

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA  
CON SEDE EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL IMSS

147

SINDROME NEFROTICO:  
REVISION GENERAL Y ASPECTOS  
INMUNOLOGICOS

T E S I S  
QUE PARA LA OBTENCION DEL TITULO DE GRADO  
P R E S E N T A  
DRA. MARIA ISABEL RAGO CASTILLA

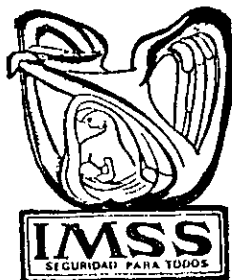
ASESOR: DR. DAVID SANTOS ATHERTON

*Pediatría Médica*

281553

2000

MEXICO, D. F.





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	Págs.
RESUMEN .....	1
OBJETIVO .....	2
INTRODUCCION .....	3
EPIDEMIOLOGIA .....	7
FISIOPATOLOGIA .....	8
ASPECTOS INMUNOLOGICOS .....	14
CLINICA .....	23
DIAGNOSTICO .....	26
TRATAMIENTO .....	29
PREVENCION E INVESTIGACION .....	33
REFERENCIAS .....	34

## RESUMEN

El síndrome nefrótico primario es una entidad caracterizada por edema, proteinuria, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia, atribuido a diferentes causas y de etiología desconocida. Se puede presentar a cualquier edad, pero es más frecuente en niños varones en edad preescolar. Su incidencia se desconoce, pero se ha calculado entre 1.3 a 2.8 por cada 100.000 niños menores de 16 años. La mejor explicación de los trastornos que ocurren en el síndrome nefrótico es la proteinuria y se considera que el aumento de la permeabilidad de la membrana basal glomerular a las proteínas es el factor inicial en la fisiopatología del síndrome nefrótico es la expresión clínica de una enfermedad inmunológica; la relación con estados de hipersensibilidad, la alteración en la función de las células T, la liberación de un factor termo estable en el suero de éstos pacientes que tienen un efecto inhibitorio sobre los linfocitos, la buena respuesta a medicamentos inmunosupresores, la asociación establecida con la enfermedad de Hodgkin, la presencia de complejos inmune inmunopatológicos se combinan para iniciar la lesión en el síndrome nefrótico primario.

**OBJETIVO**

Revisar aspectos generales del síndrome nefrótico primario, y específicamente la información que existe sobre los trastornos en el sistema inmune lo que probablemente explique la causa de este síndrome.

## INTRODUCCION

Historia.- Desde los tiempo de Richard Bright, la clasificación de las enfermedades renales (y de glomurelonefritis) en particular, ha sido materia de conceptos cambiantes permaneciendo confusas hasta el momento. La razón, es obvia: con frecuencia los hallazgos patológicos no se correlacionan con los síntomas clínicos y la secuencia tradicional: agente causal ■ lesión anatómica fisiopatología rasgos clínicos, con frecuencia no pueden ser relacionados sin dejar dudas a lo largo de cualquiera de los eslabones de esta cadena.

El término nefrosis, originalmente fue un concepto histológico utilizado para designar procesos degenerativos (especialmente tubulares) en oposición a las lesiones nefríticas inflamatorias (especialmente glomerulares). Volhard (1) restringió el término a pacientes con edema masivo riñones grandes, grasos y pálidos, (nefrosis lipoidea o cambios mínimos). Los pacientes, que además de edema también presentaban signos histológicos y clínicos de glomerulonefritis (como hipertensión arterial) se consideraban que padecían ■ nefritis con componente nefrótico■ .

Entre 1930 y 1940, se aceptó el término de síndrome nefrótico para indicar una condición debida a cambios histológicos y etiología variables, que tienen como denominador común la proteinuria masiva. Se consideró que la anormalidad principal era una permeabilidad aumentada a las proteínas y se reconocieron signos ■ degenerativos■ tubulares como un reflejo del aumento en la ingesta de proteínas. Se comprobó que la lipidemia era una consecuencia secundaria a la hipoalbuminemia. Se esta de acuerdo en que las alteraciones que se encuentran en el síndrome nefrótico, en especial el edema son consecuencia predecibles de la proteinuria que causa la hipoalbuminemia, procesos fisiopatológicos responsables de lo que se llama síndrome nefrótico.

Definición: Se conoce como síndrome nefrótico a un grupo de entidades caracterizadas por edema, (como signo clínico más importante y notorio), proteinuria, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia; acompañada en algunas ocasiones por hematuria, hipertensión y disminución del filtrado glomerular (2). Hace algunos años se considera como un grupo de alteraciones relacionadas, cada una de las cuales es capaz de producir proteinuria masiva y algunas

veces pérdida progresiva de las nefronas (3). Las causas atribuidas al síndrome nefrótico se encuentran dentro de una gama amplia de factores relacionados a: infección, medicamentos, toxina, o a ciertas enfermedades multisistémicas o hereditarias (3).

En los últimos años se ha postulado algunos mecanismos inmunológicos responsables del síndrome nefrótico. El inicio y las recaídas del padecimiento se han asociado a mecanismos alérgicos o estado hipersensibilidad (2, 3, 6, - 8). Algunos autores han encontrado niveles de IgE elevados en niños con síndrome nefrótico idiopático (6). A pesar de que el paciente con síndrome nefrótico cursa con normocomplementemia, existen reportes de complejos inmunes circulantes en el suero de estos pacientes (2, 9 ■ 11).

Recientemente se ha sugerido la posibilidad de que el síndrome nefrótico puede estar relacionado a una disfunción en las células T, en el cual, factores humorales, quizá producción de linfoquina, alteran la permeabilidad de la membrana basal glomerular (4, 5, 7, 12, - 17). Otras alteraciones inmunológicas descritas es la linfoxicidad a cultivo de células renales epiteliales por linfocitos obtenidos de pacientes



con síndrome nefrótico de cambios mínimos (13) y la inhibición de la blastogénesis normal por el suero de pacientes con síndrome nefrótico idiopático activo. Su etiología sin embargo, aún permanece desconocida.

## EPIDEMIOLOGIA

El síndrome nefrótico se puede presentar a cualquier edad, pero es más frecuente en niños varones en edad preescolar. Su incidencia real en nuestro medio se desconoce pero en Norte América se ha calculado entre 1.3 a 2.8 casos por cada 100.000 niños menores de 16 años y con una prevalencia de hasta 72% en el sexo masculino. (2, 3, 8). En 1946, Heyman y Startzman fueron los primeros en reportar la susceptibilidad del sexo masculino al síndrome nefrótico (18). White et al (18) han encontrado que esta susceptibilidad es característica del síndrome nefrótico primario; ya que no se ha reportado esta susceptibilidad en diferentes países. Es un hecho interesante y puede señalar hacia una susceptibilidad endógena en los niños en edad pre-escolar más que a un factor local, como se ha reportado en los niños de Nigeria en quienes se encontró que la causa se debía a malaria, sin hallar susceptibilidad en un sedo en particular. Más aún, se ha observado que la predilección del síndrome nefrótico de cambios mínimos no se presenta después de los 13 años de edad y esta tendencia tampoco se ha encontrado en adultos con lesiones de cambios mínimos.

## FISIOPATOLOGIA

La prueba que mejor explica los trastornos que ocurren en el síndrome nefrótico es la proteinuria. (19) y el aumento de la permeabilidad del glomérulo a las proteínas plasmáticas puede considerarse el factor inicial en la fisiopatología del síndrome nefrótico es principalmente de origen glomerular; la densidad de los poros de la pared disminuye en el síndrome nefrótico primario. En teoría ésta debe disminuir el paso de las proteínas si se comportaran como moléculas sin carga. Las alteraciones que se presentan en la composición de la membrana basal son leves, aunque difieren de las estructuras normales. La relación de las unidades disacárido heteropolisacáridos es diferente. Aumenta la concentración de glucoproteína de peso molecular alto y disminuye la concentración de ácido siálico, lo que hace que las cargas generativas de la membrana también se reduzcan.

La mejor explicación en el aumento en la permeabilidad a moléculas, como la albúmina, es que las glucosialoproteínas cargadas (polianiones) de la membrana basal disminuyen su función de barrera electrostática y dejan pasar

con facilidad las macromoléculas con carga negativa (19).

Fuerzas de Starling conduce a un aumento del líquido intersticial (2,20). Este trasudado de líquido desde el compartimento vascular al intersticial es un factor que contribuye a la formación del edema. La pérdida de líquido del compartimento vascular produce, así mismo, una reducción del volumen plasmático (2).

En el síndrome nefrótico de cambios mínimos sólo se altera la estructura de los podocitos por fusión de los procesos podales, con disminución de la longitud de los poros que se encuentran entre ellos; los diafragmas se observan desplazados de su posición original. Es posible que la fusión de los procesos podales sea un mecanismo de protección para limitar el paso de moléculas grandes (15).

El descenso del volumen plasmático puede disminuir tanto el flujo plasmático renal como la filtración glomerular. Si ésta se encuentra reducida se producirá una retención de agua y sodio, a no ser que, al mismo tiempo, disminuya también la resorción tubular de éstos (2).

Actualmente se considera el síndrome nefrótico como una entidad fisiopatológica en la cual la retención renal de sal y agua es secundaria a la disminución de la presión coloidosmótica produciendo pérdida de líquidos del espacio intravascular, disminución del volumen plasmático y sanguíneo, gasto cardíaco y presión arterial, dando como resultado la activación de las respuestas homeostáticas involucrando al sistema simpático y los niveles de renina y aldosterona plasmáticas. Esta hipovolemia también puede contribuir a la disminución de la tasa glomerular (1).

La aldosterona aumenta el transporte de sodio en el segmento distal del túbulo renal. Experimentalmente cuando ésta se encuentra aumentada, también están elevados los niveles de renina-angiotensina, lo que sugiere que este sistema constituye uno de los controles en la secreción de aldosterona (2,21). En el niño con síndrome nefrótico la hipoproteinemia y la hipovolemia consiguientes son un estímulo permanente para la secreción renina y aldosterona.

La contracción de la volemia secundaria a la hipoproteinemia es capaz de aumentar la secreción

ADH (2). Se ha comprobado recientemente, al estudiar pacientes nefróticos en condiciones basales y después de una carga de agua o la expansión del volumen sanguíneo mediante la infusión de albúmina al 20%, concluyendo que la alteración de la excreción de agua observada con frecuencia en estos pacientes se debe a una excreción sostenida de ADH mediado por volumen y secundario a una disminución severa del volumen sanguíneo (22).

La redistribución del flujo sanguíneo dentro del riñón constituye una de las posibles causas que permiten explicar la retención de líquidos en el nefrótico (1,2).

La proteinuria que lleva a hipoalbuminemia disminuye la presión oncótica y salida de sodio y agua al espacio intersticial del intravascular, produciendo edema especialmente en los tejidos laxos (párpados y extremidades inferiores).

A causa de aumento de los niveles plasmáticos de aldosterona hay mayor resorción de sodio y agua en túbulo distal. El paciente nefrótico no es capaz de corregir la hipovolemia por que el sodio no regresa al torrente circulatorio, como ocurre

en condiciones normales, y se queda en intersticio.

Hay oliguria y excreción urinaria de sodio baja por la disminución en la filtración glomerular y un aumento relativo de la resorción de sodio y agua (19.23).

La hiperlipemia presente en la fase activa de la mayoría de los pacientes nefróticos afecta a todas las fracciones de lípidos, especialmente al colesterol total; se ha considerado que un incremento en la lipogénesis hepática es el principal factor contribuyente (2.19.24), favorecido por la disminución en la presión oncótica plasmática. Al aumentar la síntesis de proteínas por el hígado, y no perderse lipoproteínas beta por el riñón, se incrementan los niveles séricos elevado así la síntesis de colesterol.

La hipocalcemia presente en el síndrome nefrótico solía considerarse secundaria a la hipoalbuminemia al reducirse la fracción de calcio plasmático ligado a las proteínas (2) parece que estos cambios, probablemente son el resultado de las pérdidas urinarias de los metabolitos activos de la vitamina D, dado que el

peso molecular de sus complejos con la vitamina D unida a las proteínas son más pequeños que los de la albúmina. Parece, además, que todo este mecanismo depende de factores como la duración de la enfermedad, el uso de esteroides, el nivel de la función renal, el grado de albuminemia e hipoalbuminemia (25).

Se ha establecido que el síndrome nefrótico se asocia con un estado de hipercoagulabilidad y se han observado anormalidades en los factores de coagulación, considerándose que la deshidratación y la hemoconcentración en estos pacientes pueden actuar como factores coadyuvantes. Sin embargo, recientemente, se ha encontrado la disminución en los niveles de factores IX, XI, XII que parecen deberse más a una pérdida urinaria por su tamaño molecular que a una alteración en la síntesis de estos factores (2,24).



## ASPECTOS INMUNOLOGICOS

Las consideraciones teóricas y las observaciones clínicas han hecho pensar a los investigadores que el síndrome nefrótico primario es la expresión clínica de una enfermedad inmunodeficiente autolimitada primaria. Sin varios los fenómenos observados en el síndrome nefrótico de cambios mínimos que sugieren que se trata de un desorden inmunológico; la evidencia de una alteración mediana por células, la sensibilidad dependiente de IgE, la presencia de complejos inmunes circulantes los depósitos de complejos inmune en la membrana basal.

Evidencias de que mecanismos inmunológicos juegan un papel en la patogénesis del síndrome nefrótico se derivan de estudios inmunopatológicos, por analogía con ciertas enfermedades en animales que ocurren naturalmente o que son inducidas por manipulación inmunológica, y por alteración en los niveles de complemento sérico y componentes de este (6). Se ha concluido en cuanto ala probable patogénesis del síndrome nefrótico primario que los linfocitos periféricos liberan un factor del tipo de las linfocinas, que tienen un efecto anti-inflamatorio y que incrementan la permeabilidad vascular lo que podría favorecer en

parte la presencia de proteinuria en esta entidad (12).

Experimentos de transferencia utilizando sueros de pacientes con síndrome nefrótico idiopático han indicado la presencia de un inhibidor termoestable con una marcada afinidad por los linfocitos. El síndrome puede ser el resultado de una alteración de células T y varias observaciones sugieren que un factor circulante es el responsable de la enfermedad (26). Este factor es termoestable, se encuentra en el suero de pacientes con síndrome nefrótico y tiene un efecto sobre los linfocitos con características competitivas (5,16,27).

Se ha confirmado que el número total de linfocitos deficientes funcionalmente está presente en la fase activa del síndrome nefrótico. El número total de linfocitos T está disminuido, mientras que el número total de células B se encuentra aumentado. Estos valores regresan a la normalidad cuando hay remisión del síndrome nefrótico (7). Las células T supresoras por medio de la liberación de productos inhibitorios solubles deprimen la inmunidad celular en el síndrome nefrótico (15).

En resumen, se habla de que el síndrome nefrótico es una anomalía sistémica de la función de células T apoyados en la falta de evidencia de una respuesta a los anticuerpos humorales; la producción elevada de un factor de permeabilidad vascular, la linfocina que probablemente se deriva de las células T; la remisión obtenida en estos pacientes con el sarampión o la vacuna antisararpcionosa, que sabemos modifica la inmunidad mediada por células; la susceptibilidad de pacientes a infecciones bacterianas especialmente neumococo; la asociación ya establecida entre el síndrome nefrótico y la enfermedad de Hodgkin y el beneficio terapéutico obtenido de los esteroides y la ciclofosfamida que también deprimen la respuesta mediada por células (4,28).

En relación al complemento en el síndrome nefrótico los componentes clásicos de este se han encontrado normales con la excepción de Clq que se encuentra disminuido en una tercera parte de los pacientes. Existen estudios en los que se reportan niveles muy bajos de factor B sérico, llamado también proactivador C3 en el síndrome nefrótico en recaída ó en su fase activa con niveles normales de Clq, C3, C4, encontrándose una correlación altamente positiva entre el

factor B sérico y las concentraciones de albúmina sugiriendo que este factor puede estar perdiendo por la orina. Los niveles séricos bajos pueden estar influyendo también en la alta incidencia de infecciones severas, ya que se ha relacionado con la disminución de la actividad opsonínica (6,29,30).

Se ha demostrado incremento significativo en las inmunoconglutininas (autoanticuerpos a determinantes antigénicos de C3 y C4) durante episodios agudos del síndrome nefrótico primario; aunque los niveles de complemento total y B1C permanecen normales.

Se ha establecido en algunos pacientes la relación con fenómenos hipersensibles y niveles altos de IgE. Los niveles de IgG e IgA se reportan disminuidos sin embargo estos valores se incrementan con tratamientos médico a base de esteroides aunque permanecen en valores bajos. La magnitud del incremento de IgG se ha relacionado con el tiempo durante el cual el paciente ha estado recibiendo esteroide.

Por el contrario, se ha encontrado niveles altos de IgM, que permanecen elevados aún durante las remisiones prolongadas, se ha hablado entonces de

que el síndrome nefrótico puede tener origen inmunológico y tratarse de la deficiencia funcional de la células T que media la conversión de síntesis de IgM a IgG e IgA cuando se estimula al sistema inmunológico en pacientes con síndrome nefrótico. Este defecto parece tener relación con una deficiencia selectiva en la función de las células del timo (31).

El significado de los depósitos inmunes en el síndrome nefrótico aún no está claro, sin embargo, hay una inclinación a interpretarlos como secundarios a la proteinuria y no de significado patógeno primario ya que no están localizados en la membrana basal glomerular, el sitio de la lesión funcional (14).

El hallazgo más importante a la inmunofluorescencia ha sido el depósito mesangial difuso de IgM asociado a C3 cuya intensidad fue menor que el de IgM. Estos depósitos pueden representar proteínas atrapadas secundariamente en el tejido previamente lesionado. Sería interesante saber si el depósito de IgM en el síndrome nefrótico es indicativo de mal pronóstico (32).

Se ha descrito en estudio de niños con síndrome nefrótico primario que los depósitos inmunes y el aumento de la celularidad mesangial pueden predecir el curso clínico de la enfermedad. Así en los pacientes con normocelularidad glomerular tendrán menor número de recaídas, mientras que el número de éstas será mayor si los hallazgos en la biopsia son de hiper celularidad mesangial. Se establece entonces, la hipótesis de que la presencia de depósito inmunes predice el gran riesgo de no respuesta a los esteroides (11). El hallazgo de depósitos de Ig y complemento en la pared capilar sugiere una patogénesis de complejos inmunes circulantes más frecuentemente en pacientes con pronósticos pobres. Los complejos inmunes circulantes pudieran tener un papel patogénico diferente del depósito directos e inflamación local. Los complejos inmunes pueden influir en los aniones intravacuulares vasoactivos, en la agregación plaquetaria, activación del complemento y mecanismo de coagulación que pudieran ejercer consecuencia fisiológicas independientes del depósito titular de complejos inmunes circulantes. La proteinuria del síndrome nefrótico podría iniciarse mecanismo (10).

Recientemente, las propiedades de carga del glomérulo, también se han implicado en el desarrollo de la lesión inmune al glomérulo facilitando la localización de varios antígenos catiónicos a lo largo de la pared capilar donde in situ ellos inician la formación de complejos inmunes. La neutralización de las cargas de la barrera reducen la formación de depósitos inmunes glomerulares debido a antígenos catiónicos y aumenta los depósitos formados por antígenos aniónicos se han demostrado un equilibrio dinámico entre los anticuerpos depositados en el glomérulo y los anticuerpos antimembrana basal glomerular circulantes. Ambos fenómenos pueden ser determinantes importantes de la cantidad y la composición de depósitos de anticuerpos antimembrana basal glomerular y por lo tanto de la severidad de la lesión tisular que se produce (7).

La presencia en el síndrome nefrótico de anticuerpos con una actividad de autoanticuerpo correspondiente y la formación de complejos inmunes circulantes pueden indicar un papel en el inicio del insulto inmunológico al riñón.

Hay sugerencias de que las lesiones renales en el síndrome nefrótico de cambios mínimos es causada

por linfocitos reactivos primarios con antígenos de riñón fetal. Así mismo se ha reportado anticuerpos circulantes contra antígenos renales en el síndrome nefrótico y se ha podido detectar niveles bajos de anticuerpos en un pequeño grupo de pacientes con síndrome nefrótico primario. Estos anticuerpos están dirigidos contra los antígenos de tejido humano normal, aunque a niveles subclínicos ellos parece que representan la fase inicial de una irregularidad inmunológica. El hecho de que un número significativo de complejos contengan anticuerpos con una reactividad idéntica o similar a los autoanticuerpos indica que estos juegan más que un papel subclínicos (9).

Los mecanismos descritos que parecen iniciar la alteración inmunológica del nivel renal parecen ser el depósito de niveles bajos de complejos inmunes circulantes o el ataque directo de anticuerpos. En cualquier caso los niveles del agente incitante son bajos y no causan un daño agresivo, sin embargo, son lo suficientemente significativos para producir una enfermedad persistente (9).

Se ha sugerido la persistencia de un antígeno fetal en el síndrome nefrótico de la infancia con una disminución progresiva en la edad adulta, que



podría explicar la frecuencia de la edad adulta, que podría explicar la frecuencia de la edad en este tipo de enfermedad renal ya que el síndrome nefrótico de cambios mínimos es hasta 15 veces más frecuente en los primeros años de la vida que en la edad adulta (13).

Parece que múltiples mecanismos inmunopatológicos se combinan para iniciar la lesión en el síndrome nefrótico primario.

## CLINICA

Como ya se ha mencionado anteriormente, síndrome nefrótico suele presentarse en los niños en edad preescolar, entre los 2 y 6 años de edad, con edades límites entre los 18 meses y 8 años. Es muy raro en el lactante y aún más raro en su forma congénita, y después de los 7 años el número de casos disminuye rápidamente encontrándose una incidencia mayor de síndrome nefrótico secundario a una enfermedad sistémica o a una lesión glomerular bien definida (2.8).

El primer signo alarmante es el edema palpebral fluctuante que en días sucesivos puede incrementarse hasta constituirse en edema generalizado de carácter postural. La progresión del edema puede llegar a ascitis e hidrotórax, que puede producir dificultad respiratoria hasta la disnea de esfuerzo. La diuresis se puede reducir a volúmenes correspondientes a un tercio del volumen urinario habitual.

Generalmente, el comienzo del padecimiento o un nuevo brote no se puede relacionar a un episodio infeccioso previo, a vacunaciones, a la administración de medicamentos u otro evento. Con la progresión del edema aparecen irritabilidad y anorexia, dolor abdominal difuso

que se ha relacionado con el edema de la pared intestinal y puede simular un cuadro de abdomen agudo; otras veces, los dolores abdominales se pueden relacionar con infección de vías urinarias, debidas a E. Coli entre 11 y 22.1% (2.18). Puede presentarse diarrea relacionada o no con el padecimiento.

Durante la fase activa de la enfermedad se puede observar detención en el crecimiento asociada al efecto del tratamiento con esteroides. El ritmo del crecimiento se recupera al remitir la sintomatología y al finalizar el tratamiento.

El paciente nefrótico tiene mayor sensibilidad para contraer enfermedades intercurrentes, siendo en especial gravedad las infecciones bacterianas y virales. Es más notorio esto cuando el paciente se encuentra bajo tratamiento esteroideo, ya que las manifestaciones de infección no suelen ser muy floridas en su sintomatología. Su curso es silencioso y las manifestaciones aparecen cuando el estadio es avanzado. Es importante tener en cuenta en ellos el estado de hipovolemia e hipercoagulabilidad con que cursan, y se debe valorar en forma adecuada los métodos y manipulaciones agresivas.

La exploración física es, en la gran mayoría de los casos y en especial en el paciente con síndrome nefrótico primario, negativa. A excepción del grado de edema y la leve hepatomegalia con que pueden cursar (2.3.8.14.18).

## DIAGNOSTICO

Los rasgos clínicos y de laboratorio del síndrome nefrótico pueden ser los mismos, ya sea que la condición se haya presentado secundaria a una enfermedad sistémica subyacente o a una enfermedad renal primaria (3). Obviamente, el diagnóstico es importante ya que en muchas oportunidades, puede ser una guía para el tratamiento específico.

Por laboratorios podemos encontrar que las pruebas de función renal se encuentran, en un alto porcentaje, dentro de límites normales.

La proteinuria es el dato de laboratorio más característico, rápido y simple. Suele ser una excreción de proteínas de 1g o más en 24 horas, lo que es igual a 50mg/kg/d o 40mg/m<sup>2</sup>/h (2,3,8,14,31,33). Las proteínas totales se encuentran por valores de albúmina sérica se reportan por debajo de 2g% y la fracción de albúmina alfa 2 se encuentra elevada (valores mayores del 1.2g%) (2,3,8,20).

Las fracciones del complemento sérico son normales (2,6,8,14,15,18).

Los niveles de colesterol suelen ser mayores de 250mg%, los lípidos totales de 1500 mg%, con las fracciones de lipoproteínas de alta densidad con valores disminuidos (3,8,34,35). También se presentan cifras bajas de calcio sérico.

Recientemente, se ha establecido que el síndrome nefrótico está asociado con un estado de hipercoagulabilidad; además se ha asumido que los cambios en los factores de coagulación pueden predecir complicaciones tromboembólicas. Se ha observado una disminución en los niveles de factores IX, XII, XII que parecen se deben en parte a la pérdida urinaria de estas proteínas, debido a su bajo peso molecular más que a una alteración en las síntesis de proteínas. Así mismo se han observado niveles elevados de factor V y VIII que coincide con la disminución en los niveles de albúmina sérica. Estos no se han encontrado en la orina: tal vez debido al gran tamaño de estas moléculas. La elevación de fibrinógeno es consistente y una anomalía significativa en el síndrome nefrótico (24).

Básicamente el diagnóstico de síndrome nefrótico se hace en base a todos los elementos que definen el síndrome nefrótico proteinuria, hipoalbuminemia, edema; la ausencia de signos clínicos sugestivos de una enfermedad sistémica

elimina la posibilidad de que el síndrome nefrótico sea secundario.

Los datos que favorecen la posibilidad un síndrome nefrótico idiopático:

- a. La edad de comienzo entre 18m y 8a.
- b. La ausencia de macrohematuria, insuficiencia renal e hipertensión.
- c. Normocomplementemia.
- d. La celebridad de la proteinuria. (2,3,8,14,18,37). La misma respuesta terapéutica a los esteroides servirá de diagnósticos en la mayoría de las ocasiones.

En un paciente con diagnóstico establecido de síndrome nefrótico será necesario efectuar biopsia, si el paciente es menor ó mayor de las edades ya expuestas y en las que es más frecuente esta entidad, si hay presencia de hipertensión arterial, datos de insuficiencia renal, macrohematuria ó microhematuria persistente; alteraciones urinarias sugestivas de tubulopatía renal y resistencia al tratamiento con esteroides o episodios de recaídas frecuentes (2,3,8,18).

## TRATAMIENTO

Desde que en la década de 1950 se encontró que los esteroides adrenales inducían diuresis y detenían la proteinuria en el síndrome nefrótico, la administración de esteroides se ha convertido en el pilar del tratamiento de esta entidad. A pesar de los efectos tóxicos colaterales y la posibilidad de que los esteroides puedan aún aumentar la proteinuria en algunos pacientes, generalmente son efectivo en el control del edema en los pacientes con nefrosis, y estudios retrospectivos sugieren del efecto benéfico a largo plazo de este tratamiento (38).

Es de interés histórico la variación en índice de mortalidad observado antes y después del uso de las sulfamidas, y penicilina, y antes y después del uso de esteroides. Así en la serie de Barness (2), la mortalidad desciende de un 35% a 11% ante y después del uso de la sulfamida. Arneil (2) reportó una mortalidad del 67% ante de la sulfamida que descendió a 47% después de su uso. Con el advenimiento de la penicilina este índice disminuyó a un 35% y a un 9% después que se inició el manejo con esteroides. Estos mismos autores señalan una remisión espontánea en la era preantibiótica de un 33% y 55%, respectivamente (2). En 1983 se reportó un estudio realizado en



el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, en el cual se revisaron 89 expedientes de niños con síndrome nefrótico idiopático admitidos en el servicio de Nefrología entre 1976 y 1981. De los 55 pacientes a quienes se les administró tratamiento con esteroides, el 89% fue sensible a ellos; un caso resultó esteroide dependiente, 2 no respondieron a un segundo o tercer esquema y cuatro sufrieron más de 3 recaídas, uno llegó hasta la insuficiencia renal crónica y 3 (3%) fallecieron por infecciones secundarias adquiridas durante el tratamiento (8).

Las pautas y los elementos de administración de esteroides son diversos; actualmente más usado y aceptado es la prednisona y a las siguientes dosis propuestas por el International Study of Kidney Diseases in Children; 60 mg de prednisona por M<sup>2</sup> SC/día durante 4 semanas en forma continua y la misma dosis por cuatro semana en forma discontinua.

Con los diversos esquemas se ha obtenido remisiones parciales completas y prolongadas, recaídas ocasionalmente frecuentes y dependencia o resistencia a los esteroides. En estos últimos casos se ha sugerido el uso de drogas citotóxicas

utilizado por primera vez por Chasi en 1949 con mostaza nitrogenada. También se ha utilizado azatioprina. Clorambucil y en los últimos años la ciclofosfamida, sola o en combinación con esteroides a la dosis de 1.3mg/kg por 2 a 8 semanas, debido a los efectos secundarios que se saben producen este tipo de medicamentos. La vigilancia durante este tratamiento debe ser aún más estrecha por la depleción medular que producen, y por ende la mayor susceptibilidad a infecciones. Se debe tener en cuenta que existe un alto porcentaje de riesgo de esterilidad en pacientes con este manejo. Nunca un medicamento citotóxico es el tratamiento de primera elección (3,8,18,38).

En cuanto a las medidas generales a tener en cuenta con el paciente nefrótico están las medidas dietéticas: se debe suministrar una dieta en proteínas de alto valor biológico de cuando más 1.5g de proteínas/kg de peso seco/día (3).

El sodio se debe restringir sólo si el edema es sintomático y con respuesta pobre a la administración de diuréticos. Se corre el riesgo de desencadenar una hiponatremia grave (raro) dada la inadecuada ingesta de sodio y potasio, y favorece además el estado tromboembólicas (2,3).

En algunas oportunidades el uso de albúmina pobre en sal con furosemide es necesario cuando el edema es bastante importante. Parece ser el manejo más aceptado, dado que se piensa que otras medidas como manitol, dextrans, diuréticos, y restricción de líquidos pueden empeorar el estado de hemoconcentración persistente (23).

Otro punto importante en el manejo integral es la susceptibilidad de estos pacientes de adquirir infecciones sobre todo si se encuentran bajo tratamiento esteroide o con drogas citotóxicas, y si bien el uso de antibióticos profilácticos no está indicado, si el empleo de un esquema antimicrobiano de amplio espectro una vez se sospeche la presencia de infección (2,3).

## PREVENCION E INVESTIGACION

En el síndrome primario es difícil establecer medidas preventivas ya que no es posible prever que pacientes padecerán la enfermedad. No ocurre así cuando se trata de síndrome nefrótico secundario en donde se tomarán las medidas necesarias para evitar que el individuo adquiera la enfermedad causal.

Para un futuro es mucho lo que hay que aclarar en cuanto a la etiología y los aspectos inmunes de esta entidad; hay mucho por saber todavía que es lo que produce las alteraciones en la membrana basal, si los complejos inmunes circulantes son los responsables de ello, por que hay un grupo de pacientes que no responden al tratamiento establecido, investigar más a fondo la relación entre el síndrome nefrótico y los estados de hipersensibilidad, averiguar si existe relación entre el pronóstico y la presencia de depósitos inmunes en la membrana basal glomerular; por que se altera la inmunidad celular en este síndrome. Aclarar la hipótesis acerca de la existencia de un antígeno fetal renal que permanece a lo largo de la infancia que parece favorecer la incidencia de este síndrome en la edad pediátrica. Es mucho lo que se ha investigado y escrito del tema pero son también muchas las dudas a esclarecer.

## REFERENCIAS

1. Dorhout Mees EJ. Geers Ab. Koomans HA. Blood volume and sodium retention in the nephrotic syndrome; A controversial patophysiological concept. *Nephron*. 1984; 36:201-11.
2. Callis L. Carrera M. Castello F. Nieto J. Vila A. Vilaplana E. síndrome nefrótico en Salvat eds. *Tratado de nefrología*. Martínez Maldonado. 1983; 623 ■ 50.
3. Glasscock RJ. The Nephrotic Syndrome. *Hosp Pract*. 1979; XIV 105-129.
4. Shalhoyb RJ: pathogenesis of lipid nephrosis: A disorder of T-cell function. *Lancet*. 1974; 2:556-60.
5. Tomizawa S. Suzuki S. Oguri M. Kuroume T. Studies of T lymphocyte function and inhibitory factors in minimal change nephrotic syndrome. *Nephron*. 1979; 24:179-82.
6. Michael AF, Mc Lean RH, Paul Roy L, Gunnar Westberg N. Hoyer JR. Fish AJ, Vernier RL. Immunologic Aspects of the nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1973;3:105-15.

7. Sasdelli M, Rovinetti C, Cagnoli L, Beltrandi E, Barboni F, Zuchelli P. Lymphocyte subpopulations un minimal change nephropathy. *Nephron*. 1980;25:71-76.
8. Freile valencia OF, San Martín Ayala E, Vargas Rosendo R. Síndrome nefrótico idiopático en el niño. *Rev Med Ped*. 1983;50:2881-92.
9. Tina LU, Philips Tm, Calcagno PL. autoantibodies in minimal change neprotic yndrome. *Int J Ped Neprol*. 1985;5:63-66.
10. Abrass CK, Hall CL, Border WR, Brown CA, Glassock RJ, coggins CH et al. Circulating inmune complexes in adults with idiopathic nephrotic syndrome. *Kind Int*. 1980;17:545-53.
11. Allen WR, Travis LB, Cavallo T, Brouhard BH, Cunningham RJ. Inmune deposits and mesangial hypercellularity in minimal change nephrotic syndrome. *Clinical revelance*. *J Pediatr*. 1982;100:188-91.

12. Lagrue G, xheneumont s, Brauelle A, Weil B. Lymphokines an nephrotic syndrome. Lancet. 1975; 1:271-72.
13. Eyres K, Mallick NP, Taylor G. Evidence for cell mediates immunity to renal antigens in minimal change nephrotic syndrome. Lancet. 1976;1.:11588-59.
14. Drummond KN, Michael AF, Good RA, Vernier RL. The nephrotic syndrome of childhood: Immunological, clinical and pathogic corelations. J Clini Invest. 1966;45:620-30.
15. Fodor P Saitúa Rodríguez E, González B, Schlesinger L. T cell dysfunction in minimal change nephrotic, syndrome of childhood. Am j Dis Child. 1982;136:173-17.
16. Menchaca JA, Lefkowitz S. Hyperlipoproteinemia, celular immunity, and nephrotic syndrome. Lancet. 1980;1:1084-85.
17. Madaio MP, Salaut DJ, Adler S, Darbey C, Couser WG. Effect of antibody charge and concentrarion on deposition of antibody to glomerular basement membrane. Kid Int. 1984;26:397-403.

18. Makker SP, Heymann W. The idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Am J Dis Child*. 1974; 127:830-37.
19. Santos Atherton D. Fisiopatología del síndrome nefrótico en Salvat eds. *Tratado de nefrología*. Martínez Maldonado. 1983:616-22.
20. Koomans HA, Kortlan W, Geers AB, Dorhout Mees EJ. Lowered protein content of tissue fluid in patients with the nephrotic syndrome: Observations during disease and recovery. *Nephron*. 1985;40:391-95.
21. Meltzer JI, Keim HJ, Laragh JH, Sealey JE, Jan K, Chien S. Nephrotic syndrome: vasoconstriction and hypervolemic types indicates by renin, sodium profiling. *Am Int Med*. 1979;91:688-96.
22. Usberti M, Federico S, Meccariello S, Cianciaruso B, Balletta M, Pecoraro C, et al. Role of plasma vaso pressin in the impairment of water excretion in nephrotic syndrome. *Kid Int*. 1984;25:422-29.
23. Strauss J, Freudlich M, Zilleruelo G. Nephrotic Edema: Etiopathogenic and



23. Strauss J, Freudlich M, Zilleruelo G. Nephrotic Edema: Etiopathogenic and therapeutics considerations. Nephron. 1984;38:73-75.
24. Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. Kid Int. 1985;28:429-39.
25. Alon U, Chan JCM. Calcium and vitamin D homeostasis in the nephrotic syndrome: Current status. Nephron. 1984;36:1-4.
26. Iitaka K, West CD. A serum inhibitor of blastogenesis in idiopathic nephrotic syndrome transferred by lymphocytes. Clin immunol immunopathol. 1979;12:62-71.
27. Taube D, Chapman S, Brown Z, Williams DG. Depression of normal lymphocyte transformation by sera of patients with minimal change nephropathy and other forms of nephrotic syndrome. Clin Nephrol. 1981;15:286-90.
28. Heslan JM, Lautie JP, Intrator L, Blanc C, Lagrue G, Sobel AT. Impaired IgG synthesis

in patients with the nephrotic syndrome.  
Clini Nephrol. 1982;18:144-47.

29. Yetgin S, Gur A, Saatci U. Non specific immunity in nephrotic syndrome. Acta paediatr Scad. 1980;69:21-24.
30. McLean RH, Forsgren A, Björkstén B, Kim Y, Quie PG, Michael AF. Decreased serum factor B concentration associated with decreased opsonization of Escherichia coli in the idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Res. 1977;11:910-16.
31. Giangiacomo J, Cleary TG, Cole BR, Hoffsten P, Robson AM. Serum immunoglobulins in the nephrotic syndrome. New Eng J Med. 1975; 293:8-12.
32. Mampaso F, Gonzalo A, Teruek J, Losada M, Gallego N, Ortuno J et al. Mesangial deposits of IgM in patients with the syndrome nephrotic. Clin Nephrol 1981;16:230-34.
33. Sheth KJ, Kher KK. Anion gap in nephrotic syndrome. J Pediatr nephrol. 1985;89-92.

34. Appel GB, Blum CB, Chien S, Kunis CL, Appen AS. The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. *New Eng J. Med.* 1985;312:1544-48
35. Sokolovskaya IV, Nikiforva UN. High-density lipoprotein cholesterol in patients with untreated and treated nephrotic syndrome. *Nephron.* 1984;37:49-53.
36. Geers AB, Koomans HA, Roos JC, Boer P, Dorhout Mees EJ. Functional relationships in the nephrotic syndrome. *Kid Int.* 1984;26:324-30.
37. Schwarz MW, Schwart GJ, Cornfeld D. A 16 year follow up study of 163 children with nephrotic syndrome. *Kif Int.* 1984;26:324-30.
38. Linshaw MA, Gruskin AB. Management of the nephrotic syndrome. *Clin pediatr.* 1974;13:45-51.
39. Hurley JK. Symptomatic hyponatremia in nephrotic syndrome. *Am J Dis Child.* 1980;13:204-06.