

Función renal y reserva funcional renal en jóvenes que padecieron síndrome nefrótico a cambios mínimos en la infancia

M. Antón Gamero, S. Menéndez Cuervo, G. Orejas Rodríguez-Arango, S. Málaga Guerrero

Resumen. Objetivos: Estudiar el filtrado glomerular basal (FG) y la reserva funcional renal (RR) en jóvenes que durante la infancia sufrieron un síndrome nefrótico a cambios mínimos (SNCM).

Pacientes y métodos: Se determinó mediante el aclaramiento de creatinina (CC), el FG y la RR tras una sobrecarga oral proteica en una serie de 15 adultos jóvenes (10 mujeres) diagnosticados de SNCM 18,5±4 años antes. En 9 de ellos la enfermedad cursó con 5 o menos brotes (grupo A) y en 6 evolucionó con más de 5 brotes (grupo B). Los resultados se han comparado con un grupo de 11 controles sanos (grupo C), que no presenta diferencias con los grupos A y B en cuanto a edad y sexo.

Resultados: El grupo B de enfermos que cursaron con más de cinco brotes presentó un FG basal significativamente mayor que los grupos A y C (grupo A = 107,91 ± 18,19 ml/min/1,73 m², p = 0,014; grupo B = 133,9 ± 16,26 ml/min/1,73 m²; grupo C = 113,89 ± 13,17 ml/min/1,73m², p = 0,015).

La RR se mostró significativamente más baja en el grupo B con respecto al grupo C, tanto en valor absoluto (grupo B = 10,9 ± 15,46 ml/min/1,73m²; grupo C = 38,58 (23,47 ml/min/1,73 m², p = 0,021), como en porcentaje sobre el CC basal (grupo B = 8,56 ± 11,75%; grupo C = 34,35 ± 21,43%, p = 0,016).

Conclusiones: Los adultos jóvenes que han sufrido un SNCM que evolucionó en forma de recaídas frecuentes (más de cinco brotes), presentan un FG basal más elevado y una RR más baja que los sujetos control y aquellos pacientes en los que la enfermedad ha cursado con cinco o menos brotes.

An Esp Pediatr 1999;50:455-458.

Palabras clave: Función renal; Reserva funcional renal; Síndrome nefrótico a cambios mínimos.

RENAL FUNCTION AND FUNCTIONAL RESERVE AFTER CHILDHOOD MINIMAL CHANGE NEPHROTIC SYNDROME

Abstract. Objective: The aim of this study was to evaluate glomerular filtration rate (GFR) and renal functional reserve (RR) in young patients after diagnosis of minimal change nephrotic syndrome (MCNS) during childhood.

Patients and methods: GFR and RR were evaluated in 15 young patients (10 female) diagnosis of childhood MCNS 18.5 ± 4 years before. Creatinine clearance (CC) was measured before and after an acute protein load to determine GFR and RR. Based on the tendency towards relapses, the study subjects were divided into two groups:

Group A had less than five relapses and group B five or more relapses. Study subjects (groups A and B) and control subjects (group C) were matched for sex and age.

Results: Group B showed a higher GFR than groups A and C (group B = 133.9 ± 16.26 ml/min/1.73m², group A = 107.91 ± 18.19 ml/min/1.73m²; p = 0.014, group C = 113.89 ± 13.17 ml/min/1.73m², p = 0.015). RR was significantly lower (absolute and relative) in group B than in group C (group B = 10.9 ± 15.46 ml/min/1.73m², group C = 38.58 ± 21.47 ml/min/1.73m², p = 0.016 and group B = 8.56 ± 11.75%, group C = 34.35 ± 21.43%, p = 0.016, respectively).

Conclusions: After childhood MCNS, young patients who presented more than five relapses showed an increase in GFR and a decrease in RR.

Key words: Renal function. Renal reserve. Minimal change nephrotic syndrome.

Introducción

El síndrome nefrótico a cambios mínimos (SNCM) es la forma más frecuente de síndrome nefrótico primario en la infancia, con una incidencia anual de 2 a 9 casos por 100.000 niños menores de 14 años⁽¹⁾. Se define por la existencia de proteinuria mayor de 40 mg/m²/h, hipoalbuminemia < 2,5 g/dl e hiperlipemia. Generalmente asocia la presencia de edemas. El filtrado glomerular (FG) y la tensión arterial no suelen alterarse y ocasionalmente puede aparecer hematuria. Habitualmente cursa en brotes y el pronóstico de función renal a largo plazo es generalmente bueno^(2,3). Sin embargo, las frecuentes recaídas durante la infancia hacen necesario el tratamiento prolongado con esteroides, combinando agentes alquilantes, en caso de corticorresistencia. Cabe pensar que en niños con múltiples brotes que precisaron tratamiento esteroideo prolongado y/o drogas inmunosupresoras presenten un peor pronóstico de la función renal a largo plazo.

En condiciones normales el riñón funciona por debajo de su capacidad máxima de FG⁽⁴⁾. La posibilidad del riñón de aumentar su velocidad de FG ante determinados estímulos se denomina reserva funcional renal (RR)⁽⁵⁾. Ante la pérdida de masa renal funcionante, el FG puede mantenerse dentro de límites normales gracias a la utilización de la RR^(6,7). Actualmente se está estudiado el comportamiento de la RR en diferentes glomerulopatías^(8,9). En el presente trabajo se pretende analizar el comportamiento del FG y la RR en el SNCM.

El objetivo de este estudio ha sido determinar el FG basal y la RR tras una sobrecarga oral proteica en jóvenes actualmente sanos y que sufrieron SNCM durante la infancia.

Sección de Nefrología Infantil. Departamento de Pediatría.

Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo.

Correspondencia: Serafín Málaga Guerrero. Sección de Nefrología infantil.

Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias.

C/ Celestino Villamil, s.n. 33006 Oviedo.

Recibido: Junio 1998

Aceptado: Febrero 1999

Tabla I Características de los grupos estudiados

	<i>Pacientes Grupos A y B (n= 15)</i>	<i>Controles Grupo C (n= 11)</i>	<i>Significación estadística</i>
Edad (años)	21,9 ± 3,8	19,6 ± 2,1	NS
Sexo	10 mujeres (66,6%)	7 mujeres (63,6%)	NS
Nº brotes	5,1±3,3 rango 1 - 11		
Evolución (años)	18,5±4 rango 10 - 24,7		
Tiempo en remisión (años)	13,5±3,2 rango 7-18,7		

NS: diferencias estadísticamente no significativas.

Pacientes y métodos

Se han estudiado 15 jóvenes (5 varones) con una edad media de $21,9 \pm 3,8$ años que habían padecido SNCM durante la infancia, tras un tiempo medio de seguimiento de $18,5 \pm 4$ años. Este grupo se encontraba en el momento del estudio en situación de remisión clínica durante un período medio de tiempo de $13,5 \pm 3,2$ años.

Los sujetos estudiados se clasificaron en dos grupos. Un primer grupo denominado grupo A, formado por 9 pacientes cuya enfermedad había cursado con 5 brotes o menos. Otro se denominó grupo B, formado por 6 sujetos con más de 5 brotes recogidos en su historia clínica. Para los grupos A y B el FG al final del período de seguimiento pediátrico en nuestro centro (al cumplir 14 años) fue de $128,12 \pm 11,75$ ml/min/1,73 m², siendo determinado en situación de remisión clínica.

El grupo C estaba formado por 11 jóvenes voluntarios sanos (7 mujeres), con una edad media de $19,6 \pm 2,1$ años. Las características de los 3 grupos se resumen en la tabla I. No se encontraron diferencias significativas en los diferentes grupos en cuanto al sexo ni edad de sus integrantes.

Once de los 15 jóvenes habían sido biopsiados durante el período de seguimiento clínico y mostraron una histología sugestiva de SNCM.

Todos los pacientes recibieron para el control de los brotes tratamiento de inicio con prednisona según la pauta definida como estándar⁽¹⁾: 60 mg/m²/día (máximo 80 mg/día) durante 4 semanas, seguido de 40 mg/m²/día durante otras 4 semanas con retirada progresiva en 8 semanas. El tratamiento de las recaídas se realizó de la misma forma, excepto en que la dosis diaria de esteroides se mantuvo sólo hasta tres días después de negativizarse la proteinuria. Cinco de ellos recibieron también tratamiento con ciclofosfamida por presentar corticorresistencia.

La estimación del FG basal y FG máximo tras una sobrecarga oral proteica se realizó mediante aclaramiento de creatinina (CC) corregido para la superficie corporal y se expresó en ml/min/1,73 m², siguiendo el protocolo de nuestra sección que

más adelante se detalla. Dicho protocolo se ha basado en modificaciones de trabajos previos para adaptarlo a las características del presente estudio⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Los pacientes y controles fueron citados en ayunas. En decúbito supino o posición semisentada se procedía a la extracción de muestras sanguíneas. En ese momento, eran recogidas las muestras basales de orina (U0) y de sangre (S0). Se realizó inicialmente una sobrecarga hídrica por vía oral de 20 ml/kg de peso con un máximo de 1,5 litros, reponiendo posteriormente la diuresis horariamente con volúmenes idénticos de agua, igualmente por vía oral. Se recogieron muestras de orina de 2 períodos de 60 minutos (U1 y U2) con extracción de sangre en el punto medio de cada período (S1 y S2).

Tras los dos períodos de recogida de orina se iniciaba la sobrecarga proteica. Para ello se ofreció a los sujetos estudiados carne roja cocinada sin condimentos en forma de hamburguesa. Su contenido proteico fue seleccionado en función del peso del sujeto (50 ó 70 g de proteínas según el peso corporal menor o mayor de 50 kg respectivamente). La hamburguesa se acompañó de agua (5 ml/kg de peso) con un tiempo de media hora para la ingesta.

Posteriormente se iniciaban de nuevo 3 períodos de recogida de orina de 60 minutos cada uno (U3, U4 y U5) con extracción de sangre en el punto medio de cada período (S3, S4 y S5) finalizando tras ello la prueba.

Así fueron calculados los CC1, CC2, CC3, CC4 y CC5. La media aritmética de CC1 y CC2 se consideró como el FG basal. El máximo CC obtenido tras la sobrecarga proteica fue considerado como FG máximo. La RR se calculó como la diferencia entre el FG máximo y el FG basal.

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa informático SPSS 6.0.1 para Windows (SPSS Inc. 1989-1993). La comparación de medias y varianzas se realizó mediante la t de Student y la prueba de Levene, considerándose estadísticamente significativas las diferencias que coinciden con un valor de $p < 0,05$.

Todos los sujetos estudiados han participado en el estudio de forma voluntaria y han otorgado su consentimiento, en presencia de sus padres en el caso de los menores de edad, tras haber sido informados de la naturaleza del mismo.

Resultados

El FG basal fue significativamente mayor en el grupo B ($133,9 \pm 16,26$ ml/min/1,73 m²) que en los grupos A ($107,91 \pm 18,19$ ml/min/1,73 m²) y C ($113,89 \pm 13,17$ ml/min/1,73 m²) ($p=0,014$ y $p=0,015$ respectivamente) según se expresa en la tabla II. El FG máximo obtenido tras la sobrecarga proteica fue similar en los 3 grupos, sin encontrarse diferencias significativas entre ellos (grupo A: $148,64 \pm 62,08$ ml/min/1,73 m²; grupo B: $144,77 \pm 19,92$ ml/min/1,73 m²; grupo C: $152,48 \pm 25,92$ ml/min/1,73 m²). (Tabla II).

La RR ha sido significativamente menor con respecto al grupo control (grupo C) únicamente en el caso de los jóvenes cuya enfermedad cursó con más de 5 brotes (grupo B): $10,90 \pm$

Tabla II Comportamiento de la reserva renal

	Grupo A (n= 9)	Grupo B (n= 6)	Grupo C (n= 11)	Significación estadística
FG basal (ml/min/1,73m ²)	107,91 ± 18,19	133,9 ± 16,26	113,89 ± 13,17	B > A (p= 0,014) B > C (p= 0,015)
FG máximo (ml/min/1,73m ²)	148,64 ± 62,08	144,77 ± 19,92	152,48 ± 25,92	NS
RR (ml/min/1,73m ²)	40,73 ± 56,39	10,9 ± 15,46	38,58 ± 23,47	B < C (p= 0,021)
% sobre FG basal	36,91 ± 56,64	8,56 ± 11,75	34,35 ± 21,43	B < C (p < 0,016)

Grupos:
 - Grupo A: enfermos con 5 o menos brotes.
 - Grupo B: enfermos con más de cinco brotes.
 - Grupo C: controles sanos.

FG: filtrado glomerular obtenido mediante aclaramiento de creatinina; RR: reserva funcional renal; NS: diferencias estadísticamente no significativas.

15,46 ml/min/1,73m² vs 38,58 ± 23,47 ml/min/1,73 m² (p= 0,021). (Fig. 1).

Discusión

El SNCM es la forma más frecuente de síndrome nefrótico en la infancia presentando histología de cambios mínimos tres cuartas partes de los pacientes pediátricos biopsiados en situación clínica de SN. La evolución clínica habitual cursa en forma de brotes. A pesar de su frecuente recurrencia, condicionando múltiples controles e ingresos hospitalarios, y la necesidad de tratamientos esteroideos frecuentes y en ocasiones prolongados, presenta un buen pronóstico de función renal a largo plazo. Numerosos trabajos previos ponen de manifiesto en series amplias que no se encuentra disminución del FG tras largos períodos de seguimiento evolutivo en estos pacientes⁽³⁻¹⁴⁾.

Actualmente está demostrado⁽⁵⁻⁷⁾ que una sobrecarga oral proteica puede estimular el FG por encima de su valor basal y revelar la capacidad máxima de FG y la RR. El aumento inducido del FG varía dependiendo de las series entre 10% y 60% del valor basal de FG. Una disminución o ausencia de la RR, puesta de manifiesto ante una sobrecarga oral proteica, revela una situación de hiperfiltración en relación con que las nefronas que permanecen funcionantes actúan a su máximo ritmo de trabajo.

En determinadas situaciones, distintas al SNCM y caracterizadas por una disminución de la masa nefronal funcionante (diabetes, riñón único, grandes quemados), el riñón mantiene temporalmente un estado de hiperfiltración compensadora que, a largo plazo, puede generar lesiones glomerulares y mesangiales con la aparición de proteinuria, glomeruloesclerosis y deterioro progresivo del FG^(9-11,15,16). Este estado de hiperfiltración puede ser mantenido en base a la utilización de la RR. En series de pacientes con patologías que cursan histológicamente con disminución del número de nefronas funcionantes en los que se explora la RR con técnicas, como la determinación tras sobrecar-

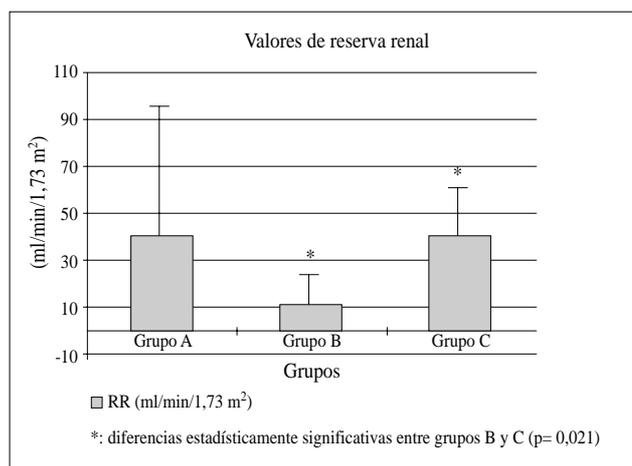


Figura 1. Valores de reserva renal expresados en ml/min/1,73m².

ga oral proteica, se pone de manifiesto una disminución o ausencia de la misma⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

En el caso del SNCM el pronóstico de función renal es habitualmente bueno a largo plazo y en la histología de cambios mínimos no está descrita una disminución de la masa nefronal funcionante.

Del total de los sujetos estudiados en esta serie (antiguos pacientes con SNCM tras un tiempo total de seguimiento de 18,5 ± 4 años y una media de 13,5 ± 3,2 años en situación clínica de remisión), los que habían padecido un SNCM durante la infancia con más de 5 brotes (grupo B: con un FG medio de 133,9 ± 16,26 ml/min/1,73 m²), presentaron un FG basal dentro de límites normales, pero significativamente mayor que el de aquellos pacientes que sufrieron 5 o menos brotes (grupo A: 107,91 ± 18,19 ml/min/1,73 m²) y que el grupo control (grupo C: 113,89 ± 13,17) (p= 0,014 y p= 0,015 respectivamente).

La determinación de la RR mediante una sobrecarga oral proteica mostró una disminución en el grupo en el que el SNCM cursó de forma más tórpida (grupo B= $10,9 \pm 15,46$ ml/min/1,73 m²), siendo su media de RR menor que la de los otros dos grupos (grupo A= $40,73 \pm 56,39$ y grupo C= $38,58 \pm 23,47$ ml/min/1,73 m²), posiblemente en relación con un estado de hiperfiltración mantenida en estos pacientes. Es de destacar en este punto que sólo hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos B y C (Tabla II) y no entre los grupos A y B, circunstancia atribuible a nuestro juicio al amplio valor de la desviación estándar del grupo A y a los tamaños de muestra empleados.

No está descrita en estudios previos el hallazgo de hiperfiltración renal ni la disminución de la RR en pacientes con antecedentes de SNCM en remisión clínica de largo tiempo de evolución. Según los hallazgos en esta serie el mayor número de brotes de la enfermedad durante la infancia, o la corticoterapia prolongada podrían condicionar a largo plazo un deterioro progresivo de la función renal.

Por ello, creemos que son necesarios estudios en series más amplias y con tiempos de seguimiento clínico mayores que pongan de manifiesto si en realidad el SNCM de curso tórpido en la infancia puede inducir alteraciones en la función renal en etapas posteriores de la vida. Pacientes en remisión clínica prolongada y con un FG normal, determinado mediante un aclaramiento de creatinina, podrían sufrir una disminución de su RR. Esta disminución de la reserva funcional renal traduciría una situación de hiperfiltración que, secundariamente puede comprometer el pronóstico de función renal a largo plazo en estos pacientes.

Bibliografía

- 1 International Study of Kidney Diseases in Children: The primary nephrotic syndrome in children, identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981; **98**:561-564.
- 2 Lewis MA, Davis N, Postlethwaite RJ, Baildom EM, Houston IB, Nephrotic Syndrome: from toddlers to twenties. *Lancet* 1989; **1**:255-258.
- 3 Andenmatten F, Bianchetti MG, Heinz A et al. Outcome in idiopathic childhood nephrotic syndrome. A 20 year experience. *Scand J Urol Nephrol* 1995; **29**:15-19.
- 4 Geady RW, Novick AC. Hyperfiltration of renal injury: Pathophysiology and clinical implications. *Urology* 1996; **47**:273-283
- 5 Bosch JP, Sacaggi A, Lauer A, Ronco A, Belledonne M, Glabmann. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med* 1983; **75**:943-950.
- 6 Bosch JP, Lauer A, Glabman S. Short-term protein loading in assessment of patients with renal disease. *Am J Med* 1984; **77**:873-879.
- 7 Zuccala A, Gaggi R, Zucchelli P. Renal functional reserve in patients with a reduced number of functioning glomeruli. *Clin Nephrol* 1989; **32**:229-234.
- 8 Cleper R, Davidovitz M, Halevi R, Eisenstein B. Renal functional reserve after acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 1997; **11**:473-476.
- 9 Perelstein EM, Grunfeld BG, Sinsolo RB, Gimenez MI, Gianantonio CA. Renal functional reserve compared in haemolytic uraemic syndrome and single kidney. *Arch Dis Child* 1990; **65**:728-731.
- 10 Bhisitkull DM, Morgan ER, Vozar MA. Renal functional reserve in long-term survivors of unilateral Wilms tumor. *J Pediatr* 1991; **118**:698-702.
- 11 Englund MS, Berg UB, Arfnidson K. Renal functional reserve in transplanted and native single kidneys in children and adults. *Pediatr Nephrol* 1997; **11**:312-317.
- 12 Molina E, Herrera J, Rodríguez-Iturbe B. The renal functional reserve in health and renal disease in school age children. *Kidney Int* 1988; **34**:809-816.
- 13 De Santo NG, Capasso G, Anastasio P, Coppola S, Policastro M, Bellini L, Siciliano A. Renal functional reserve in children with and without renal disease. *Nephron* 1991; **59**:1-6.
- 14 Trompeter RS, Hicks J, Lloyd BW. Long-term outcome for children with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985; **1**:368-370.
- 15 Hostetter TH. Progression of renal disease and renal hypertrophy. *Annu Rev Physiol* 1995; **57**:263-278.
- 16 Shestakova MV, Mukhin NA, Dedov II. Protein - loading test, urinary albumin excretion and renal morphology in diagnosis of subclinical diabetic nephropathy. *J Int Med* 1992; **231**:213-217.
- 17 Hostetter TM: Hormonal response to a meat meal. *Am J Physiol* 1986; **250**:F613-F619.
- 18 Woods LL. Intrarenal Mechanisms of Renal Reserve. *Seminars in Nephrology* 1993; **15**:386-395.
- 19 Bosch JP, Renal Reserve: A Functional View of Glomerular Filtration