

# SÍNDROME NEFRÓTICO PEDIÁTRICO

Elena Román Ortiz

Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Román Ortiz E. Síndrome nefrótico pediátrico.  
Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:283-301



## RESUMEN

- El síndrome nefrótico (SN) idiopático es una podocitopatía de etiología desconocida con lesión podocitaria inmunológica/estructural del diafragma de filtración glomerular, factor clave de la enfermedad.
- El mecanismo fundamental del edema es el desbalance tubular renal, retención de sodio y agua en el intersticio con/sin activación del SRAA si coexiste hipovolemia.
- La histología más frecuente es la ECM, el 90% de casos son corticosenesibles pero 30-50% de SN corticorresistentes evolucionan a insuficiencia renal.
- Los corticoides son la base del tratamiento, pero alrededor del 50% de los pacientes evolucionan a corticodependencia.
- La biopsia renal no está indicada en todos los casos pero niños mayores, insuficiencia renal y corticorresistencia son factores de riesgo de lesión histológica subyacente.
- La respuesta a corticoides y la evolución determinan la necesidad de terapia alternativa en pauta secuencial según la eficacia y seguridad de los fármacos: ciclofosfamida, micofenolato y ciclosporina, en SNCD; ciclofosfamida, tacrolimus y micofenolato en SNCR.
- Rituximab se reserva como terapia de rescate ante graves efectos secundarios del tratamiento, en especial en el SNCD.
- Es imprescindible la monitorización periódica: desarrollo y crecimiento, tratamiento sintomático, correcta dosificación y asociación de fármacos y prevención de efectos secundarios.

## 1. INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico (SN) es la glomerulopatía primaria más frecuente en Pediatría. SN es el término clínico que se aplica a enfermedades glomerulares caracterizadas por proteinuria ( $>40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ ), hipoalbuminemia ( $<2,5 \text{ g/dl}$ ), edema, dislipemia y alteraciones endocrinas. La proteinuria es el signo clínico de la lesión del podocito (podocitopatía) que causa pérdida de la permeabilidad selectiva de la barrera de filtración glomerular al paso de las proteínas a través de la pared capilar glomerular.

La etiología del SN idiopático o primario es desconocida, a diferencia del SN secundario a glomerulonefritis, enfermedades sistémicas, hereditarias, víricas, parasitarias, neoplasias o fármacos (Tabla 1). El SN sensible a corticoides y los SN resistentes recurrentes postrasplante tienen una base patogénica inmunológica,

mientras que la mayoría de los SN resistentes a tratamiento son debidos a anomalías de base genética.

El SN idiopático constituye el 90% de los SN en niños entre 2 y 12 años. La incidencia en población pediátrica menor de 16 años es 2-7 nuevos casos por 100 000 niños por año, siendo la prevalencia 15 casos por 100 000 niños. Se presenta preferentemente entre 2-8 años con máxima incidencia 3-5 años. En niños es dos veces más frecuente en varones, diferencia que no existe en adolescentes y adultos.

El SN idiopático es una entidad homogénea desde el punto de vista clínico. Sin embargo, la evolución, la histología renal y la respuesta al tratamiento abarca un amplio espectro de posibilidades, de modo que los pacientes pueden mostrar grandes diferencias en cuanto al pronóstico, el tratamiento y el riesgo de enfermedad renal crónica. El reto para el nefrólogo infantil será equilibrar la balanza entre el riesgo inherente a la enfermedad y el beneficio de la terapia individualizada en cada caso.

**Tabla 1.** Clasificación del síndrome nefrótico

### SN primario

- Idiopático
- Congénito  $<12$  meses
- Genético

### SN secundario

- Otras nefropatías
  - Glomerulonefritis aguda
  - Púrpura de Schönlein-Henoch
  - Nefropatía IgA
  - Síndrome de Alport
- Enfermedades sistémicas
  - Vasculitis
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Artritis reumatoide
  - Diabetes mellitus
  - Amiloidosis
  - Síndrome Hemolítico Urémico
- Enfermedades infecciosas (HVB, HVC, CMV, EBV, HIV, malaria)
- Neoplasias (leucemia, linfoma Hodgkin)
- Fármacos (AINE, sales de oro, D-penicilamina, captopril)

## 2. CLASIFICACIÓN

Según la etiología (Tabla 1):

- SN primario: idiopático, genético y congénito.
- SN secundario: glomerulonefritis, nefropatía del colágeno IV, enfermedades sistémicas, enfermedades infecciosas, microangiopatía trombótica, neoplasias, fármacos.

El SN genético se debe a mutaciones de las proteínas podocitarias y se presenta desde el periodo fetal a la vida adulta. El síndrome ne-

frótico congénito se define por la edad de presentación (niños menores de un año), la mayoría de origen genético. El SN genético se define por la presencia de mutaciones genéticas en pacientes con SN aislado corticorresistente, generalmente precoz y grave, aunque se puede presentar a cualquier edad. Los SN sindrómicos con mutaciones genéticas presentan SN asociado a cuadros malformativos característicos (Tabla 2).

### 3. PATOGENIA

En el glomérulo normal la barrera de filtración la conforman la membrana basal glomerular

(MBG) y el diafragma de filtración entre los procesos pedicelares de los podocitos, células epiteliales viscerales que cubren la superficie externa de la membrana basal de las asas capilares glomerulares. La lesión del podocito y el diafragma de filtración es el factor clave de la proteinuria, bien por mecanismos inmunológicos o genéticos, implicados de forma independiente o multifactorial.

#### 3.1. Mecanismos inmunológicos

Las alteraciones de los linfocitos T, B y factores de permeabilidad vascular predominan en SN idiopático corticosensible con histología de enfermedad de cambios mínimos (ECM) gene-

**Tabla 2.** Síndrome nefrótico con mutaciones genéticas

SN AISLADO		
	Histología	Gen
Congénito	Dilatación radial túbulo proximal ECM/ESF Esclerosis mesangial difusa	<i>NPHS1</i> (SN tipo Finlandés) <i>NPHS2</i> , <i>NPHS1</i> <i>WT1</i> , <i>PLCE1</i>
Mayores de 1 año	ECM/ESF Esclerosis mesangial difusa	<i>NPHS2</i> , <i>NPHS1</i> <i>WT1</i> , <i>PLCE1</i> <i>WT1</i> , <i>PLCE1</i>
SN juvenil y adulto	ESF	Autosómico recesivo/ esporádico: <i>NPHS2</i> Autosómico dominante: <i>TRPC6/ACTN4/INF2</i>
SN SINDRÓMICO		
	Características	Gen
Síndrome de Denys-Drash	AD, esclerosis mesangial difusa, pseudohermafroditismo masculino, tumor de Wilms	<i>WT1</i>
Síndrome de Frasier	AD, ESF, fenotipo femenino cariotipo 46XY, gonadoblastoma	<i>WT1</i>
Síndrome de Pierson	AR, Esclerosis mesangial difusa, microcoria, fallo renal	<i>LAMB2</i>
Síndrome de Galloway Mowat	AR, Esclerosis mesangial difusa, microcefalia, retraso mental, hernia hiatal	Gen desconocido
Síndrome de Nail-Patella	AD, Displasia esquelética, ungueal, ocular	<i>LMXB1</i>
Síndrome de Schimke	AR, ESF, displasia espondilohipofisaria inmunoosea, talla baja, procesos oclusivos vasculares	<i>SMARCAL1</i>

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; ECM: enfermedad de cambios mínimos; ESF: esclerosis segmentaria y focal; SN: síndrome nefrótico.

rando disfunción y/o desestructuración y pérdida de carga negativa de la MBG, aumento de permeabilidad endotelial, alteración del balance de fluidos, retención tubular de sodio y edema:

- Células T: alteraciones de las poblaciones linfocitarias, activación generalizada de T efectoras por desequilibrio con T reguladoras (CD4, CD25 y Fox3), secreción de citoquinas y anomalías moleculares de los linfocitos T. IL13 se asocia a sobreexpresión de CD80 en podocitos y proteinuria.
- Células B: podrían estar directamente implicadas a través de la secreción de inmunoglobulinas. A favor de esta hipótesis, algunos casos de SN remiten utilizando anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) que producen depleción de células B.
- Factores circulantes de permeabilidad propuestos: factor de crecimiento vascular endotelial, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y óxido nítrico producido por las células T y B.

### 3.2. Mecanismos genéticos

Subyacen en la mayoría de los SN congénitos y familiares y en el 10-20% de los SN resistentes esporádicos. Se identifican mutaciones en los genes que codifican las proteínas podocitarias a distintos niveles: a) proteínas podocitarias: nefrina (gen *NPHS1*), podocina (gen *NPHS2*), proteína que interactúa con el dominio citoplasmático de la molécula de adhesión CD2 (CD2AP), Receptor transitorio de potencial de canal de cationes subfamilia C, miembro 6 (gen *TRPC6*); b) proteínas de adhesión que conectan la base de los podocitos a la membrana

basal: laminina  $\beta$ 2 (gen *LAMB2*); c) proteínas del citoesqueleto:  $\alpha$ -actinina-4 (gen *ACTN4*), y d) factores de transcripción: gen del tumor de Wilms (*WT1*) y *LAMX1B* (Tabla 2).

### Síndrome Nefrótico Genético

La lesión estructural glomerular justifica sus tres características: presentación precoz, ausencia de respuesta a tratamiento y baja recurrencia postrasplante. Las manifestaciones clínicas son graves, comprometen la supervivencia y la mayoría precisan diálisis en el primer año de evolución. Las mutaciones de los genes *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1* y *LAMB2* explican el 90% de los SN de comienzo en los tres primeros meses de vida y dos tercios de los SN con comienzo entre los 4 y los 12 meses de edad; no obstante, se han detectado a cualquier edad.

- SN congénito tipo finlandés (AR, cromosoma 19q13.1): la mayoría de SN congénitos.
- Mutaciones del gen *NPHS2* (cromosoma 1q25-q31): causa más frecuente de SN corticorresistente (SNCR) precoz autosómico recesivo y de más del 40% de SNCR familiar.
- Mutaciones en el gen *PLCE1* (NPHS3) (AR cromosoma 10q23): codifica la fosfolipasa C  $\epsilon$ 1, enzima podocitaria (PLC $\epsilon$ 1) causa de esclerosis mesangial difusa en el primer año de vida y herencia autosómica recesiva.
- Esclerosis segmentaria focal familiar. Grupo heterogéneo con esclerosis segmentaria y focal (ESF) corticorresistente en la adolescencia o adulto joven.

### Síndromes nefróticos sindrómicos

La **Tabla 2** muestra las manifestaciones características:

- Síndrome de Denis-Drash y síndrome de Frasier (cromosoma 11p13): por mutación en factor WT1 crítico en el desarrollo renal y gonadal.
- Síndrome de Pierson (cromosoma 3p21): alteraciones en laminina  $\beta 2$  expresada en membrana basal glomerular, retina, cristalino y sinapsis neuromusculares. Rápida evolución a insuficiencia renal.
- Síndrome de Nail-Patella, síndrome de Galloway-Mowat y síndrome de Schimke.

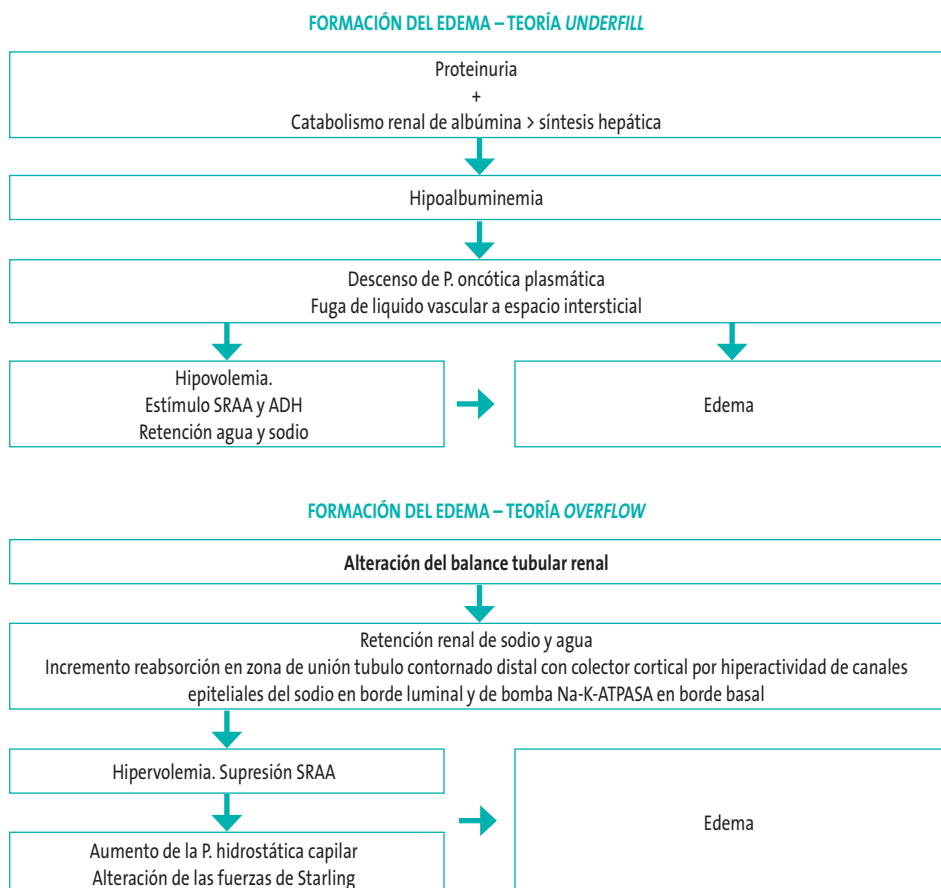
### 3.3. Fisiopatología del edema

La retención de sodio y el edema tradicionalmente se ha considerado secundario a la hipovolemia y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (“Teoría *Underfill*”). Sin embargo, en la mayoría de los pacientes el mecanismo fundamental es la alteración del balance tubular renal (“Teoría *Overflow*”) que condiciona la retención del sodio, la expansión del volumen plasmático y la transudación de agua y solutos al intersticio. Además, existe un incremento en la conductividad hidráulica de la pared capilar y del coeficiente de reflexión de las proteínas que influye en el flujo transcapilar. Por tanto, el edema es consecuencia de una “asimetría” en la expansión del volumen extracelular y retención de agua y sodio en el intersticio con o sin alteración del volumen vascular. En los pacientes con hipovolemia, la activación del SRAA contribuye además a mantener estas alteraciones (**Tabla 3**).

## 4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sintomatología del SN de cualquier causa es común: edema, proteinuria e hipoalbuminemia. En el SN idiopático la distribución del edema predomina en zonas de declive, significativo en cara y genitales. Signos menos frecuentes son hematuria (25%), hipertensión arterial (20%) e insuficiencia renal (3%), que se asocian con lesión renal subyacente. La mayoría presentan derrame pleural sin disnea. La presencia de polipnea y/o hipoxemia obliga a descartar tromboembolismo pulmonar. No es común el edema pulmonar pero sí en pacientes que han recibido tratamiento con albúmina IV (en general contraindicada). Son muy frecuentes la ascitis, la hepatomegalia y el dolor abdominal que precisa una cuidadosa valoración para descartar peritonitis primaria, que puede estar presente al debut. El edema intestinal puede provocar diarrea. Los pacientes son más susceptibles a infecciones (especialmente neumococo) por disfunción inmune de células T y B, pérdida urinaria de inmunoglobulinas, complemento y properdina, con mayor riesgo de peritonitis primaria, celulitis, neumonía, meningitis y sepsis. Las alteraciones secundarias son dislipemia, hipercoagulabilidad y alteraciones tiroideas. Los niños pequeños tienen mayor riesgo de hipovolemia. La asociación de hipovolemia, diuréticos, infecciones, punciones venosas e inmovilización contribuyen al riesgo de fenómenos tromboembólicos en miembros inferiores, renal, seno longitudinal o pulmonar (2-8%). Un 15% de los pacientes en recaída pueden mostrar signos de tromboembolismo pulmonar en la gammagrafía de ventilación-perfusión. La hipertensión arterial (HTA) (por hiper- o hipovolemia) y la hiperlipidemia confieren riesgo cardiovascular. La enfermedad, las complicaciones y el tratamiento contribuyen a la desnutrición y el hipocreci-

**Tabla 3.** Fisiopatología del edema



miento. En niños que responden al tratamiento, la función renal se mantiene normal a largo plazo; sin embargo, los pacientes con SN congénito y el 50% de los SNCR evolucionan a enfermedad renal terminal.

## 5. DIAGNÓSTICO

Proteinuria (>40 mg/m<sup>2</sup>/h), hipoalbuminemia (<2,5 g/dl) y edemas son diagnósticos de SN. El

examen físico descartará SN sindrómico por las características extrarrenales. Se realizará estudio de la función renal, lipidograma, función tiroidea, coagulación, hemograma e inmunoglobulinas para evaluar las alteraciones secundarias, así como serología viral, complemento y estudio de autoinmunidad para descartar SN secundario. El estudio genético está indicado en el SN congénito, corticorresistente y familiar (Tabla 4). La biopsia renal no es indispensable para el diagnóstico pero ofrece

**Tabla 4.** Diagnóstico del síndrome nefrótico pediátrico

<p><b>OBJETIVOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Confirmar el diagnóstico de SN idiopático</li> <li>• Descartar complicaciones: infección, trombosis vascular, embolia pulmonar, insuficiencia renal</li> </ul>
<p><b>VALORACIÓN INICIAL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anamnesis:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Antecedentes familiares de síndrome nefrótico, otras nefropatías o enfermedad renal crónica</li> <li>– Antecedentes personales: atopia, infección viral, bacteriana o parasitaria, vacunación reciente</li> </ul> </li> <li>• <b>Examen físico:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Incremento de peso, talla, temperatura, presión arterial, grado y localización de edemas</li> <li>– Signos clínicos de complicaciones (disnea, fiebre, dolor abdominal, ascitis, taquicardia), infecciones (celulitis, peritonitis, sepsis)</li> <li>– Manifestaciones extrarrenales de SN secundario (exantema, púrpura, signos articulares)</li> </ul> </li> <li>• <b>Laboratorio:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hemograma, plaquetas, fibrinógeno, urea, creatinina, iones, calcio, proteínas totales y albúmina</li> <li>– Serología CMV, EBV, parvovirus B19, Herpes 6, virus varicela-zoster, HVB, HVC</li> <li>– En situaciones de riesgo infeccioso específico HIV, gota gruesa</li> <li>– Mantoux. Frotis faríngeo</li> <li>– Proteinuria 24 horas, índice proteína/creatinina (micción aislada), urianálisis, urocultivo</li> <li>– Valorar radiografía de tórax si edemas importantes, ecografía renal si hematuria, ecografía abdominal si dolor abdominal-ascitis</li> <li>– Antitrombina III, fibrinógeno, Dímeros D, Factor VIII, proteína C, proteína S (si riesgo de trombosis: hipovolemia, ascitis, anasarca, hipoalbuminemia &lt;2 g/dl o infección)</li> <li>– Complemento C3, C4, C1q, ANA, AntiDNA. Perfil lipídico, LpA y perfil tiroideo</li> </ul> </li> </ul>

información pronóstica valiosa en casos seleccionados (ver indicaciones en la **Tabla 5**).

## 6. HISTOLOGÍA DEL SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO

La histología más frecuente del SN idiopático es la enfermedad de cambios mínimos (ECM),

definida por la ausencia de anomalías glomerulares al microscopio de luz y fusión difusa de los pedicelos de los podocitos en la microscopía electrónica. Esta lesión ultraestructural del podocito subyace en pacientes con SN típicamente corticosensible. Es la causa de SN en el 90% de los niños menores de diez años, el 50-70% de niños los mayores de esa edad y el 10-15% de los adultos. SN corticosensible es el término utilizado para describir la enfermedad que ocurre en niños con SN que responde a corticoides, en los que no se realiza biopsia renal y, por tanto, sin diagnóstico histológico. La inmunofluorescencia en la ECM suele ser negativa o con mínimos depósitos y la presencia de IgM o C1q empeora el pronóstico. La ECM se solapa con otras formas histológicas que tienen tendencia a ser menos corticosensibles: esclerosis segmentaria focal (ESF), nefropatía IgM, proliferación mesangial y más raramente glomerulonefritis membranosa y mesangiocapilar. No obstante, la clasificación histológica descriptiva del SNI en ECM y ESF no se asocia con un curso clínico determinado. Algunos autores consideran la proliferación mesangial como estado intermedio entre ECM y ESF y algunos casos de ESF pueden tener apariencia inicial de ECM y desarrollar lesiones esclerosantes con el tiempo. Por tanto, se debate si ECM y ESF representan un *continuum* de la misma enfermedad, más que dos etiologías distintas, donde los pacientes muestran distinto comportamiento y respuesta al tratamiento.

La mayoría de los niños entre los dos y los ocho años presentan SNI por ECM, pero la presentación en niños mayores (sin límite bien definido, en general 10-12 años), la afectación de la función renal y la respuesta desfavorable a los corticoides se asocian con otra lesión

histológica, constituyendo los factores principales para la recomendación de biopsia renal (Tabla 5).

## 7. HISTORIA NATURAL

La mayoría de los niños con SN idiopático responde al tratamiento, pero alrededor del 20% son corticorresistentes, más de dos tercios de los casos presenta recaídas de la enfermedad en los primeros dos meses y hasta el 60% dependencia de los corticoides. Los niños más pequeños tienen mayor riesgo de recaídas y duración de la enfermedad, relacionada inversamente con la edad de presentación. La ausencia de recaídas en los primeros seis meses de evolución se asocia con periodos largos de remisión, mientras que las recaídas durante el tratamiento o inmediatas a la suspensión se asocian con corticorresistencia tardía. Se considera enfermedad en remisión completa tras 7-10 años sin recaídas. La mayoría de niños con SNCS y ECM alcanzan la edad adulta en remisión completa; sin embargo, hasta en una cuarta parte puede persistir la actividad des-

pués de los 18 años y hasta un 40% puede presentar alguna recaída en la edad adulta. La necesidad de tratamientos prolongados conlleva morbilidad por los efectos secundarios de los fármacos. La mayoría de los niños que recaen continúan siendo corticosensibles y mantienen una función renal normal. Por contra, el SNCR está asociado con fallo renal a los cinco años entre un 30 y un 50%. Sin tratamiento, la mortalidad del SN alcanza el 40% por complicaciones infecciosas y trombóticas.

La respuesta a corticoides y la evolución define las siguientes categorías de SN:

- Según la respuesta a corticoides en la primera manifestación:
  - **SN corticosensible:** desaparece la proteinuria y se normaliza la albúmina plasmática en respuesta al tratamiento.
  - **SNCR:** persiste el SN clínico y/o bioquímico de SN a pesar de **ocho semanas** de tratamiento.
- Según el curso evolutivo:
  - **SN corticosensible con brote único o recaídas infrecuentes:** máximo de dos recaídas en seis meses tras la manifestación inicial, o menos de tres en un año en cualquier momento evolutivo.
  - **SN recaídas frecuentes:** más de dos recaídas en seis meses tras la manifestación inicial, o más de tres en un año en cualquier momento evolutivo.
  - **SN corticodependiente:** dos o más recaídas al rebajar la dosis de prednisona a

**Tabla 5.** Recomendaciones de biopsia renal

<ul style="list-style-type: none"> <li>• En la primera manifestación:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Insuficiencia renal, hematuria macroscópica, hipertensión arterial</li> <li>– Edad menor de 1 año (o mayor de 10)</li> <li>– Síndrome nefrótico familiar</li> <li>– SN corticorresistente</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En la evolución:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Respuesta a tratamiento desfavorable, corticorresistencia tardía</li> <li>– Previa a la indicación de tratamiento inmunosupresor con anticalcineurínicos o tratamiento prolongado (&gt;24 meses) con anticalcineurínicos</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En SN con recaídas frecuentes o corticodependencia, la indicación de biopsia renal ha de ser valorada individualmente</li> </ul>



días alternos o recaída en las dos semanas siguientes a la supresión.

- **SN corticorresistente tardío:** tras una de las recaídas no existe remisión, habiendo sido corticosensible en su manifestación inicial.

## 8. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO

### 8.1. Introducción

El curso clínico del SN idiopático es altamente variable, difícil de predecir en el momento de la primera manifestación y precisa un seguimiento prolongado para determinar el pronóstico y la terapia adecuada. Por ello, todos los niños con SN en su primera manifestación deben ser valorados por el nefrólogo infantil para adecuar la estrategia de tratamiento, seguimiento e indicación de diagnóstico histológico en su caso. Los pacientes con SN corticodependiente o corticorresistente, los lactantes menores de un año y los pacientes con manifestaciones de hipovolemia, peritonitis, edema grave, hematuria, hipertensión arterial, dificultad respiratoria, complicaciones infecciosas, tromboembólicas y resistencia al tratamiento deben ser remitidos a Servicios de Nefrología Infantil en centros hospitalarios de referencia con experiencia en patología renal compleja.

El tratamiento general es fundamental para mejorar la sintomatología y prevenir complicaciones. La base del tratamiento farmacológico son los corticoides, indicados en la primera manifestación en todos los pacientes, excepto en SN congénito, familiar y sindrómico. Los inmunosupresores están indicados en

casos de resistencia, dependencia o efectos secundarios de los corticoides, siendo los fármacos con mejores resultados y perfil de seguridad la ciclofosfamida (CFM), los anticalcineurínicos (ciclosporina [CsA] y tacrolimus [TAC]) y el micofenolato mofetilo (MMF) (Tabla 6).

- **En el SN corticodependiente,** el objetivo es disminuir el número de recaídas, prolongar el periodo de remisión y minimizar la toxicidad de los fármacos. Algunos pacientes pueden mantener remisión con dosis bajas de PRD alterna (<0,5 mg/kg) durante 1-2 años. Sin embargo, ante efectos secundarios o recurrencia de recaídas, en nuestra experiencia la CFM oral es el primer fármaco de elección, reconsiderando esta opción en niños con riesgo de fallo terapéutico o toxicidad: niños menores de tres años, ESF, grave corticodependencia y preadolescentes. El MMF es la segunda alternativa, reservando los anticalcineurínicos (CsA o TAC) como tercera opción por sus efectos nefrotóxicos, la incidencia de recaídas en el adolescente y adulto en niños tratados con CsA y la necesidad de terapia prolongada, ya que tanto el MMF como los anticalcineurínicos se consideran ahorradores de corticoides pero inducen dependencia. El RTX se limita al rescate de casos cuidadosamente seleccionados con alto grado de dependencia y toxicidad farmacológica. El tratamiento inmunosupresor alternativo siempre se inicia tras alcanzar la remisión con prednisona asegurando la desaparición de edemas, buena diuresis y adecuada ingesta de fluidos para minimizar efectos secundarios.
- **En el SN corticorresistente** el objetivo es conseguir remisión completa o parcial de la

Tabla 6. Fármacos Inmunosupresores alternativos a prednisona

	Ventajas	Problemas	Comentarios	Dosis
<b>CFM</b>	Eficaz en ciclo corto No nefrotóxico	Dosis acumulativa limitada (168 mg/kg) Toxicidad gonadal Cistitis hemorrágica Leucopenia	Igual eficacia oral o IV Controlar dosis total Contraindicada en pubertad Control leucopenia y garantizar diuresis	CD: 2 mg/kg/día 8 semanas CR: 2,5 mg/kg/día 12 semanas Administrar solo 1 ciclo
<b>MMF</b>	Más eficaz en CD No nefrotóxico No toxicidad gonadal	Mielosupresión En CD: MMF dependencia En CR: Menos eficaz que CsA/TAC Conveniente realizar niveles (2-5 ng/ml)	En CD: alternativa a CsA/TAC En CR: renoprotector en terapia combinada con CsA/TAC	400-600 mg/m <sup>2</sup> cada 12 h 1 año y retirada lenta 3-6 meses
<b>CsA</b>	Eficaz en CD y CR	CsA dependencia Nefrotoxicidad. Precisa niveles (75-150 ng/ml)	Útiles a baja dosis en terapia combinada. Pocos estudios en SN genético En CD: monoterapia En CR: asociar a PRD 0,5 mg/kg/2 d	5-6 mg/kg/día por 6-12 meses con retirada lenta
<b>TAC</b>	Eficaz en CD, CR y CsA- resistente Menos tóxico que CsA	TAC dependencia. Nefrotoxicidad Diabetes. Precisa realizar niveles (5-10 ng/ml)		0,15 mg/kg/día por 6-12 meses con retirada lenta
<b>RTX</b>	Eficaz en CD y recidivas post-TR	Toxicidad: fibrosis pulmonar Infecciones Leucoencefalopatía multifocal Precisa control de subpoblaciones linfocitarias	En CD: eficacia por tiempo corto. Escasos estudios en CR Utilizar sólo como rescate de CR o CD graves con toxicidad otros fármacos	375 mg/m <sup>2</sup> dosis IV semanal total 2-4 dosis

proteinuria para revertir o enlentecer la evolución a insuficiencia renal. Su mal pronóstico dejado a la evolución espontánea justifica la inmunosupresión, excepto en los SN con mutaciones genéticas, donde, en general, no es eficaz. La terapia inmunosupresora inicial se basa en pulsos de metilprednisolona IV (MP) y/o CFM oral asociada a PRD sin que existan estudios comparativos de eficacia. Sin embargo, la desventaja de la MP es su alta toxicidad frente a la toxicidad controlada de CFM si no se supera la dosis total de 168 mg/kg. En nuestra experiencia, un ciclo de CFM durante 12 semanas induce remisión completa o par-

cial en el 37% de los pacientes. Los anticalcineúricos se utilizan en segunda línea alcanzando remisión en pacientes resistentes a CFM en un 44%. La CsA ha sido utilizada más ampliamente, si bien el tacrolimus es, al menos, tan eficaz con menores efectos estéticos secundarios aunque similar incidencia de HTA y mayor de diabetes farmacológica. La mayoría de los pacientes que responden lo hacen al 3.<sup>er</sup>-6.<sup>o</sup> mes de tratamiento y se recomienda biopsia renal para valorar nefrotoxicidad subclínica al menos a los dos años de tratamiento. La siguiente opción es el MMF en monoterapia o asociado a PRD o anticalcineúricos

para minimizar la dosis. Actualmente, la experiencia de tratamiento de rescate con RTX en el SNCR está limitada a casos seleccionados aunque con resultados prometedores.

- En cuanto al tratamiento del **SN genético**, el SN genético, sindrómico y la mayoría de los SN familiares no responden a tratamiento. Sin embargo, se han comunicado algunos pacientes con mutaciones genéticas y formas tardías que han respondido a inmunosupresores. En el SN de presentación precoz o con mutaciones en homocigosis o doble heterocigosis para *NPHS1* y *NPHS2*, resistente a corticoides y ciclofosfamida, la inmunosupresión no va a suponer beneficio terapéutico. Por el contrario, en el SN de presentación tardía, mutaciones y polimorfismos con dudoso significado patogénico o en heterocigosis de *NPHS2*, *TRCP6*, *CD2AP*, lesión histológica leve o moderada, función renal normal y lenta evolución, dado que la remisión completa o parcial mejora el pronóstico de los pacientes, se puede considerar el tratamiento inmunosupresor alternativo en casos seleccionados. La decisión de tratamiento inmunosupresor del SN genético se ha de tomar con cautela e individualizada en función de la presentación, tipo y gravedad de la mutación, condición de homocigosis/heterocigosis, respuesta clínica e histología.
- **Tratamiento del síndrome nefrotico congénito:** la mayoría de los niños con SN congénito desarrollan una enfermedad grave, resistente a tratamiento médico, dependiente de infusiones de albúmina, complicaciones tromboembólicas en el 25% de los casos y respuesta variable a tratamiento

antiproteínúrico asociado a indometacina, por lo que precisan nefrectomía o binefrectomía para el control de la enfermedad y terapia renal sustitutiva. La recidiva postrasplante es poco frecuente. En poblaciones no europeas, se identifican diversas mutaciones *NPHS1* distintas a mutaciones Fin-major y Fin-minor características del SN finlandés o, con menor frecuencia, mutaciones en otros genes (*NPHS2*, *LAMB2*, *WT1*). Pueden presentar fenotipos menos graves, histología de ESF o ECM, SNCR de presentación más tardía, parcial sensibilidad a esteroides e inmunosupresores y mas lenta evolución a fallo renal en segunda o tercera década de la vida.

- **Tratamiento de ESF recurrente postrasplante:** entre el 30 y el 50% de los niños con SNCR sin mutaciones genéticas muestran recurrencia de la proteiuria postrasplante y desarrollo de ESF en el injerto. La proteinuria puede aparecer en las 24 horas postrasplante en ausencia de lesión histológica. La recidiva en el injerto se presenta a pesar del tratamiento inmunosupresor postrasplante, con riesgo de pérdida del injerto en un 50%. Los factores de riesgo de recidiva son la rápida progresión a fallo renal del SNCR inferior a tres años, edad inferior a seis años en la primera manifestación, proliferación mesangial en la biopsia renal de riñón nativo y síndrome nefrótico activo en diálisis.

Existen pocas dudas de que ESF recurrente postrasplante es una entidad clínica relacionada con un factor circulante adquirido que rápidamente afecta a la biología del podocito provocando proteinuria. Otros autores argumentan que la disfunción del po-

docito podría ser secundaria a la falta de un factor normal circulante. Una citokina derivada de linfocitos T podría actuar como factor circulante pero también podría ser dependiente de linfocitos B, como queda documentado por la eficacia del tratamiento con Anti CD20 (rituximab) en el SN recurrente postrasplante. Más recientemente se han implicado el TNF- $\alpha$  y el receptor uroquinasa-soluble del activador de plasminógeno (suPAR), que induce activación de  $\beta$ 3 integrina en la superficie del podocito, como mecanismo de la proteinuria.

El tratamiento se basa en plasmaféresis, inmunoglobulinas IV, rituximab, ciclofosfamida y ciclosporina a altas dosis en distintos regímenes con tasas de remisión variable entre el 30 y el 70%.

## 8.2. Esquema terapéutico inicial

### Objetivos

- Tratar las complicaciones agudas y obtener remisión completa del SN.
- Prevenir las recaídas y las complicaciones secundarias a la enfermedad y al tratamiento a largo plazo.

### Tratamiento sintomático

Se inicia en fase aguda y se mantiene hasta que se alcanza remisión del SN. Es indispensable para prevenir las complicaciones, enlentecer la pérdida de función renal en el SN corticorresistente, evitar las complicaciones tromboembólicas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

- Actividad física diaria. Evitar el reposo en cama por aumentar el riesgo de trombosis y movilizar pacientes encamados.
- Dieta normoproteica (1-2 g/kg/día).
- Restricción de sodio y moderada de líquidos para alcanzar balance negativo hasta remisión de edemas. ClNa <1 mmol/kg/día o 35 mg/kg/día. Ingesta de líquidos en 24 horas = necesidades basales (400 ml/m<sup>2</sup>/día) + 2/3 diuresis. No administrar fluidos intravenosos si no es estrictamente imprescindible (hipovolemia e hiponatremia sintomática, peritonitis). Restricción de líquidos pero no restricción de sodio si hiponatremia menor de 125 mmol/l.
- Diuréticos: indicados solo en caso de edema incapacitante y previa corrección de la hipovolemia, ya que favorecen la insuficiencia renal aguda y las complicaciones tromboembólicas al agravar la hipovolemia:
  - Furosemida: 1-2 mg/kg/dosis: si compromiso respiratorio con edema pulmonar, tras la infusión de seroalbúmina y en SNCR con edemas refractarios a otros diuréticos.
  - Amilorida: 0,5 a 0,7 mg/kg/día en dos tomas; espironolactona: 5 mg/kg/día en dos tomas. Ambos contraindicados en caso de alteración de la función renal.
- Perfusión de albúmina solo en caso de SN congénito, hipovolemia clínica con taquicardia e hipotensión arterial, edemas incapacitantes o infecciones graves. Seroalbúmina al 20% pobre en sal, 0,5-1 g/kg IV en 2-4 horas, dos veces al día. Administrar fu-

rosemida en dosis de 0,5-1 mg/kg IV después de la perfusión.

### Tratamiento y prevención de las complicaciones

- Profilaxis de osteoporosis por corticoides: suplementos de calcio (500-1200 mg/día) y vitamina D3 (400-800 UI/día).
- Hipertensión arterial. Fármacos de elección IECA y/o ARAII: enalapril 0,1-0,6 mg/kg/día en dos tomas (máximo 20 mg/día); losartan 0,8-1 mg/kg/día cada 24 horas (máximo 50 mg/día).
- Complicaciones tromboembólicas:
  - Medidas generales: evitar el reposo, corregir la hipovolemia, contraindicar punciones arteriales o venosas profundas, catéteres centrales y perfusiones IV innecesarias.
  - Tratamiento antiagregante (ácido acetilsalicílico [AAS] 50-100 mg/día) y/o anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (0,5-1 mg/kg/12 horas) en pacientes de alto riesgo trombótico: grave anasarca, tromboembolismo previo, corticorresistencia, corticoterapia prolongada y GN membranosa, especialmente si coexiste hipovolemia o inmovilización prolongada. La presencia de alguna de las siguientes alteraciones justifican tratamiento anticoagulante: hipoalbuminemia <2 g/dl, fibrinógeno >6 g/l, antitrombina III <70%, D-dímeros >1000 ng/ml. Objetivo: INR entre 2 y 3 hasta alcanzar albúmina >2 g/dl.
- Infecciones bacterianas: no indicados antibióticos profilácticos. Tratar precozmente las infecciones bacterianas más frecuentes: celulitis (*Staphylococcus aureus*), peritonitis espontánea (*Streptococcus pneumoniae*) y sepsis (*S. pneumoniae*, *E. Coli*, *H Influenzae*).
- Infecciones víricas: en pacientes no inmunes a varicela, profilaxis postexposición a varicela o herpes zóster del adulto con gammaglobulina varicela-zóster hiperinmune en las primeras 72-96 horas, tratando con aciclovir si padecen la enfermedad durante el tratamiento o ha sido suspendido en menos de 1-2 meses.
- Hiperlipemia: limitar el consumo de grasas. Simvastatina o lovastatina en SNCR o SNCD con dislipemia mantenida (LDL-C >160 mg/dl o >130 mg/dl si ERC, HTA, obesidad o anticalcineurínico).
- Calendario vacunal: asegurar el cumplimiento del calendario vacunal general más vacunación antivariela, antigripal y neumococo (antineumocócica conjugada hasta los cinco años más antineumocócica polisacárida p23 a partir de los tres años) y antigripal anual al paciente y contactos familiares. Pueden recibir las dosis de vacunas en fase de remisión con dosis de corticoides inferiores a 1 mg/kg/día. Contraindicadas vacunas de virus vivos (triple vírica y varicela) en las recaídas, tratamiento con inmunosupresores (hasta tres meses después de CFM, un mes después de anticalcineurínicos y MMF) y si ha sido tratado con prednisona en dosis de 2 mg/kg/día durante 14 días hasta cuatro semanas después de suspendida. Pueden ser administradas en pacientes en remisión bajo prednisona en

dosis inferiores a 1 mg/kg cada dos días. Si la tasa de anticuerpos antivaricela no es protectora, administrar una dosis de recuerdo. Especialmente si está contraindicado vacunar al paciente, se recomienda vacunar a los contactos familiares para disminuir el riesgo de transmisión al paciente inmunodeprimido.

### Tratamiento específico: corticoterapia

#### Primera manifestación

Prednisona oral en dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>/día (2 mg/kg/día) durante 4-6 semanas (máximo 60 mg si peso <60 kg, 80 mg si peso >60 kg), seguido de 40 mg/m<sup>2</sup>/días alternos (1,5 mg/kg) durante 4-6 semanas (máximo 40 mg <60 kg, 60 mg >60 kg). Toma única matinal o repartida en dos dosis en las siguientes situaciones: niños menores de tres años, edema grave, diarrea, hiperglucemia o falta de respuesta a las dos semanas de tratamiento bajo dosis única. La dosificación de prednisona por kilo de peso subestima la dosis total comparada con dosis por superficie corporal especialmente en niños pequeños.

#### Estado clínico en respuesta al tratamiento

- Estado de remisión: desaparición de la proteinuria (<4 mg/m<sup>2</sup>/hora, índice proteína: creatinina <0,2 o proteinuria negativa/indicios en tira reactiva durante cinco días consecutivos).
- Remisión completa: desaparición de la proteinuria y normalización de la albuminemia.
- Remisión parcial: normalización de la albuminemia (> 3g/l) con persistencia de pro-

teinuria en rango no nefrótico (4-40 mg/m<sup>2</sup>/hora).

- Recaída: aparición de proteinuria en tira reactiva >2+ durante cinco días consecutivos en cualquier momento evolutivo.
- Resistencia: persistencia de proteinuria en rango nefrótico tras ocho semanas de tratamiento.

#### Estrategia de seguimiento

- Remisión: retirada progresiva de la prednisona en 4-6 semanas (tiempo mínimo de tratamiento, tres meses) con reducción de dosis 5 mg/semana.
- Resistencia y remisión parcial: *bolus* IV de metilprednisolona a 1 g/1,73 m<sup>2</sup> (600 mg/m<sup>2</sup>, máximo 1 g) hasta tres dosis en días alternos a la corticoterapia oral. Diluir en 100 ml de suero salino al 0,9%, a pasar en un periodo de cuatro horas, con dosis única de furosemida oral 2 mg/kg, al inicio de la perfusión.

#### Tratamiento de las recaídas

Prednisona oral a 60 mg/m<sup>2</sup>/día hasta proteinuria negativa durante cinco días, seguido de 40 mg/m<sup>2</sup>/días alternos durante 4-6 semanas con retirada progresiva en 4-6 semanas.

### 8.3. Estrategia terapéutica en los distintos estados clínicos

#### Objetivos

- Evitar los efectos secundarios de los corticoides.

- Terapias alternativas en SN corticodependiente y corticorresistente.
- Evitar o retrasar el desarrollo de insuficiencia renal.
- Asegurar la continuidad de los cuidados del niño al adulto.

### SN recaídas infrecuentes

Tratamiento de las recaídas con prednisona oral (véase más arriba el epígrafe “Tratamiento de las recaídas”).

### SN recaídas frecuentes o corticodependiente

En recaídas frecuentes, corticodependencia (dosis  $>0,5-1$  mg/kg en días alternos) o efectos secundarios de los corticoides se recomienda terapia alternativa a los corticoides con fármacos inmunosupresores en administración secuencial tras inducir remisión con prednisona.

**1. Ciclofosfamida:** dosis de 2-2,5 mg/kg/día durante ocho semanas, vía oral, realizando una retirada progresiva de la prednisona en las cuatro primeras semanas (dosis total máxima 168 mg/kg).

### 2. Micofenolato:

- Micofenolato mofetilo en dosis de 400-600 mg/m<sup>2</sup>/12 horas durante 6-12 meses, asociado durante el primer mes a prednisona oral, disminuir dosis de forma progresiva a lo largo del segundo mes y retirar al inicio del tercer mes, para intentar mantener remisión con monoterapia (micofenolato mofetil). Ajustar

dosis para niveles (C<sub>0</sub>) entre 2,5 y 5 ng/ml. Retirada progresiva en 3-6 meses.

- Micofenolato sódico si intolerancia digestiva al anterior. Dosis: 288-432 mg/m<sup>2</sup>/12 horas (equivalencia 1000 mg de micofenolato mofetilo con 720 mg de micofenolato sódico). Ajustar las dosis para mantener niveles (C<sub>0</sub>) entre 2,5 y 5 ng/ml.

**3. Ciclosporina A:** dosis inicial de 100 mg/m<sup>2</sup>/día (2,5 mg/kg/día) en dos tomas. Aumentar cada 15 días 10-20 mg/m<sup>2</sup>/día para alcanzar niveles en sangre (C<sub>0</sub>) entre 75 y 150 ng/ml (dosis máxima 200 mg/m<sup>2</sup>/día o 5 mg/kg/día). Mantener seis meses y retirar progresivamente en 3-6 meses.

**4. Rituximab:** rescate de pacientes con alto grado de dependencia a tratamientos con corticoides asociados a otros inmunosupresores (MMF, CsA) y con severos efectos secundarios de los mismos. Dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> IV administrada con una periodicidad semanal y un máximo de dos dosis.

- **Levamisol:** incluido en algunos protocolos, su eficacia es controvertida tanto en la reducción de recaídas durante el tratamiento como en el mantenimiento de la remisión al retirarlo. Dosis: 2,5 mg/kg en días alternos durante 6-12 meses.

### Actitud en las recaídas durante el tratamiento inmunosupresor

Prednisona oral según pauta habitual de recaída (véase más arriba el epígrafe “Tratamiento de las recaídas”) asociada al tratamiento inmunosupresor prescrito.

## Actitud posterior al tratamiento inmunosupresor

- Respuesta favorable (remisión o recaídas infrecuentes): tratamiento de las recaídas con prednisona.
- Persistencia de corticodependencia:
  - Corticodependencia a dosis de prednisona igual o menor a 0,25 mg/kg/días alternos: mantener prednisona oral 12 meses.
  - Corticodependencia mayor de 0,25 mg/kg/días alternos o yatrogenia por corticoides: mantener el fármaco efectivo MMF o CsA (ante igualdad de eficacia preferentemente MMF).
  - Valorar asociación de MMF o CsA más prednisona a dosis bajas o MMF más CsA.

### Tratamiento del SN corticorresistente

Pauta de tratamiento secuencial: ciclofosfamida en primera línea, anticalcineurínicos en segunda y micofenolato en tercera. Alternativa: bolus de metilprednisolona IV previos al fármaco inmunosupresor.

Tratamiento coadyuvante: anti-proteinúricos/hipotensores/hipolipemiantes.

1. **Ciclofosfamida:** dosis oral de 2,5 mg/kg/día durante 12 semanas, asociado a prednisona 0,2 mg/kg en días alternos.

## 2. Anticalcineurínicos:

- Ciclosporina: dosis inicial y ajuste de niveles como en apartado anterior. Asociada a prednisona 0,2 mg/kg/días alternos durante seis meses. Si remisión retirar progresivamente en seis meses. Suspender a los 4-6 meses en caso de no respuesta o empeoramiento de la función renal.
- Tacrólimus: dosis de 0,05-0,1 mg/kg/día para alcanzar niveles ( $C_0$ ) entre 5 y 8 ng/ml. Asociado a prednisona 0,2 mg/kg en días alternos durante seis meses. Si remisión retirar progresivamente en seis meses. Suspender a los 4-6 meses en caso de no respuesta o empeoramiento de la función renal.

3. **Micofenolato mofetilo:** dosis de 600 mg/m<sup>2</sup>/12 horas durante 12 meses asociado a prednisona 0,2 mg/kg/días alternos. Ajustar dosis para niveles ( $C_0$ ) entre 2,5-5 ng/ml. Si intolerancia digestiva sustituir por micofenolato sódico 432 mg/m<sup>2</sup>/12 horas.

4. **Rituximab:** si persiste la corticorresistencia valorar rituximab en dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> IV, máximo cuatro dosis con periodicidad semanal.

- **Alternativa: bolus de metilprednisolona:** dosis de 30 mg/kg en perfusión IV durante 2-4 horas. Pauta en intervalos crecientes: seis dosis en días alternos, una dosis semanal durante ocho semanas, una dosis cada dos semanas durante dos meses, una dosis mensual durante ocho meses y una dosis cada dos meses durante seis meses. Asociar predni-



sona oral 2 mg/kg en días alternos. Si no se alcanza remisión en cuatro semanas de tratamiento o si tras remisión reaparece proteinuria al aumentar el intervalo de los pulsos, se añade ciclofosfamida oral 2-3 mg/kg/día durante ocho semanas manteniendo los pulsos semanales o seis pulsos alternos más, en SN refractario. Si tras cuatro a seis meses no se alcanza al menos remisión parcial, se suspende el protocolo.

#### Actitud posterior al tratamiento inmunosupresor

- Respuesta favorable: remisión, recaídas infrecuentes o corticodependencia. Pautas más arriba reseñadas en los epígrafes “SN recaídas infrecuentes” y/o “SN recaídas frecuentes o corticodependiente”.
- Remisión parcial: mantener la estrategia terapéutica intentando suspender corticoterapia y optimizar tratamiento antiproteínico (IECA y/o ARAII).
- SN persistente después de CFM y anticalcineurínico: nuevo ciclo de tratamiento con prednisona oral a 60 mg/m<sup>2</sup>/día durante cuatro semanas y valorar tres *bolus* IV de metilprednisolona, ya que hasta un tercio de los pacientes cambia la resistencia a corticoides después de recibir CFM y anticalcineurínicos.
- SN resistente a corticoides y a terapia alternativa: tratamiento antiproteínico, hipolipemiante y antiagregante y vigilar estrechamente la evolución de la funcional renal. Valorar el riesgo-beneficio de mantener inmunosupresión prolongada si se ha

obtenido respuesta clínica o bioquímica parcial.

#### 8.4. Vigilancia de efectos secundarios a fármacos

Informar a los padres de los efectos secundarios de los fármacos y obtener consentimiento. Control periódico de toxicidad:

- Corticoides: obesidad, síndrome de Cushing, retraso de talla, osteoporosis, aplastamiento vertebral, fracturas patológicas, necrosis avascular cabeza femoral, cataratas, glaucoma, hipertensión, hiperlipemia, diabetes mellitus.
- Ciclofosfamida: leucopenia, alopecia, esterilidad, infecciones, cistitis hemorrágica. Control de leucocitos semanal/quincenal. Adecuada ingesta de líquidos. No superar dosis máxima acumulada de 168 mg/kg.
- Micofenolato mofetilo y sódico: control de nivel de ácido micofenólico para no superar 5 ng/ml. Vigilar alteraciones gastrointestinales, anemia, neutropenia, trombopenia e infecciones (CMV).
- Anticalcineurínicos (CsA/tacrolimus): nefrotóxico. Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (FG <60 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>), HTA no controlada, hepatopatía. No recomendable en menores de dos años. Controles: niveles (C<sub>0</sub>), creatinina plasmática, aclaramiento de creatinina, ácido úrico, magnesio, bilirrubina, transaminasas, potasio, equilibrio ácido-base, glucemia, hemoglobina glicosilada. Suspender si descenso del filtrado glomerular basal del 50%, hipertensión de difícil control, aumento de

transaminasas, infecciones víricas graves, neurotoxicidad y diabetes. Otros efectos: hipertrofia gingival e hirsutismo, menos efectos estéticos con tacrolimus, mas frecuente diabetes farmacológica.

- Rituximab: fiebre, vómitos, diarrea, rash, broncoespasmo, fibrosis pulmonar. Prevención de síndrome de liberación de citoquinas con administración previa de paracetamol, hidrocortisona y dexclorfeniramina. Monitorización de CD19, inmunoglobulinas y vigilancia de manifestaciones infecciosas y neurológicas (neumonía por pneumocistis, riesgo de Leucoencefalopatía multifocal). Tras la supresión, eficacia limitada por reaparición en sangre periférica de CD19 en un tiempo promedio de seis meses.

## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Antonia Peña y al Dr. Santiago Mendi-zábal, autores del primer protocolo de consenso del tratamiento del SN en la edad Pediátrica para la Asociación Española de Pediatría.

***Mención especial a la Dra. Antonia Peña Carrión, que ha realizado la revisión externa de este capítulo.***

*Los criterios y opiniones que aparecen en este capítulo son una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria, sin ser de obligado cumplimiento, y no sustituyen al juicio clínico del personal sanitario.*

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Benoit G, Machuca F, Antignac C. Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25:1621-32.
- Caridi G, Trivelli A, Sanna-Cherchi S, Perfumo F, Ghiggeri GM. Familial forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:241-52.
- Gellermann J, Weber L, Pape L, Tónshorff B, Hoyer P, Querfeld U. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(10):1689-97.
- Guignon V, Dallochio A, Baudouin V, Dehennault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M, et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1269-79.
- Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, et al. Prospective 5 year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:765-71.
- Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group 2012. KDIGO Clinical Practice Guideline for glomerulonephritis. *Kidney Inter Suppl* 2, 139-274.

- Mason PD, Hoyer PF. Minimal Change Nephrotic Syndrome. En: Floege F, Johnson RJ, Feehally J (eds.). *Comprehensive Clinical Nephrology*, 4th ed. St Louis: Elsevier Saunders; 2010. p. 218-27.
- Mendizabal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simon J. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20:914-9.
- Mendizabal S. Evaluación del tratamiento inmunosupresor secuencial en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico idiopático [Tesis Doctoral]. Murcia: Departamento Pediatría. Facultad de Medicina; 2011.
- Mendizabal S, Román E. Síndrome Nefrótico Idiopático. En: Cruz Hernández M (ed.). *Tratado de Pediatría*, 11.ª ed. Asociación Española de Pediatría 2014. Cap 388 p 25-30 (en prensa).
- Román E, Mendizabal S. Síndrome Nefrótico en la infancia. En: Antón M, Rodríguez LM (eds.). *Nefrología Pediátrica. Manual práctico*. Madrid: Editorial Panamericana; 2011. p. 97-103.
- Santin S, Rossetti S, Salido E, Silva I, García-Maset R, Giménez I, *et al.* TRCPS mutational analysis in a large cohort of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(10):3089-96.
- Telliers, Brochard K, Garnier A, Bandin F, Llanas B, Guignonis V, *et al.* Long-term outcome of children treated with rituximab for idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013;28: 911-8.
- Torban E, Biltzan M, Goodyer P. Recurrent focal segmental glomerulosclerosis: a discrete clinical entity. *Int J Nephrol.* 2012;2012:246128.
- Tullus K, Marks S. Indications for use and safety of rituximab in childhood renal diseases. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:1001-9.