

Síndrome Nefrótico

Lorena Álvarez Roa

Becada de Pediatría

Introducción

- Glomerulopatía primaria más frecuente en pediatría.
- Incidencia 1 -2 casos / 100.000 habitantes <16 años, > asiáticos y afroamericanos
- Lesión en el podocito causa pérdida de la permeabilidad selectiva de la barrera de filtración glomerular al paso de las proteínas a través de la pared capilar glomerular.
- El síndrome nefrótico se define como la presencia de proteinuria superior a 3,5 g/24 h/1,73 m² en adultos (proteinuria/Creatininuria > 2 mg/mg) o 40 mg/h/m² o 50 mg/kg/día (uptodate).

Introducción

- 4 características clínicas:

- 1.- Proteinuria en rango nefrótico

- 2.- Hipoalbuminemia <3 grs/dl, < 30 gr/L.

- 3.- Edema

- 4.- Hiperlipidemia.

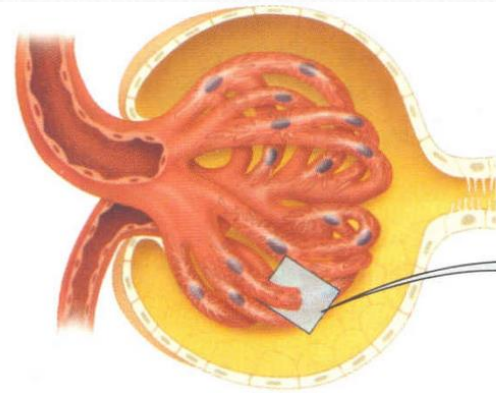
Patogenia

PODOCITO:

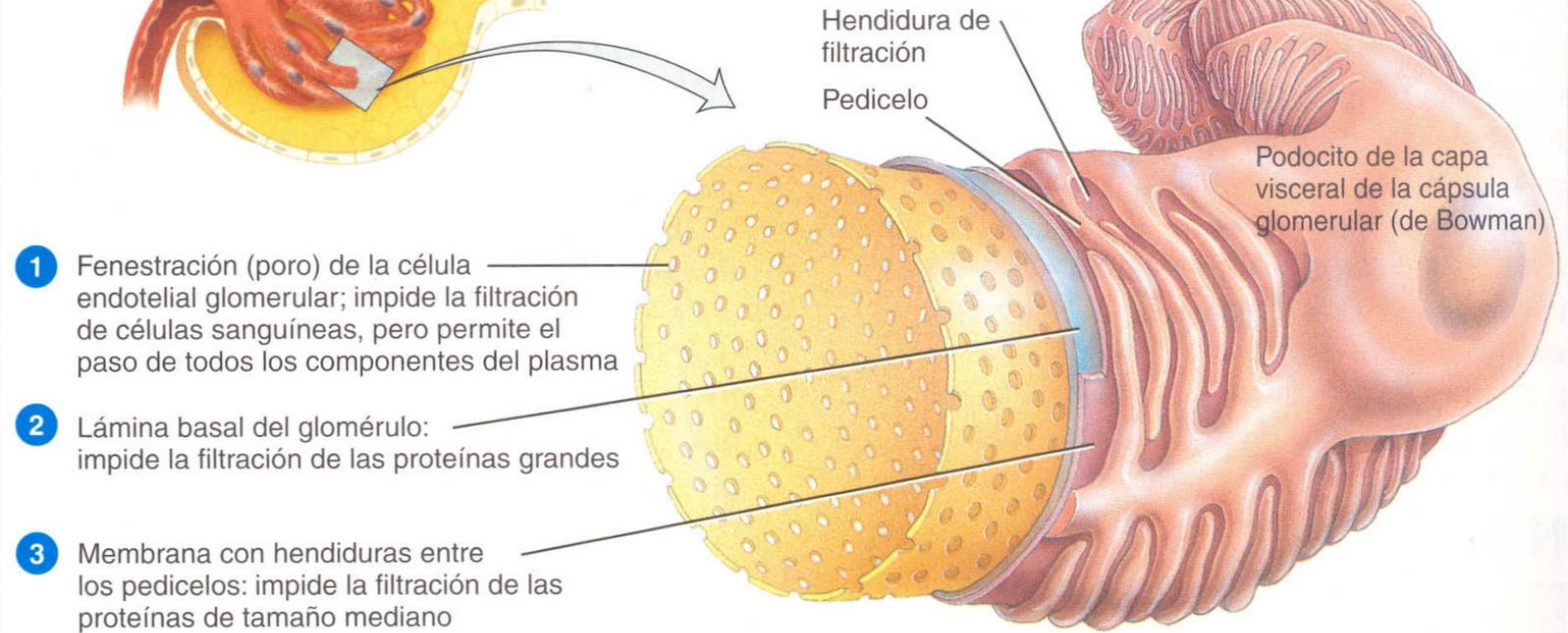
Célula más grande del glomérulo, altamente diferenciada.

Rodea al capilar glomerular en su totalidad a través de los pedicelos que se interdigitan con podocitos vecinos

1. Mecanismos Inmunológico
2. Mecanismos genético
3. Edema



Barrera de filtración: MBG + diafragma de filtración entre procesos pedicelares.



(a) Detalles de la membrana de filtración

Patogenia

- **Mecanismos inmunológicos:**

Alt linfocitos T, B y factores de permeabilidad vascular

- Algunos casos responden a anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) que producen depleción de células B.

- **Mecanismos genéticos:**

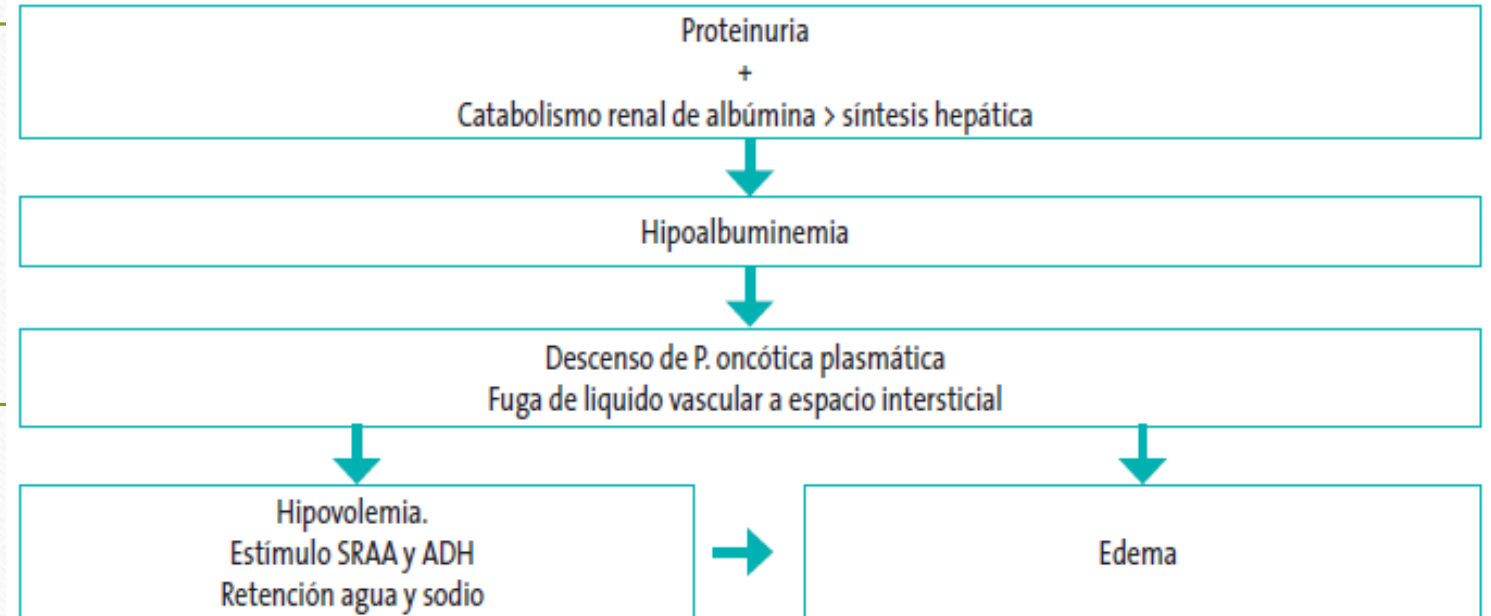
genes que codifican proteínas podocitarias, proteínas de adhesión, prot del citoesqueleto y factores de transcripción. → SN congénitos y familiares

(10-20% SN resistentes esporádicos, Inicio precoz, sin respuesta a tratamiento)

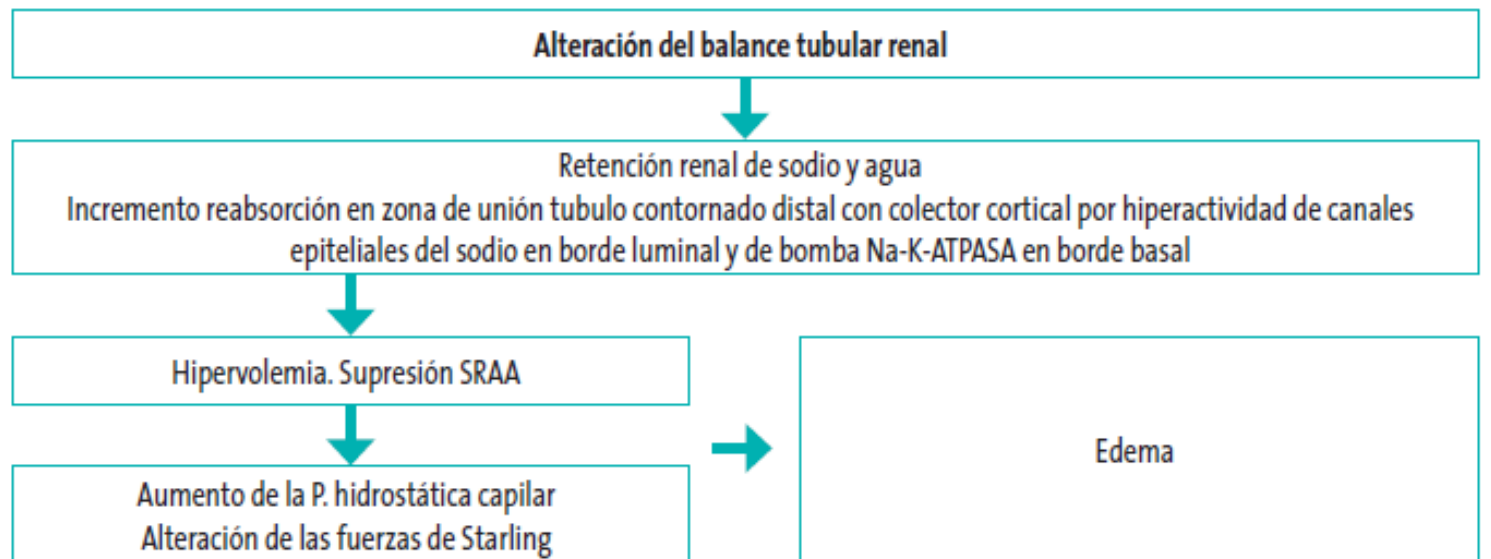
3. Edema

- Teoría “Underfill”
Hipovolemia y activación del SRAA
- Teoría “Overflow”
Alteración balance tubular renal**

FORMACIÓN DEL EDEMA – TEORÍA UNDERFILL



FORMACIÓN DEL EDEMA – TEORÍA OVERFLOW



Clasificación del SN

- SN idiopático:
 - 90% de los SN en niños entre 2 y 12 años.
 - Prevalencia 15 casos por 100 000 niños.
 - Incidencia máxima entre 3-5 años.
 - Niños: 2H:1M. Adolescentes y adultos H=M.
- SN genético → mutaciones de las proteínas podocitarias, desde periodo fetal a vida adulta.
(corticorresistente, precoz y grave)
- SN Congénito <12 meses, ppal genético

Tabla 1. Clasificación del síndrome nefrótico

SN primario

- Idiopático
- Congénito <12 meses
- Genético

SN secundario

- Otras nefropatías
 - Glomerulonefritis aguda
 - Púrpura de Schönlein-Henoch
 - Nefropatía IgA
 - Síndrome de Alport
- Enfermedades sistémicas
 - Vasculitis
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Artritis reumatoide
 - Diabetes mellitus
 - Amiloidosis
 - Síndrome Hemolítico Urémico
- Enfermedades infecciosas (HVB, HVC, CMV, EBV, HIV, malaria)
- Neoplasias (leucemia, linfoma Hodgkin)
- Fármacos (AINE, sales de oro, D-penicilamina, captopril)

Clasificación SN

Según respuesta a corticoides

- ⊙ Corticosensible
- ⊙ Corticorresistente

Según curso evolutivo:

- ⊙ Brote único
- ⊙ Recaídas frecuentes
- ⊙ Corticodependiente
- ⊙ Corticorresistente tardío

Formas de presentación:

- ⊙ Impuro → hematuria, HTA, insuficiencia renal
- ⊙ Puro → Ausencia de los anteriores

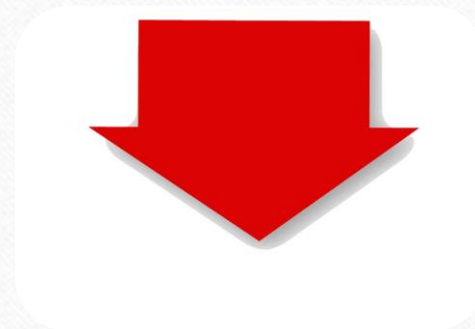
CUADRO CLÍNICO



EDEMA



PROTEINURIA



HIPOALBUMINEMIA

< 2,5mg/dl

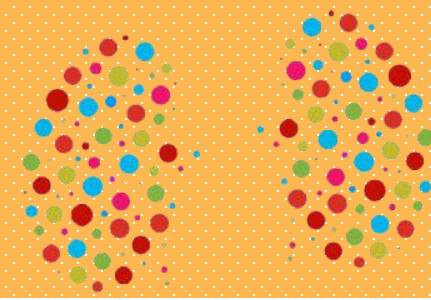


HIPERLIPIDEMIA

MANIFESTACIONES CLINICAS

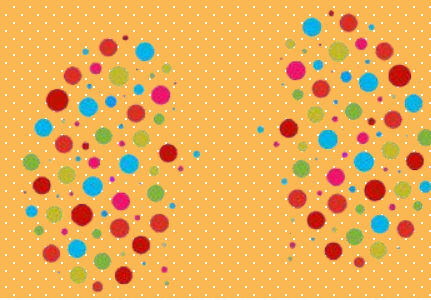
1. **Edema** de partes blandas, casos graves: ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico y anasarca.
2. **Hipertensión arterial**, que aparece en el 42,5% de los pacientes.
3. **Insuficiencia renal aguda**, más frecuente en SN corticorresistente o hipoalbuminemia grave, edemas severos, manejados con dosis altas de diuréticos.
4. **Trombosis**, incidencia de 5 a 60%; en venas renales y de eei.
5. **Hipoalbuminemia**: capacidad de síntesis hepática superada por pérdidas urinarias de albúmina y el catabolismo renal.
6. **Hiperlipidemia** con aumento de las cifras de colesterol total, LDL, VLDL e IDL, lipoproteína A y, con menos frecuencia, hipertrigliceridemia y descenso del HDL. Lipiduria: cilindros grasos en sedimento urinario.
7. **Hipocomplementemia**, favorece aparición de infecciones (peritonitis espontáneas, celulitis, e infecciones pulmonares, meningéas y digestivas).

Examen Físico



-
- ⦿ Incremento de peso (peso anterior, “peso seco”)
 - ⦿ Sat, FC, PA, T°, diuresis
 - ⦿ Grado y localización de edema
 - ⦿ Buscar signos clínicos de complicaciones (disnea, fiebre, dolor abdominal, ascitis) e infecciones
 - ⦿ Manifestaciones extrarrenales de SN secundario (exantema, púrpura)

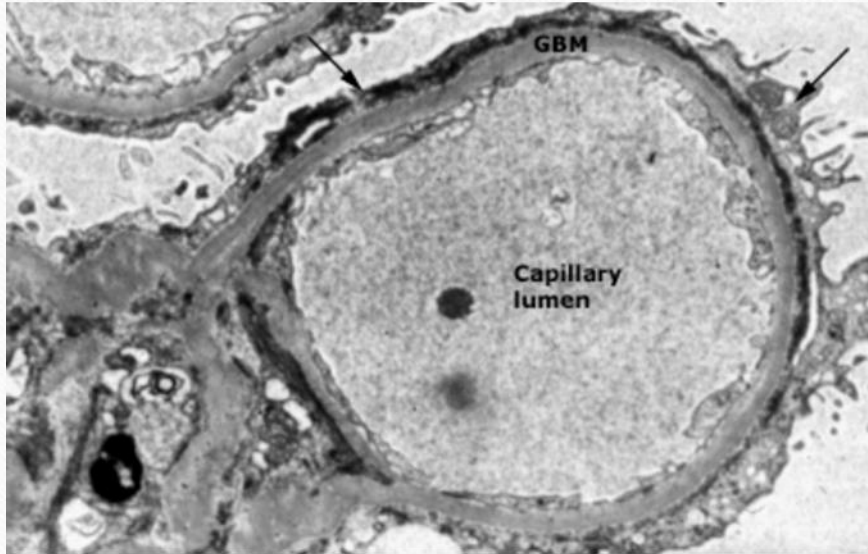
Laboratorio



- Hemograma
- Urea, Creatinina
- Proteínas totales, albúmina
- Serología CMV, EBV, parvovirus B19, Herpes 6, virus varicela-zoster, HVB, HVC
- Proteinuria 24 horas, **índice proteinuria/creatininuria**, orina completa, urocultivo
- Valorar radiografía de torax si edemas importantes, ecografía renal si hematuria, ecografía abdominal si dolor abdominal-ascites. Ecocardiograma.
- Antitrombina III, fibrinógeno, Dímeros D, Factor VIII, proteína C, proteína S (si **riesgo de trombosis**: hipovolemia, ascitis, anasarca, hipoalbuminemia <2 g/ dl o infección)
- Complemento C3, C4, C1q, ANA, AntiDNA. Perfil lipídico, LpA y perfil tiroideo

Biopsia Renal

ECM



Fusión pedicelos,
desprendimiento de los podocitos

- 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

Biopsia Renal

Riesgos Biopsia Renal:

- Dolor
- Sangrado, hematuria
- Hipertensión arterial
- Hematoma renal
- Sobreinfección
- Fístula arteriovenosa

- 90% glomerulopatía por enfermedad de cambios mínimos.

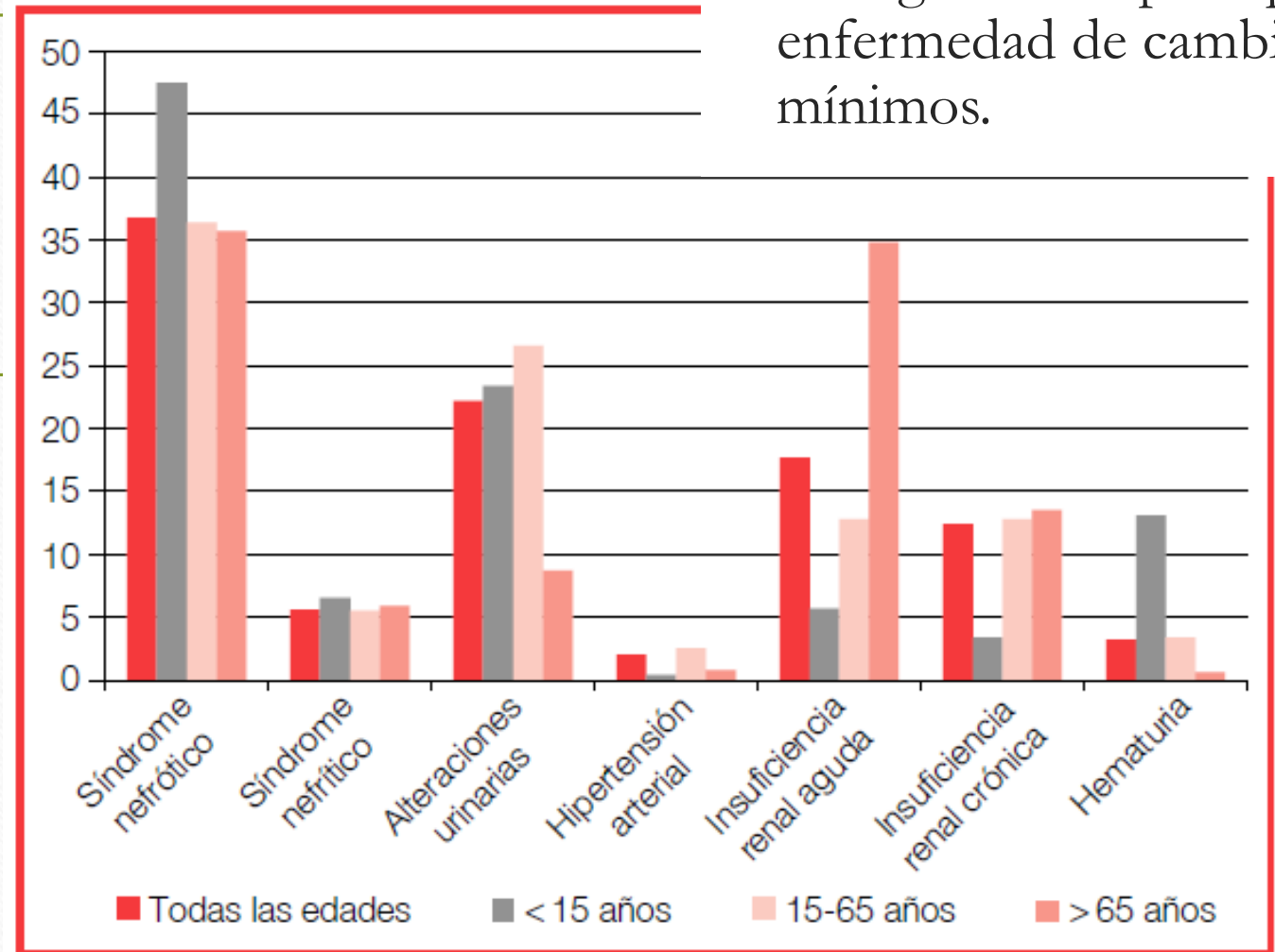


Figura 3

Distribución de síndromes según la edad en las enfermedades renales biopsiadas. Registro Español de Glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología.

Diagnóstico

Edema

Proteinuria
>40mg/m²/h o
>50mg/kg/día

Hipoalbuminemia

- Sospecha ECM:
 - Edad menor de 6 años.
 - Ausencia de hipertensión
 - Ausencia de hematuria
 - Niveles normales de complemento
 - Función renal normal.

Tratamiento

- El tratamiento general comprende:

- Reducción del edema
- Control de la presión arterial
- Control del perfil lipídico
- Profilaxis de la trombosis

Medidas Generales

- ⊙ Régimen **normoprotéico**, 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
- ⊙ Hospitalización al menos 7 días para evaluar respuesta a corticoides

Tratamiento

Corticoides en altas dosis

- Mayoría responde a los 7 días
- Esperar 6 semanas para evaluar respuesta
- A > duración del tratamiento menos recaídas
- 1º episodio duración recomendada de tratamiento **3 meses**

Prednisona 60mg/m²/día por **4 – 6 semanas**

Máx 60mg/día si peso <60kg o 80mg si peso >60kg



40mg/m²/día 3 veces/semana por 4 – 6 semanas

Máx 40mg si peso <60kg o 60mg si >60kg



Toma única matinal

Dar en 2 dosis diarias si: <3 años, edema grave, diarrea, hiperglicemia o falta de respuesta a dosis única

Tratamiento

Inmunosupresores:

Se utilizan cuando existe resistencia, dependencia o RAMs a corticoides.

- Ciclofosfamida, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato

	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/k/día 8 semanas CR: 2,5 mg/k/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

Tratamiento

Diuréticos:

Indicados sólo en edema incapacitante con previa corrección de la hipovolemia

Favorecen la insuficiencia renal aguda y las complicaciones tromboembólicas

Furosemida: 1-2 mg/kg/dosis

Albúmina:

Sólo en SN congénito, hipovolemia con taquicardia e hipotensión, edema incapacitante o infecciones graves

Seroalbúmina al 20% 0,5 – 1g/kg EV en 2-4 h 2 veces/día. Después de la perfusión dar furosemida 0,5 – 1mg/kg EV

Respuesta a Tratamiento

Estado de remisión: desaparición de la proteinuria por 5 días consecutivos

Remisión completa: desaparición de proteinuria y albúmina normal

Remisión parcial: albúmina normal con proteinuria en rango no nefrótico

Recaída: aparición de proteinuria por 5 días consecutivos

Resistencia: presencia de proteinuria en rango nefrótico tras 6 – 8 semanas de tratamiento

Pronóstico

- ✧ Curso clínico altamente variable, difícil de predecir
- ✧ Requiere seguimiento prolongado
- ✧ **Condicionado por respuesta a corticoides:**

> 90% responde a prednisona

50-70% recaídas frecuentes o corticodependencia

50% corticorresistentes desarrollará IRC

Mortalidad

- sin tto: 40% (complicaciones infecciosas y tromboembólicas)
- con tto: 3%

Evolución

SN Corticosensible con brote único o recaídas infrecuentes:

Máx 2 recaídas en 6m o <3 en 1 año

SN recaídas

frecuentes: >2 recaídas en 6m luego del inicio o >3-4 en 1 año en cualquier momento evolutivo

SN corticodependiente:

>2 recaídas durante la terapia esteroidal o dentro de los 14 días posteriores a su suspensión

SN Corticorresistente

tardío: tras una de las recaídas no existe remisión habiendo sido corticosensible al inicio

Seguimiento

- ⦿ **Remisión:**

Retirar progresivamente corticoides en 4 – 6 semanas y tras mínimo 3 meses de tratamiento (↓5mg/semana)

- ⦿ **Resistencia y remisión parcial:**

bolo metilprednisolona EV 600mg/m² (máx 1 g) hasta 3 dosis en días alternos a la corticoterapia oral. Asociar a furosemida oral al inicio de la perfusión

- ⦿ **Recaídas:**

Prednisona oral 60mg/m² hasta proteinuria (-) por 5 días seguido de 40mg/m² en días alternos por 4-6 semanas con retirada progresiva en 4 -6 semanas

Bibliografía

1. Román, E. Síndrome nefrótico pediátrico. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:283-301
2. Niaudet, P. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of nephrotic syndrome in children. In *UpToDate*, last updated: Nov 21, 2018.
3. Prince, T. Reid-Adam, J. Nephrotic Syndrome. *Pediatrics in Review* Vol. 36 No. 3 MARCH 2015

