

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO"
(Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de
25 casos en la Pediatría del Hospital
General San Juan de Dios)

JOSE ALVARO RAMIREZ RUANO

GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 1978

CONTENIDO

INTRODUCCION

OBJETIVOS

MATERIAL Y METODOS

DEFINICION

ETIOLOGIA

MANIFESTACIONES CLINICAS

PRUEBAS DE LABORATORIO DIAGNOSTICAS

Proteinuria

Hipoproteinemia

Hiperlipidemia

Función renal

Otras características

TRATAMIENTO Y SU RESPUESTA

COMPLICACIONES

SEGUIMIENTO

PRONOSTICO

PATOLOGIA

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

El estudio presentará las características generales e forma como se ha diagnosticado, tratado y seguido a pacientes con Síndrome Nefrótico Idiopático (SNI) en la Ped del Hospital General San Juan de Dios en los últimos 10 Incluye dos partes fundamentales, la primera que estudia manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio iniciales como el tratamiento establecido; y una segunda que incluye seguimiento en la que se describe el estado actual y curso enfermedad a lo largo de varios años de seguimiento.

OBJETIVOS

Conocer por medio de la revisión retrospectiva en los registros clínicos: las manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y manejo de nuestros pacientes nefróticos.

Buscar el grupo etareo más afectado y el predominio de sexo.

Determinar como fue hecho el diagnóstico de SN y a qué pruebas diagnósticas se les dió más valor.

Conocer los patrones de tratamiento empleados y la respuesta clínica y bioquímica obtenida.

Señalar datos clínicos y pruebas de laboratorio que se relacionan con un pronóstico no favorable en el niño nefrótico.

Saber cuales son las complicaciones más frecuentes en el curso de la enfermedad durante la estancia hospitalaria.

Conocer la frecuencia con que se presentan las recaídas y en qué porcentaje de pacientes..

Por medio de un estudio prospectivo durante el presente año efectuar un seguimiento adecuado a los niños nefróticos que incluye el estudio.

MATERIAL Y METODOS

Se revisó el Historial Clínico de veinticinco pacientes nefróticos que ingresaron durante el período de tiempo comprendido entre el mes de enero de 1968 a septiembre de 1978 al Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.

Para la recolección de la información se elaboró un instrumento que comprendió lo siguiente: edad, sexo, síntomas iniciales, pruebas de laboratorio, tratamiento, respuesta al tratamiento, complicaciones y seguimiento por consulta externa.

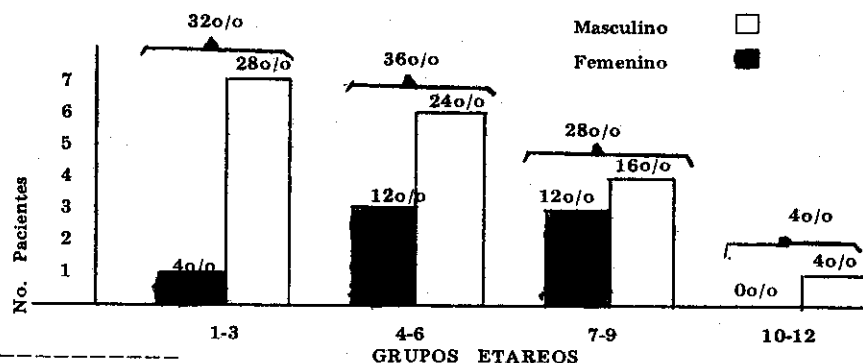
El seguimiento durante el presente año se efectuó en un 360/o de los pacientes a través de la consulta externa de la Pediatría.

SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO

SINDROME NEFROTICO (SN) es un término que describe un complejo de síntomas en el que predomina una proteinuria masiva, hipoproteinemia (especialmente hipoalbuminemia) y edema, asociados en la mayoría de casos a una hipercolesterolemia (1, 2).

Hasta la fecha, la forma más confiable de diferenciar el Síndrome Nefrótico Idiopático (SNI) es a través del estudio histológico de la biopsia del riñón, sin embargo para completar la evaluación del paciente es igualmente importante considerar los hallazgos clínicos, los datos de laboratorio y la evolución de la enfermedad. Según los cambios histopatológicos encontrados (3), se ha dividido en: SN de cambios mínimos o nefrosis lipoidea, glomerulonefritis proliferativa, glomeruloesclerosis focal, glomerulonefritis extramembranosa y glomerulonefritis membranoproliferativa.

La lesión más comunmente encontrada en el Síndrome Nefrótico Idiopático es la de cambios mínimos (1-6); el sexo y edad de las primeras manifestaciones clínicas en nuestros pacientes se muestran en la Gráfica Número 1.



GRAFICA 1. Distribución en Porcentaje de Pacientes, según edad, y sexo, en 25 niños Nefróticos del Hospital General San Juan de Dios, (1968-1978).

El paciente de menor edad fué de 19 meses y el mayor de 10 años 11 meses. Se observa que en los primeros dos grupos etáreos, en los que predomina el sexo masculino, es donde se concentra el mayor número de casos. El grupo más afectado fué el de 4 a 6 años de edad (36o/o). Después el grupo de los 7 a 9 años disminuye la incidencia, habiéndose encontrado solo un caso por arriba de los 9 años. El sexo masculino alcanzó un 72o/o del total de pacientes; la información de edad y sexo coincide con otras series nacionales (4, 6) y con la de otros autores (1-3).

En hospitales con mayor afluencia de pacientes y que son además centros de referencia varían los porcentajes de lesión encontrada, ya que a éstos centros son referidos de hospitales más pequeños pacientes que generalmente son resistentes a los esteroides (1).

Los hospitales San Juan de Dios y Roosevelt son centros de consulta para el resto del país, pero no existe en éstos una variable antes mencionada puesto que los pacientes referidos a nuestros hospitales generalmente vienen sin tratamiento esteroideo previo o con diagnósticos diferentes al de SNI. De los 25 niños estudiados un 28o/o fué referido de otros hospitales.

ETIOLOGIA

En el presente estudio, se encontró que un 32o/o presentó una infección respiratoria superior previa a su cuadro inicial de nefrosis, Habib y Kleinknecht (10) reportaron un 31o/o de infección respiratoria superior en un grupo de cambios mínimos. La causa del SNI que más comunmente se ve en la infancia se desconoce. La posibilidad de una etiología alérgica se ha considerado desde hace mucho tiempo. Recientemente Sandberg et al. (7) investigaron sensibilidad a la leche de vaca en 6 niños con SNI en remisión, todos tenían una dermoreacción positiva a ésta; se produjo en cada uno de los niños una recaída clínica y bioquímica al darles una prueba con leche de vaca, además ocurrieron alteraciones del C3 plasmático. En la mayoría de pacientes con cambios mínimos no se obtiene una historia de enfermedad alérgica. El hallazgo de Ig E (8) en los glomérulos de algunos pacientes con nefrosis lipoidea sugiere una reacción inmunológica.

Es dudoso que todas las categorías de SNI tengan una etiología común. Habib encontró estreptococo beta hemolítico en un 20o/o de sus pacientes con lesión proliferativa del mesangio y aproximadamente la mitad del total de pacientes presentó un episodio de hematuria macroscópica (1). Los depósitos del gamma globulinas y complemento en la membrana glomerular basal sugieren una etiología de mecanismo inmunológico, aunque ningún antígeno específico ha sido implicado (9). Agentes nefrotóxicos han sido acusados de producir SNI generalmente de tipo membranoso.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Los síntomas por lo que consultaron los pacientes en su primer episodio a la Pediatría del Hospital General San Juan de Dios, se presenta en el cuadro número 1; Edema se presentó en un 100o/o, seguido en orden de frecuencia por oliguria, infección respiratoria superior y diarrea.

SINTOMA	No. PACIENTES	o/o
EDEMA	25	100
OLIGURIA	10	40
DIARREA	8	32
IRS	8	32
FIEBRE	7	28
DOLOR ABDOMINAL	4	16
ANOREXIA	4	16
IRRITABILIDAD	4	16
DISNEA	3	12
VOMITOS	3	12
HEMATURIA	2	8
EPISTAXIS	1	4

Cuadro No. 1. Síntomas iniciales según orden de Frecuencia que presentaron 25 niños de éste estudio (Hospital General San Juan de Dios 1968-1978).

La mayoría de características físicas de la enfermedad tales como dificultad respiratoria, distensión abdominal, hernias umbilicales e inguinales, prolapso rectal, dilatación de las venas de la pared anterior del abdomen y tórax están relacionadas con el grado de edema o severidad de la insuficiencia renal en aquellos

casos de formas menos comunes del SN visto en niños (1). En el caso clásico de nefrosis, aparte del edema puede encontrarse leve aumento de la presión arterial. En aquellos pacientes con patología glomerular extensa la hipertensión es un hallazgo común. Hipertensión e insuficiencia renal progresiva tiende a ocurrir tempranamente en aquellos con glomeruloesclerosis focal y más tardíamente en otras formas de patología glomerular (10). La hematuria macroscópica casi no existe en SN por lesión mínima; es rara en la glomeruloesclerosis focal y se presenta aproximadamente en un 20o/o en la GN Membranoproliferativa y nefropatia membranosa (11).

El promedio del tiempo de evolución del edema previo al ingreso fue de 21 días aunque un 60o/o se presentó al hospital antes de ese tiempo. El edema periorbital fué el primero en aparecer. La oliguria referida por un 40o/o es significativa, no se obtuvo datos respecto al tiempo de evolución más que en 16o/o, refiriéndola estos entre 3 y 7 días. La fiebre referida en 28o/o, se encontró positiva al examen físico de ingreso en 8o/o del total de pacientes.

PRUEBAS DE LABORATORIO DIAGNOSTICAS

A la mayoría de los pacientes en éste estudio se les efectuaron los siguientes exámenes de laboratorio: análisis de orina, dosificación de albúmina en orina de 24 horas, proteínas en suero, colesterol, nitrógeno de urea, creatina en suero y velocidad de eritrosedimentación. Se resumieron los datos de laboratorio iniciales en el cuadro número 2.

Examen	Parámetros	No.	Pts.	o/o	Total o/o
Análisis de Orina	Proteína				
	1 y 2 cruces	8		32	
	3 y 4 cruces	12		48	
	++	5		20	100o/o
	Hematuria Micro.				
	Positiva	7		28	
	Negativa	5		20	
	++	13		52	100o/o
	Albúmina en Orina 24 Hrs.				
	Albúmina				
	Mayor de 200 mgs o/o	9		36	
	Menor de 200 mgs o/o	6		24	
	++	10		40	100o/o
	Proteínas del Suero				
	Totales				
	Menor de 6 g o/o	23		92	
	Albúmina				
	Menor de 3 g o/o	23		92	
	++	2		8	100o/o
	Colesterol				
	Mayor de 250 mgs o/o	25		100	100o/o
	Nitrógeno de Urea				
	Mayor de 20 mgs o/o	11		44	
	Menor de 20 mgs o/o	10		40	
	++	4		16	100o/o
	Creatinina en Suero				
	De 0.1 a 0.9 mgs o/o	14		56	
	De 1.0 a 1.5 mgs o/o	6		24	
	Mayor de 1.5 mgs o/o	2		8	
	++	3		12	100o/o

Eritrosedimentación	Normal	2	8
	mayor de lo nl	18	72
	++	5	20 100o

Cuadro No. 2. Pruebas de laboratorio iniciales en 25 nefróticos de esta serie. ++ No se encontró en la papeleta o no se efectuó.

Proteinuria: Se ha definido como proteinuria masiva toda aquella cifra por arriba de 50 mgs/Kg/día (11) de proteína encontrada en orina, aunque en valor de 60 mgs/Mt²/día es ya una proteinuria significativa que debe investigarse. (12). El factor primario causante de SN es un aumento de la permeabilidad glomerular a la proteína plasmática (13). Cuando el escape es pequeño puede no haber ninguna otra manifestación de la enfermedad. De nuestros pacientes solo en un 60o/o se realizó la dosificación de albúmina en orina de 24 hrs. a su ingreso. Parece que se le dió importancia diagnóstica de proteinuria al análisis culitativo en orina ya que la mayoría de pacientes en quienes este examen reportó de tres a cuatro cruces no se efectuó la cuantificación de albúmina en orina de 24 horas.

En adición a la proteinuria la orina contiene cilindros hialinos, granulosos y celulares por lo regular en número aumentado. Las células epiteliales tubulares presentarán una degeneración grasa identificándose en el sedimento como cuerpos ovales grasos, característicos también del SN. Normalmente en el sedimento urinario no se ven eritrocitos más que en un 10o/o de la población que presenta 1 célula roja en cada dos o tres campos de gran aumento (14). Una hematuria transitoria leve ocurre en aproximadamente un tercio de los nefróticos con lesión a cambios mínimos (1), coincide esta cifra con el 28o/o encontrado en el presente estudio. En raros casos puede la hematuria persistir para desaparecer en la remisión.

Cuando el SN está asociado a otra forma de patología renal glomerular, la hematuria es más intensa y persistente y a veces macroscópica cuando se asocia a lesiones de tipo proliferativo y membranoso.

Hipoproteinemia y Edema: La hipoproteinemia encontrada en todos nuestros pacientes satisface la definición del SN (15). Su mayor pérdida es a través de la orina pero a ésta contribuye en menor grado un catabolismo aumentado de la albúmina. El edema es la manifestación primordial de la hipoproteinemia en el SN, aunque existen otros factores que tienen influencia sobre este, Luestscher demostró la presencia de aldosterona en la orina de pacientes nefróticos, el efecto de ésta hormona aumentaría la reabsorción de sodio explicando esto en parte la variabilidad en la formación de edema en presencia de concentraciones de albúmina sérica. El estímulo que lleva a este hiperaldosteronismo resulta probablemente con la disminución de volumen plasmático secundario a pérdidas proteicas y del movimiento de fluidos hacia el espacio intersticial y es posiblemente mediado a través del sistema renina-angiotensina, con el aumento en la reabsorción de sodio a nivel de tubulo distal que conlleva a una retención de agua (16).

Hiperlipidemia: Incluye a todos los constituyentes lípidos en casi todas las formas de nefrosis. El colesterol en suero puede alcanzar niveles muy altos, particularmente en la lesión de cambios mínimos. En la serie que se presenta, encontramos el colesterol alterado en 100o/o de los casos. Se cree existía síntesis aumentada de lipoproteínas o que esté disminuida la actividad de la lipoproteinlipasa encargada de convertir fracciones grandes a pequeñas en el metabolismo de la remoción de grasas (17).

Función Renal: No es posible describir la función renal en el SNI sin tomar en cuenta el tipo de patología renal y clasificación del síndrome. Oliguria es característica como manifestación temprana y durante la fase hipovolémica puede

haber retención pasajera a moderada del nitrógeno de urea y leve reducción de la filtración glomerular. En nuestros pacientes el nitrógeno de urea y la creatinina plasmática se encontraron alterados en un 44o/o y 32o/o respectivamente al momento de ingreso. En la nefrosis lipoidea la filtración glomerular y el flujo plasmático están generalmente normales y a veces aumentados. En aquellos pacientes con SN asociado a diferentes cambios en la patología renal la filtración glomerular puede reducir progresivamente.

Otras características diagnósticas. La hipocalcemia se considera como efecto de una hipoalbuminemia o sea una reducción de la fracción de unión proteica del calcio sérico (1). En nuestra serie no se investigaron niveles de calcio de manera sistemática. Es raro encontrar una tetania clínica a menos que la función renal esté alterada.

* Los niveles de complemento son normales en la nefrosis lipoidea. En el SN asociado a glomerulonefritis membranoproliferativa y otras formas de SN asociado con enfermedad severa puede estar reducido al C3. (18). La eritrosedimentación se encontró alterada en un 90o/o de los casos investigados en ésta serie. El fibrinógeno se ha reportado elevado en todas las formas de SN incluyendo la nefrosis lipoidea.

TRATAMIENTO Y SU RESPUESTA

En la actualidad, se ha llegado a un acuerdo respecto a la dosis iniciales para el tratamiento con prednisona de un SNI de cambios mínimos; 60 mgs/Mt2) día o 2 mgs.Kg/día, en ambos casos se calcula peso ideal para talla, sin pasarse de 80 mgs. por día. Se fracciona en cuatro dosis y se continúa así hasta que la excreción de proteína urinaria esté normal durante dos semanas (1, 11) esta primera fase tendrá un máximo de 28 días; luego pasará a días alternos o primeros tres días de la semana a las mismas dosis anteriores, muchos bajan la dosis a 40 mgs/Mt2/día, la duración en ésta segunda fase dura cuatro semanas. El método de días alternos parece causar menos obesidad cushinoide e hipertensión (11). De nuevo hay variación respecto a como finalizar el tratamiento con la prednisona hay quienes omiten por completo la prednisona al terminar las cuatro semanas de la segunda fase y otros que disminuyen la dosis progresivamente para quedar libre de tratamiento en un período de dos meses. Aproximadamente un 95o/o de pacientes con cambios mínimos responden favorablemente a la prednisona antes de la cuarta semana con pérdida completa de la proteinuria (2). Leisti et al (19), en su estudio de recaídas relacionadas con insuficiencia adrenocortical en el SN, propone que las recaídas estan relacionadas con los niveles subnormales de cortisol al finalizar el tratamiento con prednisona (test de ACTH) y sugiere que aquellos niños con supresión adrenocortical deberán ser detectados para darles el substituto apropiado de cortisol hasta que su función adrenocortical se normalice.

De los 25 pacientes en esta serie, un 88o/o fué tratado con prednisona; las dosis iniciales de prednisona variaron entre 1 a 3 mg/Kg/día. A un paciente se le dió más de la dosis máxima recomendada (80 mgs/día).

Existieron tantos patrones respecto a dosis de administración de prednisona así como número de pacientes

tratados. Ha existido cierto grado de uniformidad en el tratamiento durante los últimos 3 a 4 años. La duración del tratamiento completo se pudo determinar en 11 pacientes, ocho de los cuales presentaron solo el primer episodio. El tiempo en éstos últimos, de tratamiento completo varió de cuatro semanas a 16 meses. Todos menos un paciente terminaron su tratamiento antes de la doceava semana.

Por falta de controles de laboratorio no se logró determinar el momento en que desapareció la proteinuria después de haberse instalado el tratamiento esteroideo. Se optó por estudiar los cambios de peso durante las primeras dos semanas de tratamiento con prednisona para determinar el período de la diuresis, ya que ésta se acompaña de una reducción marcada de la proteinuria. La proteinuria desaparecerá regularmente durante la segunda o tercera semana de tratamiento, en algunos será más tempranamente. (1). Se analizaron los pesos de once pacientes en quienes ningún otro medicamento fue utilizado más que esteroides, los demás no se incluyeron básicamente por haber recibido furosemida simultáneamente. Se separaron en el siguiente cuadro No. 3 los pacientes con mayor o/o de pérdida de peso en la primera semana y aquellos con mayor o/o de pérdida en la segunda semana de tratamiento.

Pts. con pérdida en la 1a. s.			Pts. con pérdida en la 2a. s.			
Peso Inicial (en libras)	1s.	o/o Pérdida	Peso Inicial (en libras)	1s.	2s.	o/o Pérdida
51.7	38.7	26	70.4	71	56	20
64	54	17	50.5	52	39	12
42	39	7	62	60	42	33
31	26	17	64	70	50	22
38	34	11	60.7	60	44.5	17
			62	60	57	9

Cuadro No. 3. Disminución de peso durante la 1a. y 2a. semanas después de iniciado el tratamiento con prednisona según semana de mayor pérdida de peso en 11 niños nefróticos del Hospital San Juan de Dios.

Se observó que cinco perdieron entre un 7 y 26o/o de su peso en la primera semana de tratamiento, promediando un 15.6o/o de pérdida. Los otros 6 no perdieron peso sino hasta la segunda semana, con porcentajes de pérdida entre un 9 y 33o/o con un promedio de 18.8o/o. En éste último grupo cerca de la mitad subió de peso durante la primera semana y ninguno perdió por arriba del 4o/o en la primera semana.

La proteinemia encontrada al ingreso no tuvo evaluación sistemática en nuestros pacientes en relación a su respuesta del tratamiento, pero en aquellos en quienes se efectuó el control se observó una elevación, tanto de las proteínas totales así como de la albúmina en suero.

La hematuria reportada en exámenes iniciales de 7 pacientes desapareció en 5 durante la primera semana de tratamiento, persistió después de la segunda semana en uno y hasta la cuarta semana en otro. El nitrógeno de urea y creatinina en suero persistieron alterados en éstos dos pacientes mencionados, en uno se corrigieron los valores de química sanguínea en la tercera semana de tratamiento y en el otro aparentemente nunca se corrigieron.

El colesterol, no guardó respuesta uniforme al tratamiento, en la mayoría sí disminuyó con respecto al valor inicial pero en otros se elevó un tanto más después de varias semanas de tratamiento.

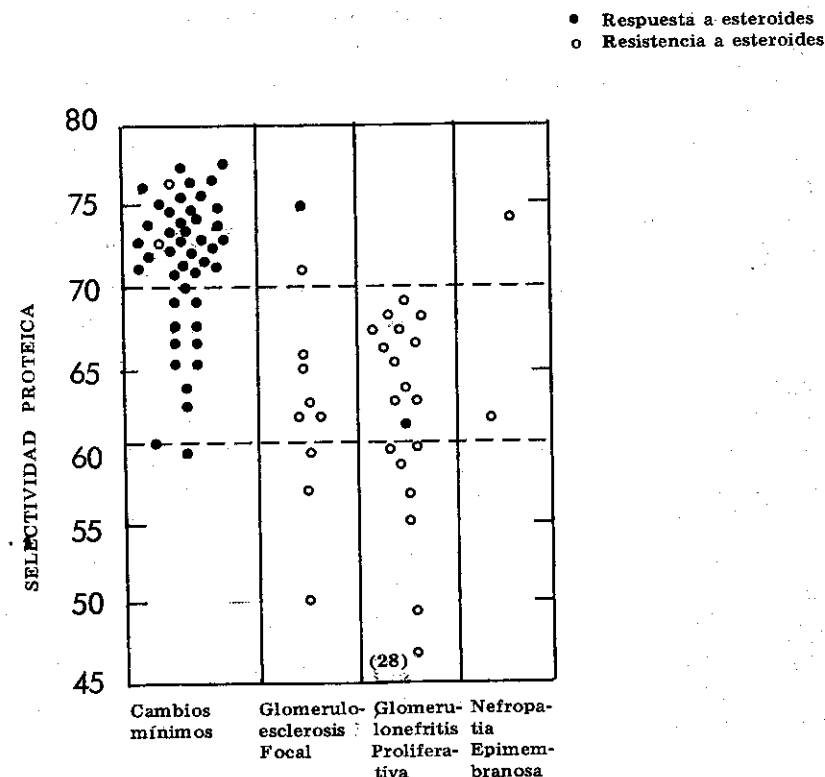
La velocidad de eritrosedimentación persistió elevada durante el tratamiento, disminuyó pero casi nunca se normalizó durante el tiempo de hospitalización.

Las recaídas se tratan con las mismas dosis de la primera fase del tratamiento con prednisona. Si la orina queda libre de proteína en término de 10 días se comienza la administración intermitente de prednisona y su dosis se disminuye con brevedad.

Si es más intensa la recaída el tratamiento intermitente se reduce con mayor lentitud. Los pacientes que tienen recaídas, frecuentes son tratados de forma individual (1, 11). Existe un grupo, alrededor de un 40/o, dentro del grupo de cambios mínimos que no responde inicialmente a los esteroides, a éstos podrá dárseles, si el riesgo no es mayor, una dosis doble de esteroides (máximo 120 mgs/día) hasta un máximo de 28 días y después se disminuye la dosis en el tratamiento intermitente. Es de mencionar que en nuestros pacientes nefróticos no se encontró ninguna resistencia a los esteroides.

La selectividad protéica descrita por Cameron (12) que se obtiene al dividir la depuración de Ig G dentro de la depuración de la transferrina (el peso molecular de la Ig G es más del doble que el peso de la transferrina) nos dará un índice de selectividad, definiendo como una alta selectividad protéica una relación de la depuración menor de 0.1.

La gráfica No. 2 de White Glasgow y Mills relaciona la selectividad con la respuesta obtenida a los esteroides en las diferentes lesiones del SNI (20).



GRAFICA 2. White Glasgow y Mills (20) Selectividad protéica y respuesta a esteroides.

La importancia de una alta selectividad se relaciona a una respuesta favorable a los esteroides ya que en niños de 2 a 6 años de edad con SNI e índice alto de selectividad implica que un 97o/o de ellos tendrá una lesión de cambios mínimos (2).

Una variedad de inmunosupresores han sido usados en pacientes nefróticos resistentes a los esteroides, en nefróticos con recaídas frecuentes y en aquellos con efectos tóxicos severos secundarios al uso de esteroides. La ciclofosfamida es el agente inmunosupresor de mayor uso actual en el tratamiento del SNI. Se ha encontrado (21) una incidencia de recaídas de un 16o/o en pacientes con nefrosis lipoidea que usaron esteroides más ciclofosfamida comparado con un 90o/o de recaídas en los pacientes que usaron solo esteroides. Estos porcentajes se obtuvieron después de 25 meses de seguimiento. Aún no se determina el tratamiento ideal (dosis y tiempo) con ciclofosfamida, se está usando a razón de 2 mgs/kg/día durante seis semanas junto con la prednisona en días alternos. Se ha observado que el tiempo de remisión se relaciona directamente con el tiempo que se administró la ciclofosfamida. En nuestro hospital (Parque de la Industria) se intentó usar ciclofosfamida en un paciente con recaídas frecuentes, pero el ambiente hospitalario altamente contaminado obligó la suspensión del mismo.

El uso de la ciclofosfamida en la glomeruloesclerosis focal es un tanto alentador (11) al igual que en la nefrosis lipoidea las remisiones logradas se relacionan al tiempo de administración.

COMPLICACIONES

Predominaron las causas infecciosas y en especial las infectocontagiosas. Se resume en el Cuadro No. 4 los principales diagnósticos de morbilidad en los nefróticos de la presente serie.

Diagnóstico	No. Pts.	o/o del Total de Diagnósticos
Sarampión	1	3.2
Rubeola	1	3.2
Peritonitis	1	3.2
Parotiditis	2	6.5
Abscesos	2	6.5
Inf. Urinaria	3	9.6
Entérocólitis	4	12.9
Varicela	5	16.1
BNM	8	26.0
Otras	4	12.9

Cuadro No. 4. Complicaciones que presentaron los 25 nefróticos de esta serie.

A juzgar por el tipo de patología se reconoce que el ambiente hospitalario fué un considerable predisponente de enfermedad. Las enfermedades infectocontagiosas formaron casi un 30o/o. Las bronconeumonías formaron la mayor causa de enfermedad como diagnóstico único, a esto se puede agregar que muchas veces cuadros pulmonares de este tipo pueden confundirse con efusiones pleurales que son frecuentes en nefróticos con edema marcado. Como problemas propios del nefrótico o comunmente asociados están las afecciones en piel (celulitis, abscesos) y la peritonitis cuya letalidad ha disminuido por el uso de antibióticos.

En épocas pasadas los neumococos causaban la mayor parte de las infecciones graves de los nefróticos pero en la actualidad esto se distribuye a los gram-negativos (1). La peritonitis en nuestra serie fué secundaria a una Escherichia Coli. Se han propuesto diversas razones que explican la susceptibilidad del nefrótico a las infecciones: una función anormal de macrófagos por ingesta de lípidos y circulación lenta por edema, o una pérdida anormal de globulinas gamma por la orina. El uso de esteroides coadyuba a empeorar el cuadro infeccioso al igual que el inmunosupresor. El uso de diuréticos puede agravar cuadros de hipovolemia no sospechados. Problemas de hipercoagulabilidad de la sangre se han reportado como trombosis de la arteria pulmonar y trombosis de vasos femorales secundaria esta a punción de los mismos (11).

SEGUIMIENTO

Previo al inicio de este estudio solo 3 (12o/o), pacientes nefróticos asistían regularmente a la Consulta Externa para controles. A lo largo del presente año se logró llegar a conocer el estado actual y curso de la enfermedad de 10 (40o/o) de los nefróticos que incluyó el estudio.

Once (44o/o) presentaron aparentemente episodio único, total de 14 (56o/o) tuvieron una segunda recaída, 5 presentaron antes de los 2 meses y 13 antes de los 10 meses iniciado el cuadro inicial. Solo uno de estos presentó su recaída después de 30 meses de remisión. Seis (24o/o) presentaron una tercera recaída que ameritó su hospitalización (de éstos solo uno ha perdido en el seguimiento). Este tercer episodio fué presentado en 4 pacientes antes de cumplir un año de iniciada la enfermedad.

La evolución o curso de la enfermedad se estudió en dos grupos que arbitrariamente fueron formados así: Un primer grupo de 14 (56o/o) niños con menos de un año de seguimiento y un segundo grupo de 11 (44o/o) niños con seguimiento efectivo por arriba de un año. Del primer grupo se llegó a conocer el estado actual de los dos únicamente; uno con 8 meses de remisión había presentado su cuadro inicial este año, y el otro que falleció en su casa (1973) corto tiempo después de su egreso (datos obtenidos por familiares) este definitivamente no siguió el tratamiento de un SNI de lesión por cambios mínimos. Los doce restantes del primer grupo se perdieron antes del año de seguimiento. Cuatro firmaron hoja de descargo de responsabilidades por lo que no se esperaba que volvieran; otros 4 volvieron para una segunda hospitalización y aún así se perdieron; y finalmente de los últimos 4, tres egresaron con tratamiento, se les vió dos veces por consulta externa para la disminución de dosis de prednisona y no regresaron más, el último quien durante su hospitalización

no recibió tratamiento con esteroides. La mayoría de éstos pacientes vive fuera del departamento de Guatemala.

Del segundo grupo (seguimiento por arriba de un año), con un total de 11 (44o/o) nefróticos, se llegó a conocer a 8. Cinco de estos están actualmente en remisión sin esteroides y los otros tres están en remisión pero con tratamiento actual de prednisona. El siguiente cuadro resume información respecto a éstos 8 pacientes.

Paciente	HC:	edad inicial en años	edad actual	meses de se- guimien- to	No. de hospit.	meses remisión	Tratam.
U.B.		9.5	13	45	1	44	Ninguno
M.C.		3.5	6	28	3	19	Ninguno
L.D.		2.9	2.5	56	3	8	Ninguno
J.F.		4.5	8.5	45	2	36	Ninguno
M.M.		2	5	34	3	23	Ninguno
O.L.		3	4.5	18	7	2	Prednisona
R.M.		5.5	11.5	68	11	2	Prednisona
B.P.		10.5	16.5	69	3	4	Prednisona

Cuadro No. 5. Algunas características de 8 nefróticos en remisión con seguimiento por arriba de un año. Departamento de Pediatría H.G.S. Hospital General San Juan de Dios, 1968-1978.

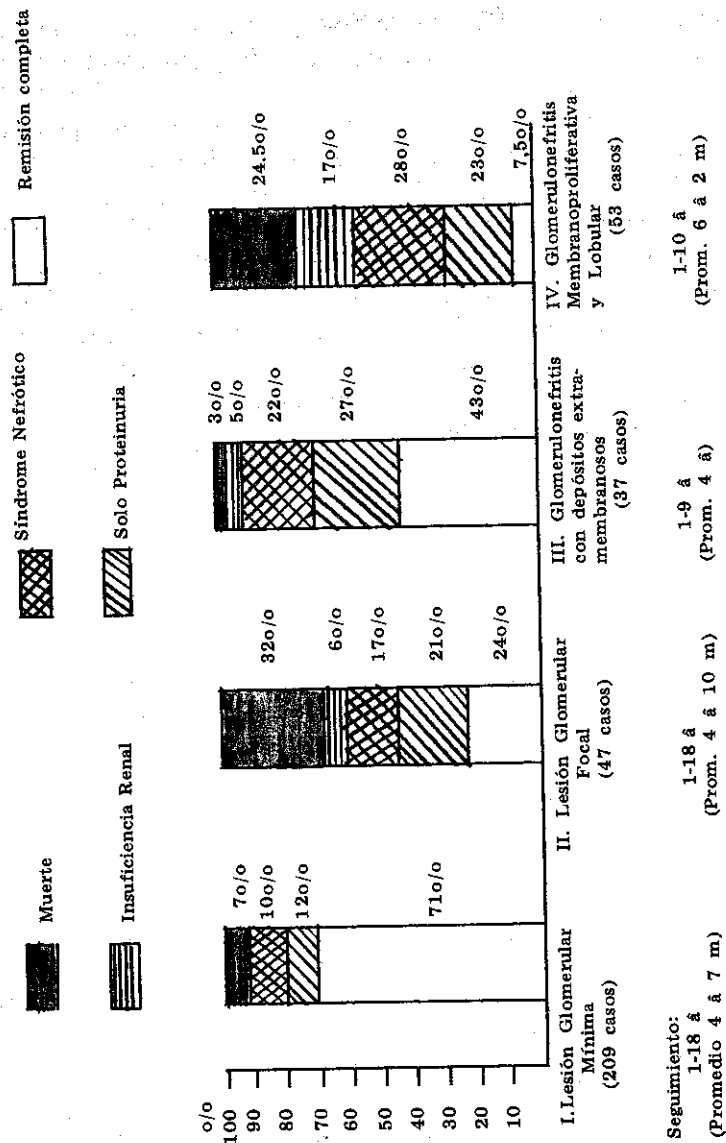
Los primeros 5 pacientes del cuadro número 5 (grupo sin tratamiento) promedian 2.4 hospitalizaciones mientras que los últimos tres promedian 7 hospitalizaciones. La edad de síntomas iniciales es más corta en el primer grupo. El seguimiento es más prolongado en los pacientes que actualmente toman esteroides; se ha calificado como esteroide dependiente a dos de los nefróticos actualmente con prednisona, sus periodos de remisión son tan

cortos que en un año recaen de 4 a 5 veces por lo que necesitan el esteroide continuamente. Al paciente más antiguo (BP) se le efectuó recientemente una biopsia renal en su última recaída (ya en el departamento de adultos) que mostró ser una lesión de cambios mínimos.

Los efectos no deseados de los esteroides son ya evidentes en los pacientes esteroides dependientes.

PRONOSTICO

El pronóstico dependerá del tipo de lesión que produzca el SN. El curso clínico varía según la lesión glomerular. Habib y Kleinkench (10) en un estudio con seguimiento de 10 años reportaron una mortalidad de 7o/o en el grupo de 209 niños con nefrosis lipoidea. Se considera signo de pronóstico favorable una buena respuesta inicial a los esteroides. No hay tiempo definitivo en el que pueda considerarse curado un nefrótico, Siegel et al (22) reportaron que un 20o/o de pacientes continuaban con recaídas 15 años después del primer episodio. La siguiente gráfica resume el curso clínico del SNI.



GRAFICA 3. Curso Clínico del SNI según Habib y Kleinknecht (10)

Se observa en la gráfica un mejor pronóstico en el SN de cambios mínimos. Tiene mejor pronóstico la nefropatía membranosa que la glomeruloesclerosis focal y la glomerulonefritis membranoproliferativa. El peor pronóstico lo ofrece la GNMP que al sumar muertes mas insuficiencia renal presenta el mayor porcentaje de éstos. A pesar del curso clínico diferente de lesiones, persisten en cada una de los grupos pacientes con SN.

PATOLOGIA

Síndrome Nefrótico de cambios mínimos: (Nefrosis lipoidea) En la microscopía de luz no se detecta ningún cambio glomerular. La inmunofluorescencia es negativa. Con el microscopio electrónico se observa fusión de las prolongaciones de los podocitos (11).

Glomerulonefritis Proliferativa: (Glomerulonefritis endocapilar pura, glomerulonefritis proliferativa del mesangio). Existe una proliferación extensa del mesangio. Su curso clínico es indistinguible de la nefrosis lipoidea presentado múltiples recaídas (1). Además de proliferación se ha reportado en algunos una formación de semilunas epiteliales y un SN intenso resistente a esteroides. La incidencia de sexo es predominantemente femenino.

Glomeruloesclerosis focal: (Glomeruloesclerosis segmentaria focal) Habib (23) la dividió en: 1- Hialinosis, esclerosis focal y segmentarias o ambas, manifestándose los cambios fundamentalmente en los glomerulos yuxtglomerulares, conteniendo depósitos de Ig G, C3 y fracciones de C4 y fibrinógeno. 2. Esclerosis glomerular focal con lesión intersticial y tubular, cuando menos 15o/o de los glomérulos están totalmente esclerosados. La atrofia tubular y la reacción inflamatoria intersticial están relacionadas con la severidad de participación glomerular. Se reportó (1) que aquellos con lesiones globales del glomérulo respondían similarmente a los de lesión mínima, mientras que aquellos con lesiones focales segmentadas no responden a esteroides y sus lesiones glomerulares al igual que su mala función renal eran progresivas. La mayoría de éstos pacientes están por abajo de los 5 años de edad.

Nefropatía Membranosa: (Glomerulonefritis extramembranosa, nefropatía epimembranosa) se ha dividido (12) en cinco etapas basadas en biopsias renales seriadas. 1. Se caracteriza por depósitos escasos por fuera de la membrana basal, sin formación, o poca, de

nueva membrana basal entre los depósitos; 2. Los depósitos son más numerosos con formación de nueva membrana basal entre los depósitos; 3. La nueva membrana basal rodea a los depósitos los cuales inician un desvanecimiento; 4. Los depósitos se desvancen más y pueden disminuir; 5. Etapa terminal en donde se encuentran muchos glomerulos obsoletos. Se cree que la lesión glomerular resulta por la deposición prolongada de complejos inmunes. La inmunofluorescencia muestra depósitos finos de Ig G y a veces C3. Mientras más corta la edad de inicio, mejor será el curso de la enfermedad con remisiones prolongadas y la función renal será normal a pesar de persistir proteinuria y hematuria. Esta lesión es rara en niños (15).

Glomerulonefritis membranoproliferativa: (GN Mesangiocapilar, GN proliferativa difusa, GN hipocomplementemica persistente, GN lobular) Tiene tres formas de patología distintas que probablemente representen enfermedades distintas. El tipo 1 es la comunmente llamada GNMP con depósitos subendoteliales. El tipo 2 es la enfermedad de depósitos densos y el tipo 3 que es una forma mixta de los dos primeros tipos (18, 24). Las características histológicas del tipo uno y dos a veces se traslapan, ambos tipos tienen una proliferación bastante uniforme de las células del mesangio y engrosamientos de la membrana capilar. Se ve menos proliferación en la enfermedad de depósitos densos que a veces es tan leve que puede confundirse con la nefropatía membranosa. En los dos tipos pueden haber medias lunas, más se ha descrito con el tipo 2 y se asocia a una progresión rápida hacia la insuficiencia renal. En la mayoría de casos del tipo 2 habrá niveles muy bajos persistentes de C3. La evidencia hasta hoy nos indica que la GNMP tipo 1 es mediada por complejos inmunes. Los depósitos generalmente tienen Ig y complemento (Clq y C4). La evidencia no estan clara con la enfermedad de depósitos densos que se cree es activado el complemento por la vía alterna, la Ig G rara vez es encontrada en los glomérulos aunque Ig M no es infrecuente. Se cree que el tipo dos resulta de sustancias capaces de activar el complemento por la vía alterna. (18).

Predomina el sexo femenino y aparecen con mayor frecuencia arriba de los 8 años, algunos casos pueden evolucionar con proteinuria y hematuria durante muchos años. Presenta el peor pronóstico en las formas de SNI.

CONCLUSIONES

El grupo etareo más afectado fué el de 4 a 6 años de edad. Predominó el sexo masculino en un 72o/o.

El conocimiento del SNI es pobre a nivel nacional; mas de una cuarta parte de los pacientes en ésta serie fueron referidos del interior de la república con mal manejo y unos con diagnóstico diferente al de SN.

No pudo determinarse ningún factor etiológico en la patogenia de nuestros nefróticos. Una IRS muchas veces asociada a cuadros de recaídas se presentó inicialmente en 32o/o de los niños de esta serie.

Como síntomas iniciales el edema y la oliguria fueron los de mayor importancia que motivaron la consulta médica.

La observación clínica no fué respaldada por ayuda diagnóstica del laboratorio en varios casos, razón por la que en éstos no se cumplió con cabalidad todos los criterios diagnósticos necesarios de un SN. La proteinuria no siempre fué diagnosticada con métodos cuantitativos.

En los pacientes tratados no se observó ninguna resistencia inicial a los esteroides. La respuesta clínica al tratamiento con esteroides fué evidente en la mitad de los pacientes a la primera semana y en la segunda semana para los demás, en éste dato se excluye aquellos que recibieron diuréticos durante este lapso de tiempo.

En pacientes que pudo determinarse duración completa de tratamiento con prednisona no se observó patrón único de dosis y de duración. Puede decirse lo mismo respecto al tratamiento en los casos de las recaídas.

No hubo controles efectivos de laboratorio para evaluar la respuesta al tratamiento en relación a los diferentes parámetros bioquímicos que se alteran en un SN. En general puede decirse se corrigieron pero no el momento preciso en que ocurrió ésta.

La función renal comprometida evidenciada por una química sanguínea alterada con presencia de hematuria persistente se relacionó en éste estudio a un mal pronóstico, un paciente con estos hallazgos falleció en casa dos meses después de haber egresado del hospital.

No se cuenta en el Hospital General San Juan de Dios con ayuda diagnóstica de laboratorio adecuada que pueda guiarnos a reforzar sospechas diagnósticas de los diferentes tipos de lesión en el SNI. Al igual que no se cuenta con personal médico capacitado para efectuar biopsia percutánea renal en paciente del grupo pediátrico.

Las hospitalizaciones prolongadas en ambientes altamente contaminados exponen al nefrótico a sufrir de todo tipo de enfermedades infectocontagiosas.

Un alto porcentaje (44o/o) presentó episodio único de nefrosis en ésta serie, un 8o/o se sigue actualmente, del resto no se sabe la evolución por falta de seguimiento efectivo. Un 56o/o presentó una segunda recaída, de estos se perdió un 24o/o en el seguimiento. Un 24o/o presentó un tercer episodio y finalmente un 8o/o presentó recaídas por arriba de tres.

Todos en el grupo con seguimiento actualizado por arriba de un año están en remisión, dos de ellos la mantienen con uso continuo de esteroides ya que recaen frecuentemente, en éstos se observa los efectos no deseados del medicamento.

Una respuesta adecuada a los esteroides es signo de pronóstico favorable, especialmente si se habla de nefrosis lipoidea.

En nuestra serie por falta de biopsias no se puede hablar de los diferentes tipos de lesión aunque estadísticamente tendría que predominar la de cambios mínimos. Solo la clínica no puede diferenciar los tipos de lesión debido a la similitud de signología que se encuentra entre éstos.

Con el presente estudio se inició en consulta externa del Departamento de Pediatría un seguimiento más adecuado del paciente nefrótico. Anteriormente era poco frecuente que un paciente fuera visto por el mismo médico más de dos veces, y como consecuencia un mal manejo del caso y abandono del paciente, perdiéndose entonces la evolución del caso. Durante este año se llegó a conocer a un 36o/o de niños comprendidos en el estudio.

RECOMENDACIONES

Establecer el diagnóstico del SNI en toda la amplitud de su patología; clínico, bioquímico e histológico si fuera necesario. Desde el inicio dar mucha importancia a la historia, signos clínicos y datos de laboratorio que pudieran estar orientando hacia problemas de lesión glomerular de índole diferente que la de cambios mínimos. Por lo que una edad por abajo de dos años o arriba de los siete años, sospecha de lues, cultivo de un estreptococo beta hemolítico del grupo A, hematuria macroscópica, hematuria microscópica persistente pese al tratamiento, hipertensión sostenida, alteraciones persistentes o progresivas de la función renal, hiperglicemia, hipocomplementemia, una selectividad protéica baja, trombosis de la vena renal, antiestreptolisinas elevadas, células LE o anticuerpos antinuclares positivos, mala respuesta o resistencia a los esteroides, buena respuesta inicial a los esteroides y posteriormente una mala respuesta en una recaída harán pensar en diagnósticos diferenciales de SNI que tendrán que descartarse.

Las pruebas de funcionamiento renal alteradas tendrán que controlarse periódicamente. Si el sedimento urinario contiene 1 célula roja por cada 2 a 3 campos de gran aumento o si es negativo para eritrocitos se efectuará un recuento minutado de glóbulos rojos (modificado de Addis) con el fin de detectar hematuria cuantitativamente. Tomar especial interés en cuantificar la proteinuria (base del diagnóstico), si no puede efectuarse la dosificación en orina de 24 horas deberá hacerse en colección nocturna de 12 horas. Evitar puncionar vasos femorales al igual que vasos internos (usar siempre equipo descartable de venopunción) ya que existe problema de hipercoagulabilidad. Se tratará de evitar todo procedimiento invasivo.

Con el diagnóstico clínico de nefrosis lipoidea respaldado por laboratorio se iniciará el tratamiento esteroideo en ausencia de infección, dosificando con el peso ideal para la talla, ya que

cuadros de anasarca enmascaran el verdadero peso. Recordar que los esteroides pueden producir una elevación de la tensión arterial y leucocitosis. El peso y la búsqueda cualitativa de proteinuria será una rutina diaria con el fin de establecer el momento en que iniciará la remisión clínica y bioquímica. Después de 10 a 14 días de iniciada la remisión se pasará a la segunda fase del tratamiento (dosis única por vez). Al finalizar el tratamiento tendrán que haberse efectuado control de todo examen de laboratorio encontrado alterado durante el curso de la enfermedad. El tratamiento se administrará preferentemente de manera ambulatoria. La ingesta de sal se disminuye durante el tratamiento esteroideo.

Las complicaciones de la estancia hospitalaria son en su mayoría causadas por el ambiente mismo. Se administrará globulina gamma y antisueros correspondientes si existiera en la sala rubeola, sarampión, o varicela y en caso de enfermedad se tendrá que disminuir la dosis de prednisona a razón de 0.5 mgs/Kg/día que son los niveles fisiológicos o de sostén. En presencia de ascitis se vigilará por peritonitis, no esperaremos encontrar una sinatomatología franca del problema ya que la respuesta podría estar disminuida. Los diuréticos tienen solo una indicación en el SN de la infancia que es un compromiso respiratorio por el edema existente. Al administrarlos tendrá que monitorizarse electrolitos y signos vitales y prever así una posible hipovolemia.

Las recaídas muy frecuentes se tratarán de manera individual, se evaluará el uso de ciclofosfamida en pacientes con recaídas múltiples al tener un ambiente hospitalario adecuado.

Si se nos presenta un caso de SNI diferente al de cambios mínimos se le podrá dar una prueba de esteroides ya que no siempre existe resistencia. En muchos la respuesta no es plenamente satisfactoria pero es lo suficientemente buena, teniendo que mantener los esteroides en cursos prolongados de tratamiento; tal es el caso de la GNMP. En estos otros tipos de SNI es obligada la biopsia renal percutánea.

Se necesitan de planes educacionales adecuados y una relación más personal entre el médico tratante y la familia del paciente para iniciar un seguimiento efectivo que obviamente tendrá que ser llevado por aquellos que mejor conozcan al paciente. Las vacunaciones se llevarán a cabo en períodos de remisión estando libres de tratamiento. La meta del manejo será tener al niño en ambiente natural el mayor tiempo posible estando libre de manifestaciones clínicas y bioquímicas de la nefrosis. Respecto pronóstico explicar que no existe tiempo definido en el que puede considerarse curado un nefrótico.

A nivel médico se necesita incrementar el conocimiento la patología renal para hacer diagnósticos más exactos y efectuar mejor manejo hospitalario y ambulatorio de nuestros pacientes. El seguimiento tendrá que establecerse a través de una clínica Enfermedades Renales, con un horario propio, atendida por personal médico que conozca el curso de la enfermedad de aquellos en control.

La información sobre las características del paciente y sus problemas incluyendo el de SNI deberá ser registrada adecuadamente y con detalle en el expediente clínico respectivo con el fin de facilitar y hacer más efectivo el sistema de atención de éstos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Rubin M.I., Nephrotic Syndrome. Rubin M.I. Pediatric Nephrology Ch. 19 Pgs. 454. The Williams and Wilkins Co. 1975.
2. Makker S.P. Wheymann. The Nephrotic Syndrome of Childhood Am. J. Dis Child. Vol. 127 June 1974.
3. Churg, J. Habib R. White R. Pathology of the Nephrotic Syndrome in Children. Lancet June 20 Pg. 1299-1970.
4. Morales M.E. Síndrome Nefrótico Primario en Pediatría. Consideraciones sobre su diagnóstico. Trabajo de tesis Facultad de Ciencias Médicas. Abril 1978.
5. Cameron J.S. Nephrotic Syndrome. Brit. Med. J. 4:352-1958.
6. Ibarra O.R. Síndrome Nefrótico en Pediatría Estudio Retrospectivo. Hospitales San Juan de Dios y Roosevelt. Trabajo de tesis Facultad de Ciencias Médicas, Junio 1978.
7. Sandberg et al. Severe Steroid-Responsive Nephrosis associated with hypersensitivity. Lancet 1 (8008): 388, Feb, 19-1977.
8. Gerber M.A. and Paronetto F. Ig E in glomeruli of patients with nephrotic syndrome. Lancet 1:1097 -1971.
9. Ehrenreich T. and Churg J. Pathology of membranous nephropathy, Pathol Annu. 3:145, 1968.
10. Habib R. and Kleinknecht C. The primary nephrotic syndrome of, childhood. Classification and clinicopathologic

- study of 406 cases. *Pathol annu.* 6:417 - 1971.
11. Rance C. Arbus G. Balfe J. Tratamiento del síndrome nefrótico en niños. *Clínicas Pediátricas de Norte América* Nov. 1976.
 12. Presentation of a case. *NEJM.* June 3 1976.
 13. Hutt M. Proteinuria and the Nephrotic Syndrome. Ch 14 Renal and Electrolyte Disorders. Robert Schrier Little Brown and Company Boston. First edition 1976.
 14. Clinical Diagnosis by laboratory Methods. Davidson and Henry Ch 21, pg 517 W.B. Saunders 1974.
 15. Habib R. Kleinknecht Membranous Nephropathy Chap 21 Rubin M.I. Pediatric Nephrology. The Williams & Wilkins Co. Baltimore 1975.
 16. Schrier R. Renal Sodium Excretion Edematous Disorders and Diuretic use. Ch. 2. Renal and Electrolyte disorders. Robert Schrier Little Brown and Co., Boston First Edition 1976.
 17. Cramp D. Moorhead J. Wills M. Disorders of Blood Lipids in Renal Disease, *The Lancet.* March 22, 1975 pg. 672.
 18. Presentation of a Case. *NEJM,* Jan 20, 1977.
 19. Leisti S. Vilska J. and Hallman N. Adrenocortical Insufficiency and Relapsing in the Idiopathic Nephrotic Syndrome of Childhood. *Pediatrics* Vol. 60 No. 3 Sept. 1977.
 20. White R. Glasgow E. Mills R. Clinicopathological study of Nephrotic Syndrome in childhood. *Lancet* 1:1353, 1970.

21. Drummond K. Chiu J. McLaine P.A. controlled prospective study of cyclophosphamide in relapsing, corticosteroid responsive, minimal lesion nephrotic syndrome in childhood. *J. Ped.* 82:607 1973.
22. Siegel N. Goldberg B. Krassner et al. Long term follow up of children with steroid responsive nephrotic syndrome. *Ped.* 81:251 - 1972.
23. Habib R. Focal Glomerular Sclerosis. *Kidney Int.* 4: 1973.
24. *Journal of Pediatrics* July 1978.

ASESOR

Dr. Edgar Barillas Duarte

REVISOR

Dra. Annette de Fortin

DIRECTOR DE FASE III a. i.

Dr. Mario R. Moreno C.

SECRETARIO GENERAL

Dr. Raúl A. Castillo R.

DECANO

Dr. Rolando Castillo Montalvo