



BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 12:
NEFROLOGÍA

Tema 12.7
SÍNDROMES NEFRÍTICO Y NEFRÓTICO

Dr. Emilio Roessler Bonzi



SÍNDROMES NEFRÍTICO Y NEFRÓTICO

Dr. EMILIO ROESSLER BONZI
FACULTAD DE MEDICINA ORIENTE

El Síndrome nefrítico agudo (SNA) es una de las formas de expresión clínica de diversos patrones histológicos de daño glomerular, en respuesta a variadas agresiones renales, que se caracteriza por la aparición en pocos días de:

- a) Hematuria
- b) Proteinuria
- c) Edema
- d) Hipertensión Arterial
- e) Reducción de la velocidad de filtración glomerular (VFG)

La base fisiopatológica de este síndrome es el proceso inflamatorio agudo y difuso de todos los glomérulos, una glomerulitis, que determina:

- a) Hematuria y proteinuria secundarias al aumento de la permeabilidad del capilar glomerular y rupturas de la membrana basal por la glomerulitis.
- b) Reducción de la superficie filtrante con caída de la VFG, que determina oliguria y balance positivo de sodio responsable de la aparición de edema e hipertensión.

Las causas del SNA (Tabla1) son agresiones glomerulares por diversos mecanismos inmunológicos, por ejemplo, complejos antígeno anticuerpo en la Glomerulonefritis aguda post infecciosa, anticuerpos anti membrana basal en el síndrome de Goopasture o citoquinas en vasculitis renales. Todos estos mecanismos de agresión tienen en común la aparición de diversos patrones de inflamación de todos los glomérulos

TABLA 1
ETIOLOGIAS DEL SINDROME NEFRITICO AGUDO

▪ **GLOMERULONEFRITIS POST INFECCIOSAS**

Glomerulonefritis aguda post estreptocócica

Glomerulonefritis aguda no estreptocócica

- Endocarditis bacteriana
- Infecciones de shunt
- Sepsis
- Neumonía neumocócica
- Fiebre tifoidea
- Meningococcemia
- Mononucleosis infecciosa

▪ **GLOMERULOPATÍAS PRIMITIVAS**

Glomerulopatía IgA

- Enfermedad de Berger
- Púrpura de Schönlein - Henoch

Glomerulonefritis Membranoproliferativa

▪ **GLOMERULOPATÍAS SECUNDARIAS**

Glomerulonefritis lúpica tipo IV OMS

Glomerulonefritis crescénticas

Síndrome de Goodpasture

Vasculitis:

- Poliarteritis microscópica
- Granulomatosis de Wegener
- Enfermedad de Churg Strauss

Su pronóstico es variable, desde la curación como la glomerulonefritis aguda post estreptocócica a la cronicidad en otras como la Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) o la Nefropatía IgA. en muchas oportunidades y ocasionalmente las glomerulonefritis rápidamente progresiva, pueden debutar como un síndrome nefrítico agudo, con un muy mal pronóstico de no mediar tratamiento.¹

HECHOS CLÍNICOS

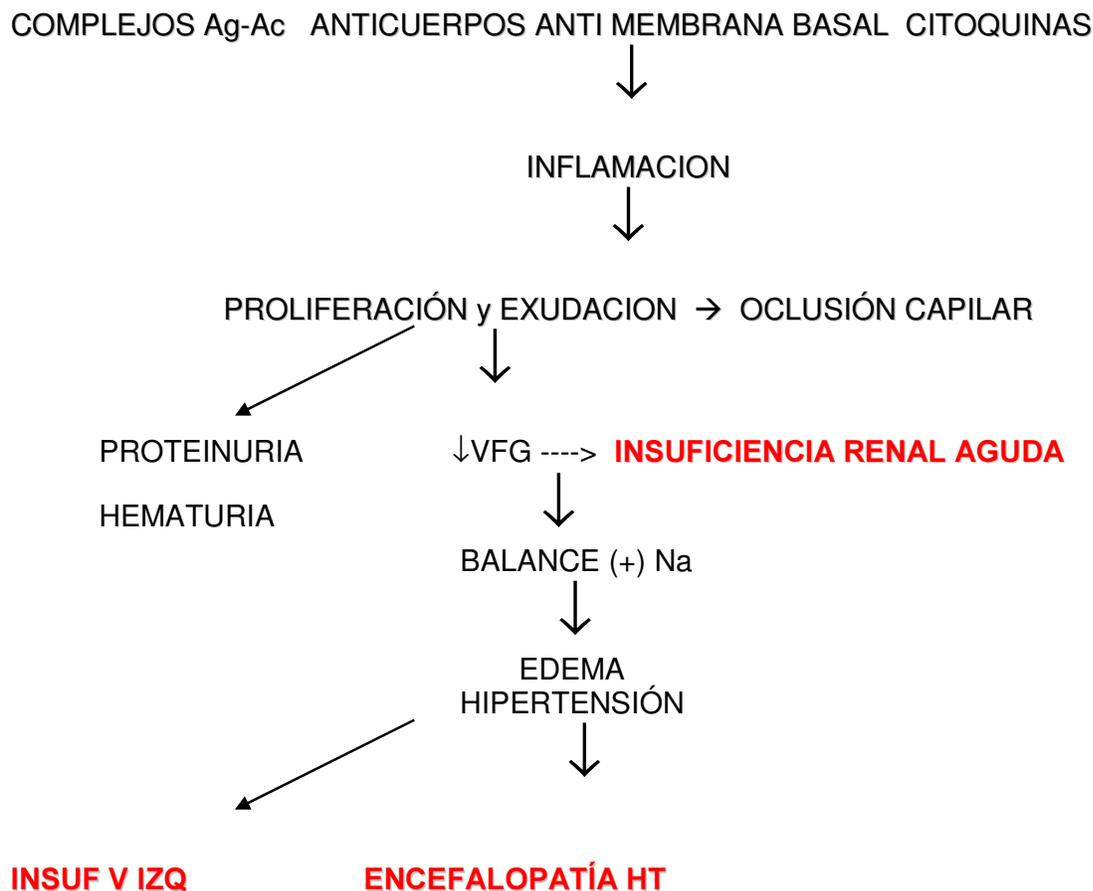
La historia más típica de un paciente con un SNA es el de la Glomerulonefritis Aguda Post Estreptocócica, que ejemplariza muy bien este síndrome. Habitualmente se trata de un niño o un adulto joven quien ingresa por advertir en los últimos días una reducción evidente de la diuresis y la escasa orina emitida es oscura, color “Coca Cola” o “lavado de carne” pero, lo que más le llama la atención e induce la consulta médica, es que “se ha hinchado”. A veces señala que le “duele la cabeza”. Otros pacientes advierten además en los últimos días dificultad respiratoria de severidad variable de enfermo a enfermo, muchas veces interpretada como “bronquitis”. Si se hace una cuidadosa anamnesis el paciente recordará que hace un par de semanas tuvo una faringoamigdalitis aguda. El médico encuentra en el examen un paciente con edema palpebral, facial y muchas veces de extremidades inferiores, hipertensión yugular, hipertensión arterial y, algunas veces signos congestivos pulmonares al examen clínico y/o radiológico. El laboratorio mostrará leve baja del hematocrito por la hemodilución secundaria a la expansión del VEC, grados variables de aumento del Nitrógeno ureico y creatinina por la baja en la VFG secundaria a la inflamación glomerular y el examen de orina mostrará proteinuria en rango no nefrítico y en el sedimento de orina habrán abundantes glóbulos rojos, muchos de ellos dismórficos y algunos cilindros hemáticos. El complemento estará bajo y es muy probable que los marcadores de una infección estreptocócica como la Anti Estreptolisina O sea positiva, dando cuenta de una infección estreptocócica. En la Figura 1 se esquematiza la secuencia de eventos fisiopatológicos responsable de los hechos clínicos relatados en esta historia.

Aunque el espectro de patologías que hay detrás de este síndrome es amplio, siempre estarán presentes los hechos típicos que dibujan su diagnóstico y que más adelante analizaremos:

- *Hematuria*
- *Proteinuria*
- *Edema*
- *Hipertensión Arterial*
- *Reducción de la Velocidad de Filtración Glomerular*

¹ **Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva** es una glomerulopatía cuyo substrato anatómico es la proliferación de células extracapilares en el espacio de Bowman, evolucionando rápidamente, en semanas o meses, a la insuficiencia renal.

FIGURA 1
 Patogenia del Síndrome Nefrítico Agudo
 (En rojo sus complicaciones)



Hematuria. La hematuria es el sello clínico en todos los enfermos con este síndrome y tiene las características de una hematuria glomerular, macroscópica en 3 de cada 4 pacientes. Tiene una enorme importancia, para no retrasar diagnósticos importantes, que el médico sea capaz de diferenciar una hematuria glomerular, producida por una glomerulitis, de una hematuria urológica, producida por tumores, cálculos y tuberculosis entre otras. En la Tabla 2 se describen las características de una hematuria glomerular y sus diferencias con la de causa urológica.

En un SNA la hematuria macroscópica remite generalmente en pocos días o semanas pero persiste microhematuria por un período más prolongado, meses cuando la enfermedad es reversible a años o toda la vida renal en algunas nefropatías crónicas con evolución progresiva a la Enfermedad Renal Crónica Terminal.

TABLA 2

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HEMATURIA GLOMERULAR VS HEMATURIA UROLÓGICA

HECHO CLINICO	HEMATURIA GLOMERULAR	HEMATURIA UROLÓGICA
COLOR	Obscura: "Coca-Cola", café, "lavado de carne"	Frecuentemente es Roja
Momento en el que aparece durante la micción	Total	Puede ser total o parcial: de inicio, a mitad ó al final de la micción
Síntomas	Indolora	Puede ser dolorosa
Presencia de coágulos	No hay	Suelen haber
Examen microscópico	Glóbulos rojos dismórficos ² Suele haber cilindros hemáticos	Glóbulos rojos frescos No hay cilindros hemáticos ³

Dentro de los datos dados en la Tabla 2 para el diagnóstico diferencial de una hematuria, si es glomerular o urológica, el examen del sedimento de orina tiene una enorme importancia. Es así como la presencia de un cilindro hemático es absolutamente específica de hematuria glomerular ya que sólo los glóbulos rojos que escaparon del glomérulo son los capaces de formarlo, al pasar por los túbulos donde la proteína de Tamm Horsfall, glicoproteína secretada a ese nivel, sirve de matriz para aglutinarlos en forma de cilindro, siguiendo el molde tubular. (Ver un cilindro hemático en Figura 2) Dada la gran especificidad que tiene un cilindro hemático, cuando se busca el origen de una hematuria, el examen del sedimento de orina debiera ser realizado por el mismo médico quien examina al paciente, para mejorar la sensibilidad del examen, ya que ella baja si es entregado a la rutina de un laboratorio.

Proteinuria. En el síndrome nefrítico agudo, como consecuencia del proceso inflamatorio, hay aumento de la permeabilidad del capilar glomerular, filtrando proteínas, determinando proteinuria habitualmente en rango no nefrótico es decir menor de 3,5 g/24hs.

Edema. En más del 90% de los casos hay edema, inicialmente facial y luego generalizado, hipertensión venosa yugular y en algunos casos la expansión del VEC puede ser tan importante que llegue a determinar un hipertensión capilar pulmonar con insuficiencia ventricular izquierda e incluso edema pulmonar agudo. Como en el SNA la expansión del VEC es aguda, muchas veces este síndrome congestivo se acompaña de bradicardia. En el adulto mayor muchas veces la primera manifestación de un síndrome nefrítico agudo es un

² La membrana celular del glóbulo rojo está alterada, observándose herniaciones del citoplasma

³ Patognomónico de hematuria nefrológica, no urológica. Habitualmente aparecen en una hematuria de causa glomerular aunque muy raramente se pueden encontrar en una nefritis intersticial aguda

edema agudo de pulmón. En un anciano, la aparición de edema pulmonar agudo sin historia ni presencia de cardiopatía evidente, obliga a mirar el sedimento de orina

“La presencia de un síndrome congestivo con hipertensión venosa, hipertensión arterial y bradicardia, es muy sugerente de un síndrome nefrítico agudo, aunque la hematuria, al ser sólo microscópica, haya pasado inadvertida por el enfermo”.

FIGURA 2

Sedimento de orina de un paciente con una Glomerulonefritis Aguda Post Infecciosa, visto con aumento X 400 mostrando glóbulos rojos y 2 cilindros hemáticos.



En la patogenia del edema intervienen:

- Disminución de la VFG
- Aumento de la reabsorción tubular de sodio por reducción de su carga filtrada, ya que bajó la VFG (balance glomerulotubular)
- Mayor reabsorción del filtrado a nivel proximal por reducción de la presión hidrostática del capilar peritubular, ya que la presión transmitida al glomérulo desde el lado arterial, se amortigua ante la oclusión parcial de capilares por el proceso inflamatorio y la sangre llega con baja presión a la arteriola eferente y a los capilares peri tubulares.

Por todo lo anterior, es típico del inicio del síndrome nefrítico agudo la presencia de oliguria con una concentración urinaria de sodio menor de 10 mEq/L y una fracción excretada de sodio menor de 1%.

Hipertensión arterial. Hay un aumento de la presión arterial en grado variable de enfermo a enfermo, que se normaliza cuando regresa proceso inflamatorio glomerular, momento en el cual el paciente es capaz de desembarazarse del exceso de VEC y por tanto fundir edemas y normalizar la presión arterial. En oportunidades esto puede ocurrir muy rápido, llegando ya normotenso a la primera consulta médica. En el otro extremo, están los pacientes que debutan o presentan en el curso de la enfermedad, una emergencia hipertensiva, como encefalopatía hipertensiva o edema pulmonar agudo.

En la patogenia de la hipertensión interviene el balance positivo de sodio con hipervolemia, aumento del gasto cardíaco y secundariamente leve aumento de la resistencia periférica, hecho que condiciona supresión de la actividad renina angiotensina aldosterona.

Alza del nitrógeno Ureico/Creatinina. Otra de las consecuencias de la reducción de la VFG es una discreta retención nitrogenada transitoria, con alzas de la creatinina a valores de 1,5 a 2,0 mg/dL. Sólo el 1% de las glomerulonefritis agudas post infecciosas hacen una insuficiencia renal aguda. Las vasculitis en cambio, pueden debutar en esa forma o como insuficiencia renal rápidamente progresiva⁴.

La evolución de la función renal dependerá de la causa del SNA; rápida mejoría en la glomerulonefritis Aguda post infecciosa y pérdida progresiva de función renal en otras como algunas Nefropatía IgA y en la mayoría de las Glomerulopatías Membrano proliferativas.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO:

Una vez confirmada la existencia de un SNA el paso siguiente es averiguar su etiología para lo cual, las siguientes herramientas son útiles:

- Anamnesis dirigida
- Examen físico completo
- Probabilidades de las diversas etiologías según la edad del paciente
- Nivel de la fracción 3 del Complemento (C3)
- Resto del laboratorio inmunológico
- Biopsia renal en casos calificados.

Anamnesis

En la anamnesis se deberá averiguar el antecedente de infección estreptocócica reciente, faríngea o piodermitis. Es importante averiguar la relación temporal entre una faringitis estreptocócica y la aparición de SNA. Si este se presenta 15 a 21 días más tarde la probabilidades de una Glomerulonefritis aguda post infecciosa, enfermedad por depósito de complejos inmunes, es alta pero si la hematuria o el SNA completo aparece durante el cuadro infeccioso, lo más probable que se trate de otra enfermedad glomerular por complejos inmune, en este caso una Nefropatía IgA, conocida históricamente como Enfermedad de Berger. Dentro de la anamnesis se debe preguntar por antecedentes de otras infecciones recientes, valvulopatías que pudieran ser asiento de una endocarditis infecciosa, presencia de válvulas ventrículo atriales o ventrículo peritoneales, antecedentes que orienten a una enfermedad sistémica inmunológica como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

⁴ Insuficiencia Renal Rápidamente progresiva: Deterioro progresivo de la función renal con reducción de la Velocidad de Filtración Glomerular a $\leq 50\%$, o aumento de la creatinina a ≥ 2 veces de los valores basales normales, en ≤ 3 meses.

Finalmente en la Tabla 3 se señalan las patologías más frecuentes según la edad del paciente.

Examen Físico

El examen físico, además de mostrar los hechos más relevantes del SNA: edema de tipo renal e hipertensión arterial, hipertensión yugular, da información adicional de eventuales complicaciones y en oportunidades de la etiología de este síndrome. Por lo tanto se debe buscar en forma dirigida elementos de claudicación o sobrecarga ventricular izquierda como 3^{er} o 4^o ruido, cadencia de galope, signos congestivos pulmonares los que en oportunidades pueden simular patología bronquial. Igualmente el fondo de ojo dará la clave diagnóstica de una encefalopatía hipertensiva cuando se plantee su diagnóstico.

En relación con una orientación hacia la etiología de un SNA se deben buscar soplos que sugieran una Endocarditis Infecciosa, piodermitis, otras infecciones crónicas, presencia de catéteres de válvulas derivativas ventriculares, púrpura palpable y elementos que sugieran LES o vasculitis.

Laboratorio clínico e imágenes:

Al investigar la etiología de este síndrome se deben considerar dos grandes causas de SNA: postinfecciosa (Glomerulonefritis aguda post estreptocócica, Endocarditis infecciosa) y las no infecciosas (glomerulopatías primitivas como la Nefropatías IgA o la membranoproliferativa o secundarias a vasculitis, LES, etc) . Es en este análisis cuando los datos anamnésticos y de examen físico muchas veces no tienen la suficiente sensibilidad y especificidad que permitan afirmar o descartar un diagnóstico pero, el laboratorio puede entregar una valiosa información. Los exámenes de laboratorio inmunológico e imágenes de mayor utilidad son:

1. Anti estreptolisina O (ASO)
2. Fracción 3 del complemento (C3)
3. Anticuerpos antinucleares (ANA)
4. Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA)
5. Anticuerpos anti membrana basal (Ac AMB)

La ASO da cuenta de una infección estreptocócica reciente.

El C3 estará bajo en las glomerulonefritis post infecciosa, lúpica y membranoproliferativa. Cuando en un SNA el C3 es bajo y no se demuestra una estreptococia ni un LES, la búsqueda de una endocarditis infecciosa es obligatoria y la herramienta de gran utilidad en su diagnóstico es el ecocardiograma, trans torácico inicialmente y si la sospecha persiste, el trans esofágico es diagnóstico.

En el LES es útil aunque poco específica la presencia de ANA positiva y en un paso siguiente, con una excelente especificidad encontrar títulos positivos de Anti DNAn.

Un ANCA positivo apoya fuertemente a la presencia de una vasculitis glomerular, el ANCAc un Wegener y el ANCAp será positivo en una Poliangeitis Microscópica (PAM)

Finalmente, se debe recordar que la biopsia renal, procesada para microscopia de luz, electrónica e inmunofluorescencia, es de enorme utilidad diagnóstica para aquellos casos en que la etiología no está clara o la evolución seguida por el enfermo no es la típica.

TABLA 3

ETIOLOGÍAS MÁS FRECUENTES DEL SÍNDROME NEFRÍTICO AGUDO SEGUN EDAD

Menores de 15 años

- Glomerulonefritis aguda post estreptocócica
- Síndrome hemolítico-urémico
- Púrpura de Schönlein-Henoch

Entre 15 y 50 años

- Glomerulopatía por IgA (Enfermedad de Berger)
- Glomerulopatía membranoproliferativa
- Glomerulonefritis lúpica (en la mujer)
- Glomerulonefritis aguda post infecciosa

Mayores de 50 años

- Vasculitis
- Idiopática
- Poliarteritis microscópica
- Síndrome de Goodpasture
- Enfermedad de Wegener

En resumen, los pasos a seguir en el diagnóstico etiológico del SNA son:

1. Investigar una glomerulonefritis aguda post infecciosa. Recordar que una Endocarditis Infecciosa puede debutar como un síndrome nefrítico agudo.
2. Buscar enfermedad sistémica. Con dicho propósito el laboratorio inmunológico; ASO, C3, ANA, anti DNAn, ANCA es de gran utilidad.
3. Orientar las probabilidades diagnósticas según la edad del paciente.
4. Recurrir a la biopsia renal cuando el diagnóstico por métodos clínicos no sea obvio o la evolución seguida sea atípica, siempre que el procedimiento no signifique un riesgo mayor para el enfermo.

EVOLUCIÓN

El curso típico del síndrome nefrítico agudo por una glomerulonefritis aguda post estreptocócica es a la curación. Habitualmente hay una rápida regresión de los signos y síntomas en el lapso de siete días. Lo primero en regresar es la oliguria y la reaparición de diuresis está seguida de normalización de la presión arterial y regresión de edemas. La hematuria macroscópica desaparece en pocos días, persistiendo microhematuria entre 6 meses hasta 2 años en sujetos mayores. La proteinuria igualmente regresa desapareciendo a los 6 meses y cuando ésta persiste por períodos mayores, se debe plantear la presencia de una glomerulopatía crónica que presentó en su evolución un brote de glomerulitis aguda, evidenciado como síndrome nefrítico.

Otras enfermedades que debutan como SNA tienen evoluciones diferentes según la historia natural de la enfermedad de fondo, por ejemplo una glomerulonefritis crónica cuando debuta como un SNA, presenta un rápido, progresivo e irreversible deterioro de la función

renal, de no mediar intervenciones terapéuticas. Una glomerulonefritis membranoproliferativa no curará e irá a la enfermedad renal crónica, la que progresará hasta llegar a etapa 5. Una nefropatía IgA tiene evoluciones variables, desde quienes se presentan solo como hematuria y curan en pocos días a otros en quienes regresa el SNA pero persisten elementos de Enfermedad Renal Crónica, la que en tiempos variables llega a etapa 5.

SÍNDROME NEFRÓTICO

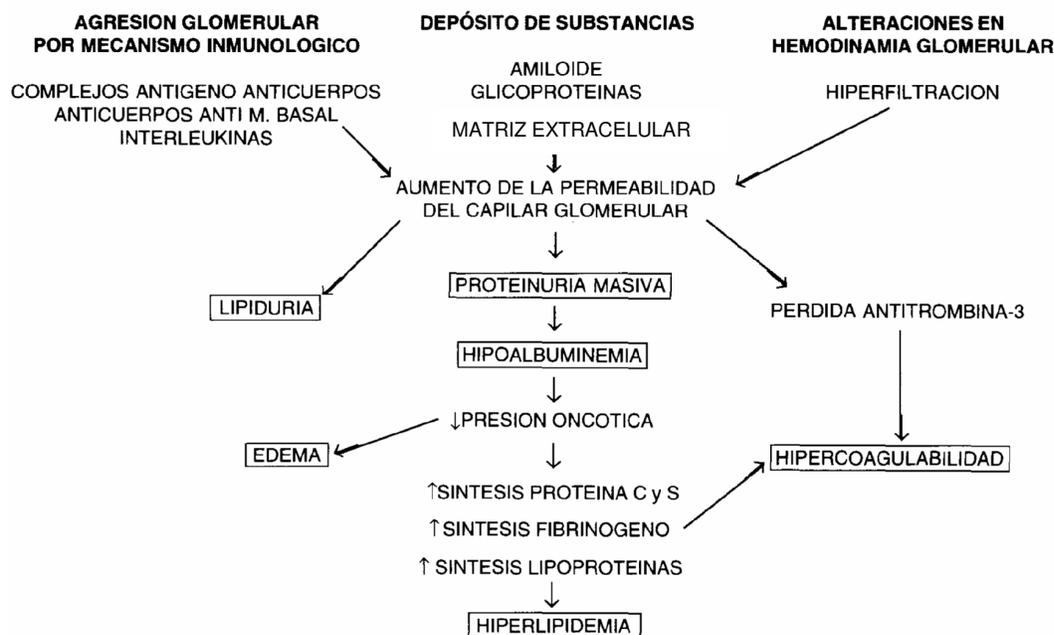
Dr. EMILIO ROESSLER BONZI
FACULTAD DE MEDICINA ORIENTE

El *síndrome nefrótico* —antiguamente llamado nefrótico— es un estado clínico producido por glomerulopatías de múltiples etiologías, con lesiones histológicas diversas, caracterizado por la presencia de edema, proteinuria masiva, hipoalbuminemia, hiperlipidemia y lipiduria.

La pérdida masiva de proteínas por la orina y la presencia de lípidos en ella, traducen un grave trastorno de la permeabilidad de la pared capilar del glomérulo, por lo que el diagnóstico de síndrome nefrótico lleva implícito el concepto de una *glomerulopatía*, excluyendo a otras nefropatías.

La proteinuria masiva —al ser en gran medida la causa de hipoalbuminemia— es el hecho más específico de este síndrome, siendo responsable de los trastornos fisiopatológicos observados (Figura 3).

Figura 3.
PATOGENIA DEL SÍNDROME NEFRÓTICO



La hypoalbuminemia no se explica solamente por la proteinuria. Si se reduce la presión oncótica del plasma, un sujeto normal es capaz de aumentar la síntesis de albúmina hasta 40 g/día. Por lo tanto, una pérdida de 3,5 a 10 g diarios, por sí sola no produciría hypoalbuminemia. Se piensa que la pérdida de albúmina es mucho mayor que la eliminada en 24 horas siendo gran parte de ella catabolizada a nivel tubular y sólo una pequeña parte eliminada por la orina. En el síndrome nefrótico existirían además factores circulantes que inhibirían la síntesis hepática de albúmina.

Con albuminemias < 3 g% se produce una disminución significativa de la presión oncótica plasmática, predominando entonces a nivel capilar las fuerzas que favorecen la ultrafiltración, con acumulación de ultrafiltrado plasmático en el intersticio, apareciendo edema. El escape de líquido al intersticio genera hipovolemia, ésta induce retención de sodio y agua, produciéndose entonces un mayor escape de ultrafiltrado, hasta alcanzar el proceso un equilibrio cuando se logra una “volemia efectiva” adecuada, a costa de expansión del volumen extracelular en el intersticio, lo que se traduce en edema. No pocas veces hay formación de un tercer espacio en pleura (derrame pleural) y peritoneo (ascitis), llegando a la anasarca.

A pesar de lo anterior, hoy se sabe que en algunos pacientes con síndrome nefrótico las cosas no ocurren así. En ellos, por causas que se desconocen, el evento primario que

sigue a la aparición de proteinuria masiva, es la expansión del espacio intravascular y, posteriormente, aparición de edema, no encontrándose hipovolemia ni aumento de renina o de aldosterona.

La *hiperlipidemia* está gatillada a nivel hepático también por la hipoproteïnemia (Figura 3). La reducción de la presión oncótica es responsable, al menos en gran medida, del aumento de síntesis de lipoproteínas a nivel hepático, conteniendo apolipoproteína B y colesterol. Por otro lado, hay una disminución del *clearance* de colesterol por un defecto adquirido en su remoción, mediada por receptores LDL. El LDL está aumentado y también puede estarlo el VLDL, con un HDL normal o reducido. El aumento de triglicéridos se debe a una disminución del paso de VLDL a LDL, posiblemente por pérdida renal de un regulador del metabolismo lipídico, el que normalmente no es filtrado por el riñón.

HECHOS CLÍNICOS

Los *hechos clínicos* cardinales del síndrome nefrótico son: proteinuria masiva, hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia, lipiduria.

Proteinuria masiva. Es aquélla cuya magnitud está asociada a la presencia de hipoalbuminemia, cifra que corresponde a valores de 3,5 g/24 h/ 1,73 m². Esta cifra es la aceptada para definir el SN y se refiere a determinaciones de proteinuria que excluyen las paraproteínas.

En algunos pacientes se pueden observar proteinurias de ese orden, o incluso mayores que, si bien traducen un grave trastorno de la permeabilidad capilar glomerular, no se asocian a hipoalbuminemia ni a las alteraciones del síndrome nefrótico. Esa situación particular la definimos con “proteinuria masiva sin SN”.

Como el diagnóstico de proteinuria masiva se basa en cuál es la cantidad de proteína excretada en 24 horas, es fundamental una recolección exacta de orina, hecho difícil y, a veces, no factible, por lo cual se han buscado otras alternativas más prácticas de cuantificar la proteinuria. Es así como se ha encontrado que en una muestra de orina aislada, la relación existente entre las concentraciones urinarias de:

$$\frac{\text{(Proteína) (mg/dL)}}{\text{(Creatinina) (mg/dL)}}$$

tiene una buena correlación con la proteinuria de 24 horas. La relación normal es menor o igual a 0,2 y una relación de $\geq 3,3$ es propia de proteinuria en rango nefrótico. Puntos intermedios corresponden a proteinuria no nefrótica.

Edema. En los casos leves el paciente lo aprecia sólo al despertar, en las zonas donde hay menor resistencia tisular (periorbitaria, facial, genital, manos). En los casos más severos puede persistir todo el día, ser generalizado, acompañarse de derrame pleural y ascitis y llegar a la anasarca.

Hipoproteïnemia. En el síndrome nefrótico la proteína plasmática cuya concentración baja en forma más significativa es la albúmina. También disminuye la concentración de alfa-

1 globulina y gammaglobulina, mientras que las alfa-2 y beta-1 aumentan. El edema aparece cuando las cifras de albúmina son menores a 3 g%.

Hiperlipidemia. Un 87% de los pacientes con síndrome nefrótico tiene colesterol total sobre 200 mg/dL y el 53% sobre 300 mg/dL. A mayor gravedad del síndrome nefrótico, mayor es la cifra de colesterol y en los más severos, aumentan los triglicéridos e incluso los quilomicrones, dando lugar a hiperlipidemias habitualmente tipo II-A, ocasionalmente II-B y muy rara vez tipo V.

Lipiduria. En el examen del sedimento de orina se observan gotas de grasa, cuerpos ovales grasos y cilindros grasos. Estos elementos lipídicos son testigos del importante trastorno en la permeabilidad de la pared capilar del glomérulo y certifican el diagnóstico de síndrome nefrótico.

TABLA 4 CONSECUENCIAS DEL SINDROME NEFROTICO

Depleción proteica
— Edema
— Desnutrición proteica
Hiperlipidemia
Hipercoagulabilidad
Hipovolemia efectiva y disfunción renal
Disminución de la inmunidad humoral.
Alteraciones endocrinas:
— Déficit de 25-OH-colecalciferol
— Disminución de tiroxina
Aceleración en la progresión del daño renal
Cambios en farmacocinética de algunas drogas

Otros trastornos. En la Tabla 4 se resumen las principales consecuencias de la depleción proteica producida por este síndrome.

Desnutrición proteica. Como traducción de la progresiva depleción de la masa proteica total.

Hipercoagulabilidad. Con frecuencia hay un estado de hipercoagulabilidad, con alta incidencia de trombosis venosa, la que puede comprometer las venas renales. El hígado, estimulado por la reducción de la presión oncótica, aumenta la síntesis de proteína C, S y fibrinógeno y, por otro lado, disminuye la actividad fibrinolítica por pérdida urinaria de antitrombina III (Figura 3) con aumento de la alfa 2-antiplasmina. Además hay aumento de los factores V y VIII (procoagulantes), trombocitosis, aumento de la reactividad plaquetaria y disfunción de endotelio. Todo esto determina que en el síndrome nefrótico exista un estado de hipercoagulabilidad, no siendo infrecuente la aparición de fenómenos trombóticos, habitualmente venosos, siendo uno de los más temidos la trombosis de vena renal.

Trastornos de la inmunidad. La pérdida de IgG por la orina condiciona trastornos de la inmunidad presentando los pacientes nefróticos una mayor tendencia a desarrollar neumonía neumocócica y peritonitis primaria neumocócica, aunque esta última es una rareza ahora, en la era antibiótica. En pacientes inmunosuprimidos pueden ser un problema enfermedades virales como infección por virus herpes.

Déficit de 25-OH-colecalciferol. Debido a que éste circula unido a una globulina, se pierde junto a ella por la orina, apareciendo elementos de déficit de vitamina D.

Disminución de tiroxina. Al perderse por el riñón la globulina unida a tiroxina, disminuyen los niveles de T4, sin que ello se traduzca en cuadro clínico de hipotiroidismo.

Complicaciones del tratamiento. El uso de diuréticos para tratar el edema en estos enfermos con reducción de la volemia efectiva, puede incrementar su hipovolemia con una baja de la VFG, que se traduce en alza de la creatinina y nitrógeno ureico.

Igualmente, la hemoconcentración provocada por los diuréticos se suma al estado de hipercoagulabilidad, pudiendo aparecer episodios de trombosis venosa, como complicación del uso de diuréticos.

Aceleración en la progresión del daño renal. Hoy se sabe que la proteinuria *per se* es un factor independiente de daño renal, de tal manera que una glomerulopatía con proteinuria masiva evoluciona más rápido a la insuficiencia renal que otra sin ella.

Enfoque diagnóstico

En la Tabla 5 se señalan las principales causas de síndrome nefrótico. Como puede verse, puede ser consecuencia de una enfermedad primitiva del glomérulo (*glomerulopatías primitivas*) o traducir la repercusión glomerular de enfermedades sistémicas, tales como: metabólicas, mesenquimopatías, neoplasias, etc. (*glomerulopatías secundarias*). Igualmente, existen drogas capaces de producir glomerulopatías que se manifiestan como síndrome nefrótico.

Los siguientes elementos deben tomarse en cuenta para una aproximación diagnóstica en un paciente con síndrome nefrótico:

- 1) Edad de aparición (Tabla 6);
- 2) Determinar si el síndrome nefrótico es "puro" o "impuro";
- 3) Investigar la presencia de una enfermedad sistémica;
- 4) Averiguar antecedentes de uso de drogas productoras de SN.

Es importante buscar una enfermedad sistémica, ya que es posible que un paciente con síndrome nefrótico no muestre evidencias de patología general, siendo la glomerulopatía la primera manifestación de ésta, por ejemplo LES. Además de la clínica, son exámenes útiles en este sentido el C3, ANA, anti DNAn, AgHBs, anti VHC y anti VIH.

Siempre hay que ser muy acucioso en la investigación del uso de medicamentos productores de síndrome nefrótico (antiinflamatorios no esteroideos, penicilamina).

Otro hecho a considerar es si el síndrome nefrótico es *puro* o *impuro*. Se habla de síndrome nefrótico *puro*, cuando el paciente presenta sólo los hechos típicos del síndrome.

Ese es el caso de la nefrosis lipoídica, esclerosis focal y segmentaria, glomerulopatía membranosa y la amiloidosis.

TABLA 5 CAUSAS DE SINDROME NEFROTICO

GLOMERULOPATÍAS PRIMITIVAS

- Nefrosis lipoídica
- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
- Glomerulonefritis membranosa
- Glomerulonefritis membranoproliferativa

GLOMERULOPATÍAS SECUNDARIAS

Infecciosas

- Hepatitis B
- Hepatitis C
- SIDA
- Sífilis secundaria
- Malaria

Drogas

- Antiinflamatorios no esteroideos
- Sales de oro
- Penicilamina
- Captopril

Neoplasias

- Enfermedad de Hodgkin
- Linfoma no Hodgkin
- Carcinomas

Enfermedades sistémicas

- Lupus eritematoso sistémico
- Púrpura de Schönlein-Henoch
- Vasculitis
- Diabetes *mellitus*
- Amiloidosis

Enfermedades hereditarias

- Síndrome de Alport

Misceláneas

- Pre-eclampsia
- Tiroiditis
- Obesidad "maligna"
- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria por reflujo vesicoureteral
- Obesidad
- Rechazo crónico de trasplante

Se usa el concepto de síndrome nefrótico *impuro* cuando a los elementos propios del síndrome se agregan otros que no lo son, tales como hematuria glomerular, hipertensión o insuficiencia renal (no explicable por la hipovolemia producida por la hipoalbuminemia). Se presentan como síndrome nefrótico impuro glomerulopatías membranoproliferativas, IgA (enfermedad de Berger), Schönlein-Henoch, mesenquimopatías (excepto las que se manifiestan como glomerulopatía membranosa).

TABLA 6 CAUSAS DE SÍNDROME NEFRÓTICO MÁS FRECUENTES SEGUN EDADES

Menores de 15 años
Nefrosis lipoídica
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
Entre 15 y 40 años
Glomerulopatía membranoproliferativa
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
Glomerulopatía membranosa (primaria o secundaria)
Nefrosis lipoídica
Nefropatía diabética
Pre-eclampsia
Mayores de 40 años
Glomerulopatía membranosa (secundaria y primaria)
Glomeruloesclerosis diabética
Amiloidosis primaria

Aunque la mayoría de las glomerulopatías pueden presentarse a cualquier edad, en determinados períodos de la vida algunas son más frecuentes y, otras, prácticamente no se ven (Tabla 6).

El diagnóstico etiológico definitivo se basará en el juicioso uso de los criterios clínicos señalados, más la *biopsia renal* debidamente procesada. Ella es una importante herramienta diagnóstica, indicada en todo síndrome nefrótico cuya causa no sea evidente o altamente probable. Esta última es la situación del síndrome nefrótico en niños. En ellos, la causa más frecuente es la nefrosis lipoídica, por lo cual inicialmente la biopsia no está indicada. Lo mismo ocurre en un adulto diabético, en quien una nefropatía diabética diagnosticada en base a la clínica sea muy probable. A la inversa, en otras enfermedades, como el lupus, siendo clínicamente obvia la etiología, muchas veces la biopsia es necesaria para precisar el tipo e intensidad del daño histológico, ya que según éste el enfoque terapéutico variará.

La biopsia renal estará contraindicada en quienes el procedimiento encierre un riesgo no aceptable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Donald E. Hricik, Moonja Chung-Park, John R Sedor "Glomerulonephritis" 1998; 339: 888-899
2. Mason PD and Pusey C D,: Glomerulonephritis: diagnosis and treatment BMJ 1994;309:1557-1563
3. Orth, Stephan R.; Ritz, Eberhard The Nephrotic Syndrome N Engl J Med 1998; 338:1202-1211
4. Rennke H , Brayker D. Pg 219-266, "Renal Pathophysiology. The Essentials" Lippincott Williams & Wilkins (Ed) second Edition 2007, Baltimore MD , USA
5. Roessler E y Herrera MS " Fisiopatología de las Glomérulopatías" en el libro Fisiopatología Humana, B. Günther y E Morgado, editores pg. 321 a 347, Ed. Mediterraneo, Santiago de Chile 2007
6. Roessler E Síndrome Nefrítico en el Libro Semiología Médica, pag 257 Segunda Edición A. Goic A, G. Chamorro y H. Reyes Editores, Editorial Mediterráneo, Chile 1999
7. Roessler E "Síndrome Nefrítico Agudo" en el Libro Semiología Médica, pag 255, Segunda Edición A. Goic A, G. Chamorro y H. Reyes Editores, Editorial Mediterráneo, Chile, 1999
8. Rose BD "Clinical physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders" 4th Ed Mc Graw Hill, New York, USA 1997
9. Schrier RW."Renal and Electrolyte Disorders" 2nd Ed Little,Brown and Company, Boston 1980

CASO CLINICO N° 1

Paciente de 16 años quien se encuentra veraneando con sus padres, advierten en los últimos tres días aumento de volumen facial, palpebral y finalmente de extremidades inferiores, por lo que es llevado a un Servicio de Atención Primaria de Urgencia (SAPU) local. En el examen practicado en ese centro se documenta edema de párpados, cara y extremidades inferiores, presión arterial 160/110 mm Hg, yugulares a 10 cm. del ángulo de Louis, 4º ruido, resto del examen no es significativo. El laboratorio de urgencia mostró Hematocrito 38 %, Nitrógeno Ureico 28 mg/dl, Creatinina 1,8 mg/dl , Albúmina plasmática 4,5 g/dL. Resto Bioquímica Normal. Examen de orina: Proteína 120 mg/dl , Sedimento Glóbulos Rojos 20 a 30 PCM, en su mayoría dismórficos, cilindros hialinos 1 a 2 PCM y un cilindro hemático en toda la preparación. Proteinuria/ Creatininuria 1,35 g Proteína por 1 g de Creatininuria.

Su familia decide traslado a Santiago, siendo hospitalizado en un Servicio de Medicina. A su ingreso es reevaluado por Residente quien obtiene los siguientes datos adicionales:

- Hace 4 semanas tuvo una extensa erosión traumática de ambas rodillas, la que aparece infectada una semana más tarde, siendo tratada con antisépticos tópicos
- Al ser interrogado en forma dirigida, reconoce haber tenido orinas color “Coca Cola”.
- En el examen físico confirma datos similares a los encontrados por el médico del SAPU agregando solamente que el fondo de ojo es normal.
- Solicita laboratorio y los exámenes generales son similares a los del SAPU y de los específicos el lunes en la tarde sólo ha llegado un C3 de 32 mg/dl (Normal 80 a 150 mg/dl)

PREGUNTAS SOBRE EL CASO CLINICO N° 1:

- 1.) ¿Cuál de los siguientes diagnósticos es el más probable en este enfermo?:
 - a) Nefrosis lipoídica del niño
 - b) Glomerulonefritis aguda post infecciosa
 - c) Reagudización de una Nefropatía IgA
 - d) Hipertensión Maligna
 - e) Glomerulonefritis crescéntica
- 2.) De las siguientes emergencias ¿cuál de ellas puede ocurrir en este enfermo?:
 - a) Rotura de una válvula cardíaca
 - b) Pericarditis
 - c) Edema pulmonar agudo
 - d) Neuritis óptica
 - e) Coma hiperosmolar

CASO CLINICO N° 2

Mujer de 51 años quien 10 días atrás presenta un cuadro catarral respiratorio alto. Al día siguiente advierte edema palpebral y 4 días más tarde se agrega edema de ambas piernas. Los días previos advirtió orinas espumosas pero sin cambios en el color. Consultó a Internista quien practica los siguientes Exámenes de Laboratorio:

Hto 45 % Hb 13,4 g/dl Leucocitos 7500 mm³ VHS 55 mm1 hora. Resto del Hemograma: Normal. Creatinina 0,8 mg/dl, Nitrógeno Ureico 16 mg/dl, Glicemia 88 mg/dl, Albúmina Plasmática 2,4 g/dl, Colesterol Total 320 mg/dl, Resto Bioquímica Normal, Orina: Proteína 500 mg/dl, Sedimento: Cilindros hialinos y gotas de grasa. En orina de 24 hs: Proteinuria 8,5 g/24 hs.

No refiere:

- Historia de artralgias ni lesiones cutáneas salvo episodios catalogados de Rosácea en mejilla Izquierda.
- Antecedentes de Diabetes Mellitus
- Alergias
- Recibe los siguientes medicamentos:
 - Clonazepám 0.5 mg qd
 - Lactogluconato de Calcio equivalente a 1 g de calcio elemental al día
 - Calcitonina Spray 50 UBI x Puff, 3 puff semanales

En el Examen Físico: Presión arterial 120/80 mmhg, Edema ++ palpebral y extremidades Inferiores. Yugulares Normales. Resto del examen absolutamente Normal.

Antecedentes

- Herpes Simple recurrente.
- Estudio inmunológico que demostró población CD3 disminuida.
- Madre con AR grave.
- Dos embarazos normales.
- No recibe medicamentos salvo los ya señalados

PREGUNTAS SOBRE EL CASO CLINICO N° 2:

3.) De los siguientes diagnósticos, el más probable es:

- a) Reacción Alérgica medicamentosa
- b) Edema Idiopático
- c) Insuficiencia Cardíaca Derecha
- d) Vasculitis Renal
- e) Nefropatía Membranosa

4.) A qué complicación está expuesta esta enferma:

- a) Trombosis venosa
- b) Hiperkalemia
- c) Hipernatremia
- d) Edema pulmonar agudo
- e) Anemia por falta de Eritropoyetina

ANÁLISIS DE LAS PREGUNTAS:

PREGUNTA N° 1:

La respuesta correcta es “b)” : **Glomerulonefritis aguda post infecciosa**. Este enfermo tiene un típico Síndrome Nefrítico Agudo:

- *Hematuria* (orinas color “Coca Cola” y Sedimento Glóbulos Rojos 20 a 30 PCM, en su mayoría dismórficos, cilindros hialinos 1 a 2 PCM y un cilindro hemático en toda la preparación)
- *Síndrome Edematoso* con edema de tipo renal (inició en Párpados y cara y luego se extiende a extremidades inferiores)
- *Hipertensión arterial* (PA 160/110 mm Hg)
- *Caída de la Velocidad de Filtración Glomerular* (Creatinina 1,8 mg/dl)
- *Proteinuria no nefrótica*: Proteinuria/ Creatininuria 1,35 g Proteína por 1 g de Creatininuria.

Dentro de las etiologías de este Síndrome (Ver en el texto Tabla 1 “ Etiologias del Síndrome Nefrítico Agudo”) la post infecciosa es la más probable por la presencia de Hipocomplementemia (C3 de 32 mg/dl con un Normal 80 a 150 mg/dl).

Los otros diagnósticos planteados en la pregunta se pueden excluir por que:

- La **Nefrosis lipóidica del niño** (Alternativa “a”) se presenta como un Síndrome Nefrótico muy puro. En este enfermo la magnitud de la proteinuria (1,35 g por 1 g de creatinina) y una albuminemia normal excluyen el diagnóstico.
- El complemento bajo y una latencia de 21 días entre el cuadro infeccioso y el Síndrome Nefrítico Agudo excluyen la alternativa “c”, ya que la **nefropatía IgA** es normocomplementémica y sus agudizaciones ocurren durante el cuadro infeccioso y no 21 días más tarde.
- El fondo de ojo normal excluye una **Hipertensión Maligna** (Alternativa “d”). En esta condición el Fondo de ojo tiene exudados y hemorragias (Fondo ojo G III de Keith y Wagener) y luego se agrega edema de papila (Fondo ojo G Keith y Wagener),
- Una **Glomerulonefritis crescéntica** (Alternativa “e”) no es planteable en el momento que vemos al paciente, ya que su cuadro es muy agudo y las Glomerulonefritis Crescénticas tiene evolución subaguda, llevando a la persona en semanas o meses, a la insuficiencia renal. Es cierto que no podemos descartar que este enfermo caiga en el 1 a 3 % de las Glomerulonefritis Agudas que hacen una evolución subaguda, pero esa situación se plantea si a los 10 días de evolución sigue en oligoanuria y/o a las 4 semanas no recupera la función renal. En ambas situaciones está absolutamente indicada una biopsia renal para ver si hay crecientes en más del 50 % de los glomérulos

PREGUNTA N° 2:

De todas las emergencias enumeradas, la única propia del Síndrome Nefrítico Agudo es el **Edema Pulmonar Agudo (Alternativa “c”)** por aumento de la pre carga por expansión del VEC (al caer la VFG el enfermo entra en balance positivo de sodio) y aumento de la post carga por la Hipertensión arterial propia de este síndrome.

Ninguna de las otras alternativas es planteable:

- La **rotura de una válvula cardíaca** (Alternativa “a”) es propia de la Endocarditis infecciosa o en infartos del miocardio complicados con rotura de una cuerda tendínea del aparato sub valvular – ambos diagnósticos no son planteables.
- La **Pericarditis** (Alternativa “b”) no es propia de este síndrome
- Tampoco lo es la **Neuritis óptica** (Alternativa “d”)
- Para que se produzca un **Coma hiperosmolar** (Alternativa “e”) es necesario quedar en balance negativo de agua libre, hecho casi imposible en presencia de una caída aguda de la VFG y si el enfermo está bebiendo líquido,

PREGUNTA N° 3:

La respuesta correcta es **Nefropatía Membranosa (Alternativa “e”)**. La enferma tiene un típico Síndrome Nefrótico:

- Edema palpebral y ambas piernas, manos.
- Creatinina 0,8 mg/dl,
- Proteinuria > 3,5 g/24 hs (tiene 8,5 g/24 hs)
- Hipoalbuminemia (Albúmina Plasmática 2,4 g/dL)
- Hiperlipidemia (Colesterol Total 320 mg/dl)
- Lipiduria (gotas de grasa)

De todas las enfermedades señaladas en la pregunta la única que da Síndrome Nefrótico es la Nefropatía Membranosa (Ver en el texto Tabla 5 “Causas de Síndrome Nefrótico”)

- Las reacciones alérgicas (Alternativa “a”) pueden producir edema pero sin proteinuria masiva (> 3,5 g/24 hs) y habitualmente en la piel se encuentran otras lesiones, pápulas, vesículas, eritema) testigos de un cuadro alérgico cutáneo en curso
- El Edema Idiopático (Alternativa “b”), no se acompaña de alteraciones urinarias y menos aún de Síndrome Nefrótico.
- La Insuficiencia Cardíaca Derecha (Alternativa “c”) se acompaña de hipertensión venosa, ausente en esta enferma y no hay proteinuria masiva.
- Las vasculitis renales (Alternativa “d”) tienen una significativa micro y a veces macro hematuria de tipo glomerular, ausente en esta enferma- Además presentan un rápido deterioro de la VFG (Insuficiencia Renal Rápidamente Progresiva), implantable en la paciente que tiene un valor de creatinina de 0,8 mg/dL.

PREGUNTA N° 4

La alternativa correcta es **“a) Trombosis venosa”**- Esta es una complicación no infrecuente en síndromes Nefróticos con albuminemias < 2,5 g/dl. En estas circunstancias hay una significativa reducción de la presión oncótica del plasma estimula la producción de diversas proteínas por el hígado, aumentando entre otras la síntesis de proteína C, S y fibrinógeno. Por otro lado, disminuye la actividad fibrinolítica por pérdida urinaria de antitrombina III con aumento de la alfa 2-antiplasmina. Además hay aumento de los factores V y VIII (procoagulantes), trombocitosis, aumento de la reactividad plaquetaria y disfunción de endotelio.

- La **Hiperkalemia, (Alternativa “b”)** no es una complicación del Síndrome Nefrótico. Aún más, es muy difícil que en esta enferma aparezca hiperkalemia ya que su VFG es normal y hay un gran hiperaldosteronismo secundario por la hipovolemia efectiva del Síndrome Nefrótico.
- En ausencia de pérdida de agua libre y con ingesta acuosa normal es imposible generar una **hipernatremia (Alternativa “c”)**
- Aunque en el Síndrome Nefrótico el VEC está expandido (Edema) el intravascular habitualmente está contraído por la baja presión oncótica, por lo que no hay hipertensión venocapilar pulmonar y no se generan las condiciones para producir un **Edema Pulmonar agudo (Alternativa “d”)**
- **Finalmente la alternativa “e”** no es planteable con una creatinina de 0,8 y una VFG > 60 ml/min. En las enfermedades renales la anemia por déficit de Eritropoyetina se observa con VFG < 40 ml/min.