

Indicaciones de la biopsia renal en el síndrome nefrótico idiopático infantil. Resultados de una encuesta nacional

J.A. Camacho Díaz

Unidad Integrada Hospital Clínic-Hospital Sant Joan de Déu. Sección Nefrología. Hospital Infantil Sant Joan de Déu. Barcelona.

(*An Esp Pediatr* 2000; 52: 413-417)

Antecedentes

El valor de la biopsia renal en niños con síndrome nefrótico sigue siendo controvertido, especialmente en pacientes con recaídas frecuentes y corticodependientes antes de administrar inmunodepresores.

Métodos

Hemos enviado una encuesta sobre el síndrome nefrótico a todos los nefrólogos infantiles españoles que son miembros de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica. La encuesta consta de 7 preguntas acerca de la utilidad de la biopsia en las distintas circunstancias de la enfermedad.

Resultados

La tasa de respuestas a la encuesta fue del 50%. Un 85% de los encuestados utiliza los mismos criterios diagnósticos. En cuanto a la indicación de biopsia renal en la enfermedad, el 85% considera necesario hacerla en caso de resistencia al tratamiento con esteroides. El 57,7% recomienda la biopsia en corticodependientes y recaídas frecuentes antes del tratamiento inmunodepresor. Un 33% no practica biopsia antes de administrar inmunodepresores, sólo cuando aparecen alteraciones en la función renal durante el tratamiento. El 50% de los encuestados considera la edad inferior al año de vida como una indicación de biopsia en el síndrome nefrótico y un 24,4% cree que la edad por sí misma nunca constituye una indicación.

Conclusiones

Las encuestas son poco utilizadas en nuestro país como medio de información. La participación en ellas de expertos en el tema creemos que da validez a los resultados obtenidos. Existe diversidad de opinión entre los nefró-

logos pediátricos españoles en lo que concierne a la biopsia en pacientes con síndrome nefrótico con recaídas frecuentes y corticodependiente.

Palabras clave:

Síndrome nefrótico. Biopsia renal. Recaídas frecuentes. Corticodependiente.

INDICATIONS OF THE RENAL BIOPSY IN THE NEPHROTIC SYNDROME: A NATIONAL SURVEY RESULT

Background

The role of the renal biopsy in children with nephrotic syndrome is controversial, especially in patients with frequent relapses or corticosteroid-dependent nephrotic syndrome.

Methods

We have sent a survey about the nephrotic syndrome to all the Spanish pediatric nephrologists who are members of the Spanish Association of Pediatric Nephrology. The survey is based in 7 questions about biopsy utility in the different circumstances of the illness.

Results

The survey reveals a scarce participation, 50%. The 85% of the inquired people uses the same diagnostic criterion. Referring the indication of renal biopsy in this disease, the 85% considers that it would be necessary to do it in case of corticosteroid resistance. The 57.7% of pediatric nephrologists would recommend a biopsy in children with frequently relapsing or corticosteroid-dependent nephrotic syndrome prior to cytotoxic therapy. The

Correspondencia: Dr. J.A. Camacho Díaz. Hospital Infantil Sant Joan de Déu. Passeig Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues (Barcelona).
Correo electrónico: jcamacho@hsjdbcn.org

Recibido en noviembre de 1999.

Aceptado para su publicación en marzo de 2000.

33% doesn't practice biopsy before cytostatic administration, only when alterations in the renal function appear during the treatment. The 50% of the inquired considers that less than a year of age is an indication of biopsy in the nephrotic syndrome, and the 24.4% thinks that the age should never be an indication.

Conclusions

The surveys aren't much used in our country as a resource of information. We think that the participation of expert people in the surveys gives validity to the obtained results. There are different opinions among pediatric nephrologists concerning the biopsy in children with frequently relapsing and corticosteroid-dependent nephrotic syndrome.

Key words:

Nephrotic syndrome. Renal biopsy. Frequently relapsing. Corticosteroid-dependent.

INTRODUCCIÓN

Las secciones de especialidades de la Asociación Española de Pediatría (AEP) cumplen un papel unificador en el ámbito nacional y organizan reuniones científicas, aunque en pocas ocasiones dan a conocer las actividades que llevan a cabo de forma general. Se hacen estudios multicéntricos, encuestas, actualización de protocolos, etc., pero no se publican, quizá porque su interés es limitado para la mayoría de los pediatras. El esfuerzo que significa lograr la colaboración de distintas personas y de distintos centros en un tema controvertido obliga a publicar los resultados.

Hemos tenido la oportunidad de efectuar una encuesta sobre el síndrome nefrótico a todos los miembros de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica, profundizando en los puntos más discutibles de la enfermedad: definición e indicación de la práctica de biopsia renal en todas las circunstancias de presentación del proceso. Aunque la encuesta ha sido remitida a todos los miembros de la asociación (62 centros encuestados), la respuesta se sitúa en un 50% y los resultados no pueden ser tomados como conclusiones. Representa la opinión de un grupo de personas expertas en el tema y permite una cierta clarificación del mismo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se elaboró una encuesta de 7 apartados (anexo 1):

1. Definición de SN.
2. Concepto de corticorresistencia.
3. Evolución clínica del SN.
4. Alternativas terapéuticas y biopsia renal.
5. Ciclosporina y biopsia renal.
6. Efectos secundarios de la ciclosporina y biopsia renal.
7. Edad y biopsia renal.

La encuesta se remitió por correo a los 124 miembros inscritos en la asociación en el momento de la encuesta, que representan a 62 centros pediátricos españoles. Aunque fue anónima, los encuestados sí identificaron el lugar de trabajo. El plazo de recepción se mantuvo durante 6 meses desde el momento de mandar la encuesta.

No se ha efectuado análisis estadístico teniendo en cuenta el corto número de respuestas. No hemos querido comparar las respuestas según el centro de trabajo del encuestado porque creemos que el manejo del SN es bien conocido por todos los participantes en la encuesta, independientemente de su ubicación.

RESULTADOS

Los centros encuestados fueron 62, de los cuales respondieron 31 (50%).

Los nefrólogos-pediatras con especial dedicación encuestados fueron 124; de ellos, respondieron 47 (38%). Los resultados más relevantes están expuestos en la tabla 1.

Pregunta 1. Un 85% está de acuerdo con las tres definiciones y se emplean estos criterios como diagnóstico de la enfermedad y sus fases.

Se introducen algunos cambios en cuanto a la corticodependencia: un 13,3% de los encuestados considera corticodependencia la reaparición de la proteinuria dentro de las 2 semanas posteriores a la supresión de la medicación.

Existen sugerencias en cuanto a las cifras (índice proteína/creatinina > 2, proteinemia < 50, albuminemia < 30, etc.) que creemos que no tienen relevancia.

Pregunta 2. Un 51,1% de los encuestados considera corticorresistente al paciente que no responde a la corticoterapia tras 4 semanas y 3 *bolus* de metilprednisolona.

Un 17,7% considera que no son necesarios los bolos y suscribe el apartado primero.

Un 22,2% considera válidos los dos criterios.

Un 2,2% administra *bolus* a 10 mg/kg, un 2,2% a 30 mg/kg, un 2,2% considera corticorresistencia la persistencia de la proteinuria tras una semana de prednisona a 3 mg/kg/día y un 2,2% considera corticorresistencia la no respuesta al tratamiento convencional en 4 semanas sin necesidad de bolos.

Pregunta 3. Un 85% de los encuestados practicaría una biopsia en los pacientes corticorresistentes, aunque un 24% considera necesario valorar caso por caso los corticodependientes (CD) y recaídas frecuentes (RF), a los que practicarían una biopsia en determinadas circunstancias.

Un 13,3% considera indicación de biopsia todos los apartados.

Un 2,2% contesta que nunca existe indicación de biopsia renal.

TABLA 1. Indicación de la biopsia renal en el síndrome nefrótico (resumen de las respuestas más significativas)

Características del síndrome nefrótico	Contestaciones afirmativas (%)
Corticorresistente	85
Corticoddependiente y recaídas frecuentes	24
Corticoddependiente y recaídas frecuentes, antes de terapia inmunodepresora	26,6
Corticoddependiente antes de ciclosporina	31,1
Edad < 1 año	48,8

Pregunta 4. Un 26,6% de los encuestados considera necesario practicar una biopsia renal (BR) antes de administrar cualquier tipo de inmunodepresor en CD y RF.

Un 31,1% la haría antes de administrar ciclosporina A (CyA).

Un 33,3% no considera la posibilidad de biopsia antes de la utilización de ningún tipo de inmunodepresores en pacientes con CD o RF.

De todos los encuestados, un 8% recomienda, como comentario, valorar los casos individualmente, de forma que se biopsien aquellos pacientes en que se sospeche una evolución larga, y flexibilizan su respuesta si la biopsia puede hacerse mediante punción y control ecográfico.

Pregunta 5. Ante un paciente al que no se ha practicado una BR antes de administrar CyA, los encuestados consideran que hay que hacerla en los siguientes casos: cuando lleva más de un año de tratamiento el 8,8%, más de 2 años el 8,8%, en cuanto aparezcan alteraciones en la función renal el 13,3% y sólo cuando esas alteraciones no revierten un 60%. Un 8,8% no contesta esta pregunta o confiesa no tener experiencia.

Se consideran alteraciones valorables de la función renal los aumentos de creatinina de 1,5 veces el valor normal del paciente, que además se acompañe de un descenso en el filtrado glomerular (FG).

Pregunta 6. Existe una gran dispersión en cuanto a la elección del momento de biopsiar un paciente con alteraciones en la función renal posiblemente secundarias al tratamiento con CyA: un 31,1% de los encuestados no contesta la pregunta; un 2,2% reconoce no saber cuánto tiempo; un 6,6% la haría antes del mes, en cuanto aparecen; un 4,4% no tiene experiencia; un 17,7% practicaría la biopsia si las alteraciones no revierten en un mes; un 15,5% si no revierten en 2 meses, y un 22,2% si no revierten en 3 meses.

Pregunta 7. Un 24,4% de los encuestados considera que la edad no es indicación de biopsia renal en ningún caso; un 48,8% considera la indicación por debajo del año de edad; un 27,8% cree que la edad inferior a 12 semanas o superior a 16 años es indicación de biopsia, considerando ambas circunstancias un 15,5% de ellos.

DISCUSIÓN

La participación en este tipo de encuestas es baja y salvo raras excepciones la contestación es personal y no colectiva (por centros).

Existe un consenso mayoritario en cuanto al diagnóstico y definición clinicoanalítica del SN (preguntas 1 y 2). La consideración de corticoddependencia como reaparición de la proteinuria en las dos semanas posteriores a la supresión de la medicación suscita la pregunta: ¿si la proteinuria reaparece después de esas 2 semanas se considera otro brote de la enfermedad?

La corticorresistencia es la indicación más clara de biopsia. En las demás formas de presentación, CD y RF, la decisión de biopsiar estaría más limitada y debería tomarse valorando caso por caso (pregunta 3). Estos resultados son superponibles a los obtenidos en una encuesta entre nefrólogos infantiles norteamericanos llevada a cabo por la National Kidney Foundation en 1994 y en general a los de otros autores^{6,7}.

En este momento existe una opinión mayoritaria entre nuestros encuestados de efectuar una biopsia renal en un SN, CD o RF, antes de administrar inmunodepresores, sobre todo antes de tratar con CyA (57,7% global), resultado idéntico al de la encuesta americana (59%)⁴. Sin embargo, un 33,3% no considera necesario hacerlo en ninguna de esas circunstancias (pregunta 4). Esta postura se basa en que parece demostrado que la sensibilidad a los corticoides es el determinante más importante del pronóstico, que no siempre hay correlación entre histología y curso clínico y que la respuesta a los inmunodepresores tiene más que ver con la respuesta a esteroides que con la histología⁸.

Aunque un 73,3% de los encuestados considera necesario practicar una biopsia en aquellos pacientes con SN que toman CyA y presentan alteraciones en la función renal confirmadas, hay una dispersión absoluta sobre cuándo hacerla (preguntas 5 y 6). La toxicidad de la ciclosporina en niños con SN está demostrada^{9,10}, aunque hay autores que recomiendan el estudio histológico únicamente en caso de alteraciones en la función renal persistentes tras la retirada del fármaco¹¹.

La edad por debajo del año parece una indicación de biopsia en la mitad de los encuestados, aunque una cuarta parte considera que nunca la edad por sí misma es motivo de biopsia, al menos hasta comprobar la respuesta al tratamiento. Los extremos de la franja de edad serían aspectos que considerar en cada caso (pregunta 7). Probablemente, la edad inferior al año sería un factor que considerar, así como la edad adulta (¿cuándo empieza realmente?)¹².

Es opinión generalizada, y expresada de forma repetida en los comentarios, la necesidad de conseguir practicar la BR por punción bajo control ecográfico. El poder hacerla de esa forma, evitando el trauma quirúrgico, probablemente flexibilice su práctica en casos dudosos y favorezca el control de la enfermedad.

ANEXO 1. Cuestionario remitido a nefrólogos-pediatras

1. Definición de síndrome nefrótico (SN)
 Proteinuria > 40 mg/m²/h o 50 mg/kg/día o índice proteína/creatinina > 2,5, mg/mg (en 2.^a micción de la mañana en ayunas).
 Con proteinemia < 40g/l y albúmina ≤ 25g/l
 SN corticosensible: reducción de la proteinuria a cifras < 4 mg/m²/h 3 días consecutivos o tira reactiva negativa 3 días consecutivos
 SN corticodependiente: reaparición de la proteinuria al disminuir las dosis de prednisona o dentro de las 4 semanas después de suprimirla
 Utiliza esos criterios: Sí No
Añada o corrige aquellos criterios con los que no esté de acuerdo:

2. Corticorresistencia (señalar)
 No respuesta a la corticoterapia durante las 8 semanas de tratamiento inicial¹⁻³
 Persistencia de proteinuria tras 4 semanas de prednisona y administración de 3 bolos de metilprednisolona a 1 g/1,73 m² 4,5
 Cualquiera de los dos
Comentario:

3. Con respecto a la evolución clínica: debería practicarse una biopsia renal en un SN (señalar una o varias opciones):
 Corticorresistente
 Corticodependiente
 Recaídas frecuentes
 Todas las anteriores
Comentarios:

4. Con respecto a las alternativas terapéuticas: debería practicarse una biopsia renal (BR) en un SN
 Corticodependiente antes de administrar inmunodepresores
 Recaídas frecuentes antes de inmunodepresores
 Cualquier SN antes de administrar ciclosporina
 Todas las anteriores
Comentario:

5. Caso de no practicar una BR antes de la administración de ciclosporina, cree que debe practicarse cuando:
 Tratamiento con ciclosporina > 1 año
 Tratamiento con ciclosporina > 2 años
 Tratamiento con ciclosporina sólo si se detectan alteraciones en la función renal*, en cuanto aparezcan
 Tratamiento con ciclosporina si se detectan alteraciones en la función renal y no revierten**
 *Alteraciones en la función renal definidas como
 Aumento en las cifras de creatinina persistente > 1,5 × creatinina previa
 Aumento de creatinina > 2 × creatinina previa
 Acompañado de una disminución constatada en el filtrado glomerular
 Otras
Comentario:

6. Si cree que sólo debe hacerse BR durante el tratamiento con ciclosporina si aparecen alteraciones y no revierten
 **Las alteraciones en la función renal no revierten en
 1 mes
 2 meses
 3 meses
 > 6 meses

7. Consideraciones en cuanto a la edad
 La edad no es indicación de biopsia en ningún caso
 La edad < 12 semanas o > 16 años obliga a practicar BR independientemente de la respuesta al tratamiento
 La edad < 12 semanas es indicación de BR
 La edad < 1 año es indicación de BR
 La edad > 16 años o el SN en el adolescente es indicación de BR
Comentario:

Agradecimiento

Agradecemos muy sinceramente la participación de todas las personas que han contestado esta encuesta, que han demostrado su inquietud por el tema y a los centros de trabajo que representan y que se exponen a continuación.

Nuestro especial agradecimiento a la junta de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica y a su presidente, Dr. S. Málaga, que promueven este tipo de estudios.

Centros participantes

Área Hospitalaria de Valme (Sevilla), Área Hospitalaria Virgen del Rocío (Sevilla), Centro de Salud La Victoria (Valladolid), Complejo Hospitalario Ntra. Sra. de la Candelaria (Tenerife), Consorci Sanitari de Terrassa (Terrassa), Hospital Central de Asturias (Oviedo), Hospital Clínic Universitari (Valencia), Hospital de Cruces (Barakaldo), Hospital de León (León), Hospital de Móstoles (Móstoles), Hospital de Palamós (Palamós), Hospital 12 de Octubre (Madrid), Hos-

pital General de Granollers (Granollers), Hospital Infantil La Paz (Madrid), Hospital Infantil Sant Joan de Déu (Barcelona), Hospital Materno Insular (Las Palmas), Hospital Miguel Servet (Zaragoza), Hospital Niño Jesús (Madrid), Hospital Aranzazu (San Sebastián), Hospital Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares), Hospital Regional de Málaga (Málaga), Hospital Sant Joan de Déu (Martorell), Hospital Sta. Caterina (Girona), Hospital Txagorritxu (Vitoria), Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona), Hospital Universitario Infanta Cristina (Badajoz), Hospital Universitario Materno Infantil Vall d'Hebron (Barcelona), Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada), Hospital Virgen del Camino (Pamplona), Hospital Xeral de Galicia (Santiago de Compostela).

BIBLIOGRAFÍA

1. International Study of Kidney Disease in children. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the Nephrotic Syndrome. *Lancet* 1974; 1: 423-427.
2. International Study of Kidney Disease in children. Nephrotic syndrome in children: a randomized trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. *J Pediatr* 1979; 95: 239-243.
3. International Study of Kidney Disease in children. Primary nephrotic syndrome in children: Clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 1981; 20: 765-771.
4. Niaudet P, and the French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr* 1994; 125: 981-986.
5. Santos F, Málaga S, Martínez V, Rodríguez J, Fernández P, Cobo A et al. Tratamiento prolongado con ciclosporina en el síndrome nefrótico del niño. *Nefrología* 1996; 5: 411-416.
6. Primak WA, Schulman SL, Kaplan BS. An analysis of the approach to management of childhood nephrotic syndrome by pediatric nephrologists. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 524-527.
7. Salcedo JR, Thabet MA, Latta K, Chan J. Nephrosis in childhood. *Nephron* 1995; 71: 373-385.
8. Webb N, Lewis MA, Iqbal J, Smart PJ, Lendon M, Postlethwaite RJ. Childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome: does the histology matter? *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 484-488.
9. Neuhaus TJ, Burger HR, Klingler M, Fanconi A, Leumann EP. Long-term low-dose cyclosporin A in steroid dependent nephrotic syndrome of childhood. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 775-778.
10. Habib R, Niaudet P. Comparison between pre-and posttreatment renal biopsies in children receiving ciclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 1994; 42: 141-146.
11. Ariceta G, Rodríguez Soriano J, Vallo A, Quintela MJ, Oliveros R. Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático con ciclosporina A. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 273-278.
12. Adu D. The nephrotic syndrome: does renal biopsy affect management? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 12-14.