 - Dosis máxima 40 mg/ día
 - Duración: 6 semanas
 - Disminución gradual de la dosis 1-3 meses hasta suspender

PRIMERA RECAÍDA O RECAEDOR INFRECIENTE

- Comenzar con terapia diaria hasta remisión completa por 3 días consecutivos
 - Prednisona oral 60mg/ m²/ día o 2mg/ kg/ día
 - Dosis máxima 60mg.

- Luego:
 - Prednisona oral 40mg/ m²/ día o 1.5mg/ kg/ día
 - Dosis máxima 40mg
 - Por 4 semanas en días alternos.

SN corticoresistente o
recaedor frecuente

Tabla 6. Fármacos Inmunosupresores alternativos a prednisona

	Ventajas	Problemas	Comentarios	Dosis
CFM	Eficaz en ciclo corto No nefrotóxico	Dosis acumulativa limitada (168 mg/kg) Toxicidad gonadal Cistitis hemorrágica Leucopenia	Igual eficacia oral o IV Controlar dosis total Contraindicada en pubertad Control leucopenia y garantizar diuresis	CD: 2 mg/kg/día 8 semanas CR: 2,5 mg/kg/día 12 semanas Administrar solo 1 ciclo
MMF	Más eficaz en CD No nefrotóxico No toxicidad gonadal	Mielosupresión En CD: MMF dependencia En CR: Menos eficaz que CsA/TAC Conveniente realizar niveles (2-5 ng/ml)	En CD: alternativa a CsA/TAC En CR: renoprotector en terapia combinada con CsA/TAC	400-600 mg/m ² cada 12 h 1 año y retirada lenta 3-6 meses
CsA	Eficaz en CD y CR	CsA dependencia Nefrotoxicidad. Precisa niveles (75-150 ng/ml)	Útiles a baja dosis en terapia combinada. Pocos estudios en SN genético	5-6 mg/kg/día por 6-12 meses con retirada lenta
TAC	Eficaz en CD, CR y CsA- resistente Menos tóxico que CsA	TAC dependencia. Nefrotoxicidad Diabetes. Precisa realizar niveles (5-10 ng/ml)	En CD: monoterapia En CR: asociar a PRD 0,5 mg/kg/2 d	0,15 mg/kg/día por 6-12 meses con retirada lenta
RTX	Eficaz en CD y recidivas post-TR	Toxicidad: fibrosis pulmonar Infecciones Leucoencefalopatía multifocal Precisa control de subpoblaciones linfocitarias	En CD: eficacia por tiempo corto. Escasos estudios en CR Utilizar sólo como rescate de CR o CD graves con toxicidad otros fármacos	375 mg/m ² dosis IV semanal total 2-4 dosis

Hipovolemia

- Mala perfusión
- Hipotensión
- Dolor abdominal
- Anasarca
- Hemoconcentración
- Elevación uremia de origen prerrenal
- Hiponatremia
- Alcalosis
- Fracción excretada de sodio (FeNa) <1%
- Relación K urinario/ K y Na urinario (fórmula de Van de Walle) >60%

Hipervolemia

- Signos de congestión en RxTx
- Relación K urinario / K y Na urinario <30%
- Hipertensión arterial

Tratamiento Edema

- **Si hay edema + hipovolemia:**
 - Utilizar albúmina al 20% (0,5- 1 gr/ kg en infusión continua de 2- 4 horas) seguida de Furosemida 1- 2 mg/ kg iv durante y después de la infusión
 - Monitorizar por posibles complicaciones al aumentar bruscamente la volemia.
- **Si hay edema + hipervolemia:**
 - Diuréticos de asa (furosemida)
 - Tiazidas (hidroclorotiazida)
 - Antagonistas de la aldosterona (Espironolactona)

Indicación Albúmina

- Edema Pulmonar
- SN congénito
- Hipovolemia clínica con taquicardia e hipotensión
- Edema incapacitante o ascitis
- Infecciones graves
- Hipoalbuminemia severa
- Refractariedad a diuréticos
- Oligoanuria mantenida

EA y Paradojales

- Distress Respiratorio
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Hipertensión

Remisión completa

- IPC < 0.2 mg/mg o <1+ Dipstick x 3 días consecutivos.
- Resolución del edema
- Albúmina > 3.5 mg/dL

Remisión parcial

- IPC >0.2 mg/mg < 2 mg/mg
- Albúmina > 3 mg/dL

Corticorresistencia

- Falla en lograr respuesta después de 8 semanas de terapia con corticoides.

Recaída

- IPC > 2 o 3+ dipstick durante 3 días consecutivos

Recaída infrecuente

- 1 recaída dentro de los 6 meses de respuesta inicial
- 1 a 3 recaídas en 12 meses

Recaída frecuente

- 2 o más recaídas en los 6 meses iniciales
- 4 o más recaídas en 12 meses.

Corticodependencia

- 2 caídas consecutivas durante terapia corticoidal o dentro de 14 días tras suspender tratamiento.

Complicaciones

- Infecciones
 - Prevención:
 - Vacunación anual influenza.
 - Vacunación antineumocócica esquema mixto conjugada-polisacárida
 - Vacuna varicela si no hay inmunosupresión en >1 año
 - Vacuna hepatitis A y B
 - No administrar vacunas de virus vivos hasta que la dosis de prednisona sea < 1mg/kg/día por más de 1 mes y hasta que hayan transcurrido 3 meses desde la suspensión de inmunosupresores.
 - No se recomienda vacuna Polio oral
 - Exposición a varicela podría ser mortal: Administrar gammaglobulina hiperinmune ante la exposición. Tratar ante la primera vesícula con antivirales.

Tromboembolismo

- Anticoagulación profiláctica no esta recomendada a menos que el paciente haya presentado TEP previo o presente alto riesgo de trombosis con albumina < 2g/dL, fibrinógeno >6 g/L o niveles de antitrombina III <70% del normal

Insuficiencia Renal

- Hipovolemia
- Injuria renal aguda
- Patología glomerular previa

Anasarca

Hipovolemia

Alteración del crecimiento

Dislipidemia

Hipotiroidismo

Anemia

Osteoporosis

CONCLUSIONES

Alta sospecha clínica
Evaluación integral que incluye
estado volémico para determinar
conducta
Más frecuente SN idiopático por
ECM con buena respuesta a
corticoides
Identificar complicaciones
tempranas y tardías por
tratamiento prolongado
Seguimiento a largo plazo



GRACIAS



Bibliografía

- Hevia, Pilar, Nazal, Vilma, Rosati, María Pía, Quiroz, Lily, Alarcón, Claudia, Márquez, Sonia, & Cuevas, Karen. (2015). Síndrome nefrótico idiopático: recomendaciones de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. Parte 1. *Revista chilena de pediatría*, 86(4), 291-298. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.05.005>
- Hevia, Pilar, Nazal, Vilma, Rosati, María Pía, Quiroz, Lily, Alarcón, Claudia, Márquez, Sonia, & Cuevas, Karen. (2015). Síndrome nefrótico idiopático: recomendaciones de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. Parte 2. *Revista chilena de pediatría*, 86(5), 366-372. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.07.011>
- AZÓCAR P, M. A. R. T. A. (2011). El Síndrome Nefrótico y el Diagnóstico Genético en Pediatría. *Revista chilena de pediatría*, 82(1), 12-20. <https://doi.org/10.4067/s0370-41062011000100002>
- Comité de Nefrología, Sociedad Argentina de Pediatría. (2014). Consenso de tratamiento del síndrome nefrótico en la infancia. *Arch Argent Pediatr*, 112(3), 277-284. <https://doi.org/10.5546/aap.2014.277>
- García de Cortázar, L. (2018). *Guías de Práctica Clínica en Pediatría. HOSPITAL CLÍNICO SAN BORJA ARRIARÁN* (VIII ed.). Iku. https://www.savagnet.ec/revistas/guias_pcp_2018/files/assets/common/downloads/publication.pdf
- HOSPITAL DE PEDIATRÍA “JUAN P. GARRAHAN”. (2016). *GUÍAS DE ATENCIÓN PEDIÁTRICA. USO DE ALBUMINA EN PEDIATRÍA* [Libro electrónico]. https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/gap_historico/GAP-2009-USO-DE-ALBUMINA-VERSION-IMPRESA.pdf
- Morill Gutierrez, B. (s. f.). *Vacunación en situaciones especiales Síndrome nefrótico*. AEPap. Recuperado 7 de octubre de 2020, de https://www.aepap.org/sites/default/files/nefroitico_vacunas_1.pdf
- Niaudet, P. (2018, 21 noviembre). *Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of nephrotic syndrome in children*. Up to Date. https://www.uptodate.com/contents/etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-nephrotic-syndrome-in-children?search=nephrotic%20syndrome%20children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H5
- Niaudet, P. (2020a, julio 15). *Treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children*. Up to Date. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-idiopathic-nephrotic-syndrome-in-children?search=nephrotic%20syndrome%20children&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

-
- Niaudet, P. (2020b, julio 20). *Complications of nephrotic syndrome in children*. Up to Date.
https://www.uptodate.com/contents/complications-of-nephrotic-syndrome-in-children?search=nephrotic%20syndrome%20children&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
- Radhakrishnan, J. (2018, 15 enero). *Lipid abnormalities in nephrotic syndrome*. Up to Date.
https://www.uptodate.com/contents/lipid-abnormalities-in-nephrotic-syndrome?search=nephrotic%20syndrome%20children&topicRef=6101&source=see_link
- Radhakrishnan, J. (2020, 13 enero). *Endocrine dysfunction in the nephrotic syndrome*. Up to Date.
https://www.uptodate.com/contents/endocrine-dysfunction-in-the-nephrotic-syndrome?sectionName=THYROID%20FUNCTION&search=nephrotic%20syndrome%20children&topicRef=6102&anchor=H2&source=see_link#H2
- Román Ortiz, E. (2014). *Síndrome Nefrótico Pediátrico*. Protocolos AEPap.
https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/18_sindrome_nefrotico.pdf