

Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico Primario en Niños

Evidencias y Recomendaciones

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-271-13





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECTOR GENERAL

DR. JOSÉ ANTONIO GONZÁLEZ ANAYA

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

DR. JAVIER DÁVILA TORRES

UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

DR. JOSÉ DE JESÚS GONZÁLEZ IZQUIERDO

COORDINADOR DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

COORDINADORA DE ÁREAS MÉDICAS

DRA. LETICIA AGUILAR SÁNCHEZ

COORDINADOR DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

DR. SERGIO ALEJANDRO MORALES ROJAS

TITULAR DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

DR. GERMÁN ENRIQUE FAJARDO DOLCI

COORDINADOR DE POLÍTICAS DE SALUD

DR. CARLOS TENA TAMAYO

COORDINADOR DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. SALVADOR CASARES QUERALT

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ

COORDINADOR DE PLANEACIÓN EN SALUD

LIC. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ DÍAZ PONCE

TITULAR DE LA UNIDAD DE SALUD PÚBLICA

DR. VICTOR HUGO BORJA ABURTO

COORDINADORA DE PROGRAMAS INTEGRADOS DE SALUD

COORDINADOR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y APOYO EN CONTINGENCIAS

DRA. CONCEPCION GRAJALES MUÑIZ (ENCARGADA)

COORDINADOR DE SALUD EN EL TRABAJO

DR. RAFAEL RODRIGUEZ CABRERA

COORDINADOR DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

DR. RODOLFO A. DE MUCHA MACÍAS

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por IMSS
© Copyright IMSS "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
División de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos, deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que formen parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

Deberá ser citado como: Guía de Práctica Clínica **Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico Primario en Niños**. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2013

Esta guía puede ser descargada de Internet en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>

CIE 10: N04 Síndrome Nefrótico
 GPC: Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico Primario en Niños

COORDINADORES, AUTORES Y VALIDADORES

Coordinadores:

Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Pediatra- Neonatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinadora de Programas Médicos División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE. IMSS
---------------------------------------	------------------------	--------------------------------------	--

Autores :

Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Pediatra- Neonatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinadora de Programas Médicos División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE. IMSS
Dra. Rosaura Fabian Velasco	Nefróloga pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Adscrita al Servicio de Nefrología de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional. La Raza.
Dr. German Patiño García	Nefrólogo pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe del Servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría del CMN de Occidente. Guadalajara, Jalisco

Validación interna:

Dra. Juana Pérez Duran	Pediatra- Neonatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Adscrita al Servicio de Neonatología de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional. La Raza.
Dra. Diana Margarita Reyes Armendáriz	Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Adscrita a Pediatría del Hospital de Gineco-Pediatría 3A. Delegación DF Norte

ÍNDICE

1. CLASIFICACIÓN	6
2. PREGUNTAS A RESPONDER.....	7
3. ASPECTOS GENERALES	8
3.1 JUSTIFICACIÓN	8
3.2 OBJETIVO.....	9
3.3 DEFINICIÓN	10
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	11
4.1 DIAGNÓSTICO.....	12
4.1.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO	12
4.1.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	19
4.2 TRATAMIENTO	20
4.2.1 APORTE DE LÍQUIDOS Y NUTRICIÓN	20
4.2.2 TRATAMIENTO ANTI-EDEMA.....	21
4.2.3 INMUNIZACIONES.....	23
4.2.4 TRATAMIENTO CON CORTICOSTEROIDES	25
4.3 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA	54
4.4 PRONÓSTICO.....	56
4.5 VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO	57
5. ANEXOS	58
5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	58
5.1.1 PRIMERA ETAPA	58
5.1.2 SEGUNDA ETAPA.....	59
5.1.3 TERCERA ETAPA	59
5.2 ESCALAS DE GRADACIÓN.....	60
5.3 ESCALAS DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA	63
5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO	65
5.5 LISTADO DE RECURSOS	70
5.5.1 TABLA DE MEDICAMENTOS	70
6. GLOSARIO	72
8. AGRADECIMIENTOS.....	74
9. COMITÉ ACADÉMICO.....	75

1. CLASIFICACIÓN

Catálogo Maestro: IMSS-271-13	
Profesionales de la salud	Médico Familiar, Médico Pediatra, Médico Nefrólogo y Médico Nefrólogo Pediatra,
Clasificación de la enfermedad	N 04 Síndrome Nefrótico N 040 Síndrome nefrótico, anomalía glomerular mínima
Categoría de GPC	Primero, Segundo y Tercer Nivel de Atención
Usuarios potenciales	Médico Familiar, Médico Pediatra, Médico Nefrólogo Pediatra, Médico de urgencias médico quirúrgicas, Médico Internista Pediatra
Tipo de organización desarrolladora	Instituto Mexicano del Seguro Social
Población blanco	Niños y niñas mayores de 1 y menores de 16 años
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Instituto Mexicano del Seguro Social
Intervenciones y actividades consideradas	Diagnóstico temprano Tratamiento oportuno
Impacto esperado en salud	Atención oportuna de las recaídas Reducción de las complicaciones Limitar la progresión al daño renal crónico
Metodología ¹	Adopción o elaboración de la Guía de Práctica Clínica: de las preguntas a responder y conversión a preguntas clínicas estructuradas, búsqueda y revisión sistemática de la literatura: recuperación de guías internacionales o meta análisis, o ensayos clínicos aleatorizados y/o estudios de cohorte publicados que den respuesta a las preguntas planteadas, de los cuales se seleccionaran las fuentes con mayor puntaje obtenido, en la evaluación de su metodología, las de mayor nivel en cuanto a gradación de evidencias y recomendaciones de acuerdo con la escala.
Método de integración	Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, de revisiones sistemáticas, meta análisis, en sitios Web especializados. Búsqueda manual de la literatura. Número de fuentes documentales utilizadas: 15 Guías seleccionadas: 2 Revisiones sistemáticas: 0 Ensayos controlados aleatorizados: 0 Reporte de casos: 0 Otras fuentes seleccionadas: 13
Método de validación:	Validación por pares clínicos Validación del protocolo de búsqueda: Instituto Mexicano del seguro Social Validación de la guía: Instituto Mexicano del seguro Social
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés
Registro	IMSS-271-13
Actualización	Fecha de publicación: 27 de junio de 2013. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA, PUEDE DIRIGIR SU CORRESPONDENCIA A LA DIVISIÓN DE EXCELENCIA CLÍNICA, CON DOMICILIO EN DURANGO No. 289 Piso 1^a, COL. ROMA, MÉXICO, D.F., C.P. 06700, TELÉFONO 55533589.

2. PREGUNTAS A RESPONDER

1. ¿Cuáles son los signos y síntomas que presenta un niño mayor de un año de edad con Síndrome Nefrótico Primario?
2. ¿Cuáles son los auxiliares diagnósticos necesarios para establecer el diagnóstico de Síndrome Nefrótico Primario en niños mayores de un año de edad?
3. ¿Cuál es la variedad histológica que se presenta con más frecuencia en niños mayores de un año de edad con Síndrome Nefrótico Primario?
4. ¿Cuáles son las enfermedades con las que se debe hacer diagnóstico diferencial, cuando se sospecha que un niño cursa con Síndrome Nefrótico Primario?
5. ¿Cuál es el tratamiento que un niño con Síndrome Nefrótico Primario debe recibir para reducir el edema?
6. ¿Cuál es el esquema de tratamiento con esteroide que debe recibir un niño con Síndrome Nefrótico Primario?
7. ¿Cuál es el tratamiento para los niños con Síndrome Nefrótico Primario que presentan recaída?
8. ¿Cuál es el tratamiento para los niños con Síndrome Nefrótico Primario que presentan recaídas frecuentes o dependencia a los corticosteroides?
9. ¿Cuáles son los criterios de envío a tercer nivel de atención de un paciente con Síndrome Nefrótico Primario?
10. ¿Cuáles son las indicaciones de hospitalización en un paciente con Síndrome Nefrótico Primario?
11. ¿Cuándo se debe realizar biopsia renal en un niño con Síndrome Nefrótico Primario?
12. ¿Cuáles son las complicaciones que se pueden presentar en los niños con Síndrome Nefrótico Primario?
13. ¿Cuál es el pronóstico de los niños con Síndrome Nefrótico Primario?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 JUSTIFICACIÓN

El Síndrome nefrótico es la glomerulopatía que se presenta con más frecuencia en niños. Es uno de los diez síndromes más estudiados en nefrología; se clasifica de acuerdo a su etiología en tres tipos: (Elie V, 2011)

- Síndrome Nefrótico Primario.- Se presenta en forma espontánea, es decir en un individuo aparentemente sano, no tiene relaciones con otra enfermedad
- Síndrome Nefrótico Secundario.- se presenta a consecuencia de otra enfermedad ya sea renal o de cualquier otro órgano o sistema
- Síndrome Nefrótico Congénito.- asociado con infecciones in útero y/o con alteraciones genéticas

El Síndrome nefrótico primario ha sido estudiado durante décadas, con el objetivo de comprender la fisiopatología y los mecanismos que puedan explicar porque se presenta preferentemente en niños. Se reconoce su etiología multifactorial, en la que participan en forma importante componentes inmunológicos que dañan la función renal.

En la actualidad existen tres hipótesis que intentan explicar el origen de la enfermedad; los cuales se supone interactúan entre sí:

- Desregulación de los mecanismos de los genes implicados en el proceso de maduración y diferenciación de los procesos de linfocitosis, especialmente de las células T en los pacientes que son sensibles al tratamiento con esteroides.
- Anomalías de las proteínas de los podocitos que dan lugar a modificaciones del citoesqueleto.
- Modificaciones del epigenoma del ADN en células infectadas después de una infección viral.

El campo de la epigenética y los recientes avances en los estudios del genoma pueden abrir nuevas perspectivas sobre los la fisiopatología de la enfermedad. (Elie V, 2011)

El Síndrome Nefrótico es una de las cinco enfermedades renales que se presentan con mayor frecuencia a nivel mundial, con una incidencia anual de 2 a 7 casos por 100,000 niños y una prevalencia de 12-16 por 100,000 niños. (Davin JC, 2011)

En México se desconoce la incidencia real del Síndrome Nefrótico Primario, en el año 2000 El Hospital Infantil de México "Federico Gómez" publico que cada año atienden entre 35 y 40 casos nuevos de Síndrome nefrótico, con un acumulado de 427 pacientes en 11 años, lo que representa el 26% de las admisiones del departamento de nefrología y el 0.36% de las admisiones de todo el

hospital en el mismo periodo. Aproximadamente la mitad de los pacientes son preescolares con mayor prevalencia en los hombres en proporción 1:1.5 Alrededor del 80% de los pacientes que se diagnostican con Síndrome Nefrótico se encuentran entre los 2 y 10 años de edad, sin antecedentes de enfermedad renal en la familia; la mayoría de ellos presentan la variedad histopatológica de cambios mínimos lo que los hace en su mayoría susceptibles al tratamiento inicial con esteroides (Comité de Expertos en Nefrología, 2000)

En el servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, entre enero de 2007 y junio de 2009 se otorgaron 13 419 consultas; de ellas 829 fueron por síndrome nefrótico, lo que representa el 6.1% de todas las consultas y la tercera causa motivo de atención en este servicio, 234 niños con diagnóstico de Síndrome nefrótico fueron hospitalizados, lo que represento el 9.7% de los 2 410 hospitalizados en nefrología, siendo también la tercera causa de hospitalización en ese servicio. De los niños con diagnóstico de Síndrome Nefrótico 56 se encontraron fuera del rango de edad de mayor presentación (menores de 2 años de edad y mayores de 10 años y pero menores de 16 años), calculándose una prevalencia de 2.32 casos por cada 100 pacientes hospitalizados en el servicio de Nefrología. (Ríos-Moreno MP, 2011)

Alrededor del 85% de los niños con Síndrome Nefrótico son corticosensibles, es decir que después de recibir tratamiento con esteroides desaparecen todos los signos y síntomas y las pruebas de laboratorio que caracterizan a este Síndrome se normalizan. Existe sin embargo, un porcentaje de pacientes con Síndrome nefrótico primario refractario a tratamiento que inevitablemente progresaran a enfermedad renal terminal y necesitaran manejo sustitutivo de la función renal. (Davin JC, 2011 y Ulinski T, 2012).

La mortalidad en los niños con Síndrome Nefrótico Primario se calcula alrededor del 3% y se asocia generalmente con procesos infecciosos y episodios tromboembólicos (Ulinski T, 2012 y Nadir SJ, 2011)

3.2 OBJETIVO

La Guía de Práctica Clínica **Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico primario en Niños** forma parte de las guías que integrarán el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Específico: Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primer nivel de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

- Realizar de manera oportuna y certera el diagnóstico de Síndrome Nefrótico Primario en niños.
- Iniciar tratamiento oportuno a los niños con Síndrome Nefrótico Primario

- Evitar las complicaciones y la falla renal crónica secundarias al Síndrome Nefrótico Primario

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.3 DEFINICIÓN

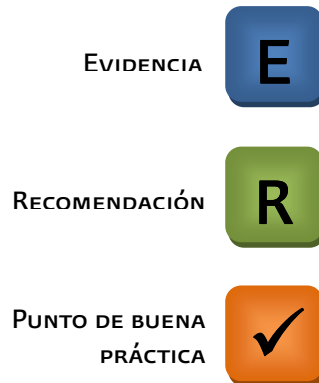
El Síndrome Nefrótico Primario es una enfermedad glomerular que se manifiesta con algún grado de edema, proteinuria, hipoalbuminemia e hiperlipidemia; todo ocasionado por daño renal, sin causa aparente (Elie V, 2011).

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de evidencias y/o recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron la escala: Shekelle modificada.

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:



En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación, el número y/o letra representan la calidad de la evidencia y/o fuerza de la recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; las siglas que identifican el nombre del primer autor y el año de publicación se refiere a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="background-color: #4a7ebb; color: white; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin-right: 10px;">E</div> <div style="padding-top: 5px;"> La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP a través de la escala de "BRADEN" tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud </div> </div>	<div style="text-align: right;"> la Shekelle <i>Matheson, 2007</i> </div>

4.1 DIAGNÓSTICO

4.1.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

4.1.1.1 INTERROGATORIO Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p>E</p>	<p>El único signo que presentan los niños con Síndrome nefrótico Primario es el edema, en grado variable.</p>	<p>III [E. Shekelle] <i>Ulinski T, 2012</i></p>
<p>E</p>	<p>El edema es un signo común en todos los niños con Síndrome nefrótico.</p>	<p>III [E. Shekelle] <i>Doucet A, 2007</i></p>
<p>E</p>	<p>El edema generalizado (anasarca) en los niños con Síndrome nefrótico puede representar hasta el 30% de su peso corporal.</p>	<p>III [E. Shekelle] <i>Doucet A, 2007</i></p>
<p>E</p>	<p>La retención renal de sodio es el resultado del aumento en la reabsorción de sodio del túbulo colector cortical y de la respuesta del túbulo colector medular que activa la respuesta natriurética del péptido natriurético atrial.</p> <p>La inducción de la síntesis de novo de la bomba Na-K-ATPasa incrementa la reabsorción de sodio.</p>	<p>III [E. Shekelle] <i>Doucet A, 2007</i></p>
	<p>La retención de sodio conlleva una expansión asimétrica del intersticio mientras que el volumen vascular permanece sin cambios.</p>	
	<p>La expansión asimétrica del volumen extracelular se produce por cambios intrínsecos del endotelio capilar, por incremento de la conductividad hidráulica y de la permeabilidad a las proteínas más que un desbalance de las fuerzas de Starling.</p>	



Reportes de casos han encontrado que cuando el niño con Síndrome nefrótico primario se encuentra en choque hipovolémico, se puede presentar dolor abdominal y vómito. En estos casos es indispensable descartar procesos infecciosos intestinales y sepsis.

III
[E. Shekelle]
Theuns-Valks SD, 2011



En algunos niños con Síndrome nefrótico se han encontrado con cierta frecuencia los siguientes antecedentes:

- Ingesta de fármacos
- Aplicación reciente de vacunas
- Procesos infecciosos

III
[E. Shekelle]
Davin JC, 2011



En los niños el Síndrome Nefrótico Primario y más específicamente el de cambios mínimos es el que se presenta con mayor frecuencia.

Entre el 85 y 90% de los casos de Síndrome nefrótico primario se presentan entre los 2 y 10 años de edad.

III
[E. Shekelle]
Ulinski T, 2012

En los niños que presentan edema en grado variable como único signo se les deberá realizar:



- Historia clínica completa, con especial énfasis en:
 - Interrogatorio dirigido a buscar
 - Ingesta de fármacos
 - Aplicación reciente de vacunas
 - Procesos infecciosos
 - Exploración física detallada
 - Determinar el grado de edema

Punto de Buena Práctica



Ante la imposibilidad de pesar al niño con Síndrome Nefrótico, para determinar el grado de edema, se podrá usar el esquema de cruces, aunque es un método subjetivo y no estandarizado, puede ser de utilidad. En este esquema se califica el edema leve con una cruz (+) y el grave o anasarca se califica desde tres a más cruces (+++ a +++++)

Punto de Buena Práctica

4.1.1.2 AUXILIARES DIAGNÓSTICOS

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>La función renal debe ser evaluada en forma integral desde que se sospecha el diagnóstico de Síndrome Nefrótico, para ayudar a establecer el pronóstico y valorar la respuesta al tratamiento</p>	<p>1B <i>Lombel RM, 2013</i></p>
<p>E</p> <p>A pesar de las imprecisiones para estimar la tasa de filtración glomerular en presencia de Síndrome nefrótico, es indispensable conocer el estado de la función renal en el momento del diagnóstico, porque sirve para valorar el riesgo de que el niño desarrolle insuficiencia renal a largo plazo.</p>	<p>1B <i>Lombel RM, 2013</i></p>
<p>R</p> <p>La pérdida de proteínas por la orina deberá ser cuantificada por medio de la tasa que resulte de dividir las proteínas en orina entre la creatinina, esta tasa permitirá más adelante conocer como ha sido la respuesta al tratamiento.</p> <p>La respuesta al tratamiento puede ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Parcial ▪ Completa ▪ Sin remisión 	<p>1B <i>Lombel RM, 2013</i></p>
<p>R</p> <p>La tasa de proteínas en orina/creatinina deberá medirse en la primera orina de la mañana para evitar los efectos debidos a la posición ortostatica.</p> <p>La determinación de proteínas en orina de 24 horas también pueden ser usada, sin embargo su colección es poco práctica, principalmente en niños que no controlan esfínteres</p>	<p>1B <i>Lombel RM, 2013</i></p>

El diagnóstico de Síndrome Nefrótico se establece con la presencia de:



- Proteinuria:
 - Proteínas en orina $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{hora}$
ó
 - Índice proteinuria/creatininuria $> 2\text{mg/mg}$
ó
 - Proteínas en orina matutina medidas con tira reactiva con +++ a ++++ (tres a más cruces)
- Hipoalbuminemia
 - Albúmina sérica $< 2.5 \text{ g/dl}$
- Algún grado de hiperlipidemia

III
[E. Shekelle]
Bagga A, 2008

En los niños con Síndrome nefrótico se deberá valorar la función renal en forma integral, para lo cual se recomienda determinar:



- Creatinina
- Urea
- Electrolitos séricos
- Depuración de creatinina
- Excreción de proteínas
- Examen general de orina

C
[E. Shekelle]
Gipson DS, 2009

En los niños con Síndrome nefrótico se deberá investigar la presencia de proceso infeccioso, para lo cual se solicitará:



- Biometría hemática
- Exudado faríngeo
- Coproparasitoscópico
- Panel viral (TORCH)

C
[E. Shekelle]
Bagga A, 2008



En las Unidades Médicas que cuenten con el recurso para determinar la fracción C_3 y C_4 del complemento e Inmunoglobulinas A, G, M, podrán incluirlas en el estudio inicial del niño con Síndrome Nefrótico

C
[E. Shekelle]
Gipson DS, 2009

Para el estudio integral del niño con sospecha de Síndrome nefrótico se deberán realizar las siguientes mediciones:



- Proteínas séricas (albúmina)
- Colesterol y triglicéridos
- Creatinina y proteínas en:
- Muestra de orina de 24 horas (cuantitativa)
- Muestra única de orina (cuantitativa)
- Prueba de tira reactiva (semicuantitativa)
- Electrolitos séricos
- Química sanguínea
- Examen de orina
- Investigar presencia de evento infeccioso
 - Biometría hemática
 - Exudado faríngeo
 - Coproparasitoscópico
 - Panel viral (TORCH)

Punto de Buena Práctica



La muestra única de orina, se recomienda para pacientes menores de cinco años, por la dificultad para recolectar la orina durante 24 horas.

Punto de Buena Práctica



En niños con Síndrome nefrótico resistente a esteroides y en los que presentan glomeruloesclerosis focal segmentaria se han identificado mutaciones genéticas

En niños mayores de un año de edad con Síndrome nefrótico resistente a esteroides se han encontrado mutaciones podocinas hasta en el 30% de los casos.

1B
Lombel RM, 2013



Hasta el momento no se dispone de estudios sistemáticos que hayan evaluado la respuesta al tratamiento y pronóstico en niños con Síndrome nefrótico que tienen polimorfismos genéticos específicos.

1B
Lombel RM, 2013



No se recomienda investigar de rutina la presencia de mutaciones genéticas en el niño que presenta el primer evento de Síndrome nefrótico, el médico tratante valorara su uso, después de haber realizado una nueva evaluación integral en niños que presenten recaídas frecuentes, dependencia a los corticosteroides o corticoresistencia.

1B
Lombel RM, 2013

Considerar que solo algunos centros especializados disponen de los recursos para realizar este estudio, ya que implica un alto costo.

4.1.1.2.1 BIOPSIA RENAL

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
	<p>En un estudio retrospectivo en el que se revisó el resultado de biopsias tomadas a niños con Síndrome nefrótico realizado por “<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)</i>” se encontró que:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ El 93% de los casos corresponden a la variedad histológica de cambios mínimos y responden bien a la terapia con corticosteroides ▪ La variedad de lesión histológica que se presenta en segundo lugar es la membranosa proliferativa, de los niños que tienen esta variedad solo entre el 25 y 50% de los casos responden bien a la terapia con corticosteroides 	<p>1B <i>Lombel RM, 2013</i></p>

- E** La biopsia renal diagnosticara con exactitud el tipo histopatológico de la lesión renal. **1B**
Lombel RM, 2013
- E** Para que una biopsia renal sea útil debe contener mínimo veinte glomérulos. **1B**
Lombel RM, 2013
- E** En algunos países de Europa, África y en algunas poblaciones de América acostumbran realizar biopsia renal a los adolescentes que presentan Síndrome nefrótico antes del inicio del tratamiento, debido a que en su estadística solo entre el 40 y 50% presenta la variedad de cambios mínimos, lo que hace imperativo conocer con exactitud el diagnóstico histopatológico. **1B**
Lombel RM, 2013
- E** Algunos especialistas recomienda realizar biopsia renal a los niños con Síndrome nefrótico sensible a esteroides en quienes el tratamiento con esteroides ha tenido que administrarse por más de dos años, sin embargo no hay evidencia que evalué el riesgo-beneficio de esta práctica. **2D**
Lombel RM, 2013
- E** Se debe considerar la toma de biopsia renal en niños con Síndrome nefrótico en quienes la función renal persiste deteriorada, después del uso de inhibidores de la calcinerurina o bien cuando la función renal se deterioran más después de su uso. **1B**
Lombel RM, 2013
- E** El estudio de la biopsia renal tomada a un niño con Síndrome Nefrótico Resistente a Corticosteroides, debe incluir: microscopia de luz, inmunofluorecencia y microscopia electrónica. **1B**
Lombel RM, 2013
- E** La biopsia renal proporciona información sobre el grado de fibrosis intersticial y glomerular, esto servirá para evaluar el pronóstico de los niños con Síndrome nefrótico resistente a corticosteroides **1B**
Lombel RM, 2013

E

El resultado de la biopsia servirá para explicar al paciente y a su familia la causa de la falta de respuesta al tratamiento además servirá para establecer un pronóstico más certero.

1B
Lombel RM, 2013

R

Debido a que la mayoría de los niños con Síndrome nefrótico presentan la variedad de cambios mínimos y esta generalmente responde muy bien a la terapia con corticosteroides, No se recomienda tomar biopsia renal de rutina en el primer evento.

1B
Lombel RM, 2013

R

Las indicaciones de biopsia renal en niños con Síndrome nefrótico son las siguientes:



- Falta de respuesta al tratamiento inicial (corticoresistencia)
- Presencia de una o más recaídas
- Sospecha que se trate de otra patología renal
- Disminución de la función renal en niños que reciben inhibidores de la calcineurina

1B
Lombel RM, 2013


4.1.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>En los niños en quienes se sospecha la presencia de Síndrome nefrótico y se encuentran otros signos además del edema:</p>	<p>III [E. Shekelle] <i>Davin JC, 2011</i></p>
<p>E</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Artritis ▪ Adenopatías generalizadas ▪ Eritema malar ▪ Hepatomegalia ▪ Pérdida de peso ▪ Etcétera
<p>Se deberá considerar la posibilidad que el origen del Síndrome nefrótico no sea primario y se requiera un protocolo de estudio dirigido a la búsqueda de la causa.</p>	

4.2 TRATAMIENTO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
	<p>Los niños con síndrome nefrótico que deben ser hospitalizados para su atención médica son los que presentan alguna de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Derrame pleural ▪ Derrame pericárdico ▪ Ascitis ▪ Insuficiencia cardíaca 	<p>Punto de Buena Práctica</p>
	<p>En los niños con Síndrome nefrótico antes de iniciar el tratamiento específico se debe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Registrar el peso ▪ Medir el volumen urinario diario <p>Lo anterior como medida de control para valorar la evolución del edema.</p>	<p>III [E. Shekelle] Bagga A, 2008</p>

4.2.1 APORTE DE LÍQUIDOS Y NUTRICIÓN

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
	<p>La dieta que deben recibir los niños con Síndrome Nefrótico Primario tiene que aportar las calorías necesarias para la edad y mantener equilibrio entre carbohidratos, lípidos y proteínas.</p>	<p>C [E. Shekelle] Gipson DS, 2009</p>



Los niños con Síndrome Nefrótico primario, generalmente necesitan restricción en el aporte líquidos y sodio; en caso de anasarca se repondrán solo las pérdidas insensibles.

C
[E. Shekelle]
Gipson DS, 2009

Se deberá individualizar el aporte de líquidos y sodio en cada paciente.



Se recomienda restricción moderada de sodio en la dieta (1.5-2 g [60-80 mmol] de sodio en 24 horas).

1B
Lombel RM, 2013



Es recomendable que el niño con Síndrome nefrótico reciba valoración nutricional especializada, para determinar su estado nutricional al momento del diagnóstico y establecer el régimen nutricional que cada niño necesite, al cual se le deberá dar seguimiento.

Punto de Buena Práctica

4.2.2 TRATAMIENTO ANTI-EDEMA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>La base del tratamiento del edema es:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diuréticos ▪ Restricción moderada de sodio en la dieta (1.5-2 g [60-80 mmol] de sodio en 24 horas). 	<p>1B Lombel RM, 2013</p>
	<p>Algunos niños con Síndrome nefrótico presentan resistencia al uso de diuréticos, aunque la tasa de filtración glomerular se encuentre normal</p> <p>La administración de diuréticos por vía oral, una vez o dos veces al día son generalmente preferidos por su fácil administración y porque tienen un efecto más prolongado que los administrados por vía intravenosa</p>

En el Síndrome nefrótico, la absorción gastrointestinal del diurético puede ser incierto debido al edema de la pared intestinal, en estos casos es necesaria la aplicación intravenosa para alcanzar una diuresis eficaz.



Alternativamente, la combinación de un diurético de asa con un diurético tiazida o con metolazona (no disponible en cuadro básico sectorial) es a menudo un régimen de administración oral eficaz

1B
Lombel RM, 2013

Secundario al uso de diurético en algunas ocasiones se puede producir hipovolemia principalmente en la población infantil y en los adultos mayores



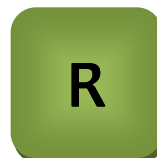
Alternativamente, la combinación de un diurético de asa con un diurético tiazida es con frecuencia un régimen de administración oral eficaz

1B
Lombel RM, 2013



El uso de diuréticos debe ser supervisado continuamente por el riesgo de provocar hipovolemia subclínica, secundaria a la disminución de volumen, hipotensión, insuficiencia renal aguda y fenómenos trombóticos, principalmente en la población infantil y en los adultos mayores

1B
Lombel RM, 2013
III
[E. Shekelle]
Peña A, 2008



Se recomienda el uso de diuréticos tipo tiazidas junto con espironolactona (diurético ahorrador de potasio), en los casos de edema moderado a grave

C
[E. Shekelle]
Peña A, 2008

- R** La furosemida (diurético de asa), debe ser reservada para situaciones de compromiso respiratorio con edema pulmonar, tras la infusión de seroalbúmina, o en los casos en que las tiacidas y la espironolactona no resolvieron el edema. **C**
[E. Shekelle]
Peña A, 2008
- R** El uso de expansores del plasma (albúmina humana al 20- 25%) queda reservada únicamente para los niños que presentan edema refractario al tratamiento con esteroides. **C**
[E. Shekelle]
Peña A, 2008
- Se deberá valorar antes de su uso la situación de volemia del niño y deberá vigilarse durante todo el periodo de infusión.
- R** En presencia de edema grave no deben prescribirse fármacos cuya administración deba ser por vía intramuscular, por el riesgo que se formen abscesos y porque puede haber mala absorción del medicamento. **C**
[E. Shekelle]
Peña A, 2008

4.2.3 INMUNIZACIONES

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E El objetivo de la aplicación de vacunas es reducir el riesgo de infecciones graves en niños con Síndrome nefrótico</p>	<p>1B Lombel RM, 2013</p>
<p>E Los niños con síndrome nefrótico tienen mayor riesgo de presentar infección invasiva por neumococo, por lo que deben recibir inmunización anti-neumocócica de acuerdo con las recomendaciones locales para la inmunización inicial y la aplicación del refuerzo.</p>	<p>1B Lombel RM, 2013</p>

E

Las vacunas con virus vivos como: sarampión, paperas, rubéola, varicela y rotavirus están contraindicados en niños que reciben inmunosupresores o agentes citotóxicos.

1B*Lombel RM, 2013*

Las vacunas con virus vivos solo se podrán aplicar cuando:

- La dosis de prednisona se encuentre por debajo de 1 mg/kg/d (por abajo de 20 mg/d) o por abajo de 2 mg/kg (por abajo de 40 mg) en días alternos.
- En principio las vacunas están contraindicadas en niños que reciben inmunosupresores
- El niño haya dejado de recibir agentes citotóxicos como la ciclofosfamida y clorambucil, por más de 3 meses.
- El niño haya dejado de recibir agentes inmunosupresores como los inhibidores de la calcineurina, levamisol y Micofenolato de mofetilo
- por más de un mes.

R

- Los hermanos sanos y los contactos familiares de los niños que reciben inmunosupresores deben ser vacunados contra el sarampión, paperas, rubéola, varicela y contra rotavirus (según el esquema de vacunación local)
- Los niños inmunosuprimidos deben evitar la exposición directa con la orina y las secreciones: gastrointestinales y respiratorias de los contactos recientemente vacunados por un periodo 3 a 6 semanas después de la vacunación.
- Si el niño inmunosuprimido no ha recibido inmunización contra varicela y tiene contacto con enfermos de varicela en la etapa infectocontagiosa, deberá recibir globulina inmune para varicela zoster, si se encuentra disponible.
- La aplicación de las vacunas siempre se realizará previa valoración médica

1B*Lombel RM, 2013*



La vacunación contra la influenza, disminuye el número de recaídas, al disminuir el número de cuadros infecciosos en vías respiratorias, se recomienda la aplicación anual tanto al paciente y a sus familiares cercanos

A
[E. Shekelle]
Hodson EM, 2010

4.2.4 TRATAMIENTO CON CORTICOSTEROIDES

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E De los niños que presentan Síndrome Nefrótico primario, entre el 77% y el 80% presentan la variedad histológica de cambios mínimos y el 80% de estos niños responden bien a la terapia con esteroides.</p>	<p>II [E. Shekelle] <i>Gipson DS, 2009</i></p>
<p>E Los niños con Síndrome nefrótico primario que no reciben tratamiento presentan riesgo elevado de muerte, principalmente por infecciones bacterianas.</p>	<p>1A <i>Lombel RM, 2013</i></p>
<p>E Antes del uso de los corticosteroides y los antibióticos, el 40% de los niños con Síndrome nefrótico fallecían principalmente debido a procesos infecciosos.</p> <p>En la actualidad el riesgo de muerte por Síndrome nefrótico es de 0.7%</p>	<p>1A <i>Lombel RM, 2013</i></p>
<p>E Cuando el primer episodio de Síndrome nefrótico se presenta en niños a edades mayores, aumenta la falta de respuesta a la terapia con corticosteroides.</p>	<p>1A <i>Lombel RM, 2013</i></p>

El Síndrome nefrótico presenta diferentes tipos de respuesta al tratamiento:



- Remisión completa
- Remisión parcial
- Sin remisión
- Con respuesta inicial
- Resistencia a esteroides (sin respuesta inicial)
- Recaída
- Recaídas poco frecuentes
- Recaídas frecuentes
- Dependencia a esteroides
- Sin respuesta tardía

1A
Lombel RM, 2013

(Cuadro 1)



El médico que atiende a los niños con Síndrome nefrótico deberá basar siempre sus decisiones terapéuticas en la evaluación individual de los riesgos contra los beneficios

1B
Lombel RM, 2013



El médico idealmente buscará un régimen de tratamiento con el que logre que el Síndrome nefrótico entre en remisión y de esta forma la progresión de la enfermedad, deberá reducir al mínimo la terapia con inmunosupresores, lo que reduce en forma importante la morbilidad secundaria al uso de estos agentes

1B
Lombel RM, 2013

Los niños con Síndrome nefrótico necesitarán periodos prolongados de tratamiento en los siguientes casos:



- Falta de respuesta al tratamiento con corticosteroides
- Recaídas
- Dependencia a corticosteroides

1B
Lombel RM, 2013

Las condiciones anteriores aumentan el riesgo de enfermedad renal en fase terminal, lo que reduce en forma importante la esperanza de vida y coloca al paciente en la necesidad de trasplante de riñón.

R

Los efectos adversos potenciales de los inmunosupresores siempre deberán ser conocidos por el paciente y su familia antes de iniciar el tratamiento.

1B
Lombel RM, 2013

4.2.4.1 TRATAMIENTO DEL PRIMER EVENTO DE SÍNDROME NEFRÓTICO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>La prednisona es el tratamiento de primera elección para el niño que presenta por primera vez un cuadro de Síndrome nefrótico primario.</p>	<p>1B <i>Lombel RM, 2013</i></p>
<p>E</p> <p>No existen Ensayos Clínicos Controlados que hayan estudiado la aplicación de diferentes dosis de corticosteroides para el tratamiento del primer episodio de Síndrome nefrótico en los niños.</p>	<p>1B <i>Lombel RM, 2013</i></p>
<p>La recomendación de la dosis de prednisona de 60mg/m²sc/d es empírica, fue establecida en el año 1979 por la organización "International Study of Kidney Disease in Children" (ISKDC).</p>	
<p>E</p> <p>Algunos estudios reportan que si se realiza el cálculo de la prednisona por peso corporal a 2mg/kg, la cantidad total de medicamento es inferior a la calculada por superficie corporal, sin embargo tampoco hay estudios que demuestren que esta situación tiene relevancia clínica. Por el momento se puede usar cualquiera de los métodos para calcular la dosis de prednisona.</p>	<p>1B <i>Lombel RM, 2013</i></p>
<p>R</p> <p>La dosis recomendada de prednisona es 60 mg/m²/día o 2 mg/k, vía oral (Dosis máxima 60 mg/día).</p>	<p>1D <i>Lombel RM, 2013</i></p>

E

Dos Ensayos Clínicos Controlados demostraron que no hubo diferencia significativa en el tiempo medio de remisión, cuando la terapia con corticosteroides se administró en una dosis diaria en comparación con dosis divididas

1B
Lombel RM, 2013

R

Se recomienda administrar la prednisona en dosis única matutina, para mejorar el apego al medicamento

1B
Lombel RM, 2013

R

Se recomienda un periodo mínimo del tratamiento inicial con corticosteroide (prednisona) de cuatro a seis semanas.

1C
Lombel RM, 2013

R

Al término del periodo inicial, seguir con: 40 mg/m^2 o 1.5 mg/kg , en días alternos (Máximo 40 mg/día).

1D
Lombel RM, 2013

R

Después del periodo inicial, la administración de prednisona se recomienda en días alternos, por un periodo de dos a cinco meses con disminución gradual de la dosis.

1B
Lombel RM, 2013

En resumen la terapia con corticosteroide que se recomienda en el niño que presenta por primera vez un cuadro de Síndrome nefrótico es:

Prednisona

R

- Iniciar con $60 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ ó 2 mg/kg/dosis (hasta máximo 60 mg/d) Vía oral, una sola dosis al día, durante 4 a 6 semanas.
- Después continuar con 40 mg/m^2 ó 1.5 mg/kg (máximo 40 mg) en días alternos por un periodo de 2 a 5 meses con disminución gradual de la dosis.

A
Lombel RM, 2013



La prednisona y la prednisolona son equivalentes, se usan a la misma dosis y con las mismas especificaciones, el uso de una o de otra depende de cada país

1A
Lombel RM, 2013



Si un niño con Síndrome Nefrótico Primario presenta enfermedad infecciosa antes o durante el tratamiento con esteroide se deberá indicar tratamiento específico contra la infección, teniendo en cuenta la condición de la función renal al momento de elegir el antibiótico, la dosis y el periodo de uso

III
[E. Shekelle]
Bagga A, 2008



En el niño con Síndrome Nefrótico Primario se prefiere iniciar el tratamiento con esteroide, después que el edema haya remitido o disminuido con tratamiento diurético, control de líquidos y sodio en la dieta.

Punto de Buena Práctica



Se debe evaluar la respuesta al tratamiento a las 72 de haber iniciado la administración de prednisona, midiendo los niveles de proteinuria.

C
[E. Shekelle]
Peña A, 2008



Los niños que presentan su primer evento de Síndrome Nefrótico Primario y fueron suficientemente estudiados, pueden ser tratados por el Médico Pediatra que tenga amplios conocimientos y experiencia en el manejo de estos niños (segundo nivel de atención médica).

Punto de Buena Práctica

Los niños con Síndrome Nefrótico Primario que presentan resistencia al tratamiento con esteroides, deberán ser valorados y tratados por el nefrólogo pediatra (tercer nivel de atención médica).

4.2.4.2 TRATAMIENTO DE RECAÍDAS POCO FRECUENTES DEL SÍNDROME NEFRÓTICO SENSIBLE A CORTICOSTEROIDES

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E La terapia con corticosteroides en los niños con Síndrome nefrótico logra remisión completa entre el 80 y 90% de los casos; sin embargo entre el 80 y el 90% de estos niños presentaran una o más recaídas</p>	<p>1A <i>Lombel RM, 2013</i></p>
<p>E Un meta-análisis que incluyo una muestra de 422 niños con Síndrome nefrótico encontró que el riesgo de recaída a los 12 y 24 meses se redujo un 30% en los niños que recibieron tres meses de tratamiento en comparación con los que recibieron dos meses.</p>	<p>1A <i>Lombel RM, 2013</i></p>
<p>E En un estudio se comparó el tiempo de administración de prednisona en dos grupos, uno grupo recibió tratamiento por tres meses y el otro por 6 meses, se encontró relación inversa entre el tiempo de tratamiento con prednisona y el riesgo de recaída. En este estudio no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos entre los dos grupos estudiados.</p>	<p>1A <i>Lombel RM, 2013</i></p>
<p>E No hay ensayos clínicos controlados que hayan estudiado los regímenes de corticosteroides en niños con recaídas poco frecuentes del Síndrome nefrótico sensible a esteroides</p>	<p>1A <i>Lombel RM, 2013</i></p>
<p>E En niños con recaídas poco frecuentes, la Organización "International Study of Kidney Disease in Children" (ISKDC) demostró que el número de recaídas a los 7 meses después del tratamiento no difirió entre los niños que recibieron prednisona administrada diariamente durante ocho semanas y los que la recibieron por cuatro semanas, seguidas de cuatro semanas con administración en días alternos.</p>	<p>1A <i>Lombel RM, 2013</i></p>

E	<p>Los niños que presentan recaídas poco frecuentes de Síndrome nefrótico deben recibir terapia con corticosteroides diario hasta alcanzar nuevamente la remisión y seguir después con cuatro semanas en días alternos</p>	<p>1A <i>Lombel RM, 2013</i></p>
R	<p>Para mantener la remisión se recomienda en forma inicial el uso de prednisona porque afecta menos el crecimiento lineal de los niños</p>	<p>1A <i>Lombel RM, 2013</i></p>
R	<p>La terapia que se recomienda en niños con recaídas poco frecuentes de Síndrome nefrótico, que respondieron anteriormente a los corticosteroides, es:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prednisona dosis única diaria a 60 mg/m² o 2 mg / kg (máximo de 60 mg / d) hasta que el niño entre en remisión completa (tres días sin proteinuria) 	<p>2D <i>Lombel RM, 2013</i></p>
R	<p>Después de lograr nuevamente la remisión continuar con prednisona a 40mg/m²/dosis o 1.5mg/kg, una dosis al día en días alternos (40 mg como dosis máxima), durante al menos 4 semanas.</p>	<p>2C <i>Lombel RM, 2013</i></p>

4.2.4.3 TRATAMIENTO DE RECAÍDAS FRECUENTES Y DEPENDENCIA A ESTEROIDES

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>Aproximadamente el 40% de los niños con Síndrome nefrótico sensible a esteroides presentan recaídas frecuentes o dependencia a los corticosteroides.</p>	<p>1A <i>Lombel RM, 2013</i></p>

El riesgo de que un niño desarrolle recaídas frecuentes o se convierta en dependiente a esteroides se incrementa cuando:



- El tiempo entre la remisión y la primera recaída es corto
- Número de recaídas en los primeros 6 meses después tratamiento inicial
- La edad del primer episodio (menor edad mayor recurrencia y dependencia a la terapia con corticosteroide)
- Más frecuente en hombres
- Tiempo prolongado para alcanzar la remisión del primer episodio
- Infección en la primera recaída
- Hematuria en el primer episodio

1A
Lombel RM, 2013



Las recaídas frecuentes y la dependencia a esteroides que inician en la niñez y continúan hasta la adolescencia o la edad adulta, requieren tratamiento con prednisona en dosis variables durante largos períodos de tiempo para alcanzar y mantener la remisión.

1A
Lombel RM, 2013



Una recaída temprana posterior a la remisión del primer episodio es el Indicador más consistente de que este niño tiene mayor riesgo de presentar recaídas frecuentes o dependencia a los corticosteroides.

1B
Lombel RM, 2013



Los niños con recaídas frecuentes o dependencia a esteroides generalmente necesitarán terapia con corticoesteroides por tiempo prolongado, lo que se asocia inevitablemente con efectos adversos significativos:

- Retraso del crecimiento
- Cambios en el comportamiento
- Obesidad
- Síndrome de Cushing
- Hipertensión
- Trastornos oftalmológicos
- Alteraciones de la tolerancia a la glucosa
- Reducción de la densidad mineral ósea

1B
Lombel RM, 2013

Lo anterior entre los más frecuentes; los efectos adversos pueden persistir después de la pubertad y en la vida adulta

E

Los niños con Síndrome nefrótico sensible a esteroides con recaídas frecuentes, dependencia a corticosteroideos o quienes presentaron su primer episodio a menor edad, presentan recaídas de mayor duración y desarrollan dependencia a esteroides.

1B
Lombel RM, 2013

E

En niños con recaídas frecuentes los corticosteroides son necesarios para lograr la remisión y las dosis bajas en días alternos son requeridas para mantener la remisión, sin necesidad de usar inmunosupresores

1B
Lombel RM, 2013

E

Un estudio observacional con controles históricos encontró que dosis bajas de prednisona en días alternos (dosis media 0.48 mg / kg en días alternos) reduce el riesgo de recaída en niños con Síndrome nefrótico sensible a esteroides con recaídas frecuentes

2B
Lombel RM, 2013

E

La Asociación Británica de Nefrología Pediátrica recomienda que los niños con Síndrome nefrótico sensible a esteroides que presentan dependencia a los corticosteroides deben recibir 0.1-0.5 mg /kg en días alternos durante al menos 3-6 meses antes de suspender los esteroides

1B
Lombel RM, 2013

E

El Grupo de Nefrología Pediátrica de la India recomienda que la dosis de prednisona para uso prolongado debe ser 0.5-0.7 mg/kg en días alternos durante 9-18 meses con vigilancia estrecha de los efectos tóxicos de los corticosteroides

1B
Lombel RM, 2013

E

Un estudio comparativo no aleatorizado con controles históricos encontró que dosis bajas de prednisona (0.25 mg/kg) administrada diariamente fueron más eficaces en el mantenimiento de la remisión en comparación con niños tratados con dosis mayores, la tasa de recaídas disminuyó de 2.25 a 0.5 pacientes por año.

1B
Lombel RM, 2013

E

Un ensayo clínico controlado realizado en niños con Síndrome nefrótico encontró que el riesgo de recaída a los 12 y 24 meses se redujo significativamente en los niños que recibieron prednisona por un periodo de 7 meses en comparación con los que la recibieron por 2 meses.

1A
Lombel RM, 2013

E

En los niños con Síndrome nefrótico sensible a esteroides que presentan infecciones del tracto respiratorio o infecciones a otro nivel, se redujo el riesgo de recaída o de dependencia a esteroides, con la administración de prednisona en dosis diarias durante la infección

1A
Lombel RM, 2013

E

Para mantener la remisión en niños con Síndrome nefrótico sensible a esteroides que presentan dependencia a los corticosteroides se puede administrar prednisona a dosis bajas en días alternos

1A
Lombel RM, 2013

R

Se recomienda que los niños con Síndrome nefrótico sensible a esteroides con recaídas frecuentes y los que presentan dependencia a corticosteroides, sean tratados con prednisona con el esquema recomendado para los niños con recaídas poco frecuentes, generalmente necesitarán periodos prolongados de tratamiento.

1C
Lombel RM, 2013

R

Dosis bajas de corticosteroides con aplicación diaria o en días alternos pueden ser necesarias para mantener la remisión en niños con dependencia a corticosteroides, a pesar de recibir inmunosupresores

1A
Lombel RM, 2013

R

Se sugiere prednisona diaria hasta que el niño entre en remisión y se mantenga sin proteinuria por lo menos durante tres días, seguido de prednisona en días alternos durante al menos tres meses.

2C
Lombel RM, 2013

R

En los niños que presentan recaídas frecuentes se sugiere la administración de prednisona en dosis bajas en días alternos

2C
Lombel RM, 2013

R

Para mantener la remisión se recomienda mantener la dosis más baja, con la finalidad de disminuir los efectos secundarios

2C
Lombel RM, 2013

R

La prednisona deberá administrarse diariamente cuando el tratamiento con días alternos no dé resultado.

2D
Lombel RM, 2013

R

En presencia de infecciones de vías respiratorias superiores o infecciones a otro nivel en niños que presentan recaídas frecuentes o dependencia a corticosteroides, se sugiere administrar prednisona diario durante el episodio infeccioso con la finalidad de disminuir el riesgo de recaída.

2C
Lombel RM, 2013

Al resolverse la infección regresar a días alternos

Inmunosupresores

E

Los agentes inmunosupresores se pueden prescribir en niños con Síndrome nefrótico sensible a esteroides cuando se presentan efectos adversos a los esteroides, recaídas frecuentes o dependencia a los corticosteroides

2C
Lombel RM, 2013

E

Para disminuir los efectos adversos, en los niños con recaídas frecuentes y dependencia a esteroides se pueden usar agentes inmunosupresores como:

- Ciclofosfamida (Agente alquilante)
- Clorambucil (Agente alquilante)
- Ciclosporina (Inhibidor de la calcineurina)
- Tacrolimus (Inhibidor de la calcineurina)

Los efectos adversos de estos agentes incluyen:

- Mayor riesgo de infecciones
- Reducción de la fertilidad
- Disfunción renal
- Hipertensión

* Son mucho más caros que la prednisona, lo que puede limitar el acceso a ellos en muchos países.

2C
Lombel RM, 2013

E

En los pacientes que presentan buena respuesta a los inmunosupresores se ha observado los siguientes beneficios:

- Mejoran su tasa de crecimiento
- Reducen su índice de masa corporal
- Disminuye el aspecto cushinoide
- En general reducen todos los efectos adversos que se presentan con los corticosteroides

1B
Lombel RM, 2013

E

No se dispone de evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados que ayuden a decidir que inmunosupresor usar en un niño con Síndrome nefrótico sensible a esteroides cuando presenta recaídas frecuentes o dependencia a esteroides.

1A
Lombel RM, 2013

R

En tanto se dispone de evidencia suficiente para decidir que inmunosupresor usar en primera instancia en niños con Síndrome nefrótico, el medico deberá conocer los efectos adversos potenciales de cada uno de los medicamentos, se deben valorar los riesgos contra los beneficios en cada paciente, es decir la disminución de recaídas contra los efectos adversos de los corticosteroides. (Cuadro 2)

1A
Lombel RM, 2013

Ciclofosfamida y Clorambucil (Agentes alquilantes)

E

Con la ciclofosfamida y el clorambucil se obtienen periodos de remisión más prolongados que con otros inmunosupresores.

1B
Lombel RM, 2013

E

En un ensayo clínico controlado con seguimiento a los 6 y 12 meses que comparó la terapia con ciclofosfamida y clorambucil contra prednisona y placebo, se observó reducción del 65% de las recaídas con el uso de ciclofosfamida y clorambucil.

1B
Lombel RM, 2013

E

Una revisión sistemática de estudios observacionales encontró que en niños con recaídas frecuentes la remisión a los 2 años fue del 72% y a los cinco años del 36%; en niños con dependencia a los esteroides la remisión a los 2 años fue de 40% y a los cinco años del 24%.

1B

Lombel RM, 2013

En conclusión el tratamiento con ciclofosfamida o clorambucil es más efectivo en los niños con Síndrome nefrótico con recaídas frecuentes que en los que presentan dependencia a los esteroides

E

Los niños con Síndrome nefrótico menores de 3 años 8 meses de edad que reciben terapia con ciclofosfamida y clorambucil tienen menos probabilidad de lograr remisión a largo plazo, no así los niños mayores de 7 años 5 meses que tienen mayor probabilidad de lograr remisión a largo plazo

1B

Lombel RM, 2013

E

Un estudio comparo el tiempo de tratamiento con ciclofosfamida, el cual encontró que ocho semanas de tratamiento son más efectivas que dos semanas.

1B

Lombel RM, 2013

E

La ciclofosfamida se asocia con la presencia de cistitis hemorrágica, pero ocurre en raras ocasiones si se usan las dosis terapéuticas.

1B

Lombel RM, 2013

El riesgo de recaída es similar con la administración oral que con la intravenosa de ciclofosfamida

R

Siempre y cuando sea posible, la ciclofosfamida se debe administrar cuando el niño está en remisión, con buena producción de orina y se encuentra en condiciones de recibir mayor volumen de líquidos.

1B

Lombel RM, 2013

La administración intravenosa de ciclofosfamida solo será considerada cuando exista falta de adherencia al tratamiento.

E	<p>El clorambucilo en dosis de 0.1 a 0.2 mg / kg /d durante 8 semanas (dosis acumulativa 11.2 mg / kg) ha demostrado efectividad en lograr la remisión del Síndrome nefrótico</p>	<p>1B <i>Lombel RM, 2013</i></p>
E	<p>Dosis más altas de clorambucilo no aumentan la eficacia y da como resultado aumento de los efectos secundarios, principalmente alteraciones hematológicas e infecciones</p> <p>La ciclofosfamida y el clorambucil son agentes que presentan toxicidad gonadal, los hombres son más afectados que las mujeres.</p>	<p>1B <i>Lombel RM, 2013</i></p>
R	<p>Hay una relación dependiente entre la dosis total de ciclofosfamida y la probabilidad de cuenta baja de espermatozoides</p> <p>Hay pocos datos disponibles sobre el clorambucil y azoospermia, lo que hasta el momento se sabe es que el margen entre la dosis eficaz y la dosis toxica es estrecho</p>	<p>1B <i>Lombel RM, 2013</i></p>
R	<p>Ciclofosfamida o Clorambicil serán usados como agentes inmunosupresores en niños con recaídas frecuentes</p>	<p>2C <i>Lombel RM, 2013</i></p>
R	<p>Ciclofosfamida o Clorambicil serán usados como agentes inmunosupresores en niños que ha desarrollado dependencia a los corticosteriodes.</p>	<p>1B <i>Lombel RM, 2013</i></p>

R	Ciclofosfamida o Clorambucil serán usados como agentes inmunosupresores en niños que ha desarrollado dependencia a los corticosteroides	2C <i>Lombel RM, 2013</i>
R	Ciclofosfamida a dosis de 2 mg/kg/d por un periodo entre 8 y 12 semanas (dosis máxima acumulada 168mg/Kg)	2C <i>Lombel RM, 2013</i>
R	Ciclofosfamida no debe ser iniciada hasta que el niño haya logrado remisión	2D <i>Lombel RM, 2013</i>
R	Clorambucil a dosis de 0.1 a 0.2 mg/kg/d por un periodo de 8 semanas (dosis máxima acumulada 11.2 mg/Kg), como alternativa a la ciclofosfamida	2C <i>Lombel RM, 2013</i>
R	No debe usarse un segundo curso ciclofosfamida o clorambucil (agentes alquilantes)	2D <i>Lombel RM, 2013</i>

Levamisol

E	<p>En ensayos clínicos controlados han demostrado que con el levamisol se obtiene reducción significativa del riesgo de recaída en niños con Síndrome nefrótico, comparado con prednisona, placebo y otros tratamientos</p> <p>La mayoría de los niños en quien se usó levamisol presentaron recaída cuando este se suspendió.</p>	<p>1B <i>Lombel RM, 2013</i></p>
----------	--	---

Los efectos secundarios que se observan con más frecuencia en los niños con Síndrome nefrótico que usan levamisol son:



- Disminución de la frecuencia cardíaca
- Leucopenia leve
- Trastornos gastrointestinales
- Vasculitis cutánea (raras ocasiones)

1B
Lombel RM, 2013

*El levamisol no se encuentra disponible en muchos países



Levamisol debe indicarse como agente inmunosupresor

1B
Lombel RM, 2013



Levamisol a dosis de 2.5 mg/Kg en días alternos

2B
Lombel RM, 2013



Levamisol se deberá administrar por un periodo mínimo de 12 meses

2C
Lombel RM, 2013

Los niños pueden presentar recaída cuando el levamisol es suspendido

Ciclosporina y Tacrolimus (Inhibidores de la calcineurina)

Dos ensayos clínicos no encontraron diferencias significativas en el riesgo de recaída entre el tratamiento con ciclosporina y los agentes alquilantes (ciclofosfamida y clorambucil).



En un estudio de seguimiento a los 12 y 24 meses, los niños con Síndrome nefrótico que recibieron tratamiento con la ciclosporina presentaron mayor tasa de recaída en comparación con los que recibieron agentes alquilantes (ciclofosfamida y clorambucil). Al suspender la terapia con ciclosporina todos los niños recayeron en promedio a los 26 días

1B
Lombel RM, 2013



En la mayoría de los estudios se ha usado la ciclosporina a dosis de 3-6 mg / kg / día dividida en dos dosis, administrada cada 12 horas.

1B

Lombel RM, 2013

Los niveles plasmáticos de ciclosporina útiles para mantener la remisión durante 3-6 meses son de 80 a 150 ng / ml.



Los principales efectos secundarios de la ciclosporina son:

1B

Lombel RM, 2013

- Disfunción renal
- Hipertensión
- Hipertrofia de las encías
- Hipertricosis



En un estudio de seguimiento se observó que los niños tratados con ciclosporina por más de 1 año, presentaron los siguientes efectos secundarios:

1B

Lombel RM, 2013

- Hipertensión en el 5%
- Disfunción renal en el 10%
- Hipertricosis en el 70%
- Hipertrofia de encías en el 30%



En niños que recibieron ciclosporina durante 12 meses o más, la biopsia renal reportó lesiones túbulo-intersticiales en el 30-40% de los casos. Después de 4 o más años de tratamiento aumenta a 80%

1B

Lombel RM, 2013



La duración de la terapia segura con ciclosporina es controversial, algunos autores sugieren que la terapia debe ser restringida a 2 años, mientras que otros han sugerido periodos más largos

1D

Lombel RM, 2013

No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de tacrolimus en niños con Síndrome nefrótico sensible a esteroides.

E

En América del Norte el tacrolimus es ampliamente utilizado en niños con recaídas frecuentes y dependencia a corticosteroides debido a que presenta menos efectos cosméticos que la ciclosporina

1B

Lombel RM, 2013

Resultados obtenidos a partir de un estudio observacional sugieren que la eficacia de tacrolimus es similar a la ciclosporina, en niños con dependencia a esteroides

E

Tacrolimus también causa disfunción renal, hipertensión, pero significativamente menos hipertricosis; El uso de tacrolimus se ha asociado con diabetes mellitus en niños con Síndrome nefrótico

1B

Lombel RM, 2013

E

La dosis de tacrolimus deber ser la necesaria para mantener por 12 horas niveles plasmáticos entre 5-10 ng / ml, según estudios realizados para su uso en trasplante renal.

1B

Lombel RM, 2013

R

Los inhibidores de la calcineurina como la ciclosporina o tacrolimus deben usarse como agentes inmunosupresores

1C

Lombel RM, 2013

R

Ciclosporina debe administrarse a dosis de 4 a 5 mg/Kg/d (dosis inicial) dividido en dos dosis

2C

Lombel RM, 2013

R

Tacrolimus se recomienda a dosis de 0.1 mg/Kg/d (dosis de inicio) dividido en dos dosis, puede ser usado en lugar de la ciclosporina cuando los efectos cosméticos secundarios de la ciclosporina son inaceptables

2D

Lombel RM, 2013



Durante la terapia se deben vigilar los niveles de inhibidor de la calcineurina

Sin grado
Lombel RM, 2013



Los inhibidores de la calcineurina deben administrarse por un periodo mínimo de 12 meses, la mayoría de los niños presentaran recaída cuando son suspendidos.

2C
Lombel RM, 2013

Micofenolato de Mofetilo



La tasa de filtración glomerular se mantiene estable durante el tratamiento con micofenolato de mofetilo

1C
Lombel RM, 2013



En un estudio prospectivo que incluyo 26 niños con Síndrome nefrótico sensible a esteroides con recaídas frecuentes que recibieron tratamiento con micofenolato de mofetilo durante 6 meses, reporto que el 75% de los niños permanecieron en remisión durante la terapia y de estos doce niños permanecieron libres de recaída después de seis meses de haber suspendido el medicamento y ocho de los doce pacientes continuaron en remisión durante el seguimiento a 18-30 meses.

1C
Lombel RM, 2013



Un estudio retrospectivo que incluyo 42 niños con Síndrome nefrótico sensible a esteroides con dependencia a esteroides tratados con micofenolato de mofetilo por un periodo de seis meses presentaron una reducción media de la tasa de 3.8 por año.

1C
Lombel RM, 2013



El micofenolato de mofetilo es generalmente bien tolerado, algunos niños pueden desarrollar:

- Leucopenia
- Dolor abdominal

1C
Lombel RM, 2013



La mayoría de los estudios con micofenolato de mofetilo han usado dosis de 1200 mg/m²/d o 30 mg / kg / día, dividido en dos dosis.

1C
Lombel RM, 2013



El micofenolato de mofetilo se ha utilizado durante un periodo máximo de 45 meses y ha sido bien tolerado.

Cuando el micofenolato de mofetilo se ha usado con ciclosporina en niños con Síndrome nefrótico sensible a esteroides que presentan mal control de la dependencia esteroides ha permitido la reducción de la dosis de ciclosporina

1C
Lombel RM, 2013



El micofenolato de mofetilo se puede administrar como un agente inmunosupresor, en niños con Síndrome nefrótico sensible a esteroides con dependencia a esteroides principalmente

2C
Lombel RM, 2013



Se recomienda que la dosis de micofenolato de mofetilo sea 1200 mg/m²/día, dividido en dos dosis, por un periodo mínimo de doce meses. La mayoría de los niños presentan recaída cuando el micofenolato de mofetilo es suspendido

2C
Lombel RM, 2013

Rituximab

Existen escasa información sobre el uso de rituximab en el tratamiento de niños con Síndrome nefrótico sensible a esteroides.

Un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 54 niños con Síndrome nefrótico sensible a esteroides que presenta dependencia a esteroides encontró que rituximab en tres meses redujo la tasa de recaída de forma significativa 18,5% en el grupo experimental y 48,1% en el grupo control, con el beneficio potencial de dejar de usar prednisona e inhibidores de la calcineurina



E

Una serie de casos reporto remisiones prolongadas en el 80% de los niños que recibieron tratamiento con rituximab

2C
Lombel RM, 2013

Los efectos secundarios se han observado aproximadamente en un tercio de los pacientes que recibieron rituximab los cuales han sido graves:

- Fiebre
- Vómitos
- Diarrea
- Erupciones cutáneas
- Broncoespasmo
- Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*
- Fibrosis pulmonar

El uso de rituximab se considerará solo en niños con Síndrome nefrótico sensible a esteroides que persisten con dependencia a los esteroides o que continúan con recaídas frecuentes a pesar de recibir combinaciones óptimas de prednisona y otros agentes inmunosupresores, y/o han presentado efectos adversos serios con el uso de otros inmunosupresores



R

2C
Lombel RM, 2013

E

La evidencia sobre el uso de Mizoribine y Azatioprina en niños con Síndrome nefrótico sensible a esteroides con recaídas frecuentes o dependencia a esteroides es escasa y hasta el momento reporta que no hay diferencia significativa en la eficacia de estos medicamentos comparados con placebo

1D
Lombel RM, 2013

R

Mizoribine no debe ser usado como agente inmunosupresor en niños con recaídas frecuentes o con dependencia a los esteroides

2C
Lombel RM, 2013

R

Azatioprina no debe ser usada como agente inmunosupresor en niños con recaídas frecuentes o con dependencia a los esteroides

1B
Lombel RM, 2013

Aun se requiere de mayor información proveniente de ensayos clínicos controlados principalmente en los siguientes aspectos:

- En los niños con síndrome nefrótico sensible a esteroides con recaídas frecuentes o dependencia a los corticosteroides se requiere:
 - Determinar la eficacia de los agentes alquilantes (ciclofosfamida y clorambucil), levamisol, Mofetil micofenolato, inhibidores de la calcineurina.
 - Determinar los beneficios relativos y los efectos adversos de la ciclosporina y tacrolimus.

Sin grado
Lombel RM, 2013

R

- En los niños con síndrome nefrótico sensible a esteroides con dependencia a los corticosteroides se requiere:

- Determinar los beneficios y riesgos adicionales del ácido micofenólico cuando se añade a inhibidores de la calcineurina.
- Determinar los beneficios y riesgos adicionales de rituximab en comparación o en combinación con otros inmuno supresores

4.2.4.4 TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO RESISTENTE A CORTICOSTEROIDES

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p>Los niños con Síndrome Nefrótico Resistente a Corticosteroides y específicamente la glomeruloesclerosis focal segmentaria, tienen el 50% de riesgo para presentar enfermedad renal en fase terminal durante los cinco años posteriores al diagnóstico, si no logran remisión completa o parcial.</p>		
<p>E</p>	<p>El Síndrome nefrótico resistente a corticosteroides se asocia con mala calidad de vida por la presencia de:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eventos tromboembolicos ▪ Hipertensión ▪ Peritonitis ▪ Infecciones persistentes ▪ Dislipidemia persistente 	<p>1C <i>Lombel RM, 2013</i></p>
<p>Lo anterior más el daño renal por sí mismo puede llevarlos a la muerte</p>		
<p>E</p>	<p>Los niños con enfermedad renal en fase terminal tienen reducida en forma importante la expectativa de vida, en promedio es de 19 años después del ingreso al programa de diálisis y aproximadamente hasta los 40 años si reciben trasplante renal</p>	<p>1C <i>Lombel RM, 2013</i></p>
<p>E</p>	<p>El tiempo de exposición mínimo a corticosteroides para definir que existe resistencia a estos, aún no está claro, es decir no.</p>	<p>1C <i>Lombel RM, 2013</i></p>
<p>La variedad de definiciones que existen del Síndrome Nefrótico Resistente a Corticosteroides, crea dificultades cuando se quieren comparar los diferentes estudios sobre tratamiento.</p>		

E

“The International Study of Kidney Disease in Children” (ISKDC) reporta que el 95% de los niños con Síndrome Nefrótico Sensible a Corticosteroides presenta resolución de la proteinuria después de cuatro semanas de tratamiento con esteroides y el 100% lo logra con tres semanas más de tratamiento en días alternos.

1C

Lombel RM, 2013

R

“The International Study of Kidney Disease in Children” (ISKDC) considera que un niño con Síndrome nefrótico es resistente a los corticosteroides, si, después de un mínimo de ocho semanas con tratamiento esteroideo no se logra remisión

2D

Lombel RM, 2013

E

Es indispensable contar con biopsia renal para excluir otras causas del daño renal y evaluar el grado de la lesión intersticial y la presencia de fibrosis glomerular.

1B

Lombel RM, 2013

E

Es indispensable valorar la función renal por medio de la estimación de la tasa de filtración glomerular, el grado de deterioro en el tiempo está relacionado con riesgo de presentar insuficiencia renal a largo plazo.

1B

Lombel RM, 2013

E

La cuantificación de la proteinuria es esencial, ya que es un parámetro para evaluar la respuesta al tratamiento.

1B

Lombel RM, 2013



Se ha identificado una gran variedad de mutaciones genéticas en niños con Síndrome nefrótico resistente a corticosteroideos, así como en los niños con glomérulo esclerosis focal segmentaria.

En los niños mayores de un año de edad que presentan Síndrome nefrótico resistente a corticosteroideos, las mutaciones genéticas encontradas varían en frecuencia en los diferentes estudios desde 0 a 30%

2B
Lombel RM, 2013



No se recomienda que se realice de rutina el estudio genético para identificar mutaciones en los niños con Síndrome nefrótico resistente a corticosteroideos

El médico tratante deberá individualizar cada caso y determinar a qué niños les debe realizar estudio genético, ya que el costo del estudio es alto y no está disponible en todos los centros donde se atiende a estos pacientes

2B
Lombel RM, 2013

Se deberá conocer la incidencia o la prevalencia de los polimorfismos genéticos específicos de cada país, de los niños con Síndrome nefrótico resistente a corticosteroideos, esto ayudaría al médico en la decisión de solicitar o no el estudio genético



La evaluación de niños con Síndrome Nefrótico Resistente a Corticosteroides, que no logran remisión con corticoides debe incluir:

- Resultado de biopsia renal
- Evaluación de la función renal con: tasa de filtración glomerular o tasa de filtración glomerular estimada
- Cuantificación de excreción de proteínas por la orina

1B
Lombel RM, 2013

Los objetivos principales del tratamiento del Síndrome nefrótico resistente a corticosteroideos son:



- Lograr el control y preferentemente la curar del Síndrome Nefrótico Resistente a Corticosteroides
- Disminuir la progresión hacia la enfermedad renal terminal

1B

Lombel RM, 2013

Sin embargo hasta el momento hay que aceptar y así hacerlo del conocimiento de los familiares del niño, que por el momento el tratamiento alcanzara un máximo beneficio (que no la cura), para después presentar deterioro progresivo de la función hasta llegar a la etapa terminal, a pesar de recibir múltiples terapias que por otro lado inevitablemente presentan toxicidad por efecto acumulativo.



El riesgo de insuficiencia renal en pacientes con síndrome nefrótico resistente proporciona el fundamento para el uso de un tratamiento alternativo una vez que se ha establecido fehacientemente resistencia a los esteroides.

1B

Lombel RM, 2013



Los corticosteroides y la ciclosporina tienen un efecto directo sobre el citoesqueleto de los podocitos, además de sus propiedades inmunomoduladoras, estos mecanismos de acción tienen múltiples beneficios en el tratamiento del síndrome nefrótico.

1B

Lombel RM, 2013



No hay pruebas de calidad moderada de que la ciclosporina induce la remisión completa o parcial en la mayoría de los niños con Síndrome nefrótico resistente a esteroides

1B

Lombel RM, 2013



Existe evidencia de baja calidad que tacrolimus posee un impacto similar en el control de la proteinuria y puede mejorar la adhesión al tratamiento, en base a un menor riesgo de presentar hipertricosis e hiperplasia gingival en comparación con la ciclosporina, en niños con Síndrome nefrótico resistente a corticosteroides

1B

Lombel RM, 2013

E

Hay estudios que demuestran que el uso de un inhibidor de la enzima convertidora en angiotensina (enalapril y fosinopril), se asocia con reducción de la proteinuria, en niños con Síndrome nefrótico resistente a corticosteroides

1B
Lombel RM, 2013

E

La reducción de la proteinuria se asocia directamente con la dosis usada inhibidor de la enzima convertidora en angiotensina

Se ha observado una reducción del 33% de la proteinuria con la administración de 0.2 mg de enalapril, y una reducción del 52% de la proteinuria con dosis de 0.6mg/kg enalapril.

Hay sólo dos ensayos clínicos controlados publicados que proporcionan evidencia de la combinación de ciclosporina y los inhibidores de la enzima convertidora en angiotensina.

1B
Lombel RM, 2013

E

El riesgo de insuficiencia renal es significativamente mayor para pacientes que no logran la remisión completa o parcial con cualquier terapia, única o combinada.

1B
Lombel RM, 2013

R

Se recomienda el uso de un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) como terapia inicial para los niños con Síndrome nefrótico resistente a esteroides

1B
Lombel RM, 2013

R

Se sugiere que la terapia con inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) continúe durante un mínimo de seis meses, se deberá suspender cuando se logre remisión completa o parcial (según el grado de proteinuria).

2C
Lombel RM, 2013

R

Se sugiere continuar con inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) por un mínimo de 12 meses, cuando se haya logrado al menos remisión parcial en 6 meses.

2C
Lombel RM, 2013

R	<p>Dosis bajas de corticosteroides pueden usarse en combinación con inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus).</p>	<p>2D <i>Lombel RM, 2013</i></p>
R	<p>Se recomienda el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora en angiotensina en los niños con Síndrome nefrótico resistente a esteroides.</p>	<p>1B <i>Lombel RM, 2013</i></p>
R	<p>En los niños que no logran la remisión con inhibidores de calcineurina:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se sugiere usar: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Micofenolato de mofetilo ▪ Altas dosis de corticosteroides ▪ Combinación de Micofenolato de mofetilo y corticosteroides 	<p>2D <i>Lombel RM, 2013</i></p>
R	<p>No se recomienda el uso ciclofosfamida en niños con Síndrome nefrótico resistente a esteroides</p>	<p>2B <i>Lombel RM, 2013</i></p>
R	<p>En los niños con recaída de síndrome nefrótico resistente a esteroides, que presentaron remisión completa, se sugiere es alguna de las siguientes terapias:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Corticosteroides orales (altas dosis). ▪ Terapia inmunosupresora con la que se tuvo la remisión previa ▪ Inmunosupresor alternativo para minimizar la toxicidad potencial acumulada del que se usó en la terapia previa. 	<p>2D <i>Lombel RM, 2013</i></p>
R	<p>Los autores de la Guía de Práctica Clínica KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) consideran necesario realizar investigación en los siguientes rubros:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Realizar ensayos clínicos aleatorizados en niños con Síndrome nefrótico resistente a esteroides que comparen a los inhibidores de la calcineurina alternados con otro inmunosupresor y no inmunosupresores. ▪ Investigar sobre las opciones de tratamiento en niños con Síndrome nefrótico resistente a esteroides asociado con mutaciones genéticas ▪ Realizar ensayos clínicos aleatorizados que evalúen el tratamiento con rituximab en niños con Síndrome nefrótico resistente a esteroides. 	<p>Sin grado <i>Lombel RM, 2013</i></p>

La mayoría de los medicamentos recomendados se encuentran disponibles en muchas partes del mundo a costos accesibles como la prednisona y ciclofosfamida.

- El costo de algunos agentes como: los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) y el Micofenolato de mofetilo, sigue siendo alto.



El tratamiento con medicamentos de rescate como el rituximab sigue siendo muy caro en la mayoría de los países.

El alto costo de los medicamentos inmunosupresores limita su uso, lo que hace necesario desarrollar ensayos clínicos aleatorizados que brinden pruebas sólidas de su eficacia.

La incertidumbre acerca del beneficio de los agentes inmunosupresores de alto costo, podría ser mitigado si existieran registros nacionales e internacionales amplios sobre el uso y los efectos de estos medicamentos.

Sin grado
Lombel RM, 2013

4.2.4.5 TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA DEL SÍNDROME NEFRÓTICO RESISTENTE A CORTICOSTEROIDES

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
	<p>Los niños con recaída del Síndrome nefrótico resistente a esteroides, deben reintegrarse a la terapia inmunosupresora, debido al riesgo de complicaciones propias del Síndrome nefrótico como: el estado nefrótico persistente hasta la insuficiencia renal grave, si no se logra nuevamente la remisión.</p>	<p>1B <i>Lombel RM, 2013</i></p>
	<p>No se cuenta con evidencia de buena calidad que apoye alguna opción de tratamiento para las recaídas del Síndrome nefrótico resistente a corticosteroides en niños.</p>	<p>1B <i>Lombel RM, 2013</i></p>

Las opciones de tratamiento para las recaídas del Síndrome nefrótico resistente a corticosteroides son limitadas:



- Volver al inmunosupresor que resulto eficaz en tratamiento previo
- Seleccionar un inmunosupresor alternativo para evitar toxicidad potencial por acumulación del anterior inmunosupresor
- Corticosteroides a dosis altas



1C
Lombel RM, 2013



Antes de decidir el tratamiento para la recaída del Síndrome nefrótico resistente a corticosteroides en un niño es preciso evaluar los riesgos frente a los beneficios en cada paciente, para lo cual hay que realizar una reevaluación completa en cada recaída.

1B
Lombel RM, 2013

4.3 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
 <p>Niños con sospecha de Síndrome Nefrótico detectados por su médico familiar o médico general , deberán ser enviados al médico pediatra (segundo nivel de atención médica)</p>	Punto de Buena Práctica
 <ul style="list-style-type: none"> ▪ El médico pediatra con amplios conocimientos de nefrología pediátrica podrá diagnosticar e iniciar tratamiento a los niños que presentan el primer evento de Síndrome nefrótico primario ▪ El nefrólogo pediatra atenderá a los niños con Síndrome nefrótico primario que presentan las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> - Presencia de comobilidades - Recurrencias del Síndrome nefrótico - Complicaciones graves: peritonitis primaria, septicemia, tromboembolias, pancreatitis, neumonías, etc. 	Punto de Buena Práctica

Criterios de egreso hospitalario de niños con Síndrome Nefrótico Primario (primer evento)



- Remisión del edema
- Ausencia de infección
- Creatinina y urea séricas normales para la edad del paciente.
- No tener asociación con síndrome nefrítico o sospecha de enfermedad sistémica

Punto de Buena Práctica

Revisiones subsecuentes después del egreso hospitalario:

- Cita cada 4 semanas, mínimo en dos ocasiones, deberá solicitarse:
 - Química sanguínea (pruebas de función hepática, perfil de lípidos, proteínas totales, albumina, Electrolitos séricos, biometría hemática, examen general de orina, depuración de creatinina en orina de 24 hrs. o determinación de proteinuria/creatininuria en muestra de orina única.



Punto de Buena Práctica

- Posteriormente se citará cada 2 o 3 meses y en cada cita se valorará con examen general de orina y medición de proteínas en orina de muestra única, cociente proteinuria/creatininuria o depuración de creatinina con excreción de proteínas de 24 hrs

Los niños con Síndrome Nefrótico Primario que deben reingresaran al hospital son los que presenten:



- Persistencia del edema moderado a grave
- Resistencia al tratamiento con esteroide
- Incremento del valor de creatinina para la edad
- Sospecha de enfermedad sistémica
- Presencia de proceso infeccioso que ponga en peligro la vida
- Para realización de Biopsia Renal percutánea

Punto de Buena Práctica

4.4 PRONÓSTICO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E El pronóstico a largo plazo para la mayoría niños con Síndrome Nefrótico sensible a esteroides es hacia la resolución completa a largo plazo con función renal normal.</p>	<p>1B <i>Lombel RM, 2013</i></p>
<p>E Los estudios demuestran que el mejor predictor para la función renal en un niño que presenta Síndrome nefrótico no es la patología renal por sí misma, sino el tiempo en el que se logra la remisión y el mantenimiento de la remisión después de cualquier terapia.</p>	<p>1B <i>Lombel RM, 2013</i></p>
<p>E El grado de afectación renal sumado a los efectos secundarios de la terapia con corticosteroides como con inmunosupresores ensombrece el pronóstico</p>	<p>1B <i>Lombel RM, 2013</i></p>

4.5 VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>El niño que presente Síndrome nefrótico y fue atendido en tercer nivel de atención médica deberá recibir seguimiento de la siguiente forma:</p>	<p>C [E. Shekelle] Gipson DS, 2009</p>
<p>▪ Valoración por Nefrología pediátrica cada 3-4 meses durante un año, la vigilancia consistirá en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recaídas - Detección oportuna de complicaciones.(infección, hipertensión - Función renal - Efectos secundarios de los medicamentos. - Si el paciente en un año presenta evolución satisfactoria o remisión, será enviado al segundo nivel de atención médica con el pediatra para continuar la vigilancia <p>▪ El médico pediatra (segundo nivel de atención médica) vigilará:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recaídas - Valorará al niño dos o tres veces al año - Vigilancia del crecimiento y desarrollo <p>▪ El médico familiar (primer nivel de atención)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valorará al niño cada 4 o 6 meses - Recaídas - Vigilancia del crecimiento y desarrollo 	



R

5. ANEXOS

5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

La búsqueda sistemática de información se enfocó a documentos obtenidos acerca de la temática **Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico Primario en Niños**. La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en idiomas español e inglés.
- Documentos publicados los últimos 10 años.
- Documentos enfocados en el diagnóstico y tratamiento

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés.

Estrategia de búsqueda

5.1.1 PRIMERA ETAPA

Esta primera etapa consistió en buscar documentos relacionados al tema Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico Primario en Niños en PubMed. Las búsquedas se limitaron a humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de Guías de Práctica Clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Los términos MeSh usados en la búsqueda fueron: nephrotic síndrome, therapeutics, diagnosis, infant, child y adolescent. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio un resultado, que no se usó en la elaboración de la guía.

Búsqueda	Resultado
((("nephrotic syndrome"[MeSH Terms] OR ("nephrotic"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields])) OR "nephrotic syndrome"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms])) AND (Practice Guideline[ptyp] AND "2008/03/27"[PDat] : "2013/03/25"[PDat] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	1

Algoritmo de búsqueda:

1. nephrotic syndrome [Mesh]
2. Diagnosis [Mesh]
3. Treatment [Mesh]
4. #2 OR #3 OR #4
5. #1 And #5
6. 2008[PDAT]: 2013[PDAT]
7. Humans [MeSH]
8. #7 and # 8
9. English [lang]
10. Spanish [lang]
11. #9 OR # 10
12. #11 AND # 12
13. Guideline [ptyp]
14. #12 AND #14
15. infant, child and adolescent [MesSH]
16. #13 AND #15
17. # 1 AND (# 2 OR # 3 OR #4 OR)
18. #5 OR #6) AND #9 AND #10 AND (#12 OR #13) and (#14) and #15

5.1.2 SEGUNDA ETAPA

En esta etapa se realizó la búsqueda en PubMed con los términos MeSh nephrotic síndrome, therapeutics, diagnosis, infant, child y adolescent. 450 resultados de los cuales se utilizaron 16 documentos en la elaboración de la guía.

5.1.3 TERCERA ETAPA

En esta etapa se realizó la búsqueda en sitios Web en los que se buscaron Guías de Práctica Clínica con los términos: nephrotic síndrome, therapeutics, diagnosis, infant, child y adolescent. A continuación se presenta una tabla que muestra los sitios Web de los que se obtuvieron los documentos que se utilizaron en la elaboración de la guía.

Sitios Web	# de resultados obtenidos	# de documentos utilizados
NGC	0	0
TripDatabase	0	0
NICE	0	0
AHRQ	0	0
SIGN	0	0
Total	0	0

5.2 ESCALAS DE GRADACIÓN

ESCALA DE SHEKELLE MODIFICADA

Categoría de la evidencia		Fuerza de la recomendación	
I a	Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A	Directamente basada en evidencia categoría I
I b	Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorios		
II a	Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoridad	B	Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
II b	Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte		
III	Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C	Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV	Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D	Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

ESCALA DE GRADUACIÓN DE LA EVIDENCIA USADA EN: "TREATMENT OF STEROID-SENSITIVE NEPHROTIC SYNDROME: NEW GUIDELINES FROM KDIGO. PEDIATR NEPHROL. 2013"

GRADE Sistema para Graduar la Calidad de la Evidencia			
Paso 1. Determinar el diseño del estudio	Paso 2. Lo que reduce el grado	Paso 3. Lo que aumenta el grado	Graduación final de la calidad de la evidencia y definición
<p>Alto.- Estudios aleatorizados</p> <p>Bajo .-Estudios observacionales</p> <p>Muy bajo.- Algún otro diseño</p>	<p>Calidad del estudio Nivel -1 si tiene limitaciones graves Nivel -2 Si las limitaciones son muy graves</p> <p>Consistencia Nivel -1 Si la inconsistencia es importante</p> <p>Veracidad Nivel -1 Algo de incertidumbre Nivel -2 Mayor incertidumbre</p> <p>Otras Nivel -1 datos escasos o imprecisos^c Nivel -1 Alta posibilidad de sesgos</p>	<p>Fuerza de asociación</p> <p>Nivel +1 asociación fuerte^a, sin factores de confusión Nivel +2 asociación muy fuerte^b, sin amenazas para su validez</p> <p>Otras Nivel +1 evidencia de gradiente dosis-respuesta Nivel +1 control de todos los posibles confusores</p>	<p>Alta = En futuras investigaciones es probable que no cambie los resultados</p> <p>Moderada = En futuras investigaciones es probable que el intervalo de confianza cambie los resultados</p> <p>Baja = En futuras investigaciones es muy probable que el intervalo de confianza cambie los resultados</p> <p>Muy bajo = Los resultados son muy inciertos</p>
<p>GRADE, Grados de recomendación de Evaluación, Desarrollo y Evaluación.</p> <p>^a Asociación Fuerte de la evidencia se define como "riesgo relativo significativo de >2 (<0.5)"sobre la base de pruebas consistentes de dos o más estudios de observacionales, sin probables confusores.</p> <p>^b Asociación muy fuerte de la evidencia de se define como "riesgo relativo significativo de >5 (<0.2)"basada en evidencia directa, sin mayores amenazas para la validez.</p> <p>^c Escaso si sólo hay un estudio o si el total de N <100. Impreciso si hay una baja incidencia de eventos (0 o 1 caso) en cualquiera de los brazos o intervalo de confianza que abarca un rango que va de <0.5 a >2.0.</p>			
<p>Fuente: Adaptado con permiso de Macmillan Publishers Ltd: Kidney International. Uhlig K, Macleod A, Craig J et al. Clasificación evidencia clínica y recomendaciones para Guías Prácticas en nefrología. Una declaración de posición de la enfermedad renal: Mejorar los Resultados Globales (KDIGO). Kidney Int 2006; 70: 2058-2065761; acceso http://www.nature.com/ki/journal/v70/n12/pdf/5001875a.pdf</p>			

ESCALA DE GRADUACIÓN DE LA EVIDENCIA USADA EN: "TREATMENT OF STEROID-SENSITIVE NEPHROTIC SYNDROME: NEW GUIDELINES FROM KDIGO. PEDIATR NEPHROL. 2013"

Graduación final de la calidad de la evidencia

Grado	Calidad de la evidencia	Significado
A	Alta	Estamos seguros que los resultados están muy cerca de la verdad
B	Moderada	Es probable que los resultados estén cerca de la realidad, pero hay la posibilidad de que sean sustancialmente diferentes a la verdad
C	Baja	Los resultados pueden ser sustancialmente diferentes a la verdad
D	Muy baja	Los resultados son muy inciertos y con frecuencia lejos de la verdad

Fuente: Adaptado con permiso de Macmillan Publishers Ltd: Kidney International. Uhlig K, Macleod A, Craig J et al. Clasificación evidencia clínica y recomendaciones para Guías Prácticas en nefrología. Una declaración de posición de la enfermedad renal: Mejorar los Resultados Globales (KDIGO). Kidney Int 2006; 70: 2058-2065761; acceso <http://www.nature.com/ki/journal/v70/n12/pdf/5001875a.pdf>

5.3 ESCALAS DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA

CUADRO 1. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DEL SÍNDROME NEFRÓTICO EN NIÑOS

<p>Síndrome nefrótico Primario</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cambios mínimos ▪ Glomeruloesclerosis segmentaria y focal ▪ Glomerulonefritis mesangial ▪ Glomerulonefritis membranosa ▪ Glomerulonefritis membrano-proliferativa ▪ Del primer año de vida <ul style="list-style-type: none"> - Congénito: aparición en los primeros tres meses de vida - Infantil: de aparición entre los 3 y 12 meses de edad
<p>Síndrome nefrótico Secundario a Enfermedades Sistémicas</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vasculítis ▪ Lupus eritematoso ▪ Púrpura de Schönlein Henoch ▪ Amiloidosis ▪ Síndrome hemolítico-urémico ▪ Diabetes Mellitus ▪ Poliarteritis nodosa ▪ Artritis reumatoide ▪ Granulomatosis de Wegener
<p>Síndrome nefrótico secundario a enfermedades infecciosas</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepatitis B ▪ Citomegalovirus ▪ Infecciones de shunt ventriculoatrial ▪ Malaria ▪ HIV
<p>Síndrome nefrótico secundarios a drogas</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sales de oro ▪ D-penicilamina ▪ Mercurio ▪ Captoril ▪ Antiinflamatorios no esteroideos
<p>Síndrome nefrótico secundarios a neoplasias</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hodking ▪ Linfomas

Fuente: Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Nefrología Pediátrica, Protocolos actualizados al año 2008. Disponible en: www.aeped.es/protocolos/

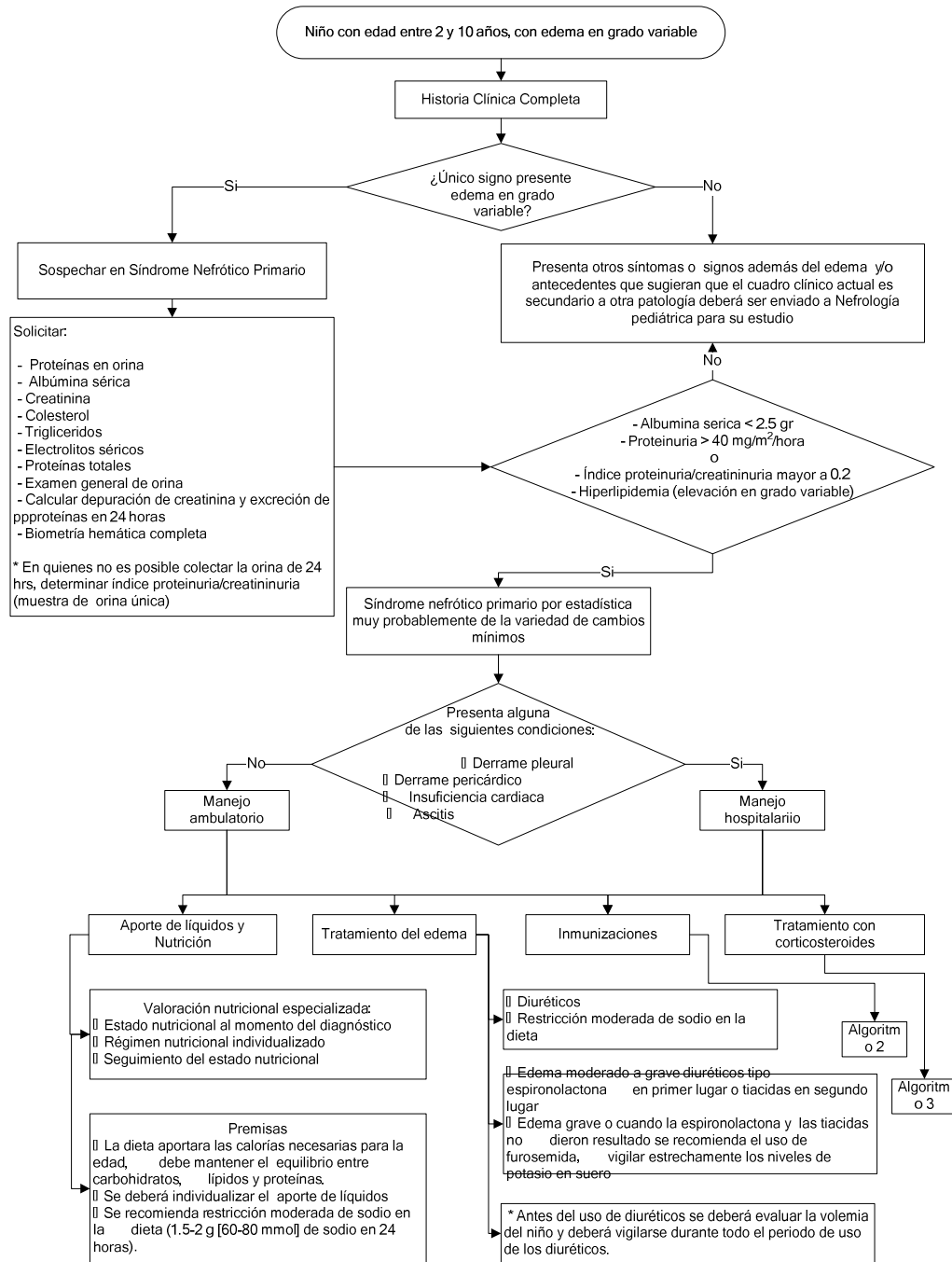
CUADRO 2. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS INMUNOSUPRESORES PARA EL TRATAMIENTO DE LAS RECAÍDAS FRECUENTES Y DE LA DEPENDENCIA A ESTEROIDES EN NIÑOS CON SÍNDROME NEFRÓTICO

Ventajas y desventajas de los inmunosupresores para el tratamiento de las recaídas frecuentes y de la dependencia a esteroides en niños con Síndrome nefrótico		
Agente	Ventajas	Desventajas
Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se logran remisiones prolongadas ▪ No es demasiado caro 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Menos efectivo en casos de dependencia a esteroide ▪ Durante su uso se debe vigilar la cuenta sanguínea ▪ Efectos adversos potencialmente graves a corto y largo plazo ▪ Solo se debe dar un curso de tratamiento
Clorambucil	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se logran remisiones prolongadas ▪ No es demasiado caro 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Menos efectivo en casos de dependencia a esteroide ▪ Durante su uso se debe vigilar la cuenta sanguínea ▪ Efectos adversos potencialmente graves ▪ Solo se debe dar un curso de tratamiento ▪ No está aprobado en algunos países como tratamiento para el Síndrome nefrótico sensible a esteroides
Levamisol	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pocos efectos adversos ▪ Generalmente no es demasiado caro 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Requiere tratamiento continuo para mantener la remisión ▪ Disponibilidad limitada ▪ No está aprobado en algunos países como tratamiento para el Síndrome nefrótico sensible a esteroides
Ciclosporina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se logran remisiones prolongadas en algunos niños con dependencia a esteroides 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Con frecuencia requiere tratamiento continuo para mantener remisión ▪ Es caro ▪ Nefrotóxico ▪ Efectos cosméticos adversos
Tracolimus	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se logran remisiones prolongadas en algunos niños con dependencia a esteroides 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Con frecuencia requiere tratamiento continuo para mantener remisión ▪ Es caro ▪ Nefrotóxico ▪ Aumenta el riesgo de diabetes mellitus ▪ No está aprobado en algunos países como tratamiento para el Síndrome nefrótico sensible a esteroides
Micofenolato de mofetilo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se logran remisiones prolongadas en algunos niños con recaídas frecuentes o dependencia a esteroides ▪ Pocos efectos adversos 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Con frecuencia requiere tratamiento continuo para mantener remisión ▪ Probablemente menos efectivo que los inhibidores de la calcinuria ▪ Es caro ▪ No está aprobado en algunos países como tratamiento para el Síndrome nefrótico sensible a esteroides

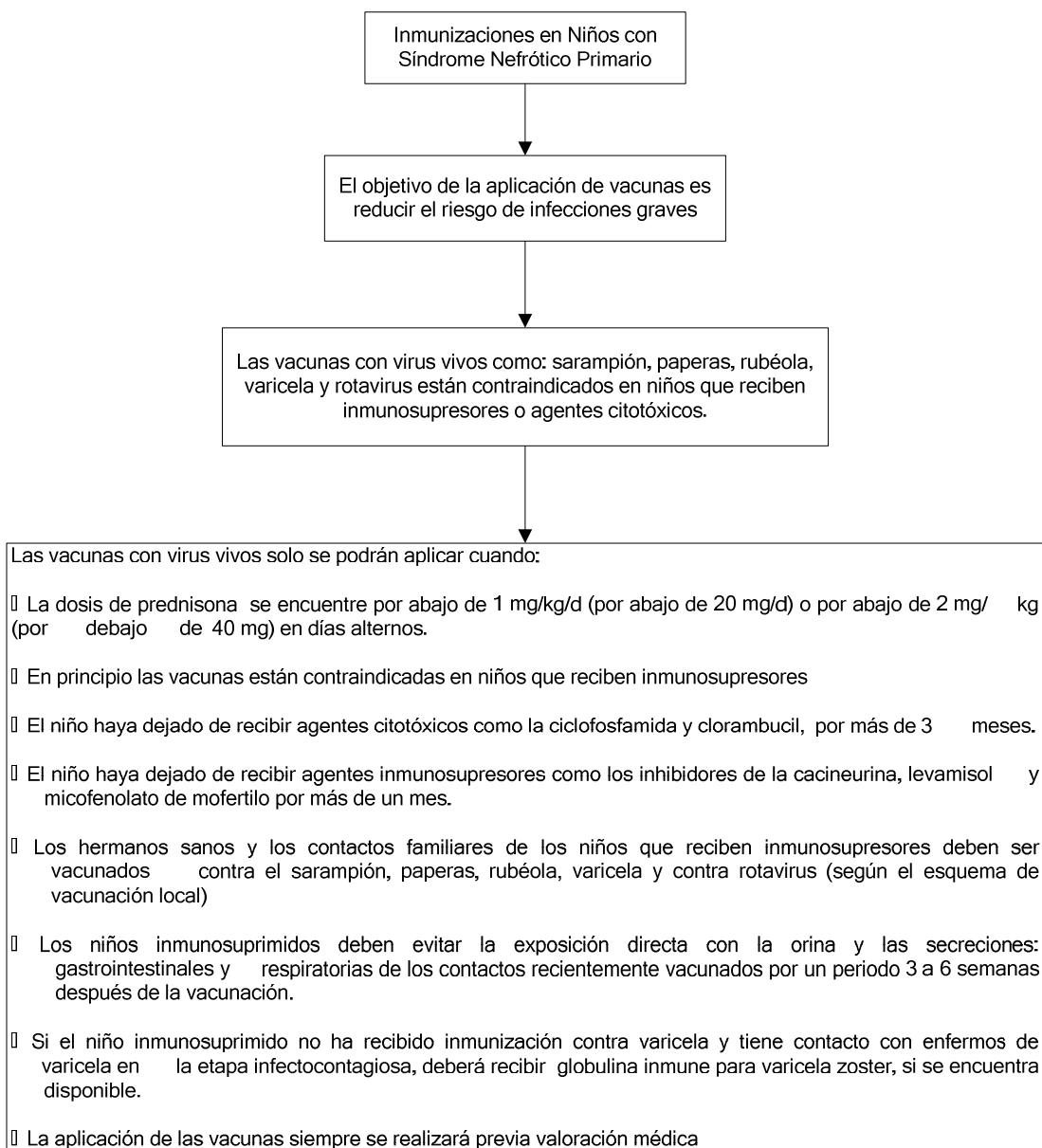
Fuente: Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol.* 2013 Mar;28(3):415-26. doi: 10.1007/s00467-012-2310-x. Epub 2012 Oct 3.

5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO

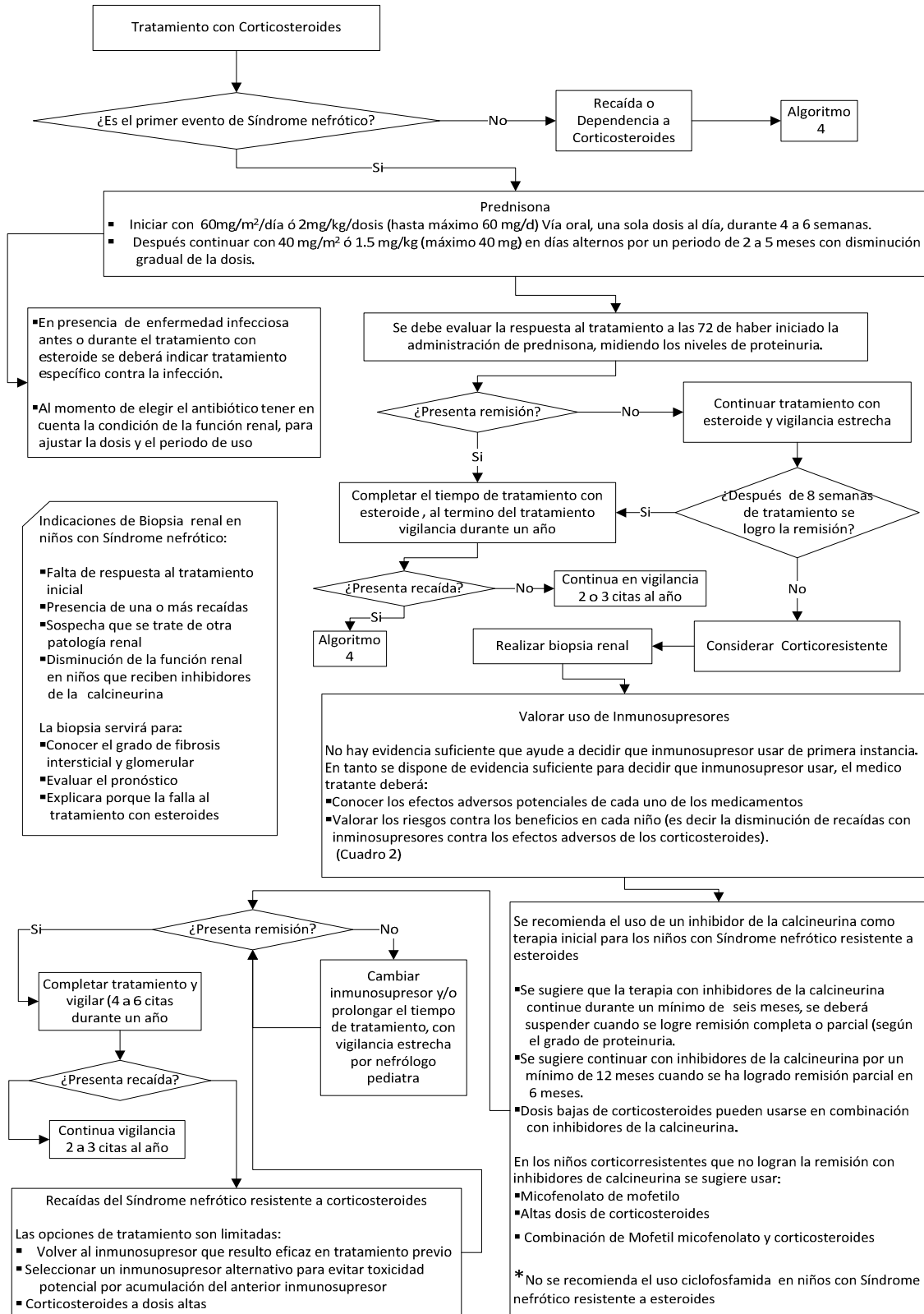
1. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE SÍNDROME NEFRÓTICO PRIMARIO EN NIÑOS



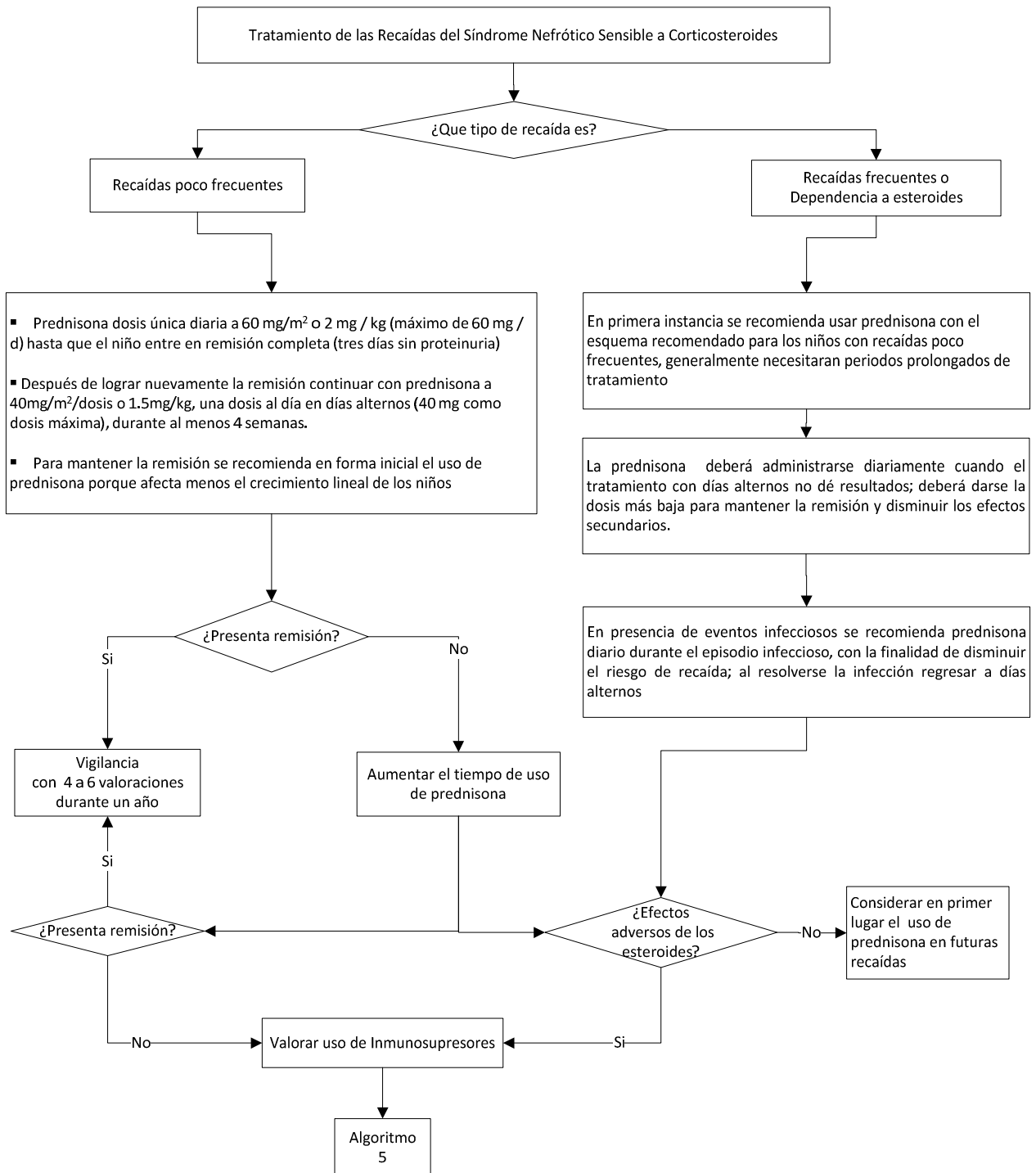
2. INMUNIZACIONES EN NIÑOS CON SÍNDROME NEFRÓTICO



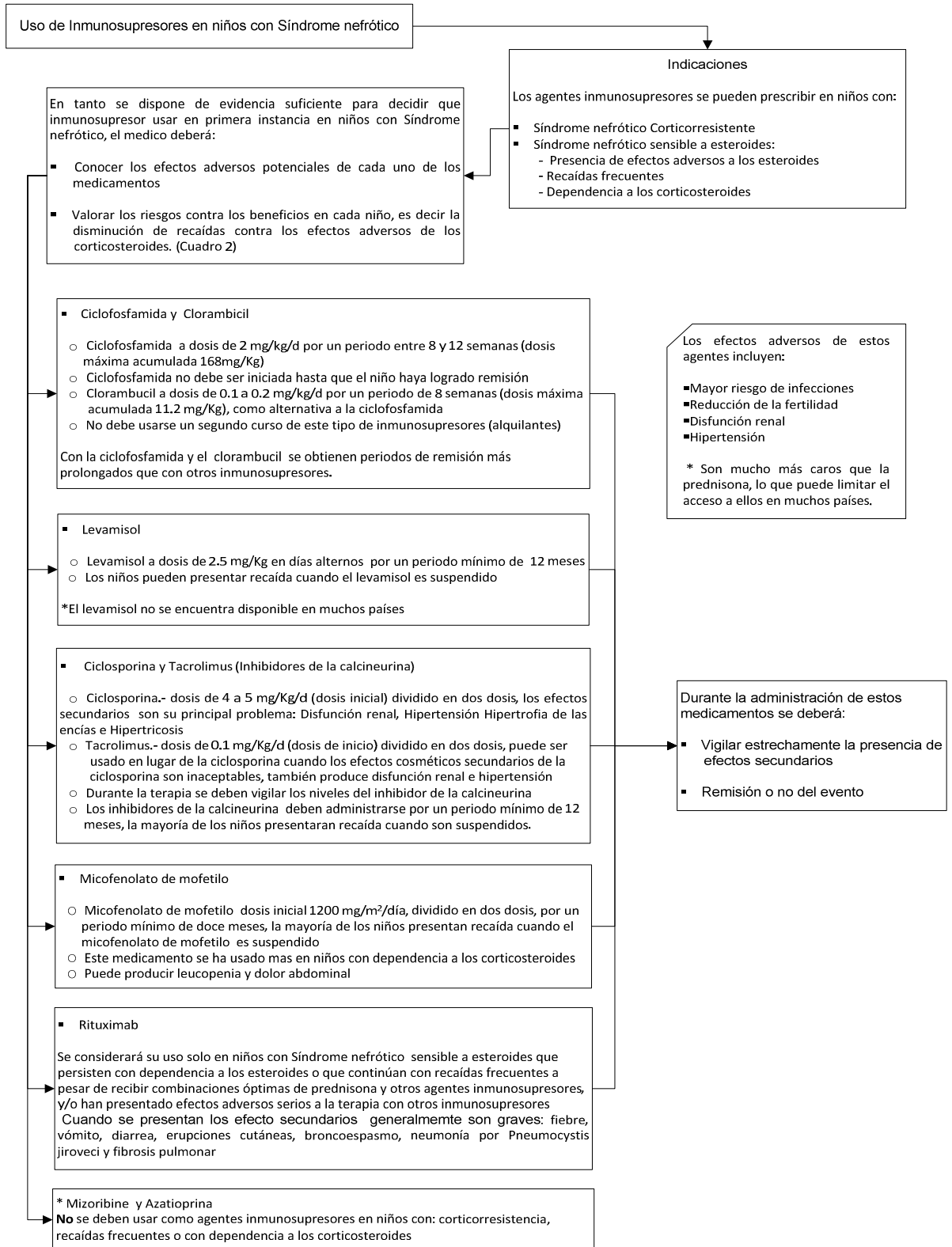
3. TRATAMIENTO CON CORTICOSTEROIDES



4. TRATAMIENTO DE RECAÍDAS DEL SÍNDROME NEFRÓTICO SENSIBLE A CORTICOSTEROIDES



5. TRATAMIENTO CON INMUNOSUPRESORES



5.5 LISTADO DE RECURSOS

5.5.1 TABLA DE MEDICAMENTOS

MEDICAMENTOS INDICADOS EN EL TRATAMIENTO DE SÍNDROME NEFRÓTICO PRIMARIO EN NIÑOS

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
5306	Ácido micofenólico	Niños: 1200 mg/m ² de superficie corporal /día	Comprimido Cada comprimido contiene: Micofenolato de mofetilo 500 mg Envase con 50 comprimidos	12 meses	Temblores, insomnio, cefalea, hipertensión, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipofosfatemia, hipokalemia, predispone a infecciones sistémicas, anemia, trombocitopenia, leucopenia y reacciones alérgicas.	Aciclovir y ganciclovir favorecen su toxicidad, con colesti ramina e hidróxido de aluminio y magnesio, disminuyen su absorción. Pueden afectar la eficacia de anticonceptivos hormonales.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco.
1752	Ciclofosfamida	Niños: 2 a 8 mg/kg de peso corporal ó 60 a 250 mg/m ² de superficie corporal /día por 6 días. Dosis de mantenimiento por vía oral: 2-5 mg/kg de peso corporal ó 50-150 mg/m ² de superficie corporal, dos veces por semana.	Solución inyectable Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Ciclofosfamida monohidratada equivalente a 200 mg de ciclofosfamida. Envase con 5 frascos ampula.	6 meses	Anorexia, náusea, vómito, estomatitis aftosa, enterocolitis, ictericia, fibrosis pulmonar, cistitis hemorrágica, leucopenia, trombocitopenia, azoospermia, amenorrea, alopecia, hepatitis.	Fenobarbital, fenitoína, hidrato de cloral, corticoesteroides, alopurinol, cloramfenicol, cloroquina, imipramina, fenotiazinas, vitamina A, succinilcolina y doxorubicina favorecen los efectos adversos.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Mielosupresión, infecciones.
1753	Ciclofosfamida	Niños: 2 a 8 mg/kg de peso corporal ó 60 a 250 mg/m ² de superficie corporal /día por 6 días. Dosis de mantenimiento por vía oral: 2-5 mg/kg de peso corporal ó 50-150 mg/m ² de superficie corporal, dos veces por semana.	Solución inyectable. Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Ciclofosfamida monohidratada equivalente a 500 mg de ciclofosfamida. Envase con 2 frascos ampula.	6 meses	Anorexia, náusea, vómito, estomatitis aftosa, enterocolitis, ictericia, fibrosis pulmonar, cistitis hemorrágica, leucopenia, trombocitopenia, azoospermia, amenorrea, alopecia, hepatitis.	Fenobarbital, fenitoína, hidrato de cloral, corticoesteroides, alopurinol, cloramfenicol, cloroquina, imipramina, fenotiazinas, vitamina A, succinilcolina y doxorubicina favorecen los efectos adversos.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Mielosupresión, infecciones.
4294	Ciclosporina	3 a 6 mg/kg/día durante nueve meses, posteriormente disminuir el 25% de la dosis cada mes hasta llegar al 25% de la dosis total y así mantener hasta completar el año	Emulsión oral Cada ml contiene: Ciclosporina modificada o ciclosporina en microemulsión 100 mg Envase con 50 ml y pipeta dosificadora.	12 meses	Disfunción hepática y renal, hipertensión, temblor, cefalea, parestesia, anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival, hiperlipidemia, calambres musculares, mialgia, hipertricosis, fatiga.	Alimentos ricos en grasa o jugo de toronja aumentan su biodisponibilidad. Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, octreotida disminuyen su concentración. Eritromicina, claritromicina, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, diltiazem, nicardipino, verapamilo, metoclopramida, anticonceptivos orales y alpurinol, aumentan su concentración. Administración conjunta con aminoglucósidos,	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco y al aceite de ricino polioximetilado cuando se administra por vía endovenosa.
4298	Ciclosporina		Cápsula de gelatina blanda Cada cápsula contiene: Ciclosporina modificada o ciclosporina en microemulsión 100 mg	12 meses			

			Envase con 50 cápsulas			amfotericina B, ciprofloxacino, vancomicina, presentan sinergia nefrotóxica. Puede reducir la depuración de digoxina, colchicina, lovastatina, pravastatina y prednisolona.	
4306	Ciclosporina		Cápsula de gelatina blanda Cada cápsula contiene: Ciclosporina modificada o ciclosporina en microemulsión 25 mg Envase con 50 cápsulas.	12 meses			
472	Prednisona	Dosis recomendada: 60 mg/m ² /día o 2 mg/kg, vía oral (Dosis máxima 60 mg/día)	Tabletas, cada tableta contiene de: 5mg Envase con 20 tabletas	Mínimo 8 semanas	Catarata subcapsular posterior, hipoplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis, superinfecciones, glaucoma, coma hiperosmolar, hiperglucemia, catabolismo muscular, cicatrización retardada, retraso en el crecimiento.	Con digitálicos aumenta el riesgo de arritmias cardíacas, aumenta la biotransformación de isoniacida. Aumenta la hipokalemia con diuréticos tiazídicos, furosemide y anfotericina B. La rifampicina, fenitoína y fenobarbital, aumentan su biotransformación hepática. Con estrógenos disminuye su biotransformación. Con antiácidos disminuye su absorción intestinal.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, tuberculosis activa, diabetes mellitus descontrolada, infección sistémica, úlcera péptica, crisis hipertensiva. Precauciones: Insuficiencia hepática y renal, diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica estables.
473	Prednisona	Dosis recomendada: 60 mg/m ² /día o 2 mg/kg, vía oral (Dosis máxima 60 mg/día)	Tabletas, cada tableta contiene de: 50mg Envase con 20 tabletas	Mínimo 8 semanas	Catarata subcapsular posterior, hipoplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis, superinfecciones, glaucoma, coma hiperosmolar, hiperglucemia, catabolismo muscular, cicatrización retardada, retraso en el crecimiento.	Con digitálicos aumenta el riesgo de arritmias cardíacas, aumenta la biotransformación de isoniacida. Aumenta la hipokalemia con diuréticos tiazídicos, furosemide y anfotericina B. La rifampicina, fenitoína y fenobarbital, aumentan su biotransformación hepática. Con estrógenos disminuye su biotransformación. Con antiácidos disminuye su absorción intestinal.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, tuberculosis activa, diabetes mellitus descontrolada, infección sistémica, úlcera péptica, crisis hipertensiva. Precauciones: Insuficiencia hepática y renal, diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica estables.
5084	Tacrolimus	0.1 a 0.5 mg/Kg/día	Cápsula Cada cápsula contiene: Tacrolimus monohidratado equivalente a 1 mg de tacrolimus Envase con 50 ó 100 cápsulas.	12 meses	Cefalea, temblor, insomnio, diarrea, náusea, anorexia, hipertensión arterial, Hiperpotasemia o hipokalemia, hiperglucemia, hipomagnesemia, anemia, leucocitosis, dolor abdominal y lumbar, edema periférico, derrame pleural, atelectasia, prurito, exantema, nefropatía tóxica.	Con bloqueadores de canales de calcio, procinéticos gastrointestinales, antimicóticos, macrólidos, bromocriptina, ciclosporina, aumenta su concentración plasmática. Con anticonvulsivos, rifampicina y rifabutina pueden disminuirla. Con otros inmunosupresores aumenta su efecto farmacológico y con ahorradores de potasio se favorece la hiperpotasemia.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones, riesgo para desarrollo de linfoma.
5502	Levamisol		Tableta Cada tableta contiene: Clorhidrato de levamisol equivalente a 50 mg de levamisol. Envase con 2 tabletas.	12 meses	Náusea, diarrea, dermatitis, fatiga, artralgiás, somnolencia, leucopenia, vómito.	Con alcohol produce efecto disulfiram y con warfarina aumenta el tiempo de protombina. Incrementa la concentración plasmática de fenitoína.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, agranulocitosis, anemia, leucopenia, presencia de HLA B27 en artritis reumatoide.

6. GLOSARIO

Dependencia a esteroides.- Dos recaídas consecutivas durante la terapia con corticosteroides o recaída dentro de los catorce días posteriores al término de la terapia

No remisión.- Cuando no se logra la reducción del 50% de la excreción de proteínas por la orina o la relación proteínas/creatinina persiste $> 2000\text{mg/g}$ ($>200\text{mg/mmol}$)

Recaída.- Relación proteínas/creatinina en orina $\geq 2000\text{mg/g}$ ($\geq 200\text{ mg/mmol}$) o más de tres cruces de proteínas en tira reactiva, en tres días consecutivos

Recaídas frecuentes.- Dos o más recaídas dentro de los seis meses posteriores a la respuesta inicial, o cuatro o más recaídas en un periodo de 12 meses

Recaídas poco frecuentes.- Una recaída dentro de los 6 meses posteriores a la respuesta inicial, o de una tres recaídas en un período de 12 meses

Remisión completa.-Relación proteínas/creatinina en orina $< 200\text{mg/g}$ ($< 20\text{mg/mmol}$) o menos de una cruz de proteínas en tira reactiva, por tres días consecutivos

Remisión parcial.- Reducción del 50% en la excreción de proteínas por la orina, o Relación proteínas/creatinina en orina entre 200 y 2000mg/g (20 a 200mg/mmol)

Respuesta inicial.- Lograr la remisión completa dentro de las primeras cuatro semanas del primer tratamiento con corticosteroides

Sin respuesta inicial/ resistencia a esteroides.- Falla en lograr la remisión completa después de 8 semanas de terapia con corticosteroide

Sin respuesta tardía.- Proteinuria persistente durante cuatro o más semanas de terapia con corticosteroides o una o más remisiones

Síndrome nefrótico.- Se integra con lo siguiente: Edema, relación proteínas/creatinina en orina, $\geq 2000\text{mg/g}$ ($\geq 200\text{ mg/mmol}$) o $\geq 300\text{mg/dl}$ o más de tres cruces de proteínas en tira reactiva, hipoalbuminemia $\leq 2.5\text{g/dl}$ ($\leq 25\text{g/l}$)

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Bagga A, Ali U, Banerjee S, Kanitkar M, Phadke KD, Senguttuvan P, Sethi S, Shah M. Management of steroid sensitive nephrotic syndrome: revised guidelines. Indian Pediatric Nephrology Group, Indian Academy of Pediatrics, Indian Pediatr. 2008 Mar;45(3):203-14. Review.
2. Comité de Expertos en Nefrología. Síndrome nefrótico en niños. Bol Med Hosp Infant Mex. 2000; 57(9): 522-36. Disponible en: http://www.academiamexicanadepediatria.com.mx/publicaciones/academicos_opinan/pdf/sindrome_nefrotico_ninos.pdf
3. Davin JC, Rutjes NW. Nephrotic syndrome in children: from bench to treatment. Int J Nephrol. 2011;2011:372304. doi: 10.4061/2011/372304. Epub 2011 Aug 28.
4. Doucet A, Favre G, Deschênes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. Pediatr Nephrol. 2007 Dec;22(12):1983-90. Epub 2007 Jun 7.
5. Elie V, Fakhoury M, Deschênes G, Jacqz-Aigrain E. Physiopathology of idiopathic nephrotic syndrome: lessons from glucocorticoids and epigenetic perspectives. Pediatr Nephrol. 2012 Aug;27(8):1249-56. doi: 10.1007/s00467-011-1947-1. Epub 2011 Jun 28. Review.
6. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, Wigfall D, Miles P, Powell L, Lin JJ, Trachtman H, Greenbaum LA. Management of childhood onset nephrotic syndrome. Pediatrics. 2009 Aug;124(2):747-57. doi: 10.1542/peds.2008-1559. Epub 2009 Jul 27.
7. Hodson EM, Habashy D, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD003594. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2010
8. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Nov 10;(11):CD003594. doi: 10.1002/14651858.CD003594.pub4. Review.
9. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. Pediatr Nephrol. 2013 Mar;28(3):415-26. doi: 10.1007/s00467-012-2310-x. Epub 2012 Oct 3.
10. Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. Pediatr Nephrol. 2013 Mar;28(3):409-14. doi: 10.1007/s00467-012-2304-8. Epub 2012 Oct 5.
11. Nadir SJ, Saleem N, Amin F, Mahmood KT. Steroid sensitive nephrotic syndrome in paediatrics. Pak J Pharm Sci. 2011 Apr;24(2):207-10.
12. Peña A, Mendizabal S. Síndrome nefrótico en la edad pediátrica. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Nefrología Pediátrica. Protocolos actualizados al año 2008. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/14_3.pdf
13. Ríos-Moreno MP, Patiño-García G. Características del síndrome nefrótico primario en edades no habituales, en un hospital pediátrico de tercer nivel en Guadalajara, Jalisco, México. Bol Med Hosp Infant Mex. 2011;68(4):271-277
14. Theuns-Valks SD, van Wijk JA, van Heerde M, Dolman KM, Bökenkamp A. Abdominal pain and vomiting in a boy with nephrotic syndrome. Clin Pediatr (Phila). 2011 May;50(5):470-3. doi: 10.1177/0009922810361366. Epub 2010 Aug 19.
15. Ulinski T, Aoun B. New treatment strategies in idiopathic nephrotic syndrome. Minerva Pediatr. 2012 Apr;64(2):135-43. Review.

8. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades de **Instituto Mexicano de Seguro Social** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el **Instituto Mexicano de Seguro Social** y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Srita. Luz María Manzanares Cruz	Secretaria División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajero División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

9. COMITÉ ACADÉMICO.

Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. José de Jesús González Izquierdo	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa de área
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador