



DIURÉTICOS Y SU USO EN SÍNDROME NEFRÓTICO

DIURETICS AND ITS USE IN NEPHROTIC SYNDROME

Durango-Guevara Kary¹
Arias-Díaz Antonio¹

Correspondencia: kdurango@gmail.com

Recibido para evaluación: agosto – 01 – 2011. Aceptado para publicación: agosto – 11 – 2012.

RESUMEN

El síndrome nefrótico es una condición clínica caracterizada por pérdida urinaria masiva de proteínas, especialmente albúmina, lo cual lleva al desarrollo de hipoalbuminemia y edema secundario. Otras alteraciones como la dislipidemia acompañan este cuadro en forma compensatoria a la pérdida de la presión oncótica, mas no hacen parte de la definición. El tratamiento se basa en el uso de corticoides y citotóxicos, sin embargo otras medidas para el control del edema como el uso de diuréticos, han sido usadas, sin encontrarse en las guías como pautas obligatorias de manejo. En este artículo se realiza revisión de las características farmacológicas y las indicaciones de los diuréticos en el manejo del síndrome nefrótico. **Rev.cienc.biomed. 2012;3(2):312-316**

PALABRAS CLAVES

Síndrome nefrótico; Diuréticos; Infantes.

SUMMARY

Nephrotic syndrome is a clinical condition characterized by an urinary massive loss of proteins, specially albumin, which leads to the development of hypoalbuminemia and secondary edema. Other alterations, like dyslipidemia, accompany to these manifestations in a compensatory way to the loss of oncotic pressure, but these manifestations aren't part of the definition. The treatment is based on the use of corticoids and cytotoxic drugs, however other measures for the control of edema, as the use of diuretics, have been used without being in the guidelines as obligatory guides of management. In this article, it is done a review of the pharmacological characteristics and the indications of the diuretics in the management of the nephrotic syndrome. **Rev.cienc.biomed. 2012;3(2):312-316**

KEYWORDS

Nephrotic syndrome; Diuretics; Child; Preschool.

¹ Médico. Estudiante de Postgrado. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico es una condición clínica con una incidencia anual estimada de 2 a 7 nuevos casos por cada 100.000 menores de dieciocho años de edad, lo cual indica que es una enfermedad pediátrica relativamente común. La edad pico de aparición se produce entre 2 y 3 años (1-4). Se caracteriza por una pérdida urinaria masiva de proteínas (40 mg/m²/hora o 50 mg/kg en 24 horas), especialmente albúmina, lo cual lleva al desarrollo de hipoalbuminemia (< 2.5 gr/dl) y edema secundario (5-10). Aunque la mayoría de los pacientes presentan dislipidemia (hipercolesterolemia 200 mg/dL e hipertrigliceridemia), esta es considerada un mecanismo compensatorio a la pérdida de la presión oncótica por la hipoalbuminemia y no es incluida dentro de los criterios de diagnósticos (4,6).

En los niños, la mayoría corresponden a nefropatías primarias, en las cuales no existen antecedentes familiares de enfermedad renal, ni la presencia de factores sistémicos, el más frecuente es de cambios mínimos representando hasta el 90% del total de casos (1,6). Las enfermedades glomerulares producidas en el curso de enfermedades sistémicas, metabólicas, infecciosas, neoplasias, intoxicación por fármacos, manifestadas con sintomatología de síndrome nefrótico, originan el denominado síndrome nefrótico secundario, el cual en la mayoría de ocasiones es un signo de pronóstico evolutivo negativo (5,6).

El edema es el signo clínico más relevante. Su localización es variable según la actividad y posición del niño (6). Puede iniciar con edema facial (sobre todo periorbitario) y edema pretibial; la aparición de un edema escrotal muy llamativo que llega a dificultar la marcha del niño no es infrecuente (6,11). Como consecuencia de la disminución de la presión oncótica se disminuye la perfusión del lecho esplácnico lo que puede causar dolor abdominal; ocasionalmente puede ocurrir derrame pleural, insuficiencia cardíaca, oliguria, azoemia e insuficiencia renal prerenal debido a la disminución del volumen circulante en el espacio vascular. De presentarse alguna de estas complicaciones, se indica

como terapia el uso de diuréticos de asa y tiazídicos (1,6,11). Al existir proteinuria masiva hay pérdida de inmunoglobulinas, lo cual predispone a los niños a la adquisición de infecciones (1,8,11).

El síndrome nefrótico idiopático generalmente sigue un curso crónico o recurrente por lo cual deben prevenirse las recaídas y evitar hospitalizaciones, con la recomendación de dieta sin sal, restricción moderada de líquidos, según el grado de oliguria y edema, y reposo relativo. Estas medidas disminuyen la retención hídrica pero no modifican la evolución de la enfermedad renal (6).

El medicamento de primera línea para inducir la negativización de la proteinuria es el corticoide, sin embargo en aquellos pacientes resistentes a los corticoides o con recaídas, se indica el uso de otros medicamentos con características citotóxicas. El régimen de corticoterapia consiste en la administración de prednisona a 60 mg/m²/día en dosis única, por vía oral durante cuatro semanas, seguido de dosis en días alternos hasta completar ocho semanas de tratamiento (1,6,8,10).

¿POR QUÉ SE PRODUCE EDEMA EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO?

El edema, principal manifestación clínica del síndrome nefrótico, es el reflejo de una acumulación excesiva de líquido intersticial que puede tener diferentes etiologías y patogénesis (2,5,7,8). Dentro de los factores importantes implicados en su etiología se encuentra el llenado arterial insuficiente, secundario al bajo volumen plasmático por la disminución de la presión oncótica. Un segundo mecanismo es la retención de sodio, inducida directamente por la enfermedad renal (2,12-18).

La teoría clásica establece que el edema del nefrótico se debe a la hipoalbuminemia, causada por pérdida masiva de proteínas en orina, que no alcanza a ser compensada por la producción de albúmina en el hígado. De esto resulta un estado de reducción intravascular de la presión oncótica, que lleva al líquido a moverse del espacio intravascular al espacio intersticial. La hipovolemia secun-

daría produce activación de el eje renina angiotensina y de la hormona antidiurética, lo que lleva a la teoría del "underfilling" (2,17,18). Sin embargo, esta ha sido refutada por múltiples autores, ya que solo en algunos niños ha sido posible la demostración de un volumen plasmático disminuido, la elevación de renina y aldosterona (1).

¿CÓMO ACTÚAN LOS DIURÉTICOS?

Los diuréticos son fármacos que estimulan la excreción renal de agua y electrólitos, a través de su acción sobre el transporte iónico en la nefrona. Su principal objetivo es lograr un balance negativo de agua, sin embargo, no actúan directamente sobre el agua, sino a través del sodio (diuréticos natriuréticos) o de la osmolaridad (diuréticos osmóticos). De acuerdo a esto, uno de los objetivos de los diuréticos es el tratamiento de los edemas (19,20). La nefrona se encarga del transporte de los iones; de allí que la acción del diurético en un segmento determinado provocará un patrón característico de eliminación de agua y electrólitos.

A. DIURÉTICOS DE ASA

Dentro de este grupo, el principal es la furosemida, de amplio uso en la actualidad. Como su nombre lo indica, este tipo de diuréticos actúa a nivel de la rama ascendente del asa de Henle, inhibiendo el cotransporte Na^+ , 2Cl^- , K^+ . Requieren para su acción encontrarse en la luz tubular, por lo tanto su efecto depende también de la presencia de sistemas transportadores que segregan la droga a la luz tubular. El asa de Henle es capaz de reabsorber 15-25% del sodio filtrado; esta reabsorción puede ser bloqueada en su totalidad por los diuréticos de asa, llevando a una gran natriuresis, ya que no existen otros sitios de reabsorción eficiente de sodio a lo largo del túbulo. La furosemida se absorbe hasta un 80% tras su administración por vía oral, siendo más eficiente su uso parenteral, capaz de producir un aumento de capacitancia venosa a los cinco minutos de la administración de dosis, con un inicio de la diuresis en treinta minutos tras su administración. La principal complicación de su uso es la hipocalcemia, debido a su efecto kaliurético directo sobre el asa de Henle (20,21).

B. DIURÉTICOS TIAZÍDICOS

El sitio de acción de la clorotiazida y la hidroclorotiazida es el túbulo distal, a través del uso de la bomba ($\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$), promueven el cotransporte de Na^+Cl^- en la luz tubular. Las tiazidas se consideran diuréticos débiles ya que solo previene el 5-7% de la reabsorción del sodio filtrado, debido a que aproximadamente el 90% del sodio filtrado ya ha sido absorbido en el túbulo proximal y en el asa de Henle. Su absorción oral es variable, su efecto parenteral se obtiene a los treinta minutos, con una duración de seis hasta doce horas. Dentro de sus principales efectos adversos se encuentra la dislipidemia, asociada con uso crónico, evento observado en adultos y no en niños (20,21).

C. ESPIRONOLACTONA

El conducto colector posee la capacidad de mantener el control de la excreción de sodio y agua, a través de gradientes y la regulación hormonal por la antidiurética y la aldosterona, a este nivel se reabsorbe aproximadamente el 3% del sodio filtrado, a su vez esta reabsorción de sodio a nivel del túbulo colector va de la mano con la secreción de potasio, estos canales al igual que la bomba $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$, son inducidos por la aldosterona. Así, al competir con la aldosterona por los sitios de unión la espironolactona reduce la reabsorción de sodio y la secreción de potasio. Sin embargo ya que su sitio de acción en la nefrona es distal, la natriuresis inducida por esta es débil, por lo cual se recomienda su uso asociado a diuréticos de asa, o como coadyuvante en las terapias con tiazidas o diuréticos de asa, para reducir la kaliuresis inducida por estos. La espironolactona tiene buena absorción y solo está disponible en presentación oral, sus concentraciones máximas en suero se encuentran aproximadamente en dos horas, y sus parámetros farmacocinéticos no han sido bien caracterizados aun en niños, debido a los niveles relativamente altos de aldosterona circulante en ellos. El potencial efecto adverso es la hiperkalemia, por lo que deben ser periódicamente monitorizados los niveles séricos y evitar asociar a su uso suplementos orales de potasio (20,21).

INDICACIONES EN SÍNDROME NEFRÓTICO

El edema secundario a la hipoalbuminemia del síndrome nefrótico suele tener cantidad suficiente de líquidos, lo que indicaría el uso de diuréticos, sin embargo la mayoría de las veces es resistente al uso de estos (5,9,13). Algunos estudios sugieren que la hipoalbuminemia altera la entrega efectiva del diurético en el sitio de acción. El estado del volumen de los pacientes con síndrome nefrótico es difícil de establecer y manejar; en algunas ocasiones las dosis de diuréticos potentes tienen una menor eficacia y dan lugar a alteraciones del equilibrio ácido-base y al equilibrio hidroelectrolítico (3,7).

Se ha demostrado que los pacientes con síndrome nefrótico tienen una respuesta alterada a los diuréticos de asa, dada por alteración en la relación entre la natriuresis y la tasa de excreción renal del diurético. En los pacientes con síndrome nefrótico descompensado, esta relación se cambia reduciendo su magnitud, lo cual implica que hay una sensibilidad tubular reducida y además reducción en la capacidad de respuesta a los diuréticos (13). Por otro lado, es conocido que la secreción renal de la furosemida es fuertemente dependiente de la concentración de albúmina plasmática, lo que cobra importancia teniendo en cuenta la fisiopatología de este síndrome (19).

La decisión del uso de diuréticos se debe evaluar concienzudamente por el riesgo de profundizar una hipovolemia subclínica, lo cual lleva a contracción de volumen, hipotensión e insuficiencia renal aguda; algunos autores sugieren su utilización, en aquellos casos donde se presenta edema incapacitante, en los cuales deberían usarse

diuréticos tipo tiazidas o espironolactona. La furosemida debe ser reservada para casos de edema pulmonar o posterior a la infusión de albúmina (3,5).

CONCLUSIONES

El síndrome nefrótico es una condición clínica caracterizada por proteinuria masiva, hipoproteinemia y edema significativo, en algunas ocasiones asociado a dislipidemia. Es un cuadro frecuente en la infancia y requiere diagnóstico y manejo adecuados.

Se han identificado factores farmacocinéticos que demuestran que los pacientes con síndrome nefrótico tienen limitaciones en la capacidad de respuesta diurética. Y debido a esto, no existen estudios que establezcan su uso dentro de protocolos de tratamiento con marcada evidencia para recomendarlos en todos los pacientes. Debe realizarse evaluación cuidadosa del edema y estado hemodinámico previo a su uso. Se recomienda en asociación con infusiones de albumina.

Se requieren más estudios que prueben la seguridad de su uso en los pacientes con edema secundario a síndrome nefrótico; hasta que esto ocurra, solo se recomienda su uso en asociación a infusiones de albumina para evitar complicaciones secundarias a hipervolemia y en edema severo previa evaluación cuidadosa del estado de volemia del paciente.

CONFLICTOS DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: recursos propios de los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gordillo R, Spitzer A. The nephrotic syndrome. *Pediatr. Rev.* 2009;30(3):94-105.
2. Doucet A, Favre G, Deschênes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(12):1983-1990.
3. Kapur G, Valentini R, Iman AA, Mattoo TK. Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone — a prospective study. *CJASN.* 2009;4(5): 907-913.
4. Allison E, Jordan S. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet.* 2003;362 (9384):629 - 639.
5. Peña A, Mendizabal S. Síndrome nefrótico en la edad pediátrica. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP,* 2008.
6. Santos F. Síndrome nefrótico. *Bol Pediatr.* 2006;46(SUPL.1):19-23.
7. Zafar F, Azam M. Resistant oedema in nephrotics. *Professional Med J Dec.* 2006;13(4):517-524.

8. Restrepo de Rovetto C, De Castaño I, Restrepo JM. Enfoques en nefrología pediátrica. Cali. 2010.
9. Flores-Casado J, Serrano A. Urgencias y tratamiento del niño grave. Madrid: Ergon. 2007.
10. Gastelbondo-Amaya R, Lammoglia-Hoyos JJ. Síndrome nefrótico en la niñez. CCAP;2003(3):39-49.
11. Roth KS, Amaker BH, Chan JC. Nephrotic syndrome: Pathogenesis and management. *Pediatr. Rev.* 2002;23:237-248.
12. Roth K, Amaker B, Chan J. Nephrotic syndrome: Pathogenesis and management. *Pediatr. Rev.* 2002;23:237-248.
13. Wilcox C. New Insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:798-805.
14. Somberg JC, Molnar J. Therapeutic approaches to the treatment of edema and ascites: the use of diuretics. *American Journal of Therapeutics.* 2009;16(1):98-101.
15. Eades SK, Christensen ML. The clinical pharmacology of loop diuretics in the pediatric patient. *Pediatr Nephrol.* 1998;12(7):603-616.
16. Gipson D, Massengill S, Yao L. Childhood onset nephritic syndrome. *Pediatrics.* 2009;124:747-757.
17. Haws R, Baum M. Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 1993;91:1142-1146
18. Humphreys MH. Mechanisms and management of nephrotic edema. *Kidney Int.* 1994;45:266-281.
19. Besseghir K, Mosig D, Roch-Ramel F. Facilitation by serum albumin of renal tubular secretion of organic ions. *Am J Physiol.* 1989;256:F475-F484.
20. Clark BJ 3rd. Treatment of heart failure in infants and children. *Heart Dis.* 2000;2(5):354-361.



GRUPO DE INVESTIGACIÓN: HISTOPATOLOGÍA

LÍNEAS: Cáncer. Enfermedades Ambientales. Histología Básica
Email: liabarríosg@yahoo.es



GRUPO DE INVESTIGACIÓN: GRICIO

LÍNEAS: Hemorragia obstétrica. Morbilidad materna extrema y mortalidad materna. Sepsias en el embarazo. Trastornos hipertensivos del embarazo. Ventilación mecánica en la embarazada
Email: jocherojas2005@hotmail.com