

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

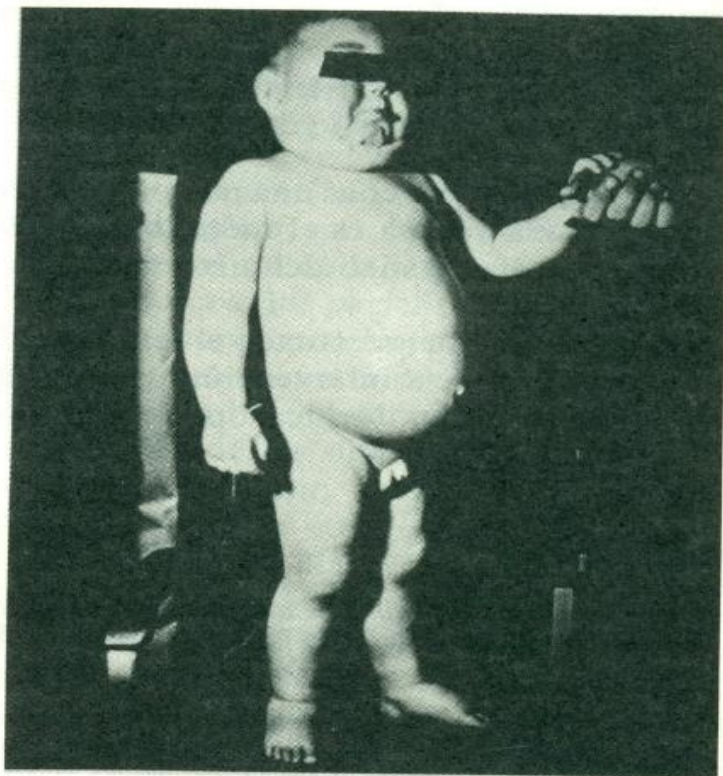
Manejo del edema en el síndrome nefrótico del niño

Dr. Gastón Zilleruelo *

El edema es uno de los síntomas cardinales del síndrome nefrótico y puede ser leve o grave, localizado o generalizado (1). Aun cuando su presencia o severidad no se correlaciona bien con la histopatología renal o el pronóstico de la enfermedad, puede provocar varios problemas clínicos; así el edema generalizado grave, o anasarca, puede asociarse a colapso circulatorio debido a una disminución importante del volumen arterial efectivo (2, 3). Puede aparecer dificultad respiratoria como resultado del aumento del líquido intersticial pulmonar, de la compresión mecánica debida a efusiones pleurales o del líquido ascítico que interfiere con el movimiento del diafragma (4, 5). En las extremidades superiores y en el abdomen se puede ver distensión de la piel con ruptura, que puede ser la puerta de entrada para infecciones cutáneas y/o celulitis (6).

En pacientes con nefrosis activa y edema (7, 8) se ven ocasionalmente la peritonitis primaria y las trombosis vasculares. La peritonitis generalmente se debe a un organismo único. Aun cuando el germen más frecuentemente aislado es el *Streptococcus pneumoniae*, pueden aparecer también organismos como la *E. coli*, *H. influenza* y otros gram negativos (9). La terapia con prednisona, los niveles circulantes bajos de IgG y una alteración en la fagocitosis (10) son los factores predisponentes de estas peritonitis. Sin embargo, los signos de nefrosis aguda, con edema y ascitis, han sido los hallazgos más frecuentes en estos casos (11). Las complicaciones tromboembólicas se han observado en aproximadamente 20% de los pacientes con síndrome nefrótico, especialmente en

aquéllos con nefropatía membranosa (12). El uso de los corticosteroides, la proteinuria persistente, el estado de hipercoagulabilidad y el sobreuso de diuréticos han sido descritos como factores predisponentes (13, 14). Sin embargo, como en otras complicaciones del edema, la relación causa/efecto no está bien establecida debido a las numerosas variables involucradas. Finalmente, muchas veces será el paciente quien demande alguna forma de tratamiento para el edema, debido a desconfort o por razones estéticas (Figura 1).



En el síndrome nefrótico existen varios tratamientos más o menos específicos, la mayoría de la veces suficientes para aliviar el edema y prevenir sus complicaciones; sin embargo, si eso no ocurre, el edema en sí mismo deberá ser tratado. Esta decisión y la modalidad de tratamiento elegida debe basarse en un conocimiento

* Departamento de Pediatría, University of Miami School of Medicine, Miami, USA.

profundo de su fisiopatología.

La fisiopatología del edema nefrótico ha sido motivo de varias revisiones (15, 16, 17, 18). Todas ellas enfatizan la secuencia de proteinuria masiva, hipoalbuminemia y disminución de la presión oncótica del plasma, que finalmente lleva a un desbalance de las fuerzas de Starling a nivel del capilar. Este hecho supuestamente resulta en la acumulación de líquidos en el espacio intersticial y contracción del volumen plasmático. Los esfuerzos destinados a demostrar una reducción **constante** en el volumen plasmático y/o sanguíneo de estos pacientes no han sido exitosos (19). Sin embargo, casos con volumen plasmático normal y evidencias de una actividad simpática aumentada con niveles elevados de catecolaminas, sugieren una disminución del volumen plasmático arterial efectivo (20). La disminución en el volumen plasmático efectivo desencadena varios mecanismos que inducen un aumento en la reabsorción tubular renal del sodio filtrado y del agua en exceso de lo que se requiere para obtener el balance de líquido extracelular. El resultado es un balance positivo de sodio y de agua, con aumento del volumen extracelular y con aparición de edema.

Se han aplicado varias modalidades terapéuticas a pacientes con síndrome nefrótico como forma de disminuir o eliminar el edema. Estas incluyen: prednisona, manipulación dietética, uso de diuréticos, uso de expandidores de volumen y la inmersión en agua.

Prednisona:

Es un hecho bien conocido que la prednisona induce remisión de la proteinu-

ria en el síndrome nefrótico de cambios mínimos. Una vez que la proteinuria disminuye o desaparece, el edema generalmente disminuye (6). Sin embargo, se ha observado que puede ocurrir diuresis y el edema desaparecer, aún antes que la proteinuria disminuya. Inicialmente, la prednisona puede inducir un aumento en la retención de sodio y en el edema (21). Es posible que la prednisona tenga una acción directa a nivel de la permeabilidad del capilar y/o a nivel del túbulo renal a través de una acción antihormonal anti-diurética (22).

Un estudio reciente ha demostrado la importancia del perfil de renina y sodio en pacientes con síndrome nefrótico (23). Se encontraron dos grupos de nefróticos: uno con renina elevada y otro con renina baja. El grupo con renina elevada demostró y presentó depleción de volumen central y respondió a corticoesteroides con diuresis, natriuresis, normalización de la renina elevada y de los niveles de aldosterona. En dos pacientes con nefrosis de renina elevada, la prednisona actuó antes del comienzo de la diuresis, de la natriuresis y de la corrección de la proteinuria a nivel de renina y aldosterona. El mecanismo postulado es el de una disminución de la permeabilidad capilar a las proteínas por acción de la prednisona. Algunas veces los pacientes con síndrome nefrótico no responden a terapia corticoesteroidal o lo hacen después de un período prolongado. De allí que muchas veces sean necesarias otras modalidades terapéuticas para el manejo del edema.

Dieta:

Los síndromes nefróticos con edema generalizado tienen en común una inca-

pacidad de excretar sodio. La retención acuosa generalmente aparece como fenómeno secundario (24) De allí que se recomienda el uso de dietas restringidas en sodio (aproximadamente 1 g Na/m²/día) en niños. La restricción de sodio más allá de este nivel no es práctica, ya que eventualmente afecta la ingesta total de alimentos y disminuye el apetito. La dieta debe contener una cantidad adecuada de proteínas.

Observaciones en pacientes con edema e hipoproteinemia de origen extrarrenal han demostrado que el edema puede frecuentemente resolverse con reposo en cama y una dieta pobre de sal (25)₁. Nosotros hemos visto los mismos resultados con ayuno por unos pocos días. Así, en aproximadamente el 50% de los pacientes estudiados durante ayuno (26) se logró inducir agudamente una diuresis y reducción de la proteinuria (26). La restricción de líquidos no debe ser excesiva, ya que puede exagerar la hipovolemia y sus complicaciones y eventualmente llevar a una disminución en la filtración glomerular. Dependiendo del grado de edema, la ingesta de líquidos debe reemplazar parte o el total de la excreción urinaria. Es importante considerar que la habilidad para excretar agua libre de solutos en la orina está alterada durante la fase de formación de edema (27). Una vez iniciada la diuresis la ingesta de líquidos debe liberalizarse e incluso la restricción de sodio puede ser innecesaria.

Diuréticos:

Debe resistirse la tentación de tratar el edema, leve y asintomático con diuréticos. Los efectos de los diuréticos en el síndrome nefrótico suelen ser impredecibles

y potencialmente serios (2, 28) La administración repetida de diuréticos potentes puede producir una reducción acentuada del volumen plasmático y de la filtración glomerular. De allí que su uso debe reservarse en forma estricta para ayudar a aquellos pacientes que no son capaces de seguir una dieta estricta en sodio y que tienen una excreción urinaria de sodio muy baja.

La respuesta inicial a la terapia diurética en estos pacientes a menudo es buena. Esto es especialmente cierto con el uso de diuréticos de asa, como furosemide solo o en combinación con aldactona. La resistencia diurética parece estar determinada por la severidad de la hipoproteinemia (28). Nefróticos adultos que reciben terapia diurética crónica han mostrado invariablemente una disminución del espacio extracelular, volumen plasmático, filtración glomerular y un aumento del nitrógeno ureico plasmático (29, 30) variables que se corrigen después de cesación de la terapia. Debemos enfatizar, sin embargo, que no estamos al tanto de ninguna comunicación sobre el uso de terapia diurética aislada en niños con síndrome nefrótico por lesión mínima. Debido a los efectos colaterales potenciales de los diuréticos, incluyendo la trombosis de vena renal y el shock hipovolémico, debe evitarse su uso prolongado sin previa expansión de volumen.

Expandidores de volumen:

Ninguno de los expansores de volumen actualmente disponibles cumple todos los requisitos de un expansor ideal. Las alternativas son: plasma al 5%, albúmina al 25%, dextran y manitol al 20%. Todos ellos se han reportado como exitosos para

inducir una respuesta diurética en el síndrome nefrótico (28, 31, 32,33, 34).

Diversos mecanismos explican la respuesta diurética a la expansión de volumen. La infusión de albúmina se cree que es efectiva por provocar cambios en la presión oncótica y movilizar el líquido extracelular desde el intersticio al espacio intravascular (35). Después de la infusión de albúmina, existe un aumento en la presión oncótica con una dilución rápida del plasma. El volumen plasmático también aumenta y existe una baja transitoria en el sodio sérico. El aumento máximo en la filtración glomerular y la excreción de sodio sigue 30 minutos a 2 horas después del comienzo de la infusión. Una hora después de iniciada la infusión suele ocurrir una notable diuresis, la que se correlaciona con un aumento en la excreción de sodio urinario y se asocia también con excreciones importantes de potasio, nitrógeno, fósforo y calcio (31). Se ha demostrado que la infusión de albúmina hiperooncótica produce una disminución significativa en el calcio iónico plasmático, con un aumento en la hormona paratiroidea, seguido por un aumento en el clearance de fósforo y una disminución en la reabsorción tubular proximal de sodio (36). El aumento en el volumen urinario es generalmente más importante en el primer día de la terapia, baja durante infusiones consecutivas, y vuelve a un nivel basal cuando la terapia se suspende. Debe enfatizarse que el efecto de la albúmina es sólo transitorio ya que el efecto primario de la concentración de albúmina plasmática es disipado por el aumento en la excreción de albúmina urinaria. De ahí que el objetivo de la terapia no es el de volver la albúmina sérica a nivel normal, sino aumentar la presión oncótica en forma transito-

ria para interrumpir el círculo vicioso de hipoalbuminemia/edema.

En un estudio previo (34) comparamos el efecto en las primeras 48 horas de la infusión de albúmina al 250/o vs manitol al 200/o. Ambos fueron administrados en una dosis de 1 g/kg por dos horas y seguido por un bolo intravenoso de furosemide 1 mg/kg. Ambos regímenes provocaron una buena respuesta diurética con natriuresis importante. No hubo diferencia clara en la osmolaridad sérica o urinaria o en los electrolitos plasmáticos. Sin embargo el hematocrito demostró una tendencia a disminuir con el uso de albúmina y a aumentar con el uso de manitol. El manitol con su efecto diurético-osmótico y sin aumentar la presión oncótica, ni atraer agua intersticial, puede ser potencialmente dañino si se usa en forma repetida en pacientes hipovolémicos.

Existen efectos bien conocidos del uso de albúmina concentrada en los nefróticos. Sin embargo, otros efectos menos conocidos pueden ser tanto o más importantes. La hipertensión transitoria es probablemente uno de lo más comunes; ocurre aproximadamente en la mitad de los pacientes (37). Esta complicación puede ser sobrellevada si se infunden las soluciones en forma más lenta o se usa terapia antihipertensiva simultánea. Nosotros hemos visto varios pacientes que desarrollan hematuria macroscópica inmediatamente después de las infusiones. La significación de este hallazgo no está clara (28). También se ha observado un aumento en la creatinina sérica en 250/o de los pacientes que reciben infusiones de albúmina (37) En algunos de ellos, principalmente aquellos con esclerosis focal y segmentaria, el aumento en la creatinina sérica ha sido irreversible. Esta observación está basada en un

número pequeño de pacientes y puede requerir confirmación posterior. Con el uso de plasma, que contiene un alto porcentaje de activador del sistema cinina (39), se ha observado también hipotensión brusca. Las reacciones anafilácticas, el shock hipovolémico y la insuficiencia cardíaca congestiva, aun cuando raras, han sido todas reportadas con las infusiones de albúmina (40). En pacientes recientemente biopsiados existe riesgo de sangramiento en el sitio de la biopsia renal después del uso de expandidores plasmáticos (41)

En resumen, los expandidores de volumen plasmático deberían estar contraindicados o ser usados con extrema precaución en pacientes con hipertensión severa, anuria, insuficiencia renal y con insuficiencia cardíaca.

El dextran ha sido también usado para producir diuresis en síndrome nefrótico con buenos resultados (33). Esta sustancia es un polisacárido bacteriano, con largas cadenas de glucosa, de un peso molecular entre 30.000 y 40.000. Cuando se inyectan las moléculas de mayor tamaño son divididas y excretadas como fracciones más pequeñas o bien metabolizadas directamente en el organismo (42). Las infusiones de dextran probablemente inducen cambios oncóticos similares a aquellos que siguen a las infusiones de albúmina (33) Siguiendo la misma línea de productos, el Hespan, hidroxyl-hetil-starch y otros polímeros de alto peso molecular, son promisorios para el uso en forma combinada con infusiones de albúmina.

Actualmente se están analizando otros enfoques experimentales en el manejo del edema en el síndrome nefrótico. Aun cuando todos ellos tienen bases teóricas, solamente ensayos bien controlados en el futuro probarán su eficacia. Uno de in-

terés particular es el uso de la inmersión en agua hasta el nivel del cuello. Los efectos fisiológicos de esta modalidad terapéutica han sido estudiados en detalle en sujetos normales y en pacientes cirróticos (33, 34). La presión hidrostática externa obtenida con inmersión en un estanque con agua de una altura de 1.3 m. llegando el agua hasta el cuello del paciente en posición sentada, produce una hipervolemia central, aparentemente como resultado del desplazamiento del líquido extracelular desde las extremidades inferiores y el abdomen; este aumento en el volumen central resulta en una disminución de la vasopresina y de la secreción de aldosterona. La disminución resultante en la reabsorción tubular de sodio se ha asociado a una diuresis, natriuresis y caliuresis importante (44, 45)

Ya que los pacientes nefróticos con edema tienen una disminución del volumen arterial efectivo con hiperaldosteronismo secundario, los efectos beneficiosos de la inmersión de agua son potencialmente importantes. Publicaciones recientes han sugerido que la inmersión en agua es efectiva para inducir diuresis también en nefróticos adultos y puede ser considerada como un agente terapéutico en casos que no responden a terapia convencional (46).

CONCLUSION

Hemos revisado algunas bases fisiopatológicas para un enfoque racional en el manejo del edema en el síndrome nefrótico en el niño. La decisión de cuándo y cómo tratar el edema debería ser cuidadosamente evaluada en cada paciente. De las varias modalidades terapéuticas disponibles, deberá seleccionarse aquella que mejor se ajuste a un paciente en particu-

lar y deberá evaluarse la respuesta diurética en forma muy cuidadosa. De esta manera se podrán prevenir los problemas

clínicos asociados al edema grave y se evitarán las complicaciones secundarias al exceso de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Schrier, R.W.: Renal sodium excretion, edematous disorders and diuretic use. In Schrier, R.W. (ed) *Renal and Electrolyte Disorders*. Boston: Little Brown and Co., p. 45, 1976.
2. Yamauchi, H. and Hopper, J. Jr: Hypovolemic shock and hypotension as a complication in the nephrotic syndrome. *Ann. Intern. Med.* 60:242, 1964.
3. Egan, T.J. Kenny, F.M. Jarrah, A et al.: Shock as a complication of the nephrotic syndrome. *Amer. J. Dis. Child.* 113:364, 1967.
4. Gaar K.A. Jr.: Taylor, A. E. Owens L.J. et al.: Effect of capillary pressure and plasma protein on development of pulmonary edema. *Amer. J. Physiol.* 32:547, 1970.
5. Wyllie, R., Arasu, T.S. and Fitzgerald, J.F.: Ascites: pathophysiology and management, *J. Pediatr.* 97:167, 1980
6. Rance, C.P. Arbus, G.S. and Balfe, J.W.: Management of the nephrotic syndrome in children. *Pediatric Clinics of North America* 23:735, 1976.
7. Speck, W.T. Dresdale, S.S. and McMillan, R.W.: Primary peritonitis and the nephrotic syndrome. *Am. J. Surg.* 127:267, 1974.
8. Bennett, W.W.: Renal vein thrombosis in nephrotic syndrome. *Ann. Intern. Med.* 83:577, 1975.
9. Harken, A.H. and Shochat, S.J.: Gram-positive peritonitis in children *Amer. J. Surg.* 125:769, 1973.
10. O'Regan, S., Mongeau, J. and Robitaille, P. Primary peritonitis in the nephrotic syndrome. *Int. J. Ped. Nephrol* 1:216, 1980.
11. Zilleruelo, G. Galindez, R., Gorman H. and Strauss, J: Peritonitis in nephrotic children. Manuscript in preparation.
12. Llach, F., Papper, S. and Massry, S.G.: The clinical spectrum of renal vein thrombosis: acute and chronic. *Amer. J. Med.* 60:819, 1980.
13. Kendall, A.G. Lohmann, R.E. Dossetor, J.B. et al.: Nephrotic syndrome: a hypercoagulable state. *Arch. Intern. Med.* 127:1021, 1971.
14. Lieberman, E. Heuser, E. Gilchrist et al.: Thrombosis, nephrosis and corticosteroid therapy. *J. Pediatr.* 73:320 1968.
15. Eder, H.A. Lauson H.D. Chinard F.P. et al.: A study of the mechanisms of edema formation in patients with the nephrotic syndrome *J. Clin Invest.* 33:636, 1954.
16. Levy, E.J. The pathophysiology of nephrotic edema. In Strauss, J. (ed): *Pediatric Nephrology: Current Concepts in Diagnosis and Management*. New York: Plenum Press, vol. 3 p. 321., 1976.
17. Metcalf, J. and Janeway, C.A.: Studies on the pathogenesis of edema of nephrotic syndrome. *J. Pediatr.* 58:640, 1961.
18. Roberti, R.E. Muñoz-Arizpe, R and Gordillo-Paniagua, G.: Pathophysiology of edema in the nephrotic syndrome. In Strauss, J. (ed): *Pediatric Nephrology: Nephrotic Syndrome*. New York: Garland Press, vol. 5 p. 49, 1979.
19. Eisenburg, S. Blood volume in persons with edema and the nephrotic syndrome *Am. J. Med. Sci* 255:320, 1968.
20. Kelsch, R.C. Light, G.S. and Oliver W.J.: The effect of albumin infusion upon plasma norepinephrine concentration in nephrotic children. *J. Lab. Clin. Med.* 79:516, 1972.
21. Gorman H.M., Zilleruelo, G., Galindez, R. et al.: The side-effects of glucocorticoids and alkylating agents in the nephrotic syndrome, In Strauss, J. (ed): *Pediatric Nephrology, Nephrotic Syndrome*. New York: Garland Press, p. 247, 1979.
22. Lindeman, R.D. Van Buren, H.C. and Raisz, L.C. Effect of steroids on water diuresis and vasopressin sensitivity *J. Clin Invest.* 40:152, 1961.
23. Meltzer J. I., Keim, H.J. Laragh, J.H. et al.: Nephrotic Syndrome: Vasoconstriction and hypervolemic types indicated by Renin-Sodium Profiling. *Ann. Intern. Med.* 91:688, 1979.
24. Chonko, A.M. Bay, W.H. Stein, J.H. et al.: The role of renin and aldosterone in the salt retention of edema. *Am J. Med.* 63:881, 1977.

-
25. Shear, L., Ching, S., and Gabuzda, G.J. Compartmentalization of ascites and edema in patient with hepatic cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 282:1391, 1970.
 26. Strauss, J., Zilleruelo, C. McLeod, T. et al.: Food manipulation and minimal change nephrotic syndrome, *Abstract Ped. Res.* 14:1001, 1980.
 27. Gur A., Adefuin, P.Y. Siegal, N.J. et al.: A study of the renal handling of water in lipid nephrosis. *Ped. Res.* 10:197, 1976.
 28. Davison, A.M. Lambie, A.T. Verth, A.H. et al.: Salt-poor human albumin in the management of nephrotic syndrome. *Brit. Med. J.* 1:481, 1974.
 29. Jewkes, R.F. Burki, N. and Guz, A: Observations of renal function in patients undergoing therapeutic diuresis with furosemide. *Clin. Sci.* 38:439, 1970.
 30. Garnett, E.S., and Webber C.E. Changes in blood volume produced by treatment in the nephrotic syndrome, *Lancet* II, 78:9, 1967.
 31. Luetscher, J.A. Jr. Mall, A.D. and Kremer, V.L.: Treatment of nephrotic with concentrated human serum albumin II. Effects on renal function and on excretion of water and some electrolytes, *J. Clin. Invest.* 29:896, 1950.
 32. Orloff, J., Welt, L.G. and Stowe, L.: The effects of concentrated salt-poor albumin on the metabolism and excretion of water and electrolytes in nephrosis and toxemia of pregnancy. *J. Clin. Invest.* 29:770, 1950.
 33. James J., Gordillo, G., and Metcalf, J.: Effects of infusions of hyperoncotic dextran in children with the nephrotic syndrome. *J. Clin. Invest.* 33:1346, 1954.
 34. Zilleruelo, G., Galindez, R., Weiss, M. et al.: Effect of Albumin-Furosemide or Mannitol -Furosemide in nephrotic children, *Abstract, Ped. Res.* 13:522, 1979.
 35. Chinard F.P. Lauson, M.D. Eder, H.A. et al.: Plasma volume changes following the administration of albumin to patients with nephrotic syndrome *J. Clin. Invest.* 32:629, 1953.
 36. Knox, F.G. Shneider E.G. Willis L.R. et al.: Proximal tubular reabsorption after hyperoncotic albumin infusion. Role of parathyroid hormone and dissociation from plasma volume. *J. Clin. Invest.* 53:501, 1974.
 37. Sherwinter, J. Weiss, R., Simpson, E. et al.: Effects of albumin and furosemide (A-F) in nephrotic patients with severe edema, *Abstract, Ped. Res.* 13:520, 1979.
 38. Unpublished observations.
 39. Aloing, B.M. Hojima, Y., Pisano, J.J. et al.: Hypertension associated with prekallikrein activator in plasma protein fraction *N. Engl. J. Med.* 299:66, 1978.
 40. Rice, C.L. and Moss, G.S. Blood and blood substitutes, *Current Practice: Adv. Surg* 13:106, 1979.
 41. Unpublished observations.
 42. Mudge G.H. Agents affecting volume and composition of body fluids. In Goodman, L.S. and Gilman, A. (eds) *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* New York: McMillan Publishing Co., Inc. p. 848, 1980.
 43. Epstein, M. and Saruta, T.: Effect of water immersion on renin-aldosterone and renal sodium handling in normal man. *J. Appl. Physiol* 31:368, 1971.
 44. Epstein M. Levinson, R., Sancho, J. et al.: Characterization of the renin-aldosterone system in decompensated cirrhosis *Circ. Res.* 41:818, 1977.
 45. Bourgoigne J.J. Pennell, J.P. and Jacob A.I. Sodium metabolism and volume regulation, In Gonick, H.C. (ed.) *Current Nephrology* Boston: Houghton Mifflin Professional Publishers, p. 1, 1979.
 46. Berlyne, G.M. Brown, C., Adler, A, et al.: Water immersion in nephrotic syndrome. *Arch Intern, Med.* 141:1275 1981.