

Síndrome Nefrótico

Dra. Ethel Barraza Sierra

Becada Pediatría 1er año

12/03/24

Hoja de Ruta

- Epidemiología
- Definición
- Fisiopatología
- Clasificación
- Clínica
- Diagnóstico
- Indicaciones de biopsia renal
- Diagnóstico diferencial
- Tratamiento
- Calendario vacunal
- Bibliografía



Epidemiología

- Glomerulopatía más frecuente en la infancia, afecta a 1-3/100 mil niños < 16 años, más frecuente entre los 2 y 10 años.
- Su causa es desconocida.
- Histologicamente corresponde a enfermedad por cambios mínimos en más del 90% de los casos, o a glomeruloesclerosis focal y segmentaria.
- Aproximadamente el 40-45% de los niños con SN corticosensible presentan recaídas frecuentes (RF) o corticodependencia (CD).

Definición

El síndrome nefrótico (SN) es la glomerulopatía primaria más frecuente en Pediatría.

Término clínico que se caracteriza por:

- Proteinuria (>40 mg/m² /h) o >2 mg/mg o > 50 mg/Kg/día
- Hipoalbuminemia (<2,5 g/dl)
- Edema
- Dislipemia
- Alteraciones endocrinas.

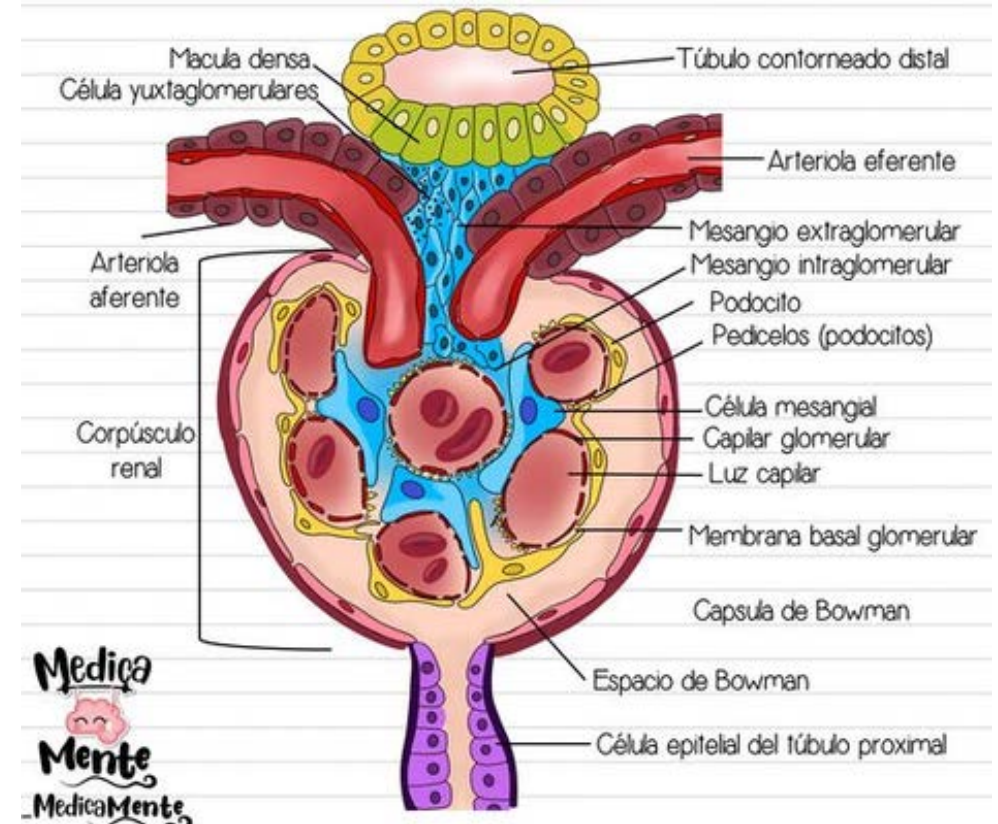
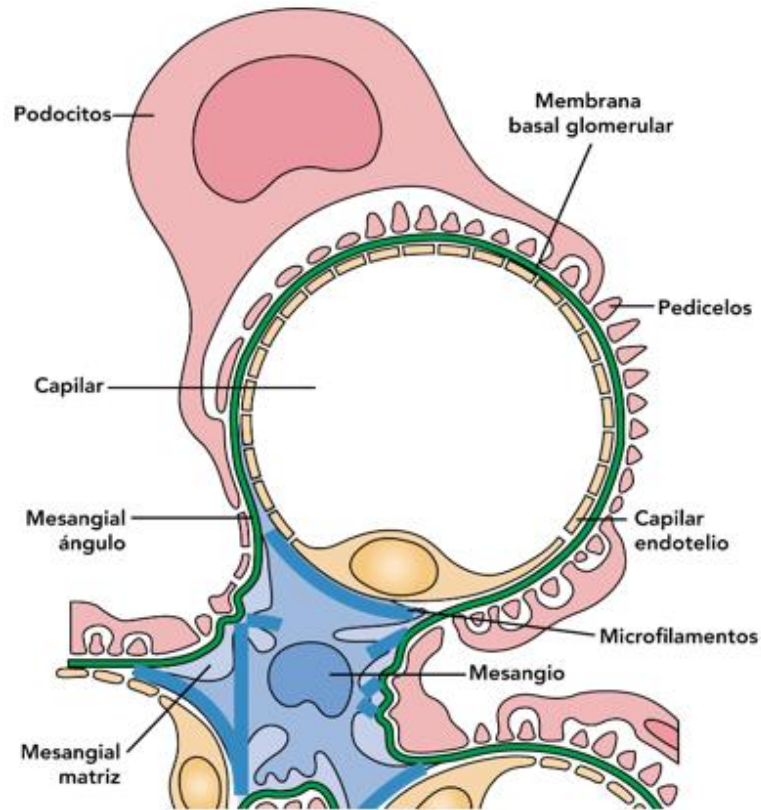
Tabla 1. Clasificación del síndrome nefrótico

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)



Fisiopatología

No queda claro el fenómeno determinante, pero las teorías apuntan a una desregulación inmunitaria de los linfocitos T que determinaría la alteración del podocito, componente fundamental de la barrera de filtración glomerular.

Aumento de la permeabilidad capilar glomerular → lesión en los podocitos.

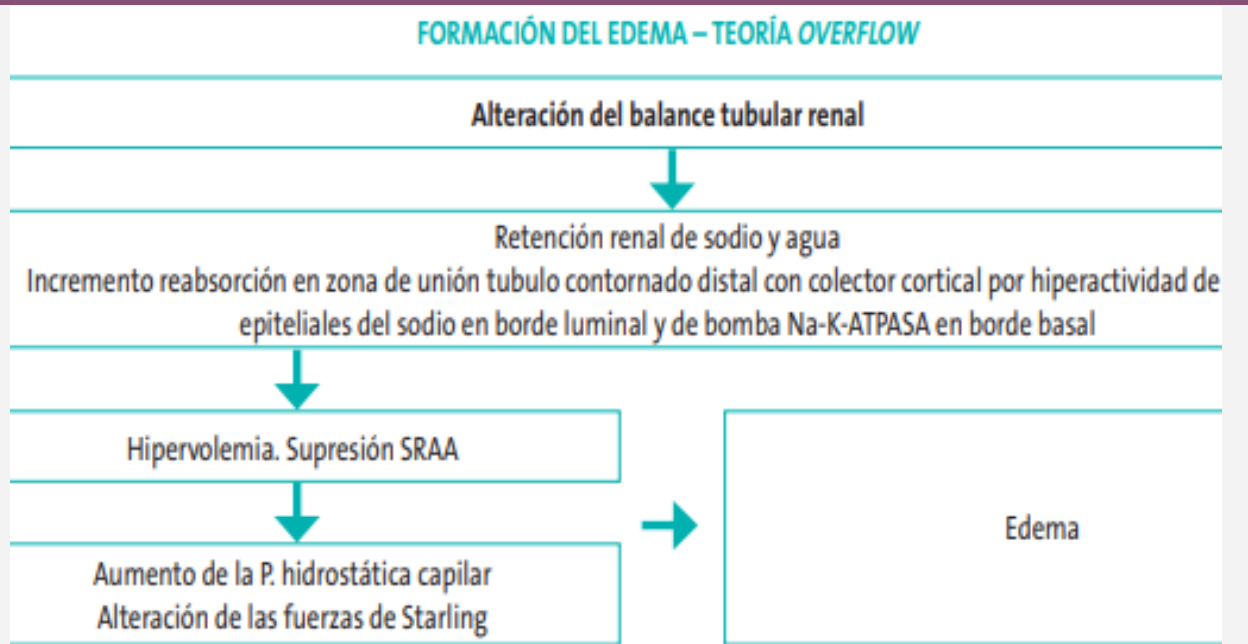
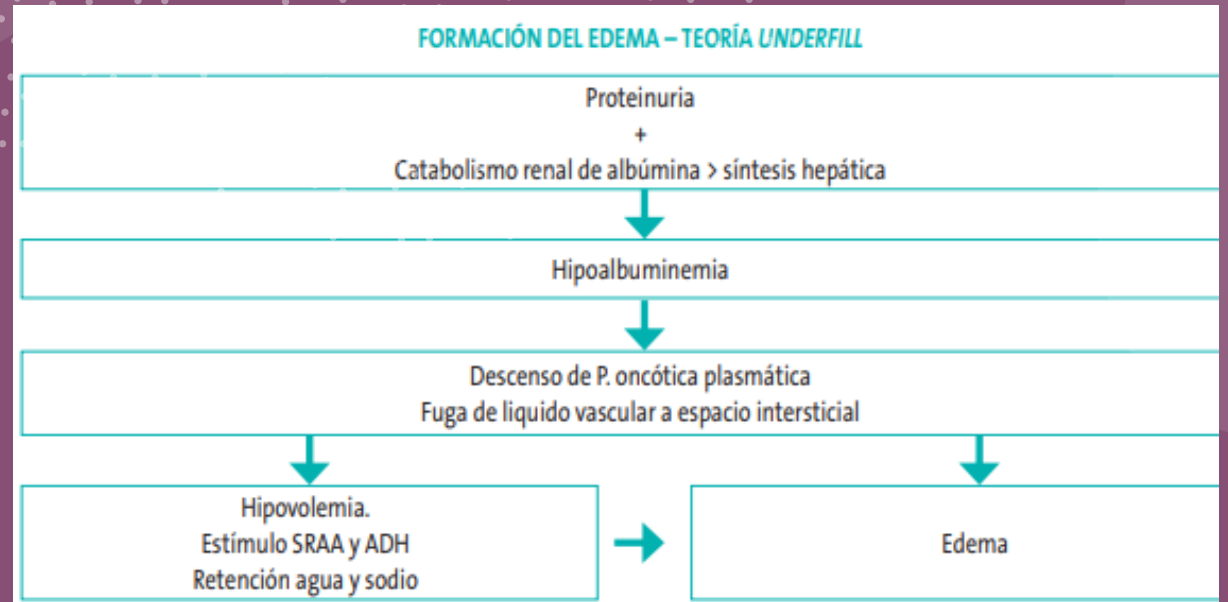
Existen dos teorías para explicar el edema:

- Teoría underfill
- Teoría overflow

Ninguna de las dos teorías explica por completo la generación del edema.

Se piensa que hay una sobreposición entre ambas, y que pueden pasar de un estado a otro.

En pediatría la forma de presentación más frecuente es el underfill



	Underfill	Overflow
Clínicas	Normotensión o hipotensión ortostática	Hipertensión
Laboratorio	Hemoglobina y plaquetas elevadas	Hemoglobina y plaquetas normales
	$\frac{\text{K urinario}}{\text{Sodio + Potasio urinario}} > 60\%$	$\frac{\text{K urinario}}{\text{Sodio + Potasio urinario}} < 60\%$

Clasificación

La respuesta a corticoides y la evolución define las siguientes categorías de SN:

Según la respuesta a corticoides en la primera manifestación:

- SN corticosensible: desaparece la proteinuria y se normaliza la albúmina plasmática en respuesta al tratamiento.
- SNCR: persiste el SN clínico y/o bioquímico de SN a pesar de ocho semanas de tratamiento.

Según el curso evolutivo:

- SN corticosensible con brote único o recaídas infrecuentes
- SN recaídas frecuentes
- SN corticodependiente
- SN corticorresistente tardío

Tabla 1 Definiciones de síndrome nefrótico

Clasificación	Definición
Síndrome nefrótico	Edema, hipoalbuminemia < 2,5 mg/dl y proteinuria en rango nefrótico*
Remisión completa	P/C < 0,2 o < 1+ dipstick durante tres días consecutivos. Resolución del edema y albúmina \geq 3,5 mg/dl
Remisión parcial	P/C entre 0,2 -2, y albuminemia > 3 mg/dl
Corticorresistencia	Falla en lograr remisión completa después de 8 semanas de terapia corticoidal
Recaída	P/C > 2 o > +3 en dipstick durante 3 días consecutivos
Recaedor infrecuente	Una recaída dentro de los 6 meses de respuesta inicial o una a 3 recaídas en 12 meses
Recaedor frecuente	2 o más recaídas en los 6 meses de respuesta inicial, o 4 o más recaídas en 12 meses
Corticodependencia	2 recaídas consecutivas durante la terapia corticoidal, o dentro de los 14 días de suspensión de esta
Corticorresistencia secundaria	Proteinuria persistente durante 4 o más semanas de corticoides después de una o más remisiones

P/C: proteinuria/creatininuria.

* Proteinuria en rango nefrótico: P/C > 2 mg/mg o > 40 mg/m²/h o 3+ dipstick.



Clínica



SN de cualquier causa:
Edema
Proteinuria
Hipoalbuminemia

SN secundario

- Edad <1 año o >12 años
- Síntomas sistémicos: fiebre, exantema, dolores o aumento de volumen articular (LES, Vasculitis IgA).
- ↑ sostenido de creatinina sérica, hematuria macroscópica e HTA.

SNI

- Edema en zonas de declive, cara y genitales.
- Signos menos frecuentes: Hematuria (25%)
HTA (20%)
Insuficiencia renal (3%), que se asocian con lesión renal subyacente.
- Derrame pleural sin disnea.
- Si polipnea y/o hipoxemia → descartar TEP
- Frecuentes: ascitis, hepatomegalia y dolor abdominal → descartar peritonitis primaria

Diagnóstico

- Proteinuria (>40 mg/m²/h), hipoalbuminemia (<2,5 g/dl) y edemas son diagnósticos de SN.
- Estudio de la función renal, lipidograma, función tiroidea, coagulación, hemograma e inmunoglobulinas para evaluar las alteraciones secundarias, así como serología viral, complemento y estudio de autoinmunidad para descartar SN secundario.
- El estudio genético está indicado en el SN congénito, corticorresistente y familiar.
- La biopsia renal no es indispensable para el diagnóstico.

VALORACIÓN INICIAL

• Anamnesis:


- Antecedentes familiares de síndrome nefrótico, otras nefropatías o enfermedad renal crónica
- Antecedentes personales: atopia, infección viral, bacteriana o parasitaria, vacunación reciente

• Examen físico:

- Incremento de peso, talla, temperatura, presión arterial, grado y localización de edemas
- Signos clínicos de complicaciones (disnea, fiebre, dolor abdominal, ascitis, taquicardia), infecciones (celulitis, peritonitis, sepsis)
- Manifestaciones extrarrenales de SN secundario (exantema, púrpura, signos articulares)

• Laboratorio:

- Hemograma, plaquetas, fibrinógeno, urea, creatinina, iones, calcio, proteínas totales y albúmina
- Serología CMV, EBV, parvovirus B19, Herpes 6, virus varicela-zoster, HVB, HVC
- En situaciones de riesgo infeccioso específico HIV, gota gruesa
- Mantoux. Frotis faríngeo
- Proteinuria 24 horas, índice proteína/creatinina (micción aislada), urianálisis, urinocultivo
- Valorar radiografía de torax si edemas importantes, ecografía renal si hematuria, ecografía abdominal si dolor abdominal-ascitis
- 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



Indicaciones de biopsia renal en SNI

Solo es prioritaria en pacientes que no responden a corticoides o con características clínicas que sugieran histología diferente: a enfermedad por cambios mínimos:

- a) Edad <1 año.
- b) SN corticorresistente.
- c) SN asociado a hematuria macroscópica, HTA, falla renal (VFG < 90ml/min/1,73m²), hipocomplementemia.
- d) Disminución de la función renal en niños que reciben terapia con ICN.

La evaluación histológica debe incluir las 3 técnicas, microscopia óptica, inmunofluorescencia y microscopia electrónica.

Diagnóstico Diferencial

Patologías que generan edema palpebral

- Picadura de insecto (habitualmente unilateral)
- Celulitis peri-orbitaria
- Sd mononucleosico (edema bipalpebral matinal)
- Hipotiroidismo (edema duro bipalpebral y de extremidades inferiores)
- Síndrome nefrítico (edema palpebral leve, hematuria micro o macroscópica, hipertensión marcada, oliguria frecuente y aumento de creatinina sérica)

Patologías que generan edema generalizado

- Enfermedad hepática
 - Enteropatía perdedora de proteínas (que conduce a hipoalbuminemia)
 - Insuficiencia cardíaca congestiva
-

Tratamiento

Actividad física

Dieta normoproteica (1-2 g/kg/día).

Restricción de Na y moderada de líquidos para alcanzar balance negativo hasta remisión de edemas.

- ClNa <1 mmol/kg/día o 35 mg/kg/día.
- Ingesta de líquidos en 24 horas = necesidades basales (400 ml/m²/ día) + 2/3 diuresis.
- No administrar fluidos intravenosos si no es estrictamente imprescindible (hipovolemia e hiponatremia sintomática, peritonitis).
- Restricción de líquidos, pero no restricción de sodio si Na <125 mmol/l.

Diuréticos

- Furosemida: 1-2 mg/kg/dosis: si compromiso respiratorio con edema pulmonar, tras la infusión de seroalbúmina y en SNCR con edemas refractarios a otros diuréticos.
 - Amilorida: 0,5 a 0,7 mg/kg/día en dos tomas
 - Espironolactona: 5 mg/kg/día en dos tomas.
- } Contraindicados en alteración de la función renal

Perfusión de albúmina : 0,5-1 gr/kg

Tratamiento

Primer episodio

Prednisona (P)

RECAÍDAS

Prednisona 60 mg/m² o 2 mg/kg (máx 60 mg) en una dosis diaria hasta la remisión completa por al menos 3 días, luego 40 mg/m² o 1,5 mg/kg (máx 40 mg) en días alternos durante 4 semanas.

Diaria

60 mg/m² o 2 mg/kg al día, máx 60 mg por 6 semanas

Días alternos

40 mg/m² o 1,5 mg/kg en días alternos, máx 40 mg por 6 semanas

Luego disminuir dosis de forma progresiva en 1 a 3 meses hasta suspender.

Síndrome nefrótico corticodependiente - Recaeedor frecuente

Prednisona

- Terapia por 6-18 meses
- Disminuir dosis en 10 mg/m² c/2 semanas → 10 mg/m² (o 0,5 mg/kg) en días alternos por 3-6 meses
- Luego ↓ a 5 mg/m² (o 0,25 mg/kg) en días alternos → 9-18 meses de tratamiento.

Agentes ahorradores de esteroides

- **Ciclofosfamida:** 1-3 mg/kg/d por 8-12 snas
- **Inhibidores de calcineurina (ICN)**
Ciclosporina: 4-5 mg/kg/d c/12 hrs
Tacrolimus: 0,1 mg/kg/d c/ 12 hrs
Micofenolato: 800-1200 mg/m²/día o 30 mg/kg/d en 2 dosis por 12-24 meses

Rituximab (RTX)

- Uso en SNCD y RF con recaídas frecuentes y/o efectos adversos con la terapia.
- 375 mg/m² (máx. 1 g) ev semanal
- Monitorización: medición de subpoblación linfocitaria CD19

Tratamiento y prevención de las complicaciones

PROFILAXIS DE OSTEOPOROSIS POR CORTICOIDES

Suplementos de calcio (500-1200 mg/día) y vitamina D3 (400-800 UI/día).

INFECCIONES VÍRICAS

Pacientes no inmunes a varicela, profilaxis postexposición VHZ con gammaglobulina varicela-zóster hiperinmune en las primeras 72-96 horas

Aciclovir si enfermedad durante el tratamiento o ha sido suspendido en menos de 1-2 meses.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

IECA y/o ARAII

Enalapril 0,1-0,6 mg/kg/día en dos tomas (máx 20 mg/día)

Amlodipino 0,02-0,05 mg/kg/día

Losartan 0,8-1 mg/kg/día c/24 horas (máx 50 mg/día).

COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS

ASA 50-100 mg/día

ACO con HBPM (0,5-1 mg/kg/12 horas)

anasarca, tromboembolismo previo, CR, corticoterapia prolongada y GN membranosa,

Justificación: Hipoalbuminemia < 2 gr/dl, fibrinógeno > 6 g/l, antitrombina III 1000 ng/ml.

Objetivo: INR entre 2 y 3 hasta alcanzar albúmina > 2 g/dl.

HIPERLIPEMIA

Limitar el consumo de grasas

Simvastatina o lovastatina en SNCR o SNCD con dislipemia mantenida (LDL-C > 160 mg/dl o > 130 mg/dl si ERC, HTA, obesidad o anticalcineurínico)

HIPOTIROIDISMO

Debido a pérdida urinaria de hormonas tiroideas libres y unidas a proteínas.

Levotiroxina en niveles séricos elevados de TSH > 10 mU/l) y niveles bajos de T3 y T4

Calendario vacunal

Tabla 2 Vacunas en síndrome nefrótico

Vacuna	Indicaciones
Vacuna antineumocócica <i>Conjugada (VNC):</i> Synflorix® (10 valente) Prevenar 13® (13 valente) <i>Polisacárida (VNP):</i> Pneumo23®	Niño menor de 6 años: con esquema de vacunación antineumocócica completa (3 dosis antes de los 24 meses) se recomienda una dosis de VNC (idealmente 13 valente) Si tienen esquema incompleto (≤ 2 dosis antes de los 24 meses) se recomienda 2 dosis (separadas por 8 semanas). Niños 6 a 18 años: si no han recibido VNC, deben recibir una dosis de esta. Para todos los niños ≥ 2 años se recomienda además una dosis de VNP, separada por al menos 8 semanas de la VNC. Puede repetirse una segunda dosis de VNP, por única vez, 5 años más tarde. No se aconseja repetir más dosis de VNP por posible hiporrespuesta inmunitaria frente a dosis múltiples
Vacunas a virus vivo (VVV) <i>Trivirica</i> <i>Polio oral</i> <i>Varicela</i> <i>Rotavirus</i>	Prednisona: Diferir hasta que la dosis sea menor a 1 mg/kg/día (o < 20 mg en >10 kg) o 2 mg/kg en días alternos (< 40 mg en días alternos en >10 kg) por lo menos durante un mes. CFM y RTX: Postergar administración hasta después de 3 meses de suspensión. Otros agentes inmunosupresores (ICN, MMF): Postergar durante un mes después de suspendido
Vacuna antiinfluenza (VAI)	En cada invierno, al paciente y a sus contactos. En pacientes tratados con RTX, diferir por 6 meses.
Otras vacunas inactivadas	No hay contraindicaciones. Mantener esquema de vacunación habitual. Son menos inmunógenas que en la población general

CFM: ciclofosfamida; ICN: inhibidores de calcineurina; MMF: micofenolato; RTX: rituximab.

Síndrome nefrótico idiopático corticosensible. Resumen de tratamiento

Clínica	Tratamiento	Duración	Comentarios
SN comienzo	60 mg/m ² /día o 2 mg/kg/día (máx 60 mg)	6 semanas	
Prednisona VO DU matinal:	40 mg/m ² o 1,5 mg/kg (máx 40 mg)		
	↓ dosis en 10 mg/m ² cada 1-4 semana	Completar 3-6 meses en total	
Recaída	60 mg/m ² /día o 2 mg/kg/día (máx 60 mg)	Hasta proteinuria (-) por 3 días	
Prednisona VO DU matinal:	40 mg/m ² o 1,5 mg/kg (máx 40 mg)	4 semanas	
SNRF	Prednisona < 0,5 mg/kg días alternos	4 semanas	Si no hay remisión con d.a → dosis diaria (mín dosis posible por mismo tiempo)
SNCD	60 mg/m ² /día	Hasta proteinuria (-) durante 3 días	Frente a infecciones respiratorias u otras, en pacientes que están recibiendo PRD en días alternos, administrar la misma dosis en forma diaria por 7 días
	40 mg/m ²	4 semanas	
	30 mg/m ² d.a.	2 semanas	
	20 mg/m ² d.a.		
	10 mg/m ² (0,5 mg/kg d.a.)	3 a 6 meses	
	5 mg/m ² (0,25 mg/kg d.a.)	9 a 18 meses	
	Recaídas > 0,5 mg/kg d.a		
1.- Ciclofosfamida	a) Prednisona diaria	hasta remisión	Suspender transitoriamente con leucocitos < 4000/mm ³ y en caso de infección moderada a severa Efectos adversos: alopecia, cistitis hemorrágica, aumento riesgo de infección, infertilidad
	b) Ciclofosfamida VO	8-12 semanas	
	1-3 mg/kg/día (dosis acum. máx 168 mg/kg)		
	+ prednisona	4 semanas	
	40 mg/m ² d.a.	2 semanas	
30 mg/m ² d.a.			
20 mg/m ² d.a.			
10 mg/m ² (0,5 mg/kg d.a.)			
5 mg/m ² (0,25 mg/kg d.a.)			
2a.- Ciclosporina	4-5 mg/kg/día (150 mg/m ² /día) en 2 dosis	12-24 meses, ↓ progresivamente → suspender 3-6 meses	Nivel plasmático aconsejado: -Inicial: C0 80-150 ng/ml (< 200 ng/ml) -Remisión > 6 meses: C0 60-80 ng/ml (< 100 ng/ml) Controlar función renal c/3 meses y perfil lipídico anual Efectos adversos: HTA, cosméticos (hipertricosis, hiperplasia gingival), hipercolesterolemia y disfunción renal
	Disminuir los corticoides de manera paulatina	Intentar suspender en 6 meses o mantener la mínima dosis posible (idealmente d.a)	
2b.- Tacrolimus	0,1 mg/kg/día c/12 hrs	12-24 meses, ↓ progresivamente → suspender en 3 a 6 m	Preferido especialmente en adolescentes Niveles plasmáticos basales C0 5-8 ng/ml Efectos adversos: HTA, nefrotoxicidad, hiperglucemia, y rara vez neurotoxicidad (cefalea, convulsiones)
	Disminuir los corticoides de manera paulatina	Intentar suspender en 6 meses o mantener mínima dosis posible (idealmente d.a)	
3.- Micofenolato mofetil	800-1200 mg/m ² /día o 30 mg/kg/día en 2 dosis	12-24 meses, ↓ progresivamente hasta suspender en 3 a 6 meses	Efectos adversos: depresión medular (controlar perfil hematológico mensual, luego c/3 meses: si leucocitos < 4000, suspender transitoriamente), diarrea y meteorismo (mejoran al fraccionar la dosis c/8 horas)
	Disminuir los corticoides de manera paulatina	Intentar suspender en 6 meses o mantener la mínima dosis posible (idealmente d.a)	

C0: hora cero, nivel pre-dosis; d.a.: día alterno; PRD: prednisona

Bibliografía

- Hevia P, Nazal V, Rosati M, Quiroz L, Alarcón C, Márquez S, Cuevas K, Nefrología R. Síndrome nefrótico idiopático: recomendaciones de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. Parte 1. *Rev Chil Pediatr*. 2015;86(4): 291-298.
- Román Ortiz E. Síndrome nefrótico pediátrico. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014;1:283-301
- Patrick Niaudet, MD. Manejo sintomático del síndrome nefrótico en niños. Uptodate-27 de septiembre de 2023.
- Protocolo estudio y manejo de síndrome nefrótico en pediatría. Hospital De Niños Roberto Del Río. Mayo 2020.