

Reducción de la proteinuria mediante enalapril, en niños con síndrome nefrótico resistente a prednisona

Se evaluó el efecto del enalapril sobre la intensidad de la proteinuria de once niños con síndrome nefrótico resistente a prednisona. Predominaron el sexo masculino y edad mayor de seis años. La imagen histológica más frecuente fue de esclerosis focal segmentaria. La proteinuria se midió semanalmente durante cuatro semanas en una sola muestra de orina, y se calculó el índice proteína/creatinina. El enalapril se administró diariamente durante tres semanas. Se observó reducción del índice P/C en todos los pacientes, de un promedio basal de 19.1 a uno de 4.9 al final del tratamiento, es decir, una reducción de 75 por ciento ($p < 0.01$). El efecto se observó desde la primera semana y se mantuvo, por lo menos, durante una más después de suspender el medicamento. Estos resultados justifican el uso de enalapril para reducir la proteinuria en niños con síndrome nefrótico resistente a tratamientos convencionales.

CLAVES: Síndrome nefrótico, enalapril, proteinuria.

GUSTAVO PEREZ-CORTES
DAVID SANTOS-ATHERTON
EVANGELINA LOPEZ-MONTAÑO

El síndrome nefrótico primario en los niños se asocia generalmente a cambios histológicos mínimos y, con menor frecuencia, a lesiones más complejas,¹⁻⁴ entre las que destaca la esclerosis focal y segmentaria.³⁻⁶ En quienes exhiben estas últimas, es frecuente la resistencia al tratamiento con prednisona. La remisión espontánea sólo se observa rara vez.⁵ El grado de proteinuria se relaciona directamente con la progresión a insuficiencia renal terminal,⁷ lo que se explica, entre otras razones, por el fenómeno de la hiperfiltración.^{8,9}

Cuando no existe buena respuesta al tratamiento con prednisona, ya sea por resistencia, recaídas frecuentes o dependencia del esteroide, los esfuerzos por impedir la progresión del daño glomerular se han encaminado a limitar la de las alteraciones inmunes implicadas en el mecanismo fisiopatológico.¹⁰⁻¹⁵ Los medicamentos más utilizados en estos casos han sido los agentes alquilantes, principalmente la ciclofosfamida, con la que se han obtenido resulta-

dos terapéuticos variables,¹⁰⁻¹³ en presencia, además, de sus efectos colaterales.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA), que ocasionan interrupción del eje renina-angiotensina-aldosterona, dan lugar a modificaciones en las presiones intraglomerulares y disminuyen la fracción de filtración, lo que teóricamente reduciría el paso de proteínas a través del glomérulo renal.¹⁶⁻¹⁹ De los inhibidores de ECA, el enalapril se distingue por hidrolizarse *in vivo* y por no poseer una molécula sulfhidrilo, con lo que son menores sus efectos colaterales. Su excreción es predominantemente renal; su vida media es de once horas, por lo que puede administrarse en una sola dosis diaria.²⁰⁻²¹

Se ha informado en la literatura que en diferentes padecimientos en que existe proteinuria, los inhibidores de ECA reducen la cuantía de aquélla.²¹⁻²³ Sin embargo, en nuestro medio no existen informes acerca del uso de estos medicamentos con ese fin terapéutico. El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto del enalapril sobre la intensidad de la proteinuria de niños con síndrome nefrótico resistente a prednisona.

Pacientes y métodos

Se estudiaron once niños, ocho de ellos varones, con síndrome nefrótico primario, mayores de un

Todos los autores: Adscritos al Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital General, Centro Médico "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social.

año de edad al inicio de su enfermedad, con presión arterial normal o alta,²⁴ en los que no se observó remisión después de administrar esquemas completos con prednisona durante 8 a 12 semanas. Las edades extremas al inicio fueron cuatro y catorce años; sólo tres fueron menores de seis años de edad.

No se incluyeron pacientes que cursaban con infección asociada o que recibían algún medicamento antihipertensivo, a menos que fuera factible substituir a éste por enalapril. Se excluyeron temporalmente los niños que presentaron una infección durante el estudio, y en forma definitiva quienes manifestaron algún efecto indeseable del medicamento, como cefalea, vértigo, fatiga, erupciones cutáneas o hipotensión.²¹

La presión arterial se determinó utilizando brazaletes adecuados para cada paciente y mediante la técnica auscultatoria.²⁵ La determinación de la proteinuria se hizo por medio del índice proteína/creatinina (Ind P/C) en una muestra de orina colectada de la primera micción del día.^{26, 27} Se le consideró en límites propios del síndrome nefrótico cuando su valor fue mayor de tres. Este método permite substituir la colección de orina durante 24 horas.

En nueve niños se efectuó biopsia renal. En seis se informó esclerosis focal segmentaria, en uno esclerosis focal global; uno más exhibió proliferación mesangial y otro, glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I (Cuadro I).

Cuadro I

Imagen histológica renal en niños con síndrome nefrótico idopático resistente a prednisona.

Diagnóstico histológico	Masc	Fem	Total
Esclerosis focal segmentaria	4	2	6
Esclerosis focal global	1	0	1
Proliferación mesangial	0	1	1
GN membranoproliferativa	1	0	1
No se efectuó	2	0	2
Total	8	3	11

Se efectuó una determinación del Ind P/C antes de iniciar la administración del medicamento, tomando el resultado como basal. El seguimiento fue semanal durante cuatro semanas en el servicio de consulta externa, en donde además de justipreciar los efectos indeseables del medicamento, se colectó una muestra de orina para determinar el Ind P/C.

A cada niño se le indicó una dosis diaria de enalapril, de 5 mg para los niños que tuvieron un peso igual o menor a 25 kilogramos, y de 10 mg para aquellos con peso mayor. El medicamento se administró durante tres semanas, al cabo de las cuales se continuó una semana más de vigilancia y medición del Ind P/C.

Para la evaluación estadística de los resultados se utilizó análisis de varianza, con rango "studentizado".

Resultados

Los valores extremos del Ind P/C basal fueron 5.7 y 34, con media de 19.1; después de una semana de tratamiento con enalapril, el índice varió entre 5.2 y 24.4, con promedio de 13; en la segunda semana disminuyó aún más, y se encontró entre 2.4 y 18.7, con media de 7.7; al terminar la última semana de tratamiento, el índice estuvo en extremos de 1.4 y 8.6, promediando 4.9. Cuando el medicamento fue suspendido durante una semana, el índice volvió a incrementarse a 5.2 y 12.6, con media de 8.1. El descenso de la proteinuria ocurrió en todos los pacientes (Fig. 1).

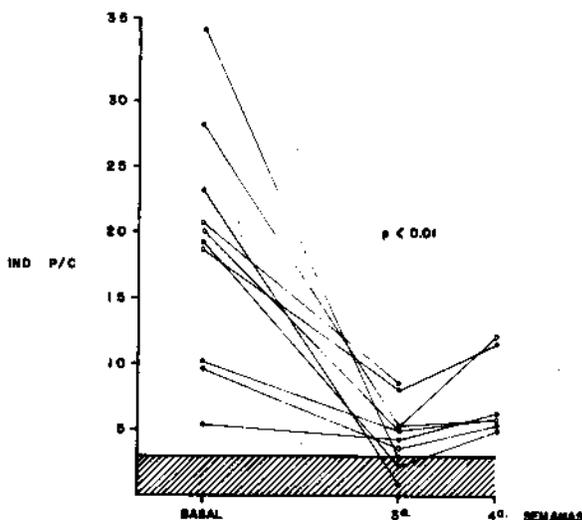


Fig. 1. Efecto del enalapril sobre el Ind P/C de niños con síndrome nefrótico resistente a prednisona. Tres semanas de tratamiento y una más sin el fármaco. La franja sombreada indica proteinuria, sin llegar a límites propios del síndrome nefrótico.

Expresado en porcentaje, después de las tres semanas de tratamiento, el Ind P/C disminuyó en promedio 75 por ciento, teniendo como extremos 23 y 94 por ciento (Cuadro II). Por análisis de varianza se obtuvo "F" de 13.6, con $p < 0.01$. El rango "studentizado" fue de 6.3, mostrando que el des-

Cuadro II

Núm. de estudios	Efecto de enalapril en el Ind P/C de niños con síndrome nefrótico idiopático resistente a prednisona				
	Ind P/C basal	Ind P/C > enalapril			Descenso %
		1a sem	2a sem	3a sem	
12	19.1* 5.7-34**	13 5.2-24.4	7.7 2.4-18.7	4.9 1.4-8.6	75 23-94

* = media ** = extremos

censo más significativo se dio durante la primera semana de tratamiento. El efecto se mantuvo por lo menos una semana después de suspender el medicamento.

Sólo en uno de los niños se observó un efecto colateral del enalapril, o sea hipotensión arterial sintomática, evento que obligó a la suspensión del medicamento en forma definitiva, si bien ya se había notado un descenso significativo en la proteinuria durante la segunda semana del tratamiento.

Discusión

El sexo y el grupo de edad más frecuentes en pacientes con síndrome nefrótico primario son el masculino y los preescolares respectivamente.^{1, 2} En cambio, la esclerosis focal segmentaria en que existe resistencia inicial al tratamiento con prednisona, se encuentra con más frecuencia en mayores de seis años de edad, del sexo femenino.²⁸⁻³¹

En el presente trabajo se observó una distribución diferente en cuanto al sexo, ya que predominó el masculino, con una relación de 2.6:1. Con respecto a la edad, en la mayoría fue mayor a los seis años, corroborando lo previamente mencionado.

Después de la lesión de cambios mínimos, las imágenes histológicas más frecuentes en el síndrome nefrótico y que comúnmente se asocian a resistencia al tratamiento con prednisona, son la esclerosis focal segmentaria, la glomerulonefritis membranoproliferativa y la proliferación mesangial;^{2,4,29-31} estas imágenes también se encontraron en las biopsias efectuadas a los niños que componen esta serie. La complicación más frecuente en la evolución de los pacientes con síndrome nefrótico es la infección.^{1,2} Durante el estudio se observó que cuando se agregaba un proceso infeccioso, ya fuera en vías respiratorias superiores, tracto digestivo, piel o vías urinarias, se incrementaba la proteinuria, a pesar del tratamiento con enalapril, por lo que se suprimía el medicamento, reanudando su administración al curar la infección.

Ya que la proteinuria *per se* está relacionada directamente con la progresión del daño glomerular,^{5,7} se ha intentado reducir su cuantía.

Algunos de los medicamentos usados para este fin son los agentes alquilantes, entre los que predominan la ciclofosfamida y el clorambucil. En pacientes con nefropatía por IgM, la remisión se logra en 50 por ciento,^{5,10} en tanto que aquellos con imagen histológica de esclerosis focal segmentaria, son generalmente resistentes a este manejo.¹¹ Por otro lado, los efectos tóxicos de estos fármacos, como son su potencial oncogénico, la mielosupresión, o las lesiones gonadales, limitan mucho su uso.

Otros medicamentos utilizados con la finalidad de intervenir en la etiopatogenia del síndrome nefrótico primario, modulando la función de los linfocitos T,⁵ son ciclosporina A,^{14,15} levamisole,³² meclofenamato y metilprednisolona,⁵ con los que se obtienen variados resultados, los cuales son generalmente malos en pacientes con resistencia a esteroides.

El efecto antiproteinúrico también se ha buscado tratando de intervenir en la hemodinámica interrenal. Entre los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas destaca la indometacina, con la que se logra disminuir la cuantía de la proteinuria en promedio de 75 por ciento.³³

Los inhibidores de ECA también poseen capacidad para reducir la proteinuria, por disminuir la fracción de filtración al favorecer la vasodilatación de la arteriola eferente.²² Los estudios con este tipo de fármacos, incluyendo enalapril, se han efectuado en grupos de niños y adultos con patología que se acompaña de hipertensión y proteinuria, obteniendo disminuciones de aproximadamente 60 por ciento en la cuantía de esta última.²²⁻²⁴

En la presente serie se obtuvo una reducción total de 75 por ciento al final de tres semanas del tratamiento con enalapril, o sea un poco mayor a lo encontrado en otros estudios con este y otros inhibidores de ECA. El efecto resultó significativo desde la primera semana de tratamiento ($p < 0.01$) y se mantuvo por lo menos durante una semana después de suspenderlo. Además, la reducción de la proteinuria se logró en todos los pacientes.

Con base en estos resultados, se recomienda el enalapril para reducir la proteinuria en pacientes con síndrome nefrótico, en quienes no está indicado el uso de prednisona o algún citotóxico. De comprobarse el efecto sobre la proteinuria en estudios más prolongados, posiblemente pudiera alargarse el plazo en que ocurre deterioro de la función renal en pacientes nefróticos.

Referencias

- BRENNER BM; RECTOR FC: *The kidney*; 2a ed., Philadelphia, WB Saunders Co, 1981. Vol 2, p. 1407.
- FREIRE-VALENCIA OF; SAN MARTIN-AYALA E; VARGAS-ROSENDO R: *Síndrome nefrótico idiopático del niño. Reporte de 89 casos y revisión de nuevos enfoques etiopatológicos*. Nefrología (Méx), 1982; 3: 55.

3. MUÑOZ-ARIZPE R; MORA-MUÑOZ A; GORDILLO-PANIAGUA G: *Respuesta al tratamiento y complicaciones en niños con síndrome nefrótico*. Mem. XXXIV Reunión del Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas. Acapulco, Nov 1985. p 8.
4. CHURG J; HABIB R; WHITE RHR: *Pathology of the nephrotic syndrome in children*. Lancet 1970; ii: 1301.
5. TEJANI A: *Relapsing nephrotic syndrome*. Nephron, 1987; 45: 81.
6. SIEGEL NJ; GOLDBERG B; KRASSNER LS; MAYSLETT JP: *Long-term follow-up of children with steroid-responsive nephrotic syndrome*. J Pediatr, 1972; 81: 251
7. VELOSA JA; HOLLEY KE; TORRES VE; OFFORD KP: *Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis*. Mayo Clin Proc, 1983; 58: 568.
8. BRENNER BM: *Hemodynamically-mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease*. Kidney Int, 1983; 23: 647.
9. BRENNER BM; MEYER TW; HOSTETTER TH: *Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically-mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease*. N Eng J Med, 1982; 307: 652.
10. TEJANI A; NICASTRI AD: *Mesangial IgM nephropathy*. Nephron, 1983; 35: 1.
11. TEJANI A; PHADKE K; NICASTRI A; ADAMSON O; CHEN CK; TRACHTMAN H y col: *Efficacy of cyclophosphamide in steroid-sensitive childhood nephrotic syndrome with different morphological lesions*. Nephron, 1985; 41: 170.
12. INTERNATIONAL STUDY OF KIDNEY DISEASE IN CHILDREN: *Cyclophosphamide therapy in focal segmental glomerular sclerosis: a controlled clinical trial*. Pediatr Re, 1982; 16: 320.
13. SIEGEL NJ; GAUDIO KM; KRASSNER LS; Mc DONALD BM; ANDERSON FP; KASHGARIAN M: *Steroid-dependent nephrotic syndrome in children: histopathology and relapses after cyclophosphamide treatment*. Kidney Int, 1981; 19: 454.
14. WALDO FB; KOHAUT C: *Therapy of focal segmental glomerulosclerosis with cyclosporine A*. Pediatr Nephrol, 1987; 1: 180.
15. NIAUDET P; HABIB R; TETE MJ; HINGLAIS N; BROYER M: *Cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children*. Pediatr Nephrol, 1987; 1: 566.
16. BLYTHE WB: *Captopril and renal autoregulation*. N Engl J Med, 1983; 308: 390.
17. REAMS HP; Bauer JH: *Effect of enalapril in subjects with hypertension associated with moderate to severe renal dysfunction*. Arch Intern Med, 1986; 146: 2145.
18. BAUER JH; REAMS GP: *Renal effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor in hypertension*. Am J Med, 1986; 81 (Supl 4c): 19.
19. PABICO RC; McKENNA BA; SCANDLING JD; IZZO JL Jr: *Effects of short-term ACE inhibitor, enalapril, on renal hemodynamic and tubular functions in normal subjects*. Kidney Int, 1987; 31 (Res): 212.
20. GOMEZ HJ; CIRILLO VJ; JONES KH: *The clinical pharmacology of enalapril*. J Hypertension, 1983; 1 (Supl): 65.
21. IRVIN JD; VIAU JM: *Safety profiles of the angiotensin converting enzyme inhibitors captopril and enalapril*. Am J Med, 1986; 81 (Sup 4c): 46.
22. HEEG JE; DE JONG PE; VAN DER HEM GK; DE ZEEUW D: *Reduction of proteinuria in clinical by angiotensin converting enzyme inhibition*. Kidney Int, 1987; 32: 78.
23. GAUTHIER B; TRACHTMAN H: *Captopril attenuation of proteinuria in clinical nephrotic syndrome*. Kidney Int, 1987; 31 (Res): 199.
24. HERNANDEZ MA; TORRES-PASTRANA J; LARAVALLS L; OSSORIO FJ; VAZQUEZ JA y col: *Tensión arterial en niños sanos de la ciudad de México*. GAC MÉD MEX 1980; 116: 453.
25. O'BRIEN ET; O'MALLEY K: *ABC of blood pressure measurement. Infancy and childhood*. Br Med J, 1979; ii: 1048.
26. CHRISTENSEN R; SCHWAB SJ; DOUGHTERY K; KLAHR S: *Use of single-voided urine samples in the assessment of proteinuria*. Kidney Int, 1986; 29 (Res): 216.
27. SADJADI SA; SHAH RM: *Random urine proteins-creatinine ratio, in the diagnosis and follow-up of nephrotic syndrome*. Kidney Int, 1987; 31 (Res): 216.
28. TEJANI A; NICASTRI AD; SEN D; CHEN CK; PHADKE K; ADAMSON O: *Long-term evaluation of children with nephrotic syndrome and focal segmental glomerular sclerosis*. Nephron, 1983; 35: 225.
29. REPORT OF THE INTERNATIONAL STUDY OF KIDNEY DISEASE IN CHILDREN: *Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis*. Kidney Int, 1987; 13: 159.
30. REPORT OF THE INTERNATIONAL STUDY OF KIDNEY DISEASE 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.
31. WHITE RHR; GLASGROW EF; MILLS RJ: *Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood*. Lancet, 1970; ii: 1353.
32. NIAUDET P; DRACHMAN R; GAGNADOUX MF; BROYER M: *Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with lewvamisole*. Acta Paediat Scand, 1984; 73: 637.
33. VRIESENDORP R; DONKER JM; DE ZEEUW D; DE JONG PE; VAN DER HEM GK: *Antiproteinuric effect of naproxen and indomethacin*. Am J Nephrol, 1985; 5: 236.
34. OPSHAL JA; ABRAHAM PA; HALSTENSON CE; MATZKE GR; KEANE WF: *Enalapril therapy in chronic renal failure patients with hypertension maintains renal function and decreases proteinuria*. Kidney Int, 1987; 31 (Res): 212.