

REVISION

El síndrome nefrótico y sus complicaciones *

J. Stewart Cameron

* Conferencia pronunciada en la XVII Reunión de la Sociedad Española de Nefrología, Las Palmas de Gran Canaria, el 29 de octubre de 1985. La publicación de este artículo ha sido posible gracias a una ayuda de Gambro, S. A.

La génesis del síndrome nefrótico

La proteinuria, junto con edema, fue descrita por primera vez por Domenico Cotugno (1736-1820) en su obra *De Ischiade Nervosa Comentarius*, que data de 1770¹ y que condujo directamente a las descripciones de Richard Bright (1789-1858) y otros de la tríada de proteinuria, enfermedad renal y edema. A pesar de que otros observadores en Gran Bretaña, especialmente William Wells, del St. Thomas Hospital², y John Blackall, de Exeter³, lo intuyeron, hay que dar crédito a Bright por haber descrito el síndrome nefrótico en todo detalle en su clásica obra *Report of Medical Cases*, de 1827⁴, conjuntamente con las observaciones químicas de un colega menos conocido, John Bostock (1773-1846), químico y médico de Liverpool⁵. Bostock⁵ cuantificó las proteínas urinarias y séricas por métodos que dependían de la gravedad específica, haciendo notar que a mayor cantidad en la orina, menor cantidad en el suero, una observación confirmada en 1829 por Robert (más tarde Sir Robert) Christison, de Edimburgo (1797-1882)⁶: «La gravedad específica del suero ha sido siempre menor cuanto mayor era la cantidad de la albúmina en orina. Es probable, por tanto, que la secreción albuminosa de la orina no sea nada más que una trasudación de suero a partir de la sangre».

Por consiguiente, ya en 1830 se había establecido el concepto de síndrome nefrótico, con albuminuria profusa, hipoalbuminemia y edema, resultante de unos riñones enfermos que dejaban escapar proteínas en la orina.

Una de las muchas tareas (que todavía permanece incompleta) a las cuales se dedicaron estos pioneros fue el dilucidar cómo aparecía el edema. La explicación habitual se da en la figura 1, la cual supone que al menos durante la formación activa de edema el

volumen plasmático circulante será bajo, y que las que generalmente se llaman fuerzas de Starling operarán menos ávidamente de lo usual, debido a la disminución de la presión oncótica en el plasma.

El problema de cómo se acumula el edema nefrótico aún no se ha aclarado⁷, y Dourhout Mees y sus colaboradores han señalado repetidamente sus propias observaciones⁷⁻⁹ y otras anteriores^{10, 11} de que el volumen plasmático en nefróticos adultos estables y no tratados es generalmente normal o incluso está aumentado. En contraste, muchos pediatras (y más bien menos internistas), incluyéndonos a nosotros, hemos visto pacientes no tratados con un síndrome nefrótico, generalmente por cambios mínimos, llegar al hospital ya en shock o incluso en insuficiencia renal aguda establecida. Melzer y colegas¹² señalaron que los pacientes con enfermedad por cambios mínimos (que forman la gran mayoría de pacientes con síndrome nefrótico en la infancia) generalmente tienen reninas plasmáticas altas, mientras que los niveles de renina en la mayoría de los otros pacientes nefróticos son normales.

Así, parece posible reconciliar estas observaciones divergentes.

Inmediatamente después de que empiece la proteinuria o de que alcance proporciones nefróticas, la albúmina plasmática cae como resultado tanto de la excreción como del aumento del catabolismo renal de la albúmina reabsorbida. El volumen plasmático se contrae, poniendo en marcha estímulos humorales y físicos sobre los túbulos renales que resultan en una retención más ávida de sodio y, secundariamente, de agua. La excreción de una sobrecarga acuosa en nefróticos se encuentra reducida en la mayoría de estudios¹³ y ocasionalmente se pueden ver verdaderas hiponatremias, en contraposición a la hiponatremia «falsa» o «dilucional», que depende de niveles altos de lípidos. Esta sal y agua retenida se distribuye más de lo normal en los tejidos, debido a la disminución de la presión oncótica plasmática, pero gradualmente el volumen plasmático es restaurado a la normalidad, pero al precio de una expansión del volumen extracelular, un gran incremento en el sodio corporal total (que puede más que doblarse) y edema

Correspondencia: Prof. J. S. Cameron.
Clinical Sciences Laboratories.
17th floor Guy's Tower.
Guy's Hospital.
London SE1 9RT.
Reino Unido.

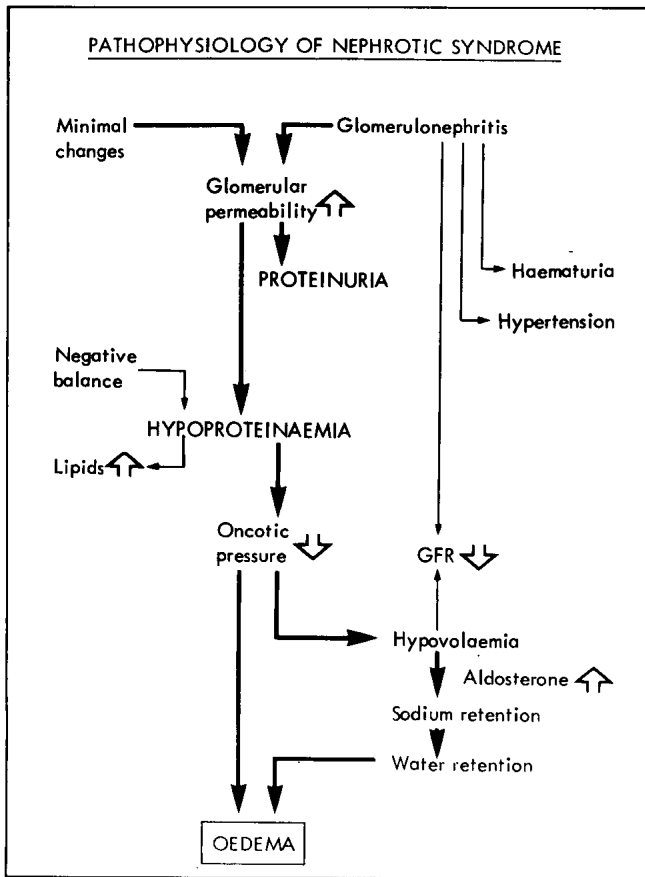


Fig. 1.—Explicación habitual de la acumulación del edema nefrótico, que supone una reducción del volumen plasmático al menos en la fase de formación activa del edema (ver texto).

visible. De esta manera el paciente «compra» un volumen plasmático normal aun en presencia de hipoproteinemia, pero el «precio» es edema. Igualmente, si el médico da diuréticos, eliminará este edema al «precio» de hipovolemia.

Complicaciones del síndrome nefrótico

Insuficiencia renal aguda

Una de las complicaciones que pueden sufrir los pacientes con síndrome nefrótico es la *insuficiencia renal aguda*. La causa de esta insuficiencia renal aguda, que se ve principalmente en nefróticos con cambios mínimos o lesiones focales esclerosantes¹⁴⁻²⁰, es desconocida. El diagnóstico puede ser difícil si el paciente se presenta en este estado, ya que la orina contendrá no sólo grandes cantidades de proteína, sino también cilindros hemáticos y leucocíticos y muchos hematíes, presumiblemente como resultado de la necrosis tubular asociada. Por consiguiente, la apariencia es exactamente superponible a la de una

Tabla I. Complicaciones del síndrome nefrótico

Frecuentes:

- Infecciones:
 - Peritonitis ± septicemia.
 - Celulitis.
- Trombosis:
 - Venosa ± embolismo pulmonar arterial.
- Hipovolemia
 - Colapso circulatorio.
 - Insuficiencia renal aguda.
- Hiperlipidemia:
 - Aceleración aterogénesis*.
- Depleción proteica:
 - Osteoporosis ± litiasis.
 - Estrías.
 - Consunción.

Infrecuentes:

- Síndrome de Fanconi*.
- Anemia ferropénica.

* Particularmente en pacientes con glomerulosclerosis segmentaria y focal.

glomerulonefritis aguda proliferativa, con o sin semi-lunas, y se requiere una biopsia renal precoz para hacer el diagnóstico (ver a continuación). Para empezar, se pensaba que esta complicación de la insuficiencia renal aguda estaba siempre asociada con shock hipovolémico y colapso circulatorio¹⁵, y no hay duda de que esto ocurre en algunos casos, a menudo acompañados por septicemia (ver a continuación). A otro grupo de pacientes nefróticos que van hacia la insuficiencia renal aguda se les ha dado grandes dosis de contraste radiológico o antiinflamatorios no esteroideos^{16, 17}, y ambas cosas es bien conocido que son nefrotóxicas. El último grupo mencionado tiene particular interés, porque los antiinflamatorios no esteroideos (especialmente el fenoprofén) parecen capaces de *inducir* un síndrome nefrótico por lesiones mínimas, con o sin un infiltrado principalmente de células T inductoras o cooperadoras («helper») en el intersticio¹⁸. Finalmente, el grupo más enigmático es el de algunos pacientes que se presentan en insuficiencia renal aguda sin ninguna circunstancia precipitante previa, excepto edema creciente, sin ningún signo de hipervolemia y que tienen cambios mínimos en su biopsia renal¹⁹. Estos enfermos tienden a tener más de cincuenta años y ser relativamente resistentes al tratamiento con corticosteroides. Además algunas veces no recuperan la función renal y pueden sucumbir debido a problemas nutricionales o de otra índole asociados con proteinuria masiva persistente, a pesar de su oliguria y conjuntamente con su estado urémico. Nosotros (Nolasco y cols., en preparación) hemos visto a cuatro pacientes de este tipo, de los cuales sólo uno sobrevivió. Lowenstein y otros²⁰ han sugerido que un factor relacionado con la insuficiencia renal aguda en estos nefróticos podría ser el aumento de presión

intersticial debido al edema, pero no se han hecho mediciones que apoyen o denieguen esta hipótesis.

Trombosis

Otra complicación que pueden sufrir los pacientes nefróticos es la trombosis²¹. Parece extraño que Bright y sus colegas, con su larga experiencia de enfermos nefróticos, no comenten sobre este aspecto. Esto es particularmente sorprendente si tenemos en cuenta que muchos de sus enfermos padecían amiloidosis, y sabemos ahora que tales pacientes están particularmente predispuestos a desarrollar trombosis venosa renal²², junto con los que tienen nefropatía membranosa²³.

Hay una gran controversia sobre la incidencia de trombosis de vena renal en pacientes nefróticos^{21, 23-27}. El único punto en el que existe acuerdo es de que es mucho más frecuente en enfermos con síndrome nefrótico debido a nefropatía membranosa, una asociación que sigue sin poder ser explicada; presumiblemente algún aspecto aún no estudiado de la coagulación es más anormal en estos pacientes (ver a continuación). Varios autores^{23, 25} han mostrado que, con angiografía cuidadosa, hasta el 40 % de los enfermos con síndrome nefrótico por nefropatía membranosa tienen pequeños trombosilentes en las venas renales, y una proporción menor, pero aún significativa de pacientes con otras formas de enfermedad glomerular causante de un síndrome nefrótico, se hallan afectados de modo similar. Sin embargo, nosotros^{21, 24} y otros²⁶ no hemos sido capaces de confirmar estos hallazgos y hemos encontrado una incidencia de trombosis de sólo el 5-10 %. Es posible que haya verdaderas diferencias geográficas en la incidencia de trombosis venosa renal en la nefropatía membranosa e incluso en el síndrome nefrótico considerado globalmente.

No está claro lo que se debe hacer con la trombosis venosa asintomática si se diagnostica. Ningún estudio prospectivo se ha dirigido a la cuestión de qué es lo que ocurre si tales pacientes *no* son descoagulados (como forzosamente ocurre con sus compañeros asintomáticos que permanecen sin diagnosticar porque no se les hace angiografía). Está claro que, con descoagulación, la trombosis venosa renal asintomática es benigna, sin que se asocien con su presencia ni deterioro de la función renal ni aumento de la proteinuria ni en el momento del diagnóstico ni más tarde^{31, 32}.

Desgraciadamente, ni los ultrasonidos ni la tomografía axial computarizada parecen capaces de igualar los resultados de la angiografía invasiva para hacer el diagnóstico, y esta última técnica no carece de riesgos. Por tanto, pocos clínicos hacen venografía en todos sus enfermos nefróticos, a no ser que los sín-

tomos lo hagan indicado²⁷; pero, en cambio, muchos la harán de rutina, o tendrán un umbral más bajo para indicarla, en enfermos nefróticos con nefropatía membranosa.

En su conjunto, la trombosis es un peligro que amenaza al paciente nefrótico y sigue siendo una fuente preocupante de morbilidad y mortalidad. Un punto importante es que el tratamiento diurético, presumiblemente al elevar el hematócrito y la viscosidad sanguínea^{28, 29}, puede aumentar las posibilidades de trombosis. La trombosis ha sido causa de muerte en nuestra propia serie de adultos³⁰ y niños³¹ nefróticos y en una serie reciente de niños nefróticos³².

Sin embargo, el patrón de la trombosis es diferente en adultos y en niños. Un gran estudio multicéntrico en Europa^{21, 33} halló que casi la mitad de los niños tenían trombosis arteriales, mientras que en adultos la gran mayoría tenían trombosis venosas²¹. En niños, las trombosis arteriales afectaban a casi todas las arterias del cuerpo, siendo notablemente frecuentes las trombosis de arteria pulmonar e intracardíacas y habiéndose señalado la existencia de trombosis aórtica. Vale la pena señalar que el único otro grupo de niños que sufren similares trombosis de grandes vasos son los que padecen cardiopatías congénitas cianógenas con hematocritos altos.

En los enfermos nefróticos, la trombosis venosa es notablemente frecuente. A nivel clínico, en nuestra propia serie, 11 de 89 pacientes con cambios mínimos iniciados en edad adulta tenían trombosis venosas profundas, asociadas con embolias pulmonares obvias en siete, mientras que sólo uno tenía trombosis arterial (femoral)³⁰. Sin embargo, la ultrasonografía con Doppler revela que casi una cuarta parte de los adultos nefróticos tienen trombosis en las venas profundas de las piernas³⁴. Algo parecido ocurre con el embolismo pulmonar: menos de un 5 % del conjunto de adultos nefróticos tendrán embolias clínicas evidentes, pero la gammagrafía de ventilación/perfusión revela que alrededor del 15 % tienen evidencia de embolia pulmonar^{21, 35}. Sin embargo, esta complicación es rara en niños nefróticos, como lo es en el conjunto de pacientes pediátricos. La trombosis venosa renal, ya sea asintomática o evidente, se asocia con una incidencia alta de embolias, que se sitúan en alrededor de una tercera parte de los casos en once series publicadas²¹.

¿Por qué tienen los pacientes nefróticos esta extraordinaria tendencia a la trombosis? (tabla II).

En el síndrome nefrótico hay muchas anomalías de las proteínas hemostáticas circulantes, tanto procoagulantes como reguladoras^{21, 36}. En general, las de bajo peso molecular se pierden en la orina excediendo la capacidad de síntesis, y así las concentraciones plasmáticas de los factores IX, X, XII, XI, protrombina, plasminógeno, alfa₂-antiplasmina, antitrombina

Tabla II. Factores que intervienen en la tendencia trombótica de los pacientes nefróticos

Humorales:
— Aumento de factores I, V, VII y VIII.
— Aumento de lípidos plasmáticos.
Plaquetas:
— Hiperagregabilidad ? ↑ araquidonato.
Fibrinólisis:
— Reducción del plasminógeno.
— Antiplasminas.
— Pérdida de antitrombinas en orina.
Mecánicos:
— Inmovilidad.
— Punciones vasculares repetidas.
— Hemoconcentración. Aumento viscosidad.
Yatrogénicos:
— Corticosteroides.
— Diuréticos (empeoran hipovolemia).

III, proteína C y alfa₁-antitripsina disminuyen; mientras que con las de alto peso molecular la síntesis excede a las pérdidas, con un aumento en las concentraciones plasmáticas de factor VIII/Von Willebrand, fibrinógeno, factor V, factor VII y alfa₂-macroglobulina. Es difícil juzgar qué efecto tienen estas complejas interacciones en un caso individual. En el plasma normal ya hay un gran exceso de factores VIII, V y VII, y es dudoso que ulteriores aumentos produzcan un estado pretrombótico. Aunque las antitrombinas antitrombina-III y alfa₁-antitripsina se pierden en la orina, la alfa₂-macroglobulina aumenta, de manera que la actividad antitrombina total está normal o incluso elevada en la mayoría de nefróticos.

Los inhibidores de la plasmina son esencialmente los mismos inhibidores de la misma proteasa sérica, con la adición de la alfa₂-antiplasmina, cuya proteína es responsable de la mayor parte de la actividad *in vitro*; ésta se halla usualmente reducida en pacientes nefróticos. Recientemente, sin embargo, Pollak y cols.³⁷ han implicado tanto a los inhibidores de la activación del plasminógeno como a la antiplasmina en la génesis de la trombosis en pacientes nefróticos, particularmente la trombosis venosa renal en aquellos con nefropatía membranosa.

Sin embargo, puede ser que anomalías de la función plaquetaria sean responsables de una buena parte de la tendencia trombótica en los nefróticos³⁸. Cuando se reduce la albúmina plasmática, el número de receptores que compiten con la ciclooxigenasa plaquetaria para el ácido araquidónico están disminuidos. Por tanto, hay más araquidonato disponible para la síntesis de tromboxano A2 por las plaquetas (que aumenta), y las plaquetas *ex vivo* de pacientes

nefróticos agregarán más de lo normal en respuesta al araquidonato, ADP o colágeno; un fenómeno que puede ser corregido *in vivo* y *ex vivo* por la adición de albúmina³⁸. Clínicamente, los nefróticos con riesgo de trombosis son aquellos con una reducción severa de la albúmina sérica por debajo de 20 g/l.^{34, 38}, y puede ser que la hiperagregabilidad plaquetaria opere a través de este mecanismo. Sin embargo, nuestras propias y recientes observaciones³⁹ de que las plaquetas nefróticas son también hiperagregables frente a la ristocetina, que no requiere araquidonato o tromboxano A2, sugieren que ésta no es toda la historia.

Infecciones

Antiguamente, la complicación más común del síndrome nefrótico era la infección³⁶, que resultaba en la muerte precoz de la mayoría de niños nefróticos⁴⁰⁻⁴² y de un considerable número de adultos⁴³ hasta llegar a la era antibiótica. Incluso en la actualidad, una era repleta con antibióticos, la sepsis aún es un problema responsable de muertes en nuestra propia serie de niños³¹, así como en la del Estudio Internacional³².

La susceptibilidad peculiar de los niños nefróticos a infecciones con organismos encapsulados, en particular el *strep. pneumoniae*, es conocida desde hace muchos años.

Esta infección parece que nunca ocurre en adultos, y nuestro paciente más viejo con peritonitis neumocócica tiene veintinueve años de edad. Es probable que esta susceptibilidad peculiar esté asociada con pérdidas de componentes de la vía alternativa del complemento en la orina⁴³, que se necesitan para la destrucción de bacterias encapsuladas, mientras que los adultos se hallan protegidos por haber adquirido anticuerpos específicos.

La *peritonitis primaria*, generalmente con septicemia, es, por supuesto, la forma de presentación más común, y un análisis reciente de la peritonitis muestra⁴⁴ que, como en nuestra propia experiencia, todavía es un problema en niños. En la revisión de Krensky⁴⁴ de peritonitis, durante el período 1970-1980, se dieron 24 episodios de peritonitis en 19 de 351 niños nefróticos: 50 % eran por *strep. pneumoniae* y 28 % por *E. coli*.

Otro problema importante que era causa de muerte hasta la era antibiótica era la celulitis. Esta puede diseminarse con rapidez aterradoramente en los tejidos edematosos de un paciente nefrótico y puede originarse a partir de rupturas en la piel ocasionadas por la hinchazón. El microorganismo se encuentra habitualmente presente en el torrente sanguíneo y se puede obtener con más frecuencia de la sangre que de la lesión local.

Hiperlipidemia

La última complicación del síndrome nefrótico de la que voy a tratar fue descubierta por John Blackall en 1811³, que notó que el suero de la sangre extraída de pacientes nefróticos tenía un aspecto lechoso, incluso en ayunas. Ahora sabemos³⁶ que hay alteraciones complejas de las lipoproteínas en pacientes nefróticos y aumentos en las fracciones VLDL y LDL del colesterol, aunque en la mayoría de pacientes el HDL es normal, y sólo se encuentra disminuido en los enfermos ocasionales con proteinuria continuada y albúmina sérica muy baja; de sus subfracciones, el HDL 2 está selectivamente reducido. En todos los casos con o sin hipertrigliceridemia visualmente evidente el colesterol total está muy elevado en proporción a la reducción de la albúmina plasmática. Las razones para el aumento de la síntesis hepática de la apoproteína responsable, junto con las pérdidas urinarias, son desconocidas.

Naturalmente, estos cambios en los lípidos circulantes han producido especulaciones sobre si los enfermos nefróticos son más susceptibles a enfermedades vasculares y en particular al infarto de miocardio, ya que cambios similares en las grasas sanguíneas de poblaciones control se sabe que están asociadas con un aumento de mortalidad debido a causas vasculares. Se ha demostrado que dar respuesta a esta pregunta aparentemente sencilla es sorprendentemente difícil^{43, 46}. Desde un principio parecía que los niños y adultos jóvenes con síndromes nefróticos persistentes desarrollaban ateromas precozmente, y un buen número de ellos tenían lesiones que hoy categorizaríamos como glomerulosclerosis segmentaria y focal^{41, 48, 49}. De hecho se deduce de estudios de seguimiento que más bien pocos pacientes con otras enfermedades permanecen nefróticos durante largos períodos de tiempo —sólo un tercio tuvieron un síndrome nefrótico durante más de cuatro años en nuestro estudio—. Los restantes o pierden superficie de filtración y van a la insuficiencia renal, con disminución de la proteinuria, o bien remiten espontáneamente o en respuesta al tratamiento. Hay que hacer notar que en la glomerulosclerosis segmentaria y focal progresiva con insuficiencia renal la proteinuria profusa puede persistir incluso en la insuficiencia renal terminal e incluso requerir nefrectomía. Por consiguiente, sólo una pequeña proporción de nefróticos están sujetos a hiperlipidemia continuada durante muchos años. Finalmente, muchos de estos pacientes tienen enfermedades glomerulares subyacentes complicadas con hipertensión, que es en sí misma un potente factor de riesgo en la génesis de lesiones vasculares.

Por tanto, la cuestión no es simple. Anecdóticamente no hay duda de que algunos nefróticos sufren trombosis de sus arterias coronarias⁵¹⁻⁵³, y es tentador atribuir esto a su estado nefrótico o bien a sus

alteraciones lipídicas. Debido al pequeño número de pacientes, no ha sido posible estudiar subgrupos individuales con riesgo particularmente elevado (por ejemplo, pacientes con glomerulosclerosis segmentaria y focal), pero en general nuestra mayor población nefrótica en el Sudeste de Inglaterra no mostró una mortalidad significativamente superior a la de una población local de control cuidadosamente seleccionada para que fuese similar⁵⁰. Otros artículos sobre el tema no han hecho comparaciones similares con controles apropiados⁵¹⁻⁵³.

Causas del síndrome nefrótico

Hasta 1950, nuestros conocimientos de la histopatología renal en pacientes nefróticos estaban basados en aquellos enfermos que desafortunadamente habían llegado a la autopsia, ya como consecuencia de insuficiencia renal o de alguna otra complicación de la enfermedad^{40-43, 54}.

Desde antes de 1900 se sabía que el síndrome nefrótico podía complicar el curso de la diabetes³ y la sífilis³, el tratamiento con mercurio³, la amiloidosis⁵⁵ y finalmente la púrpura de Schönlein-Henoch⁵⁶ y el lupus eritematoso sistémico⁵⁷. También se conocía, incluso desde antes, que el síndrome nefrótico podía ser una complicación de la nefritis post-escarlatinoso⁵⁸ y, por tanto, se advierte que ya bastante precozmente se estableció una idea de síndromes nefróticos «primarios» y «secundarios».

Sin embargo, la histología de estos síndromes nefróticos «primarios» continuó intrigando a los que trabajaban sobre el tema desde 1900 en adelante. En general, podían ver pocos cambios usando el microscopio óptico de la época en muchos de estos nefróticos que morían de complicaciones, incluyendo a los sífilíticos. Friedrich von Müller, de Marburg (1858-1941), hizo su principal (y dudosa) contribución a la Nefrología en 1905⁵⁹, al introducir el término «nefrosis» como antítesis a «nefritis», implicando una lesión «degenerativa» más que «inflamatoria» del riñón; este término fue popularizado por Fritz Munk (1879-1945)⁶⁰, que estudió principalmente síndromes nefróticos sífilíticos. Con las técnicas de la época no se podían distinguir de la normalidad los cambios iniciales de la nefropatía membranosa, que casi con toda certeza debían estar presentes en estos pacientes; y no fue hasta 1932, en que Bell⁶¹, usando nuevas tinciones, describió la nefropatía membranosa severa. Los investigadores de aquel tiempo eran incapaces de aceptar la posibilidad de un defecto funcional en el glomérulo sin cambios visibles en la microscopía óptica, y esta idea de «nefrosis pura» (enfermedad por cambios mínimos, como la llamaríamos ahora) como lesión tubular se pudo de moda. Aproximadamente al mismo tiempo, Henry Christian⁴³ y Louis Leiter⁴⁰, en los Estados Unidos,

señalaron las similitudes de las formas primaria y secundaria de la enfermedad proteinúrica grave con edema e introdujeron los términos síndrome de nefrosis o síndrome nefrótico para dar énfasis a la relación, y esta terminología gradualmente fue alcanzando popularidad ⁶².

Tras la introducción de la biopsia renal percutánea al principio de los años 1950 por Paul Iversen y Claus Brun, en Dinamarca ⁶³, y Robert Kark y Bob Muehrcke (entonces estudiante de Medicina), en los Estados Unidos, ahora reconocemos que toda una variedad de diferentes tipos de histopatología pueden asociarse a una misma clínica de síndrome nefrótico ^{65, 66}, dando así a la técnica de la biopsia por aguja una gran importancia en el manejo de estos pacientes, por lo menos en el adulto. El patrón de histopatología subyacente para una población británica no seleccionada de adultos nefróticos se muestra en la figura 3. Esto se basa en una serie personal de más de 500 pacientes con inicio clínico después de los quince años y de 200 niños biopsados antes de 1970, cuando abandonamos la práctica de biopsias en todos los niños nefróticos.

Las razones para esta decisión son evidentes en el diagrama: por debajo de la edad de seis años, aproximadamente, la gran mayoría de niños muestran los cambios mínimos de la «nefrosis lipoidea» y casi todos responden a los corticosteroides, perdiendo su proteinuria como muy tarde a las cuatro semanas de tratamiento. Un 25 % adicional con glomerulosclerosis segmentaria y focal también dejarán de tener proteinuria. Por tanto, está justificado dar corticosteroides a casi todos los niños pequeños nefróticos, siempre y cuando su orina no contenga hematuria persistente con cilindros. En la minoría que no responden como máximo a las cuatro semanas, puede entonces hacerse una biopsia.

Recientemente se ha sugerido que se podría adoptar una política similar para los enfermos adultos con síndrome nefrótico ^{67, 68}, basándose en que la información adicional obtenida con esta técnica invasiva no justifica el riesgo. Los cálculos usados comprenden algunas suposiciones o datos bastante poco seguros, pero la idea se cae en base a otros dos argumentos. En primer lugar, durante cuánto tiempo hay que dar a un adulto con lesiones mínimas corticosteroides para obtener buenas probabilidades de remisión. Analizando nuestra propia serie de pacientes adultos con síndrome nefrótico por lesiones mínimas, que se publicará próximamente ⁷⁰, vemos que los adultos tardan mucho más que los niños en responder al tratamiento: hay que hacer tratamiento durante por lo menos dieciséis semanas y no cuatro para identificar a los no-respondedores, que serían del 70 % del total, y no el 10 %. Los riesgos de un tratamiento prolongado como éste, que además no beneficiaría a la mayoría, exceden casi con toda certeza a

los peligros de la biopsia renal, especialmente en pacientes viejos. Esta diferencia entre adultos y niños no es simplemente el resultado de usar dosis relativamente menores de corticosteroides en adultos, como sugiere la observación de que su respuesta a una dosis idéntica de ciclofosfamida por kilo de peso (3 mg/kg/peso ideal para la altura durante ocho semanas) se encuentra también retrasada de manera similar.

Además hay muy pocos indicadores clínicos que permitan predecir una respuesta precoz a los corticosteroides o buen pronóstico a largo plazo (tabla II). Sorprendentemente, *la función renal en el momento de la presentación* es de poca utilidad como guía del grado de lesión renal irreversible subyacente, porque los cambios hemodinámicos del síndrome nefrótico sobrepasan al efecto del tipo de enfermedad renal de base. Obviamente, *la edad al comienzo*, como se indica en la figura 2, da alguna pista sobre cuáles pueden ser las causas más probables. La *hipotensión* también es de poca ayuda en adultos con síndromes nefróticos; los enfermos con cambios mínimos están hipertensos al comienzo con una frecuencia sorprendente ⁷⁻⁹, y esta hipertensión remite con la proteinuria; nosotros hemos observado el mismo fenómeno en el síndrome nefrótico de la infancia; presumiblemente la hipertensión resulta de contracción de volumen con secreción de renina. Un *complemento sérico bajo* tiene utilidad principalmente por su asociación con la glomerulonefritis mesangiocapilar (GNMC), que en general tiene mal pronóstico. Sin embargo, sobre todo son aquellos nefróticos con *hematuria microscópica persistente*, así como los que tienen proteinuria profusa, los que, en general, van mal, ya que ésta es una característica de la mayor parte de formas de lesión glomerular progresiva. A largo plazo, *la persistencia de la proteinuria a niveles nefróticos* es un signo de mal pronóstico.

Estudios a largo plazo en nuestra unidad ^{69, 70} muestran que en la mayoría de pacientes que finalmente se curan, la proteinuria pocas veces permanece de rango nefrótico más de un año o dos. A la inversa, la creatinina sérica casi siempre está permanentemente elevada en aquellos con enfermedad progresiva tras sólo ²⁻⁴ años de evolución. Esencialmente, todos los pacientes que pierden la proteinuria mantienen su función renal, a no ser que hayan desarrollado hipertensión y ésta se haya tratado inadecuadamente.

Otra observación interesante que hemos hecho recientemente ^{30, 31} es que la frecuencia y ritmo de recidivas en pacientes con síndrome nefrótico por lesiones mínimas declina progresivamente al aumentar la edad al principio de la enfermedad. En niños, todos los que tuvieron un curso muy prolongado con recidivas frecuentes tenían al inicio menos de seis

Tabla III. Factores pronósticos en el síndrome nefrótico

Observación	Efecto en el pronóstico
Al inicio:	
— Hematuria persistente.	A menudo malo
— Hipertensión.	A veces malo
— Disminución de función renal.	Sin utilidad
— Hipocomplementemia persistente.	Generalmentemalo
Durante el curso subsiguiente:	
— Pérdida de proteinuria con corticosteroides.	Bueno
— Remisión espontánea de la proteinuria.	Bueno
— Falta de respuesta a los esteroides.	A veces malo
— Síndrome nefrótico persistente durante más de dos años.	Generalmente malo

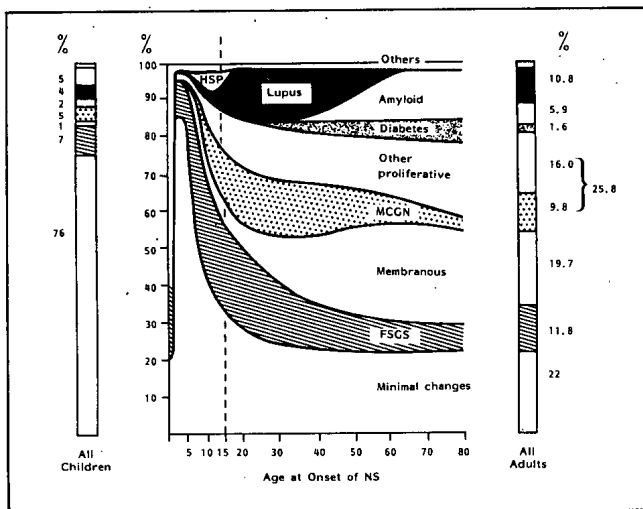


Fig. 2.—Patrón histológico glomerular hallado en una serie de más de 700 niños y adultos nefróticos vistos en el Guy's Hospital (1963-1984). Las 506 biopsias de adulto se tomaron durante todo este período; y 200 niños también se biopsiaron antes de 1970 (en una época en la que biopsiábamos a todos los niños con síndrome nefrótico, como todavía hacemos con los adultos). (HSP = púrpura de Schönlein-Henoch; FSGS = glomerulonefritis segmentaria y focal; MCGN = glomerulonefritis mesangiocapilar; «otras proliferativas» incluyen predominantemente formas extracapilares, nefropatías asociadas a IgA e IgM y otras glomerulonefritis proliferativas mesangiales. «Otras» incluyen todas las otras formas de enfermedad glomerular no señaladas anteriormente; ej.: síndrome nefrótico congénito (tipo finlandés), poliarteritis microscópica y paraproteinemia e adultos, etc.

años de edad y el número medio de recidivas declinó progresivamente de uno a quince años de edad. En adultos se aprecia el mismo gradiente con la edad: aunque la misma proporción de adultos que de niños tendrán por lo menos una recidiva (alrededor del 70 %), globalmente el número total de recidivas es muy inferior; esto es, menos adultos tienen recidivas frecuentes. Esto se puede ver particularmente en enfermos viejos: después de los sesenta años, las recidi-

vas son raras, aunque el episodio nefrótico inicial en estos pacientes viejos puede ser devastador y algunos pueden morir en la fase aguda.

Por consiguiente, el síndrome nefrótico ha aparecido, tras varios siglos de observación, como la consecuencia de proteinuria continuada y profusa, que a su vez se origina de entre toda una variedad de lesiones que afectan al glomérulo y que interfieren con la capacidad glomerular de retener las proteínas plasmáticas, y la albúmina en particular. Como síndrome tiene sus propias complicaciones y requiere su propio tratamiento, independientemente de las lesiones subyacentes. La disección de estas últimas mediante la biopsia renal y la investigación clínica revela varias enfermedades sistémicas que afectan al riñón, pero una mayoría de enfermedades primarias de base inmune parecen estar limitadas al glomérulo. La naturaleza de la lesión llamada «nefrosis» por Müller y Munk, y que ahora se llama enfermedad por cambios mínimos y glomerulosclerosis segmentaria y focal, está sujeta ahora a un intenso debate, como también lo está la relación entre ambos tipos de lesión⁷¹. Únicamente un mejor conocimiento de su patogenia y de cómo el glomérulo retiene normalmente proteínas plasmáticas permitirá solucionar este espinoso problema.

Bibliografía

1. Cotugno D: De ischiade nervosa. Commentarius. Graeffler, Vienna, 1770, 3rd ed, Cap XVIII: Sic etiam urina inventa particeps coaguli, pp 28-29 (translations of Cotugno can be found in Dock W. Some early observers of albuminuria. *Ann Med Hist* 4:287-290, 1922.
2. Wells EC: On the presence of the red matter and serum of the blood in the urine of dropsy which has not originated in scarlatina. *Tr Soc Improve Med Chir Knowl* 3:194-240 (read 1811), 1812.
3. Blackall J: *Observations on the nature and cure of dropsies, and particularly on the presence of the coagulable part of the blood in dropsical urine.* Longman Green, London, 1818, 3rd Ed. (1st edition 1814).
4. Bright R: *Reports of medical causes selected with a view to illustrating the symptoms and cure of diseases by a reference to Morbid Anatomy.* Longman Green, London, 1827. Vol. 1. Preface and passim.
5. Bostock J: In: *Bright (9)* 1:75-85.
6. Christison R: *Observations on the variety of dropsy which depends upon diseased kidneys.* *Edin Med Surg J* 262-291, 1829.
7. Dourhout Mees EJ, Geers AB y Koomans HA: Blood volume and sodium retention in the nephrotic syndrome: a controversial pathophysiological concept. *Nephron* 36:201-211, 1984.
8. Geers AB, Koomans HA, Rees JC, Boer P y Dourhout Mees EJ: Functional relationships in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 26:324-330, 1984.
9. Mees EJD, Rees JC, Boer P, Yie H y Simatopang TA: Observations on edema formation in the nephrotic syndrome in adults with minimal lesions. *Am J Med* 67:378-384, 1979.
10. Linder GC, Lundsgaard C, Van Slyke DD y Stillman E: Changes in volume of plasma and absolute amount of plasma proteins in nephritis. *J Exp Med* 39:921-929, 1924.

S. STEWART CAMERON

11. Brown GE y Rowntree LG: Volume and composition of blood and changes incident to diuresis in cases of edema. *Arch Intern Med* 35:129-146, 1925.
12. Meltzer JF, Keim HJ, Laragh JH, Sealey JE, Jan K-M y Chien S: Nephrotic syndrome; vasosconstriction and hypervolaemic types indicated by reninsodium profiling. *Ann Intern Med* 91:688-696, 1979.
13. Usberti M, Frederici S, Mecceaiello S, Cianciaruso B, Baletta M, Pecoraro C, Sacca L, Ungaro B, Pisciuoti N y Andreucci VE: Role of plasma vasopressin in the impairment of water excretion in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 25:422-429, 1984.
14. Chamberlain MJ, Pringle A y Wrong OM: Oliguric renal failure in the nephrotic syndrome. *Q J Med* 35:215-235, 1966.
15. Yamauchi H y Hopper J: Hypovolaemic shock and hypotension as a complication in the nephrotic syndrome. Report of ten cases. *Ann Intern Med* 60:242-254, 1964.
16. Brezin JH, Katz SM, Schwartz AB y Chinitz JL: Reversible renal failure and nephrotic syndrome associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 30:1272-1273, 1979.
17. Curt GA, Kaldany A, Whitley LG, Crosson AW, Rolla A, Merino MJ y D Elia JA: Reversible rapidly progressive renal failure with nephrotic syndrome due to fenoprofen calcium. *Ann Intern Med* 92:72-73, 1980.
18. Finkelstein A, Fraley DS, Stachura I, Feldman HA, Gandy DR y Bourke E: Fenoprofen nephropathy —lipoid nephrosis and interstitial nephritis— a possible lymphocyte T disorder. *Am J Med* 72:81-87, 1982.
19. Imbasciati E, Ponticelli C, Case N, Altieri P, Bolasco F, Mihatsch MJ y Zollinger HU: Acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephron* 28:186-191, 1981.
20. Lowenstein J, Schacht RG y Baldwin DS: Renal failure in minimal change nephrotic syndrome. *Am J Med* 70:227-233, 1981.
21. Cameron JS: Thrombosis and thromboembolic complications of the nephrotic syndrome. *Adv Nephrol* 13:75-114, 1984.
22. Barclay GPT, Cameron HM y Loughridge LW: Amyloid disease of the kidney and renal vein thrombosis. *Q J Med* 29:137-151, 1960.
23. Llach F: Nephrotic syndrome: hypercoagulability, renal vein thrombosis and other thromboembolic complications. In: Brenner B y Stein JH (eds): *Nephrotic syndrome*, pp 121-144. Churchill Livingstone. NY and London.
24. Ogg CS, Cameron JS, Maisey MN, Pinto J, Saxton HM, Turner DR y Williams DG: Renal vein thrombosis in the nephrotic syndrome. In: Schreiner GG y Winchester JF: *Controversies in Nephrology*, pp 160-168. Masson. New York, 1982.
25. Wagoner RD, Stanson AW, Holley KE y Winter CS: Renal vein thrombosis in idiopathic membranous glomerulopathy and nephrotic syndrome: incidence and significance. *Kidney Int* 23:368-374, 1983.
26. Pohl MA, Desio F, MacLarrin J, Alfidi R y Zelch M: *Renal vein thrombosis in membranous and membranoproliferative glomerulonephritis*, p 119A. Abstracts, 9th Congress of the International Society of Nephrology. Los Angeles, June 1984.
27. Harrington JT y Kassirer JP: Renal venous thrombosis. *Annu Rev Med* 33:255-262.
28. Meginley E, Lane GDO, Boulton-Jones M, Forbe CD y Prentice CRN: Blood viscosity and haemosfasis in the nephrotic syndrome. *Thrombos Haemost* 49:155-157, 1983.
29. Ozanne P, Francis RB y Meiselman HJ: Red blood cell aggregation in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 23:519-525, 1983.
30. Nolasco F, Cameron JS, Hicks J, Haywood EF, Ogg CS y Williams DG: Adultonset minimal change nephrotic syndrome; timing of response to corticosteroids, stability of remission and long term follow up (submitted for publication). 1985.
31. Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RHR y Cameron JS: Long term follow up of unselected children with biopsy-proven minimal change nephrotic syndrome (MCNS). *Lancet* 3:368-370, 1985.
32. International Study of Kidney Disease in Children: Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first five to fifteen years' observations. *Pediatrics* 73:497-501, 1984.
33. Egli F, Eimiger P y Stalder G: Thromboembolism in the nephrotic syndrome. Abstract No.42, European Society Paediatric Nephrology. *Paediatr Res* 8:903 (abstract) also, 1974.
34. Andrassy K, Ritz E y Bommer J: Hypercoagulability in the nephrotic syndrome. *Klin Wschr* 58:1029-1036, 1980.
35. Kuhlmann U, Steurer J, Bollinger A, Pouliadis G, Briner J y Siegenthaler W: Inzidenz und klinische Bedeutung von Thrombosen und thromboembolischem Komplikationem bei Patienten mit nephrotischem Syndrom. *Schweiz Med Wschr* 111:1034-1040, 1981.
36. Cameron JS, Ogg CS y Wass VJ: Complications of the nephrotic syndrome. In: Cameron JS y Glasscock RJ (eds): *The Nephrotic syndrome*. Marcel Dekker. New York, 1986 (in press).
37. Du X-H, Glas-Greenwalt P, Kant KS y Pollak VE: *Nephrotic syndrome with renal vein thrombosis: pathogenetic importance of a plasmin inhibitor*, p 84A. Abstracts, 9th Congress of the International Society of Nephrology. Los Angeles, June 1984.
38. Remuzzi C, Mecca G, Marchesi D, Lina M, De Gaetano G, Donati MB y Silver MJ: Platelet hyperaggregability and the nephrotic syndrome. *Thromb Res* 16:345-354, 1979.
39. Bennett A y Cameron JS: Platelets in the nephrotic syndrome are hyperaggregable to ristocetin but not through low albumin. *Kidney Int* (abstract), 28:268, 1985.
40. Leiter L: Nephrosis. *Medicine* 10:135-242, 1931.
41. Schwartz H y Kohn JR: Lipoid nephrosis, clinical and pathologic study based on 15 years' observation with special reference to prognosis. *Am J Dis Child* 49:579-593, 1935.
42. Arneil GC: 164 Children with Nephrosis. *Lancet* 2:1103-1110, 1961.
43. Christian HA: Nephrosis: a critique. *JAMA* 93:23-45, 1919.
44. McLean RH, Forsgren A, Bjorksten B, Kim Y, Quie PG y Michael AF: Decreased serum factor B concentration associated with decreased opsonisation of Escherichia Coli in the idiopathic Nephrotic Syndrome. *Pediatr Res* 11:910-916, 1977.
45. Krensky AM, Ingelfinger JR y Grupe WE: Peritonitis in Childhood Nephrotic Syndrome. *Am J Dis Child* 136:732-736, 1982.
46. Mallick NP y Short CD: The Nephrotic Syndrome and Ischaemic Heart Disease. *Nephron* 27:54-57, 1981.
47. Waas VJ y Cameron JS: Cardiovascular Disease and the Nephrotic Syndrome: the other side of the coin. *Nephron* 27:58-61, 1981.
48. Ehrich W: Lipoid nephrosis of unusual duration. II: Pathologic-anatomic report. *Arch Intern Med* 45:449-459, 1930.
49. Kallen RJ, Brynes RK, Arojnson AJ, Lichtig C y Spargo BK: Premature coronary atherosclerosis in a 5 year old with corticosteroid-refractory nephrotic syndrome. *Am J Dis Child* 133:976-980, 1977.
50. Waas VJ, Jarrett JR, Chilvers C y Cameron JS: Does the nephrotic syndrome increase in risk of cardiovascular disease. *Lancet* ii:664-667, 1979.
51. Berlyne GM y Mallick NP: Ischaemic heart disease as a complication of nephrotic syndrome. *Lancet* 2:339-400, 1969.
52. Bianchi-Porro G y Bianchessi M: Ischaemic heart disease complicating nephrotic syndrome. *Lancet* 2:804 (letter), 1963.
53. Alexander JH, Schapel GJ y Edwards KDG: Increased incidence of coronary heart disease associated with combined elevat of serum triglyceride and cholesterol concentrations in the nephrotic syndrome in man. *Med J Aust* 2:119-122, 1972.

54. Jones DB: Nephrotic glomerulonephritis. *Am J Path* 33:311-330, 1957.
55. Wilks S: Cases of lardaceous disease, and some allied affections, with remarks. *Guy's Hospital Rep* 2 (3rd ser):103-132, 1856.
56. Henoch EH y Neunter Abschnitt III: Die hamorrhagische Diathese-purpura. In: *Vorlesungen über Kinderkrankheiten*, 8th edition, p 847. Hirschwald. Berlin, 1898.
57. Brooke HG: Lupus erythematosus and tuberculosis. *Br J Dermatol* 7:73-77, 1895.
58. Reil JCh: *Über die Erkenntnis und Cur der Fieber*, bk 5, pp 123-125. Halle, Curtsche Buchhandlung, 1799-1815.
59. Müller F: Morbus Brightii. *Verhandl Deutsch Path Gesellch* 9:64-99, 1905.
60. Munk F: Klinische Diagnostik der degenerativen Nierenkrankungen I. *Klin Med* 78:1-52, 1913.
61. Bell ET: *Renal Diseases*, 2nd ed, pp 198-220. Lea and Febiger. Philadelphia, 1950.
62. Bradley SE y Tyson CJ. The «nephrotic syndrome». *N Engl J Med* 238:233-237, 260-266, 1948.
63. Iversen P y Brun C: Aspiration biopsy of the kidney. *Am J Med* 11:323-330, 1951.
64. Meuhrcke RC, Kark RM y Pirani CL: Technique of percutaneous kidney biopsy in the prone position. *J Urol* 74:267-277, 1955.
65. Kark RM, Pirani CL, Pollak VE, Muehrcke RC y Blainey JD: The nephrotic syndrome in adults: a common disorder with many causes. *Ann Intern Med* 49:751-774, 1958.
66. Blainey D, Brewer DB, Hardwicke J y Soothill JF: The nephrotic syndrome. *Q J Med* 29:235-256, 1960.
67. Hlatky MA: Is renal biopsy necessary in adults with nephrotic syndrome? *Lancet* 2:1264-1268, 1982.
68. Kassirer JP: Nephrology forum: is renal biopsy necessary for optimal management of the nephrotic syndrome? *Kidney Int* 24:561-575, 1983.
69. Cameron JS y Glassock RJ: The natural history and outcome of the nephrotic syndrome. In: Cameron JS y Glassock RJ (eds): *The Nephrotic Syndrome*. Marcel Dekker. New York, 1986 (in press).
70. Cameron JS: Long term outcome of glomerulonephritis. In: Gottschalk C y Schrier R (eds). Little Brown. Boston, 1986 (in press).
71. Williams DG y Taube DT: The pathogenesis of minimal change nephrotic syndrome. In: Cameron JS y Glassock RJ (eds): *The Nephrotic Syndrome*. Marcel Dekker. New York, 1986 (in press).