

Insuficiencia renal aguda en niños con síndrome nefrótico

Felipe Cavagnaro S.M.¹, Paula Pérez-Canto M.²

Resumen

Introducción: La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación poco frecuente en pacientes con recaída de un síndrome nefrótico (SN), y su presentación puede agravar seriamente el manejo y pronóstico de ellos. Su etiopatogenia, en la mayoría de los casos, no está aclarada, pudiendo ser un destino común de varias noxas renales en el contexto de un paciente nefrótico. **Objetivo:** Evaluar, en forma retrospectiva, nuestra experiencia con niños nefróticos que han presentado IRA. **Resultados:** Se describen cuatro pacientes en edad escolar con esta complicación del SN. Tres de ellos requirieron reemplazo renal agudo y 2 desarrollaron crisis hipertensiva. En 2 casos biopsiados se encontró evidencia de necrosis tubular aguda, además de su patología de base. Tres pacientes recuperaron función renal en rango normal. **Conclusión:** El SN complicado por IRA suele agregar bastante complejidad en el manejo de estos niños, especialmente por presentar usualmente requerimientos dialíticos y de manejo de hipertensión arterial severa. La información disponible, así como las evidencias histopatológicas, orientan su causalidad hacia una complicación isquémica por una recaída de SN.

(**Palabras clave:** síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda, reemplazo renal agudo, niños).

Rev Chil Pediatr 76 (3); 299-303, 2005

Acute renal failure in children with nephrotic syndrome

Introduction: Acute renal failure (ARF) is an uncommon complication of children with nephrotic syndrome (NS), and its presentation may complicate the treatment and prognosis of these patients. Many causes have been implicated in its aetiology, but usually remains unknown. Paediatric cases reported show that children with nephrotic syndrome are also susceptible of this complication. **Objective:** To describe our experience in children with NS and secondary ARF. **Cases:** We describe 4 paediatric cases of acute renal failure occurring at nephrotic syndrome relapse, and review the related publications. **Conclusion:** ARF complicates treatment of NS, especially due to dialytic requirements and severe hypertension.

(**Key words:** acute renal failure, nephrotic syndrome, acute renal replacement, children).

Rev Chil Pediatr 76 (3); 299-303, 2005

1. Profesor Auxiliar de Pediatría. Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Médico-Cirujano. Residente Medicina Familiar Mención Niño, Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Trabajo recibido el 20 de diciembre de 2004, devuelto para corregir el 13 de mayo de 2005, segunda versión el 2 de junio de 2005, aceptado para publicación el 6 de junio de 2005.

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico (SN), entidad clínica que reúne en un paciente edema, proteinuria masiva e hipoalbuminemia, suele presentarse en la edad pediátrica en forma idiopática y aislada. Sus complicaciones más frecuentes son aquellas derivadas de la predisposición a infecciones por la alteración inmunológica secundaria, y la tendencia trombogénica que se desarrolla a partir de su marcada hipercoagulabilidad¹. La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación poco frecuente, pero usualmente grave, en niños con SN, especialmente durante las recaídas². Muchos posibles factores etiopatogénicos han sido sugeridos para explicar esta asociación, aunque en un significativo número de estos casos la causa subyacente queda sin determinar. En estos casos "idiopáticos", una adecuada comprensión de la fisiopatología que explique esta situación podría tener repercusiones terapéuticas importantes³.

El presente trabajo describe nuestra experiencia con 4 niños que cursaron con IRA en el transcurso de un SN, intentando reconocer elementos clínicos característicos de esta entidad y significativos de su potencial gravedad, a la vez que se analiza la literatura publicada al respecto

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente de 3 años y 9 meses de edad, varón, con debut de SN a los 21 meses, con buena respuesta a corticoides. Previo al ingreso presentó dolor abdominal difuso y deposiciones líquidas, seguido de edema palpebral y compromiso del estado general. Ingresa al hospital con diagnóstico de recaída de SN y se comprueba una peritonitis primaria, iniciándose tratamiento antibiótico parenteral. Evolucionó con disminución de la diuresis y aumento progresivo del edema, hasta alcanzar el anasarca. Su nitrógeno ureico en sangre (BUN) era de 44 mg/dl y creatininemia de 2,8, albuminemia de 1,6 g/l. Recibió albúmina y furosemida i.v., y corticoides. Presentó además insuficiencia respiratoria por edema pulmonar, situación que obliga su traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos para apoyo con ventilación mecánica. Se comprueba falla renal oligúrica (BUN 103 mg/dl, creatininemia 3,2 mg/dl),

iniciándose hemofiltración veno-venosa continua durante 7 días y luego peritoneodiálisis por otros 13 días. Durante los días de reemplazo renal agudo, la presión arterial se eleva en forma importante, requiriendo para su manejo inicial infusión de nitroprusiato de sodio, cambiándose posteriormente a labetalol y nifedipino. Su función renal fue mejorando hasta que la creatinina sérica se normalizó 27 días después del ingreso. Se realizó biopsia renal durante el periodo de IRA oligúrica, la cual mostró sólo cambios compatibles con necrosis tubular aguda, sin elementos de depósitos inmunológicos glomerulares. Es dado de alta en buenas condiciones a los 31 días de hospitalización.

Caso 2

Niña de 9 años de edad que se presentó a los 20 meses con SN córtico-resistente, pero con respuesta satisfactoria a ciclosporina posteriormente. Biopsia renal, realizada a los 4 años, fue compatible con una nefrosis lipoídea. No habiendo recibido tratamiento por SN en los últimos 3 meses, consultó en Servicio de Urgencia por cuadro bronquial obstructivo y edema palpebral y pretibial. A su ingreso se demostró recaída de su SN (hipoalbuminemia de 2,2 g/l y proteinuria masiva), y urocultivo (+) a *E. coli*, iniciándose tratamiento con ciclosporina y prednisona, más ceftriaxona i.v. Su función renal empeoró progresivamente hasta alcanzar un BUN de 120 mg/dl y creatininemia de 3,7 mg/dl, con caída marcada de la diuresis, por lo que recibió infusión i.v. de albúmina y furosemida. Su evolución clínica aguda posterior fue satisfactoria, recuperando diuresis y función renal, no requiriendo diálisis. Sus cifras tensionales durante este período estuvieron en rango de hipertensión leve para su edad y sexo, pero sin requerir terapia antihipertensiva. Comenzó a mejorar parámetros de función renal al 4º día, normalizándose al 8º día de hospitalización. Se dió el alta luego de 10 días de hospitalización.

Caso 3

Niña escolar de 5 años de edad, con diagnóstico de SN córtico-resistente desde hace un año y medio, con numerosas recaídas, y finalmente respondedor a ciclosporina. La biopsia renal mostró alteraciones glomerulares mínimas. Durante los 5 meses previos sin proteinuria y con buena función renal. Luego de una virosis respiratoria alta,

presentó edema de facial y de extremidades inferiores, y proteinuria importante, por lo que se inició prednisona oral. Luego de 5 días de tratamiento persistía con edema doloroso de extremidades, ascitis, dolor abdominal y oliguria, por lo que se hospitalizó. Se mantuvo con prednisona y se reinició ciclosporina. Se confirmó una sinusitis aguda y se trató con cefuroximo oral. Evolucionó favorablemente y dándose de alta, pero mantuvo el cuadro edematoso e hipoalbuminemia de 1,8 g/l, por lo que reingresó una semana después para nueva infusión de albúmina i.v. En esa oportunidad presentó oligoanuria y falla renal (BUN 109 mg/dl, creatininemia de 2,2 mg/dl), requiriendo diálisis peritoneal por 3 días. Su función renal se normalizó al 6º día de hospitalización, con disminución diaria del edema y diuresis adecuada. Presentó hipertensión arterial durante la hospitalización, la cual se trató con enalapril y luego con nifedipino, con buena respuesta. Es dada de alta en buenas condiciones a los 11 días de hospitalización.

Caso 4

Paciente de 4 años 7 meses, de sexo femenino, que había debutado con SN dos meses antes, demostrando córtico-resistencia en todo momento. La biopsia renal previa fue compatible con glomerulosclerosis focal y segmentaria, por lo que quedó en tratamiento con ciclosporina oral. Evolucionó hipertensa, controlándose favorablemente con hidralazina oral. El día del ingreso hospitalario presentó hipertensión arterial severa y un cuadro neurológico con ceguera bilateral, desviación de la mirada y pausas respiratorias. La tomografía axial de cerebro mostró una zona de isquemia en la región parieto-occipital izquierda y el EEG demostró un estatus epiléptico no convulsivo. Se inició tratamiento con fenobarbital e ingresó a UCI para su manejo con ventilador mecánico y de su encefalopatía. Su BUN era de 42 mg/dl y su creatininemia de 2,6 mg/dl, albuminemia de 1,3 g/l. La hipertensión severa que presentó se manejó con labetalol i.v., nifedipino e hidralazina. Si bien su función renal era normal previo a su ingreso, en el curso de la hospitalización evolucionó con anuria y mayor elevación del BUN (52 mg/dl) y de la creatininemia (2,8 mg/dl), por lo que requirió reemplazo renal agudo por 44 días, 5 de ellos en hemofiltración veno-

venosa continua y el resto en diálisis peritoneal. Durante ese período se realizó biopsia renal percutánea que mostró glomerulosclerosis focal y segmentaria y daño tubular agudo severo. Posteriormente, comienza lentamente a recuperar la diuresis y estabilizó la creatininemia en alrededor de 1 mg/dl en los 5 días previo al alta. Fue dada de alta a los 60 días de admitida, en tratamiento con nifedipino, enalapril, fenobarbital y prednisona. No se volvió a usar ciclosporina por su eventual causalidad en el daño neurológico⁴. Queda con retraso psicomotor leve y pérdida de agudeza visual.

DISCUSIÓN

La IRA en pacientes con SN idiopático ha sido descrita ampliamente como una complicación grave, aunque inusual, de este síndrome, con frecuencias que oscilan entre el 0,8% en niños al 3% en adultos portadores de una nefrosis lipoídea⁵, y puede ocurrir al inicio de la recaída o más tardíamente⁶. No es clara la razón de esta diferencia con relación a la edad, aunque se ha postulado que puede deberse a un menor reporte de casos en población pediátrica, en los que esta complicación parece ser más leve en duración y gravedad^{3,6}. Por otro lado, y al menos en pacientes de edad avanzada, también es planteable una aumentada susceptibilidad a insultos isquémicos debido a cambios arteriolescleróticos, frecuentemente encontrados en estudios histopatológicos renales en este grupo etario^{3,7}. No se ha establecido una preferencia por sexo, si bien en nuestra casuística predomina el sexo femenino (3:1). No existen estadísticas nacionales sobre la prevalencia del SN en niños, ni de la frecuencia de sus complicaciones. Norero y cols reportan un solo caso de IRA en un seguimiento de 18 meses de niños nefróticos chilenos, y la causa de esta falla renal fue atribuida a una trombosis de vena renal⁸.

Como probables mecanismos causantes de esta situación se mencionan la trombosis de vasos renales, la necrosis tubular aguda secundaria a depleción intravascular importante, la nefritis túbulo-intersticial secundaria a drogas nefrotóxicas, la rápida progresión de la enfermedad glomerular original, y a infecciones^{2,3,5,9}. En relación con esta última causa, nuestro grupo publicó re-

cientemente una fuerte asociación entre peritonitis primaria durante una recaída del SN y el desarrollo de IRA, la que alcanzó cifras de hasta un 50% de los casos pediátricos descritos hasta ese momento⁹. En los pacientes aquí reportados se comprobó peritonitis sólo en el primer caso, aunque otros 2 casos estaban cursando un cuadro infeccioso concomitante (casos 2 y 3). Ocasionalmente estas causas secundarias quedan en evidencia con la historia y evaluación clínica, estudios de laboratorio e imágenes. Cuando la situación desencadenante de esta situación sigue sin determinarse, se aplica el concepto de "idiopático", razón por la que este cuadro clínico es conocido en la literatura extranjera como IARF (por sus siglas en inglés de Idiopathic Acute Renal Failure), y en la que la mayoría de las veces evoluciona en forma Reversible (RIARF)^{2,6,9}, como ocurrió con la totalidad de los casos aquí presentados.

En una reciente revisión sobre la fisiopatología de la IRA en pacientes con SN idiopático, Koomans describe que IARF en niños puede tener 2 tipos de presentación clínica: un grupo con hipotensión y síntomas clásicos de hipovolemia (palidez, piel fría, taquicardia, dolor abdominal), en los que estudios de laboratorio son compatibles con hemoconcentración importante, y otro grupo en que la presión arterial es normal o alta³. En el primer grupo, los síntomas, así como la oliguria, responden favorablemente a la expansión plasmática con albúmina. En el segundo grupo, tal procedimiento puede ser peligroso. Tres de nuestros 4 pacientes recibieron infusión parenteral de albúmina al 20%, ninguno de ellos cursando hipertensión o signos de hipervolemia en ese momento. La hipertensión arterial es un hecho conocido en pacientes que cursan un SN, registrándose cifras, para nefrosis lipoídea, de un 20,7% y 13,5% para presión sistólica y diastólica, respectivamente. Estos porcentajes eran más elevadas en otros diagnósticos (ej. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria)¹¹. Nuestros 4 pacientes presentaron hipertensión arterial al momento del ingreso o concomitante con el diagnóstico de IRA, y en la mitad de ellos se estimó la hipertensión como severa, requiriendo infusiones endovenosas y/o terapia combinada de antihipertensivos. La magnitud de la hipertensión se asoció claramente con requerimiento de y tiempo de permanencia en

reemplazo renal agudo. La etiología de esta marcada hipertensión arterial no fue explicada en nuestros pacientes, pudiendo haber sido multifactorial (drogas, hipervolemia, isquemia renal con hiperreninemia, stress).

En niños con SN por cambios mínimos, la IRA hipovolémica puede ser encontrada precozmente durante una recaída, en los que una marcada proteinuria de inicio agudo puede gatillar un rápido edema y disminución del volumen intravascular efectivo^{3,5}.

Aproximadamente 30% de los niños y adultos con nefrosis lipoídea tienen una significativa disminución de la velocidad de filtración glomerular, lo cual mejora durante la remisión³.

Desde el punto de vista histopatológico, la mayoría de estos pacientes presentan elementos compatibles con nefrosis lipoídea asociadas a cambios sugerentes de necrosis tubular aguda y/o marcado edema intersticial, especialmente en aquellos que requieren reemplazo renal agudo^{3,11}. Dos de nuestros pacientes fueron biopsiados durante el episodio de IARF, y en ambos se encontraron elementos compatibles con NTA en la biopsia renal.

Si bien la disminución del volumen intravascular puede contribuir a reducir la función renal, datos recientes han puesto especial énfasis en la importancia de los cambios en la permeabilidad glomerular al observarse en estos pacientes un flujo plasmático renal normal o elevado, con una baja fracción de filtración⁵. En este sentido, estudio en niños con SN han mostrado una correlación directa entre el grado de fusión podocitaria y la disminución de permeabilidad de la membrana glomerular. Esta disminución de la filtración también podría ser explicada en parte por una alta presión intratubular secundaria al bloqueo por cilindros proteicos⁵. La severidad de esta caída de la velocidad de filtración glomerular pueden llevar a la oligoanuria y azotemia en forma rápida, por lo que el reemplazo renal agudo debe ser considerado como una alternativa probable al enfrentar un paciente con esta asociación. Tres de los cuatro pacientes presentados requirieron diálisis peritoneal, y dos de ellos, además, hemofiltración continua inicial. Interesantemente, y al igual que el estudio de Sakarkan⁹, quien planteó el concepto de RIARF, todos nuestros pacientes recuperaron función renal, lo que reviste enorme importancia al momento de planifi-

car terapias de largo plazo en el manejo de la insuficiencia renal de estos niños.

REFERENCIAS

- 1.- *Eddy AA, Symons JM*: Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 23; 629-39.
- 2.- *Agarwal N, Phadke KD, Garg I, Alexander P*: Acute renal failure in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1289-92.
- 3.- *Koomans HA*: Pathophysiology of acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 221-4.
- 4.- *Taque S, Peudenier S, Gie S, et al*: Central neurotoxicity of cyclosporine in two children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 276-80.
- 5.- *Vande Walle J, Mauel R, Raes R, Vandekerckhove K, Donckerwolcke R*: ARF in children with minimal change nephrotic syndrome may be related to functional changes of the glomerular basal membrane. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 399-404.
- 6.- *Smith J, Hayslett J*: Reversible renal failure in nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 201-13.
- 7.- *Jennette JC, Falk RJ*: Adult minimal change glomerulopathy with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1990; 5: 432-7.
- 8.- *Norero C, Delucchi A, Lagos E, Rosati P, y Grupo Cooperativo Chileno de estudio del Síndrome Nefrótico del Niño*: Cuadro inicial del síndrome nefrótico primario del niño: Evaluación a 18 meses de dos esquemas de tratamiento con prednisona. *Rev Méd Chile* 1996; 124: 567-72.
- 9.- *Sakarcan A, Timmons C, Seikali M*: Reversible idiopathic acute renal failure in children with primary nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1994; 125: 723-7.
- 10.- *Cavagnaro F, Lagomarsino E*: Peritonitis as a risk factor of acute renal failure in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 248-251.
- 11.- *International Study of Kidney Disease in Children*: The nephrotic syndrome in children. Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at the time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13: 159-65.