

# Síndrome nefrótico en la edad pediátrica

Antonia Peña<sup>1</sup> y Santiago Mendizabal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio Nefrología Pediátrica Hospital La Paz Madrid

<sup>2</sup>Servicio Nefrología Pediátrica Hospital La Fe Valencia

El Síndrome Nefrótico (SN) es la manifestación clínica de las alteraciones bioquímicas producidas por una lesión glomerular que tiene como punto fundamental la alteración de la permeabilidad de la pared capilar glomerular, dando origen a una proteinuria masiva con hipoalbuminemia. Las manifestaciones clínicas son derivadas de esta situación de hipoalbuminemia, como consecuencia directa de la afectación de otros órganos y sistemas, así como de los mecanismos de compensación inducidos por ello.

Las enfermedades glomerulares producidas por enfermedades sistémicas, metabólicas, infecciosas, neoplasias, intoxicación por fármacos, etc. en las que una de sus manifestaciones es un síndrome nefrótico, originan el denominado SN secundario donde no constituye más que una manifestación de la enfermedad, siendo en la mayoría de ocasiones un signo de pronóstico evolutivo negativo.

El concepto de SN Idiopático (SNI) lo constituiría aquel que no está incluido en ninguna enfermedad causal, siendo él mismo la única manifestación de enfermedad; incluso deberíamos excluir en este concepto el SN iniciado en el primer año de vida, cuyas características etiopatogénicas le confieren una entidad especial.

La importancia de esta diferenciación radica en el tratamiento a realizar, ya que el indicado en formas secundarias y de aparición en el primer año de vida, difiere del prescrito para el SNI. El tratamiento fundamental sigue

siendo la terapia con corticoides y, en base a ella, se distinguen los tipos clínicos de sensibilidad o resistencia, cuyo valor es de importancia pronóstica y es condicionante de la indicación de tratamientos inmunosupresores.

Los tipos histológicos de la enfermedad glomerular primaria causal del SNI podrían condicionar la respuesta al tratamiento y el pronóstico evolutivo, sin embargo, su conocimiento, mediante biopsia renal, es motivo de debate en cuanto a las indicaciones y utilidad de su práctica.

De esta forma, tendríamos que valorar diversos aspectos en el SN para concretar el tratamiento.

## Concepto de Síndrome Nefrótico Idiopático

El SNI se define como una enfermedad glomerular primaria con existencia de proteinuria  $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{hora}$ , albuminemia  $< 2,5 \text{ gr/dl}$  y edemas, en niños de edad comprendida entre 12 meses a 16 años, excluyendo, por tanto, los pacientes con SN de aparición en el primer año de vida y los SN secundarios a otras patologías específicas (Tabla I). Diversas teorías intentan explicar su etiopatogenia con implicación de mecanismos moleculares e inmunológicos: pérdida de carga eléctrica, alteraciones en el tamaño del poro endotelial, existencia de un factor plasmático de permeabilidad y/o la ausencia de otros factores que afectan la estabilidad de la estructura proteínica del diafragma de filtración, alteraciones funcionales de los linfocitos T con

Tabla I. Clasificación del Síndrome Nefrótico

**SN Primario**

- Idiopático
- Del 1er año de vida:
  - Congénito: aparición en los primeros 3 meses.
  - Infantil: de aparición entre los 3 y 12 meses.

**SN secundario a enfermedades sistémicas**

- Vasculítis,
- Lupus eritematoso,
- Púrpura de Schönlein Henoch,
- Amiloidosis,
- Síndrome hemolítico-urémico,
- Diabetes Mellitus,
- Poliarteritis nodosa,
- Artritis reumatoide,
- Granulomatosis de Wegener

**SN secundario a enfermedades infecciosas**

- Hepatitis B.
- Citomegalovirus,
- Infecciones de shunt ventriculoatrial,
- Malaria
- HIV.

**SN secundarios a drogas**

- Sales de oro,
- D-penicilamina, mercurio
- Captoril
- Antiinflamatorios no esteroideos

**SN secundarios a neoplasias**

- Hodking
- Linfomas

producción de citoquinas, etc. conduciendo a la pérdida de estabilidad del podocito y del diafragma de hendidura y alterando la permeabilidad de la pared capilar glomerular.

El SN de aparición en el 1º año de vida, clasificado en SN Congénito si la aparición es en los primeros 3 meses y SN Infantil entre los 3 y 12 meses de vida, es ocasionado, en su mayoría, por anomalías en los genes codificadores de proteínas específicas del podocito (con excepción de los secundarios a enfermedades infecciosas), originando daño estructural y pérdida de la barrera de filtración glomerular:

- Mutación en el gen NPHS1, codificador de la proteína Nefrina, que causa el SN congénito tipo Finlandés.
- Mutación en el gen NPHS2, codificador de la proteína Podocina (explica el 40% de los SN corticorresistentes familiares y un

10-20% de los esporádicos), con histología de glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF).

- Mutaciones en el gen WT1 como causa de Esclerosis Mesangial Difusa (EMD) aislada o formando parte del síndrome de Denys-Drash (EMD, pseudohermafroditismo masculino, tumor de Wilms) o Frasier (GESF, fenotipo femenino con cariotipo 46XY y gonadoblastoma).
- Asociación de SN con otros síndromes malformativos como el de Pierson (EMD, microcoria con mutación del gen LAMB2), Galloway (EMD, microcefalia, retraso mental y hernia hiatal), Nail-Patella (displasia esquelética y ungueal con mutación de la proteína LMXB1), Schimke (GESF, displasia espondiloepifisaria, defecto inmunitario, procesos oclusivos vasculares e isquemia cerebral secundaria con mutación del gen SMARCAL1), etc.

### Conceptos de evolución clínica

- a) **Remisión:** cuando se produce la desaparición de la proteinuria ( $< 4 \text{ mg/m}^2/\text{hora}$  o índice proteína/creatinina  $< 0,2$ ) o tira reactiva negativa/indicios durante 5 días consecutivos.
- b) **Remisión parcial:** normalización de la albuminemia ( $> 3 \text{ gr/l}$ ) con persistencia de proteinuria en rango no nefrótico ( $4\text{-}40 \text{ mg/m}^2/\text{hora}$ ).
- c) **Remisión total:** desaparición de la proteinuria y normalización de la albuminemia.
- d) **Recaída:** aparición de proteinuria en tira reactiva de +++ durante 5 días consecutivos en cualquier momento evolutivo.
- e) **Resistencia:** persistencia de proteinuria en rango nefrótico a pesar de tratamiento.

### Clasificación clínica

La clasificación del SN no obedece a criterios de sintomatología clínica sino a la respuesta al tratamiento con corticoides, diferenciando los siguientes tipos:

- 1- **Corticosen­sibles (CS):** cuando la respuesta a la prednisona administrada según protocolo, es la remisión completa del síndrome clínico y bioquímico. Según su evolución en el seguimiento se diferenciarán dos categorías:
  - 1a- **Recaídas Infrecuentes:** pacientes corticosen­sibles con una primera y única manifestación (brote único) o con un número de recaídas menor de 3 en 6 meses tras la manifestación inicial o menor de 4 al año en cualquier momento de la evolución.
  - 1b- **Corticodependientes (CD):** cuando presentan 2 recaídas consecutivas al re-

bajar la prednisona o durante las dos semanas siguientes a la supresión.

- 2- **Corticorresistentes (CR):** cuando persiste el síndrome nefrótico clínico y/o bioquímico tras la corticoterapia administrada según protocolo.

### Clasificación histológica

Las lesiones primarias glomerulares pueden clasificarse de la siguiente manera:

- Lesiones Mínimas o Riñón ópticamente normal (MC)
- Glomerulonefritis proliferativa mesangial
- Glomeruloesclerosis segmentaria focal (GESF)
- GESF con proliferación mesangial
- Glomerulonefritis Membranosa
- Glomerulonefritis Mesangiocapilar

No existe unanimidad en la indicación de la biopsia renal para el manejo del SN y así las indicaciones de la misma varían entre los diferentes centros. En el niño, es admitido que antes de la realización de la biopsia renal debe ser sometido a una terapéutica inicial con corticoides, ya que en su mayoría serían CS y se catalogarían como MC, no siendo imprescindible la práctica de biopsia renal para su manejo. Se considera que la biopsia renal es necesaria en casos de CR, en pacientes menores de 1 año y en pacientes con síndrome nefrótico con características de ser formas secundarias a enfermedades sistémicas. En ocasiones, existe una disociación entre la lesión histológica y el comportamiento clínico, pudiendo observar MC en pacientes CD, CR y con evolución a la insuficiencia renal. El estudio del tejido renal permite valorar lesiones histológicas de GESF con proliferación mesangial y afectación intersticial que

podrían influir en la elección del tratamiento inmunosupresor, en especial de forma negativa para la indicación de anticalcineurínicos y el conocimiento de las lesiones derivadas del uso de los mismos.

El Estudio Internacional de Enfermedades Renales en el Niño (ISKDC) encuentra MC en el 76% de los pacientes con SNI y en menor proporción se observa GESF y proliferación mesangial; cambios ultraestructurales están siempre presentes afectando a los podocitos y a la estructura mesangial, con muestras de hiperactividad celular e incremento de matriz.

En general, no se observan depósitos en inmunofluorescencia, pudiendo encontrar depósitos de IgM, IgG y C3 y más raramente IgA. Los más frecuentes depósitos de IgM son objeto de discusión en cuanto a su valor pronóstico y respuesta a tratamiento. De la misma forma, se debate si los MC, la proliferación mesangial y la GESF representan variaciones histológicas que pueden encontrarse de forma aislada, en combinación o ser la expresión de cambios histológicos evolutivos observados en pacientes con falta de correlación clínico-histológica o con cambios evolutivos desfavorables.

Otras lesiones, como la GN Membranosa o Mesangiocapilar, pueden encontrarse en niños con única sintomatología de síndrome nefrótico sin otros signos o síntomas de glomerulonefritis específica y constituir un hallazgo histológico en el contexto de un cuadro clínico analítico de SNI.

### Indicación de biopsia renal

- 1) Edad de debut < 12 meses
- 2) Resistencia a Corticoides.
- 3) SN con signos de nefropatía evolutiva como deterioro de filtrado glomerular o

con signos clínico-analíticos de ser secundario a una enfermedad sistémica o infecciosa.

- 4) Cambios desfavorables evolutivos con paso de CS o CD a una CR.
- 5) Tratamiento prolongado (> 18 meses) con anticalcineurínicos.

### PROTOCOLO INICIAL DE TRATAMIENTO DEL SINDROME NEFROTICO

El tratamiento corticoideo se basa fundamentalmente en el protocolo del ISKDC con Prednisona (PRD), adaptado en la actualidad con una mayor duración de la terapia: inicialmente, dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>/día (máximo 80 mg/día) durante 4-6 semanas en la 1ª manifestación (manteniéndose la dosis hasta que la proteinuria haya desaparecido durante 2 semanas) o en las situaciones de recaídas hasta alcanzar una proteinuria negativa durante 5 días consecutivos, seguido en ambos casos de 40 mg/m<sup>2</sup>/días alternos durante 4-6 semanas y posterior reducción de la dosis de PRD hasta su retirada en 6 semanas (Tabla II y III).

- La administración debe hacerse en una dosis por la mañana, ya que no hay evidencia de mayor eficacia por fraccionar la dosis en varias tomas mientras que aumentan significativamente los efectos secundarios.
- La mayor duración de la terapia respecto al protocolo inicial del ISKDC obedece a observar un menor índice de recaídas aumentando la duración del mismo.
- Es aconsejable esperar un tiempo prudencial en el paciente asintomático (1-2 semanas) antes de confirmar las recaídas y reintroducir los esteroides, ya que, en muchos casos, se origina una proteinuria tran-

**Tabla II. Protocolo inicial de tratamiento del Síndrome Nefrótico**

**TRATAMIENTO INICIAL DE SINDROME NEFROTICO**

1º Prednisona 60/mg/m<sup>2</sup>/día durante 4-6 semanas

*En caso de conseguir remisión:*

- a) Prednisona 40 mg/m<sup>2</sup>/días alternos durante 4-6 semanas
- b) Retirada progresiva en 6 semanas

*En caso de no respuesta:*

Bolus iv de Metilprednisolona a 30 mg/Kg, a días alternos hasta un máximo de 3 bolus.

- En caso de obtener remisión continuar tratamiento con:
  - a) Prednisona 40 mg/m<sup>2</sup>/días alternos durante 4-6 semanas
  - b) Retirada progresiva en 6 semanas
- En caso de no respuesta:

↳ TRATAMIENTO DE SN CORTICORRESISTENTE

**Tabla III. Protocolo de tratamiento de las recaídas de síndrome nefrótico**

**TRATAMIENTO DE LAS RECAIDAS**

Prednisona 60/mg/m<sup>2</sup>/día hasta desaparición de proteinuria 5 días

*En caso de conseguir remisión:*

- a) Prednisona 40 mg/m<sup>2</sup>/días alternos durante 4-6 semanas
- b) Retirada progresiva en 6 semanas

En caso de evolución con 2 recaídas consecutivas durante la retirada de tratamiento o durante los 15 días después de retirado:

↳ TRATAMIENTO DE SN CORTICODEPENDIENTE.

*En caso de no respuesta tras 6 semanas de tratamiento:*

Bolus iv de Metilprednisolona a 30 mg/Kg, a días alternos hasta un máximo de 3 bolus.

- Obtenida la remisión continuar tratamiento con:
  - a) Prednisona 40 mg/m<sup>2</sup>/días alternos durante 4-6 semanas
  - b) Retirada progresiva en 6 semanas
- Si no se obtiene respuesta:

↳ TRATAMIENTO DE SN CORTICORRESISTENTE

sitoria asociada a un foco infeccioso banal (en la mayoría a infección respiratoria de vías altas), que puede ser autolimitada y desaparecer espontáneamente.

- En caso de persistencia del SN después de las primeras 6 semanas de tratamiento tras la manifestación inicial, se administran hasta 3 bolus de Metilprednisolona iv (30 mg/kg), cada 48 horas manteniendo alterna la PRD a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>. Si la proteinuria desaparece, se continúa con tratamiento alterno de PRD según el protocolo del paciente corticosensible con 40 mg/m<sup>2</sup>/días alternos durante 4-6 semanas y posterior reducción de la dosis de PRD hasta su retirada en 6 semanas. La ausencia de remisión define la corticorresistencia (CR) y en base a las condiciones clínicas del paciente puede iniciarse directamente el tratamiento inmunosupresor (tabla V) o bien mantener durante 4-6 semanas más la PRD en dosis de 40 mg/m<sup>2</sup>/días alternos antes de iniciarlo.
- Se realizaría la misma actitud en caso de pacientes previamente CS sin respuesta a PRD tras una recaída en su evolución (corticorresistencia tardía).

### TRATAMIENTO DEL SN CORTICODEPENDIENTE (Tabla IV)

La primera medida consiste en mantener al paciente con la menor dosis posible de PRD en días alternos; se suele empezar con 0,5 -1 mg/kg que se mantiene al menos 1 año si no presenta recaídas o hasta que aparecen efectos secundarios o no se logra un control aceptable.

La segunda fase en el manejo de la dependencia a los esteroides es la administración de inmunosupresores (IS) siendo una decisión que

debe ser cuidadosamente valorada, ya que no están exentos de efectos secundarios y su eficacia en mantener una remisión prolongada alcanza aproximadamente a un 50%, con peores expectativas cuanto menor sea la edad del paciente.

- 1) El tratamiento de elección inicial es la Ciclofosfamida (CF) administrada, una vez conseguida la remisión con esteroides, en una sola dosis oral de 2-3 mg/kg, durante 8-12 semanas, sin superar los 170-180 mg/kg y asociada a 1 mg/kg en días alternos de Prednisona; vigilar la leucopenia como principal efecto secundario, reduciendo o suprimiendo la dosis transitoriamente si el recuento de glóbulos blancos desciende de 4.000 por mm<sup>3</sup> ó de 2.000 los neutrófilos. Son menos frecuentes otros efectos secundarios como alopecia, cistitis hemorrágica y, a largo plazo, esterilidad y mayor riesgo de neoplasias. No está demostrado que la administración iv, en 6 ciclos mensuales, tenga mayores ventajas.
- 2) La siguiente alternativa sería la administración de Micofenolato Mofetil (MMF) a la dosis de 600 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día. El medicamento es bien tolerado y su principal efecto secundario es a nivel de la médula ósea (se deben hacer controles primero mensuales y luego trimestrales de la fórmula sanguínea) y aparato digestivo (diarrea, náuseas). Se aconsejaría la realización de niveles valle de ácido micofenólico para aumentar la seguridad y mejorar la eficacia y, según algunos autores, deben mantenerse en alrededor de 2,5 microgramos/ml. La dosis inicial prescrita puede ser ajustada, tendiendo en lo posible a un descenso progresivo de la misma, en relación a los niveles y a la eficacia terapéutica alcanzada.

Tabla IV. Protocolo de tratamiento del Síndrome Nefrótico Corticodependiente

<b>TRATAMIENTO SN CORTICODEPENDIENTE</b> 1º PREDNISONA 2º CICLOFOSFAMIDA 3º MICOFENOLATO MOFETIL 4º CICLOSPORINA
<b>OTRAS ALTERNATIVAS</b>
CLORAMBUCIL MOSTAZA NITROGENADA LEVAMISOL MICOFENOLATO + PREDNISONA CICLOSPORINA + PREDNISONA MICOFENOLATO + CICLOSPORINA

3) Si el MMF es ineficaz o persiste la corticodependencia al suspenderlo, la alternativa sería la Ciclosporina (CyA): se administra a dosis de 5-6 mg/Kg/día (150-200 mg/m<sup>2</sup>) repartida en 2 tomas para mantener niveles plasmáticos entre 50-150 ng/ml. La limitación en su uso viene determinada por la nefrotoxicidad, que en fases iniciales parece reversible, recomendándose control con biopsia renal si se mantiene más de 18 meses debido a que las lesiones histológicas preceden las anomalías bioquímicas. Si se observa ascenso de la cifra de creatinina >25% de la cifra basal, se disminuirá la dosis y si persiste dicho ascenso se valorará su retirada. Con más frecuencia se observa hiperuricemia, hiperkalemia e hipomagnesemia asintomáticas y, además, desarrollan, en grado variable pero

casi constante, hipertricosis e hipertrofia gingival.

Tanto con MMF como CyA se intenta un régimen de monoterapia, retirando los corticoides al 2º-3º mes, aun cuando un porcentaje de pacientes precisen asociar dosis bajas de los mismos. Aunque ambos son eficaces en el mantenimiento de la remisión durante su administración, tienen el inconveniente del alto índice de dependencia (50-60%) con recaídas tras su suspensión. Si se produce una recaída durante la toma de MMF o CyA, se administrará PRD según la pauta de tratamiento de recaída, haciendo control de los niveles de las drogas para evaluar el cumplimiento y/o ajustar los niveles.

No resuelto todavía el tiempo de tratamiento de ambos fármacos, puede recomendarse un tratamiento de 12 meses con retirada len-

ta y progresiva en 3-6 meses, siempre que no existan efectos secundarios significativos.

La persistencia de la dependencia de esteroides posterior a estos fármacos debe ser revaluada por la posibilidad de haber conseguido una disminución del umbral de la misma.

Algunos casos precisan la utilización conjunta de dos medicaciones para el control del SN, asociando MMF o CyA a los esteroides o incluso MMF con CyA, buscando la mínima dosis eficaz de ambos fármacos. En todo caso, se debe considerar como un objetivo fundamental la adecuación del binomio riesgo-beneficio.

Antes de la utilización de CyA, debe ser evaluada cuidadosamente la eficacia obtenida con el MMF, ya que, en caso de haberse mantenido la remisión durante el tratamiento, a pesar de que posteriormente se demuestre una MMF dependencia o siga mostrándose corticodependiente, puede ser más aconsejable prolongar el tratamiento con MMF, buscando una mínima dosis eficaz, que iniciar la administración de CyA por la mayor toxicidad de esta medicación.

En sustitución de la CF puede utilizarse: a) Clorambucil, a la dosis de 0,1-0,22 mg/kg/d durante un período similar (sin superar una dosis acumulativa de 8 mg/Kg); de parecida eficacia, pero con mayores efectos secundarios, debe ser reservado como IS de segunda línea y b) la Mostaza Nitrogenada para aquellos pacientes poco cumplidores, difíciles de controlar, que precisen de una remisión rápida del SN o con contraindicación para los esteroides (diabéticos): se administra IV, a la dosis de 0,1 mg/kg, 4 días consecutivos y puede repetirse otro ciclo un mes después; tiene mala tolerancia digestiva.

La utilización del Levamisol, antihelmíntico con acción inmunomoduladora y pocos efec-

tos secundarios, permite, en un porcentaje significativo de niños con persistente CD disminuir la dosis de esteroides, pero en este momento es difícil de obtener en el mercado español. Se administra entre 1,5-4,5 mg/kg en días alternos durante un año; se han descrito pocos efectos secundarios (agranulocitosis, rahts, dolores articulares, aumento de transaminasas) y se aconseja controles periódicos del hemograma (mensual o trimestral).

### TRATAMIENTO DEL SN CORTICORRESISTENTE (Tabla V)

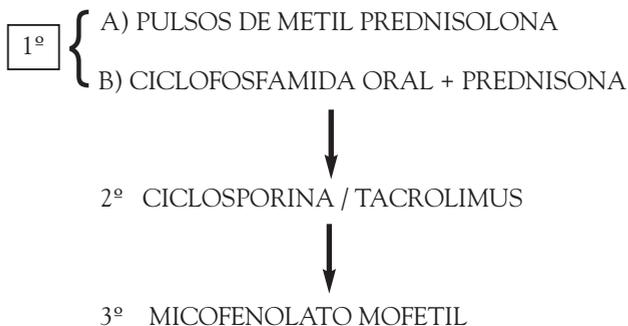
Al diagnóstico de CR, previamente a iniciar otra terapéutica, debe practicarse biopsia renal, estudio del sexo genético y del gen de la podocina (gen NPHS2); además, el gen WT1 en las niñas y en varones con anomalías genitales.

La CR inicial o tardía implica mal pronóstico, con evolución a la insuficiencia renal en alrededor del 50% de los casos. Solo un 10%, pueden presentar remisión espontánea. La GESF es la lesión histopatológica más frecuente que conduce a la Insuficiencia Renal Terminal en el niño y recidiva postrasplante renal en alrededor del 50% de casos, por lo que estaría justificado la utilización de terapias más agresivas:

- 1º) La terapia inicial se basa en dos líneas de actuación, aunque no existe ninguna evidencia que pueda recomendar una u otra. Se refieren resultados favorables diversos (30-80%) sin grandes diferencias entre ambos esquemas y sin estudios comparativos entre ellos:
  - A) Pulsos de metilprednisolona. El tratamiento consiste en la administración de 30 mg/kg en perfusión IV de 2-4 horas, a intervalos crecientes: 6 dosis en días al-

Tabla V. Protocolo de tratamiento del Síndrome Nefrótico Corticorresistente

**TRATAMIENTO SN CORTICORRESISTENTE**  
(Casos con estudio genético negativo)



ternos, 1 dosis semanal durante 8 semanas, 1 dosis cada 2 semanas durante 2 meses, 1 dosis mensual durante 8 meses y 1 dosis cada 2 meses durante 6 meses, asociado a 2 mg/Kg en días alternos de prednisona oral. Si no hay una clara respuesta a las 4 semanas de tratamiento o si tras mejoría se vuelve a agravar el SN al aumentar el intervalo de los pulsos, se añade CF a 2-3 mg/Kg/día durante 8 semanas manteniendo los pulsos semanales, pudiendo administrar previamente otros 6 pulsos alternos según la gravedad de la situación. Si tras 4-6 meses no se ha conseguido mejoría significativa (remisión total o parcial) se suspende el protocolo.

- B) La alternativa a este tratamiento es la utilización de CF administrada a dosis de 2-3 mg/Kg/d durante 12 semanas con dosis bajas de PRD alterna (0,5mg/kg/48h).
- 2º) Si no se obtiene la remisión con ninguna de las dos opciones terapéuticas mencionadas, se iniciará CyA a 5-7 mg/Kg/día, pudiendo aumentarse progresivamente la dosis, salvo que aparez-

can signos de toxicidad, para mantener niveles entre 100-250 ng/ml. No está establecido el tiempo de administración, pero su máxima eficacia se observa a partir de 3-6 meses; si no hay respuesta significativa en ese periodo, puede retirarse y ensayarse MMF según forma descrita en el SNCD.

La experiencia del tratamiento del SNCR con Tacrólimus (TC) es menor, parece similar a la CyA y con menos efectos secundarios cosméticos, por lo que puede sustituirla a dosis de 0,15 mg/Kg/día repartida cada 12 horas para mantener niveles de 5-10 µg/l. En las tres posibilidades, con utilización de CyA, MMF o TC, se asocian a dosis bajas de PRD alterna de 0,5 mg/Kg/48h.

De forma conjunta, con los IS, puede administrarse tratamiento antiproteinúrico con IECA y/o ARA II (Enalapril 0,2-0,6 mg/Kg/día; Losartan 0,7-2 mg/Kg/día).

Finalmente, en algunos casos excepcionales, el SN es inmanejable y hay que recurrir a la nefrectomía quirúrgica como única solución para hacer desaparecer la proteinuria y con-

seguir unos niveles de albúmina sérica que permitan una aceptable nutrición del niño. Tras un tiempo de espera variable en diálisis, se procede al trasplante renal, considerando el riesgo de recidiva en estos casos.

## TRATAMIENTO GENERAL DE SOSTEN Y COMPLICACIONES DEL SN

Las consecuencias propias de la situación de hipoalbuminemia y su repercusión en otros órganos y sistemas, así como los mecanismos de compensación inducidos, condicionan la intensidad del cuadro clínico:

- 1) Situaciones de hipo-normo-hipervolemia, en dependencia del equilibrio entre factores de compensación como activación del sistema renina angiotensina, alteración del manejo intrarrenal del sodio, incremento de ADH y alteraciones del péptido natriurético atrial.
- 2) Mayor susceptibilidad a las infecciones.
- 3) Dislipemia.
- 4) Hipercoagulabilidad con riesgo de fenómenos tromboembólicos.
- 5) Posibilidad de una desnutrición crónica en un organismo en crecimiento como el niño. Todo ello tiene su máxima expresión durante la fase aguda del proceso y en los SN de difícil control como los CD y CR, donde la persistencia del cuadro condiciona un mayor riesgo y obliga a un tratamiento prolongado y agresivo.

De forma general, no debe limitarse la actividad física del niño, aportando una dieta normocalórica y normoproteica, con restricción moderada de sal y no de agua (salvo hiponatremia  $<125$  mEq/l), siendo aconsejables los

suplementos de calcio y vitamina D3 en dosis profilácticas mientras estén tomando los esteroides.

La variable y muchas veces difícil apreciación de la situación volémica del paciente, junto a la dudosa eficacia, escaso rendimiento y alto riesgo de las perfusiones de albúmina, hace que no se recomiende su utilización salvo situaciones de hipovolemia clínica, edemas incapacitantes o complicaciones infecciosas graves, en cuyo caso se administra seroalbúmina pobre en sal, concentrada al 20%, a 0,5-1 g/kg, en perfusión IV durante 2 horas seguido de la administración de furosemina a 0,5-1 mg/kg IV, 2 veces al día.

Igualmente el uso de diuréticos debe ser valorado por el riesgo de incrementar una hipovolemia subclínica, con posibilidad de mayor contracción de volumen, hipotensión, insuficiencia renal aguda y favorecer fenómenos trombóticos. Su utilización, en caso de edema incapacitante, debe limitarse a diuréticos de acción suave como tiacidas y/o espironolactona; un diurético de asa, como furosemina, debe ser reservado para situaciones de compromiso respiratorio con edema pulmonar o tras la infusión de seroalbúmina, salvo casos de SNCR con edemas que no se resuelven con los primeros.

No se recomienda la profilaxis antibiótica en las recaídas, vigilando las infecciones más frecuentes como celulitis, neumonías y peritonitis primarias (con riesgo mayor de sepsis en estos pacientes) y utilizando tratamiento antibiótico sólo en caso de infección manifiesta, junto con la valoración de reducir la administración del tratamiento corticoideo o suspender el IS. La prevención de infecciones es la actitud principal, con extremos cuidados de la piel en la fase aguda y el cumplimiento de un calendario vacunal correcto que incluya la vacunación antivariola, gripe

y neumococo. Durante las fases de remisión, y siempre que estén tomando menos de 1 mg/kg/día de PRD, pueden recibir las vacunas habituales, evitando sólo las vacunas de virus vivos (Triple vírica y Varicela) si toman dosis de 2 mg/kg/día o mientras tomen IS. Si se demuestra la exposición a la Varicela en los no inmunizados, debe administrarse precozmente Gammaglobulina Zoster Hiperinmune (125 U/10kg de peso, máximo 625 U), tratándose con Aciclovir iv si padecen la enfermedad durante el tratamiento o llevan menos de 1-2 meses sin tomar esteroides.

La situación de hipovolemia, hemoconcentración con alteraciones en los factores de coagulación propios del síndrome y el tratamiento con corticoides, favorecen los procesos tromboembólicos, en general con escasa expresividad clínica, aunque en ocasiones con alta morbi-mortalidad (1-3%). En todo paciente con SN debe evitarse la inmovilización y conocer sus factores de riesgo con estudio de coagulación, fibrinógeno, factor VIII, proteínas C y S y ATIII, tanto en fase de recaída como de remisión. Se considerará el tratamiento con AAS (75-100 mg/día) y/o Heparina (0,5-1 mg/Kg/12h) en pacientes con antecedente de tromboembolismo mientras persista actividad de SN, en pacientes con SNCR, casos con corticoterapia prolongada a alta dosis o GN Membranosa, especialmente en fases de riesgo mayor como hipovolemia o inmovilización prolongada.

## TRATAMIENTO DEL SN DE APARICIÓN EN EL 1º AÑO DE VIDA

En general, son formas resistentes a esteroides e inmunosupresores y el tratamiento debe ser dirigido principalmente a realizar medidas de sostén para conseguir un buen estado evolutivo que consiga hacerlo recep-

tor con garantías de un trasplante renal, única opción curativa, aunque con riesgo de recidiva de enfermedad en el injerto. En casos con MC o GESF sin síndrome malformativo asociado y estudio genético negativo, podría intentarse tratamiento esteroideo/inmunosupresor. Es fundamental mantener una dieta hiperproteica e hipercalórica, valorar la necesidad de perfusiones de albúmina, un tratamiento antiproteinúrico con IECA y/o ARAII y considerar la nefrectomía unilateral, para disminuir la proteinuria e incluso binefrectomía con entrada en diálisis, junto a todas las medidas de sostén descritas para el SN Idiopático.

## RECIDIVA POSTRASPLANTE DE LA GESF

Según los datos del Estudio Norteamericano cooperativo de trasplante renal pediátrico, la recidiva de la esclerosis segmentaria focal en los primeros trasplantes alcanza a un 20-40%, incluso hasta en un 80% en retrasplantes con recidiva previa. Se observa una menor incidencia en casos de GESF con mutación en el gen de la podocina tanto en el primero como posteriores trasplantes. Los diversos regímenes inmunosupresores utilizados en trasplante renal no han tenido influencia en la incidencia de recidiva de la enfermedad. A los factores de riesgo clásicamente reconocidos como: rápida progresión (< 3 años) de la enfermedad, presencia de hiper celularidad mesangial en la biopsia y la edad de debut > 6 años, se añaden actualmente hipótesis sobre la influencia de la terapia de inducción, de la realización de nefrectomía de los riñones nativos, de la existencia de un factor circulante o la ausencia de factores protectores de permeabilidad como factores de riesgo de recidiva. Sin un tratamiento efectivo en la actuali-

dad, con la posibilidad de plasmaféresis previa y postrasplante y un incremento de la inmunosupresión con utilización de alta dosis de CyA y CF, el riesgo de pérdida de injerto como consecuencia de la recurrencia de la enfermedad puede estimarse en un 50% de los casos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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* 13:159-165, 1978
2. Report of the International Study of Kidney Disease in Children: Nephrotic syndrome in children: Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 98:561-564, 1981
3. Brodthel J. The treatment of minimal change nephrotic syndrome lessons learned from multicentre co-operative studies. *Eur J Pediatr* 150:380-387, 1991
4. Mendoza SA, Tune BM. Treatment of childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 3:889-894, 1992
5. Salcedo JR, Thabet MA, Latta K, Chan JCM. Nephrosis in childhood. *Nephron* 71:373-385, 1995
6. Broyer M. Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático del niño. *Nefrología* 8:197-201, 1998
7. Durkan AM, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int.* 59:1919-27, 2001
8. Simon J, Zamora I. Nefropatías Glomerulares primarias en Nefrología Clínica. L. Hernando. Editorial Panamericana 289-295, 2003
9. Hodson E. The management of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Paediatr Drugs* 5:335-349, 2003
10. Filler G. Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 18 Suppl 6: 75-78, 2003
11. Alcazar R, López Gómez JM, Rivera F. Manejo general del síndrome nefrótico. *Nefrología* 27 (supl2):15-32, 2007
12. Zamora I, Peña A, Mendizabal S, Bedoya R, Vilalta R, Torra R. Síndrome nefrótico idiopático en el niño. *Nefrología* 27 (supl2):33-44, 2007
13. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, Lesavre P, Chauveau D, Knebelmann B, Broyer M, Grünfeld JP, Niaudet P. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis.* 41:550-557, 2003
14. Rùth EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube GF, Neuhaus TJ. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *J Pediatr.* 147:202-7, 2005
15. Hodson EM, Habashy D, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*;CD003594, 2006
16. Doucet A, Favre G, Deschênes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. *Pediatr Nephrol* 2007 Jun 7; (Epub ahead of print)
17. Steele RW. Current status of vaccines and immune globulins for children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 8: 7-10. supl 2: 37, 1994.
18. Schnaper HW. Immunization practices in childhood nephrotic syndrome: a survey of North American pediatric nephrologists. *Pediatr Nephrol* 8: 4-6, 1994
19. Ahmad H, Tejani A. Predictive value of repeat renal biopsies in children with nephrotic syndrome. *Nephron* 84:342-346, 2000

20. Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta A, Gupta RK. Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications? *Pediatr Nephrol* 17:404-408, 2002
21. Kirpekar R, Yorgin PD, Tune BM, Kim MK, Sibley RK. Clinicopathologic correlates predict the outcome in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome treated with pulse methylprednisolone therapy. *Am J Kidney Dis* 39:1143-1152, 2002
22. Martínez González MA, Usera G. Anatomía patológica renal en el síndrome nefrótico. *Nefrología* 27 (supl2):3-14, 2007
23. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie: Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: Comparison of eight week with 12 week course. *Arch Dis Child* 62:1102-1106, 1987
24. Latta K, von SC, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 16:271-282, 2001
25. Wingen AM, Muller-Wiefel DE, Scharer K. Spontaneous remissions in frequently relapsing and steroid dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*. 23:35-40, 1985
26. Ehrich JH, Brodhel J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr* 152:357-361, 1993
27. British Association for Paediatric Nephrology: Report Workshop by the British Association for Paediatric Nephrology and Research Unit, Royal College of Physicians. Consensus statement on management and audit potential for steroid responsive nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 70:151-157, 1994
28. Tune BM, Lieberman E and Mendoza SA. Steroid-resistant nephrotic focal segmental glomerulosclerosis: a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 10 : 772-778, 1996
29. Peña A, Bravo J, Melgosa M, Fernandez C, Meseguer C, Espinosa L, Alonso A, Picazo ML, Navarro M. Steroid-resistant nephrotic síndrome: long-term evolution after sequential therapy. *Pediatr Nephrol* 22:1875-1880, 2007
30. Takeda A, Ohgushi H, Niimura F, Matsutani H. Long-term effects of immunosuppressants in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 12:746-50, 1998.
31. Matsukura H, Inaba S, Shinozaki K, Yanagihara T, Hara M, Higuchi A, Takada T, Tanizawa T, Miyawaki T. Influence of prolonged corticosteroid therapy on the outcome of steroid-responsive nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 21:362-367, 2001
32. British Association for Paediatric Nephrology. Levamisole for corticosteroid dependent nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 337: 1555-7, 1991
33. McCauley J, Shapiro R, Ellis D, Igdal H, Tzakis A, Starzl TE: Pilot trial of FK 506 in the management of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 8:1286-1290, 1993
34. Arumugam R and Watson AR. Nitrogen mustard therapy and nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 10:130-131, 1996
35. Al-Saran K, Mirza K, Al-Ghanam G, Abdelkarim M. Experience with levamisole in frequently relapsing, steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 21:201-5, 2006
36. Bak M., Serdaroglu E., and Guclu R. Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 21:350-354, 2006
37. Sinha MD, MacLeod R, Rigby E, Clark AG. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with ta-

- crolimus. *Nephrol Dial Transplant*. 21:1848-54, 2006
38. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, Lama G, Zacchello G, Confalonieri R, Altieri P, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 8:1326-32, 1993
  39. Hulton S-A, Jadresic L, Shah V, Trompeter R.S, Dillon M.J and Barratt T.M. Effect of cyclosporin A on glomerular filtration rate in children with minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 8: 404-407, 1994
  40. 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* 125:981-986, 1994
  41. Hulton SA, Neuhaus TJ, Dillon MJ and Barratt TM. Long-term cyclosporin A treatment of minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 8: 401-403, 1994
  42. Frassinetti Castelo Branco Camurca Fernandes P, Bezerra Da Silva G Jr, De Sousa Barros FA, Costa Oliveira CM, Kubrusly M, Evangelista JB Jr. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome with cyclosporine: study of 17 cases and a literature review. *J Nephrol*. 18:711-720, 2005
  43. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, Sheashaa H, Sabry A, Hasan R, Taha N, Hassan N, Sayed-Ahmad N, Sobh M. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 20:2433-2438, 2007
  44. Briggs WA, Choi MJ, Schell PJ. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 31:213-217, 1998
  45. Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 42:1114-1120, 2003
  46. Mendizabal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simon J. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 20:914-919, 2005
  47. Segarra A, Amoedo ML, Martínez García JM, Pons S, Praga M, Izquierdo García E, Alonso JC, Gascó JM, Pou L, Píera L. Efficacy and safety of "rescue therapy" with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis – A multicenter study. *Nephrol Dial Transplant* 22:1351-1360, 2007
  48. Baum MA. Outcomes after renal transplantation for FSGS in children. *Pediatr Transplantation* 8:329-333, 2004
  49. Gipson DS, Chin H, Presler TP, Jennette C, Ferris ME, Massengill S, Gibson K, Thomas DB. Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatr Nephrol* 21:344-349, 2006
  50. Abrantes MM, Cardoso LSB, Lima EM, Silva JMP, Diniz JS, Bambilra EA, Oliveira EA. Clinical course of 110 children and adolescents with primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 21:482-489, 2006
  51. Gipson DS, Gibson K, Gipson PE, Watkins S, Moxey-Mims M. Therapeutic approach to FSGS in children. *Pediatr Nephrol* 22:28-36, 2007
  52. Fine RN. Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 22:496-502, 2007
  53. Hogg R, Middleton J, Matti Vehaskari V. Focal segmental glomerulosclerosis – epidemiology.

- logy aspects in children and adults. *Pediatr Nephrol* 22:183-186, 2007
54. Abeyagunawarddena AS, Sebre NJ, Risdon RA, Dillon MJ, Rees L, van't Hoff W, Kumarasiri PV, Trompeter RS. Predictors of long-term outcome of children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 22:215-221, 2007
55. Pomeranz A, Wolach B, Bernhein J, Korzets Z and Berhein J. Successful treatment of Finnish congenital nephrotic syndrome with Captopril and Indomethacin. *J Pediatr* 126:140-142, 1995
56. Karle SM, Uetz B, Ronner V, Glaeser L, Hildebrandt F, Fuchshuber A: Novel mutations in NPHS2 detected in both familial and sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 13:388-393, 2002
57. Carraro M, Caidi G, Bruschi M, Artero M, Bertelli R, Zennaro C, Musante L, Candiano G, Perfumo F, Ghiggeri GM. Serum glomerular permeability activity in patients with podocin mutations (NPHS2) and steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 13:1946-1952, 2002
58. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Haas JP, Anacleto FE, Schultheiss M, Zalewski I, Imm A, Ruf EM, Mucha B, Bagga A, Neuhaus T, Fuchshuber A, Bakkaloglu A, Hildebrandt F. Arbeitsgemeinschaft Für Pädiatrische Nephrologie Study Group. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 15:722-32, 2004
59. Antignac C. Molecular basis of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nefrología* 25:25-28, 2005
60. Niaudet P, Gubler M-C. WT1 and glomerular diseases. *Pediatr Nephrol* 21:1653-1660, 2006
61. Araya CE, Wasserfall CH, Brusko TM, Mu W, Segal MS, Johnson RJ, Garin EH. A case of unfulfilled expectations. Cytokines in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 21:603-610, 2006