



## Diagnóstico y Tratamiento del SÍNDROME NEFRÓTICO PRIMARIO en niños

**Guía de Referencia Rápida**  
Catálogo Maestro de GPC: **MSS-271-13**

**ÍNDICE**

1. CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME NEFRÓTICO PRIMARIO EN NIÑOS.....	3
2. DEFINICIÓN Y CONTEXTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO PRIMARIO EN NIÑOS.....	4
3. HISTORIA NATURAL DEL SÍNDROME NEFRÓTICO PRIMARIO EN NIÑOS .....	5
4. DIAGRAMAS DE FLUJO .....	29

## 1. CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME NEFRÓTICO PRIMARIO EN NIÑOS

GPC: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO PRIMARIO  
EN NIÑOS

CIE 10: N 04 X SÍNDROME NEFRÓTICO

**2. DEFINICIÓN Y CONTEXTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO PRIMARIO EN NIÑOS****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).

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.

**3. HISTORIA NATURAL DEL SÍNDROME NEFRÓTICO PRIMARIO EN NIÑOS****DIAGNÓSTICO**

El único signo que presentan los niños con Síndrome nefrótico Primario es el edema, en grado variable., es un signo común en todos los niños con Síndrome nefrótico

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

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.

- 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

### AUXILIARES DIAGNÓSTICOS

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

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.

La respuesta al tratamiento puede ser:

- Parcial
- Completa
- Sin remisión

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.

La determinación de proteínas en orina de 24 horas también pueden ser usada, sin embargo su coleccion es poco práctica, principalmente en niños que no controlan esfínteres

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

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
- Investigas presencia de evento infeccioso
  - Biometría hemática
  - Exudado faríngeo
  - Coproparasitoscópico
  - Panel viral (TORCH)

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.

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

### **BIOPSIA RENAL**

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.

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
- En presencia de disminución de la función renal en niños que reciben inhibidores de la calcineurina

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

En los niños en quienes se sospecha la presencia de Síndrome nefrótico y se encuentran otros signos además del edema:

- Artritis
- Adenopatías generalizadas
- Eritema malar
- Hepatomegalia
- Pérdida de peso
- Etcétera

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.



### **TRATAMIENTO**

Los niños con síndrome nefrótico que deben ser hospitalizados para su atención médica son los que presentan alguna de las siguientes condiciones:

- Derrame pleural
- Derrame pericárdico
- Ascitis
- Insuficiencia cardíaca

En los niños con Síndrome nefrótico antes de iniciar el tratamiento específico se debe:

- Registrar el peso
- Medir el volumen urinario diario

Lo anterior como medida de control para valorar la evolución del edema.

### **APORTE DE LÍQUIDOS Y NUTRICIÓN**

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.

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.

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).

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.

### TRATAMIENTO ANTI-EDEMA

La base del tratamiento del edema es:

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

Algunos niños con Síndrome nefrótico presentan resistencia al uso de diuréticos, aunque la tasa de filtración glomerular se encuentre normal.

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.

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.

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

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.

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.

Se deberá valorar antes de su uso la situación de volemia del niño y deberá vigilarse durante todo el periodo de infusión.

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.

## INMUNIZACIONES

El objetivo de la aplicación de vacunas es reducir el riesgo de infecciones graves en niños con Síndrome nefrótico

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.

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

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.
- 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

### TRATAMIENTO CON CORTICOSTEROIDES

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.

Los niños con Síndrome nefrótico primario que no reciben tratamiento presentan riesgo elevado de muerte, principalmente por infecciones bacterianas.

Antes del uso de los corticosteroides y los antibióticos, el 40% de los niños con Síndrome nefrótico fallecían principalmente debido a procesos infecciosos.

En la actualidad el riesgo de muerte por Síndrome nefrótico es de 0.7%

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

(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

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.

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

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.

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

### **TRATAMIENTO DEL PRIMER EVENTO DE SÍNDROME NEFRÓTICO**

La prednisona es el tratamiento de primera elección para el niño que presenta por primera vez un cuadro de Síndrome nefrótico primario.

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.

La recomendación de la dosis de prednisona de  $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$  es empírica, fue establecida en el año 1979 por la organización "International Study of Kidney Disease in Children" (ISKDC).

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

#### Prednisona

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

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

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.

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

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).

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).

### **TRATAMIENTO DE RECAÍDAS POCO FRECUENTES DEL SÍNDROME NEFRÓTICO SENSIBLE A CORTICOSTEROIDES**

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.

No hay ensayos clínicos controlados que hayan estudiado los regímenes de corticosteroides en niños con recaídas poco frecuentes del Síndrome nefrótico sensible a esteroides.

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

Para mantener la remisión se recomienda en forma inicial el uso de prednisona porque afecta menos el crecimiento lineal de los niños.

La terapia que se recomienda en niños con recaídas poco frecuentes de Síndrome nefrótico, que respondieron anteriormente a los corticosteroides es:

- Prednisona dosis única diaria a  $60 \text{ mg/m}^2$  o  $2 \text{ mg / kg}$  (máximo de  $60 \text{ mg / d}$ ) hasta que el niño entre en remisión completa (tres días sin proteinuria)

Después de lograr nuevamente la remisión continuar con prednisona a  $40 \text{ mg/m}^2$ /dosis o  $1.5 \text{ mg/kg}$ , una dosis al día en días alternos ( $40 \text{ mg}$  como dosis máxima), durante al menos 4 semanas.

**TRATAMIENTO DE RECAÍDAS FRECUENTES Y DEPENDENCIA A ESTEROIDES**

Aproximadamente el 40% de los niños con Síndrome nefrótico sensible a esteroides presentan recaídas frecuentes o dependencia a los corticosteroides.

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

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.

Los niños con recaídas frecuentes o dependencia a esteroides generalmente necesitarán terapia con corticosteroides 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

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



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

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.

- 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.

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.

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.

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

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

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

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.

Al resolverse la infección regresar a días alternos

### **TRATAMIENTO CON INMUNOSUPRESORES EN RECAÍDAS FRECUENTES Y DEPENDENCIA A ESTEROIDES**

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.

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.

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

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.

En tanto se dispone de evidencia suficiente para decidir que inmunosupresor usar en primera instancia en niños con Síndrome nefrótico, el médico 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)

#### ▪ **Ciclofosfamida o Clorambicil**

- Ciclofosfamida a dosis de 2 mg/kg/d por un periodo entre 8 y 12 semanas (dosis máxima acumulada 168mg/Kg).
- Ciclofosfamida no debe ser iniciada hasta que el niño haya logrado remisión.
- 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.
- No debe usarse un segundo curso de este tipo de inmunosupresores (alquilantes).

#### ▪ **Levamisol**

- Levamisol a dosis de 2.5 mg/Kg en días alternos por un periodo mínimo de 12 meses, los niños pueden presentar recaída cuando el levamisol es suspendido

**▪ Ciclosporina y Tacrolimus** (inhibidores de la calcineurina)

- Ciclosporina debe administrarse a dosis de 4 a 5 mg/Kg/d (dosis inicial) dividido en dos dosis.
- 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.
- Durante la terapia se deben vigilar los niveles de inhibidor de la calcineurina.
- Los inhibidores de la calcineurina deben administrarse por un periodo mínimo de 12 meses, la mayoría de los niños presentaran recaída cuando son suspendidos.

**▪ Micofenolato de mofetilo**

- Micofenolato de mofetilo: dosis inicial 1200 mg/m<sup>2</sup>/día, dividido en dos dosis, por un periodo mínimo de doce meses, la mayoría de los niños presentan recaída cuando el mofetil micofenolato es suspendido

**▪ Rituximab**

Se considerará su uso 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 a la terapia con otros inmunosupresores.

- Mizoribine y Azastioprina no deben ser usados como agente inmunosupresor en niños con recaídas frecuentes o con dependencia a los esteroides.

**TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO RESISTENTE A CORTICOSTEROIDES**

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.

El Síndrome nefrótico resistente a corticosteroides se asocia con mala calidad de vida por la presencia de:

- Eventos tromboembólicos
- Hipertensión
- Peritonitis
- Infecciones persistentes
- Dislipidemia persistente

Lo anterior más el daño renal por sí mismo puede llevarlos a la muerte.

El tiempo de exposición mínimo a corticosteroides para definir que existe resistencia a estos, aún no está claro. La variedad de definiciones que existen del Síndrome Nefrótico Resistente a Corticosteroides, crea dificultades cuando se quieren comparar los diferentes estudios sobre tratamiento.

“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

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.

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.

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

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

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

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.

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

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

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

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.

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

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).

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.

Dosis bajas de corticosteroides pueden usarse en combinación con inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus).

Se recomienda el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora en angiotensina en los niños con Síndrome nefrótico resistente a esteroides.

En los niños que no logran la remisión con inhibidores de calcineurina se sugiere usar:

- Micofenolato de mofetilo
- Altas dosis de corticosteroides
- Combinación de Micofenolato de mofetilo y corticosteroides

No se recomienda el uso de ciclofosfamida en niños con Síndrome nefrótico resistente a esteroides

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.



### **TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA DEL SÍNDROME NEFRÓTICO RESISTENTE A ESTEROIDES**

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.

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.

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

En los niños con recaída de síndrome nefrótico resistente a esteroides, que presentaron remisión completa, se sugiere es alguna de las siguientes terapias:

- 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.

### **CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA**

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)

- 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:
  - Presencia de comobilidades
  - Recurrencias del Síndrome nefrótico
  - Complicaciones graves: peritonitis primaria, septicemia, tromboembolias, pancreatitis, neumonías, etc.

### **PRONÓSTICO**

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.

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.

El grado de afectación renal sumado a los efectos secundarios de la terapia con corticosteroides como con inmunosupresores ensombrece el pronóstico

### **VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO**

El niño que presento Síndrome nefrótico y fue atendido en tercer nivel de atención médica deberá recibir seguimiento de la siguiente forma:

- **Valoración por Nefrología pediátrica cada 3-4 meses durante un año, la vigilancia consistirá en:**
  - 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
  
- **El médico pediatra (segundo nivel de atención médica) vigilará:**
  - Recaídas
  - Valorará al niño dos o tres veces al año
  - Vigilancia del crecimiento y desarrollo
  
- **El médico familiar (primer nivel de atención)**
  - Valorará al niño cada 4 o 6 meses
  - Recaídas
  - Vigilancia del crecimiento y desarrollo

## 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  $> 2000\text{mg/g}$  ( $>200\text{mg}/\text{mmol}$ )

**Recaída.**- Relación proteínas/creatinina en orina  $\geq 2000\text{mg/g}$  ( $\geq 200\text{mg}/\text{mmol}$ ) 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  $< 200\text{mg/g}$  ( $< 20\text{mg}/\text{mmol}$ ) 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  $2000\text{mg/g}$  ( $20$  a  $200\text{mg}/\text{mmol}$ )

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

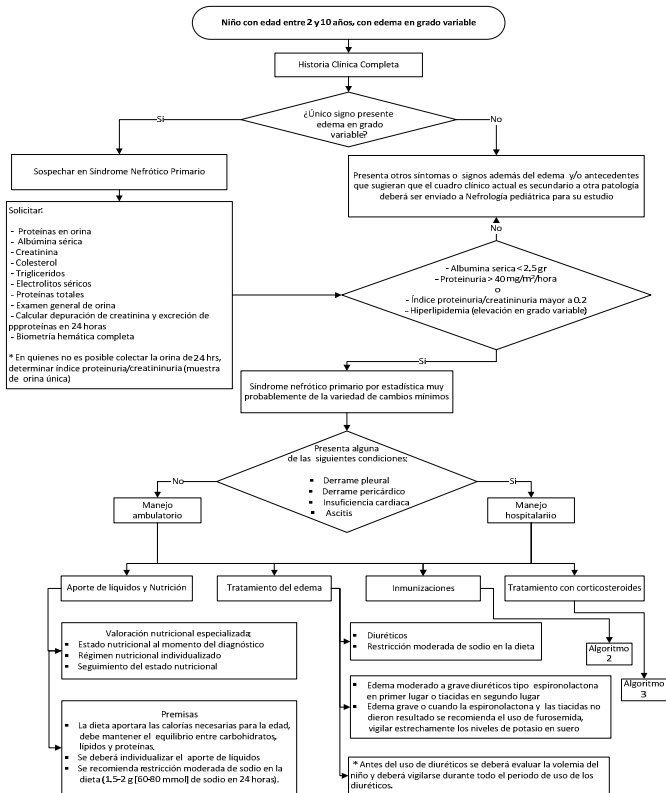
**Sin respuesta inicial/ resistencia a esteroides.**- Falla en lograr la remisión completa después de 8 semanas de terapia con corticosteroide

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

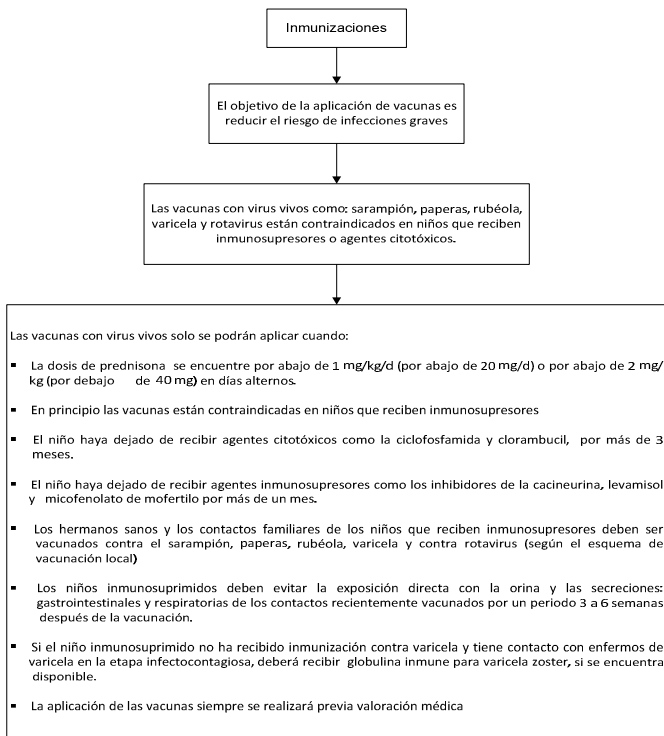
**Síndrome nefrótico.**- Se integra con lo siguiente: Edema, relación proteínas/creatinina en orina,  $\geq 2000\text{mg/g}$  ( $\geq 200\text{mg}/\text{mmol}$ ) o  $\geq 300\text{mg}/\text{dl}$  o más de tres cruces de proteínas en tira reactiva, hipoalbuminemia  $\leq 2.5\text{g}/\text{dl}$  ( $\leq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

4. DIAGRAMAS DE FLUJO

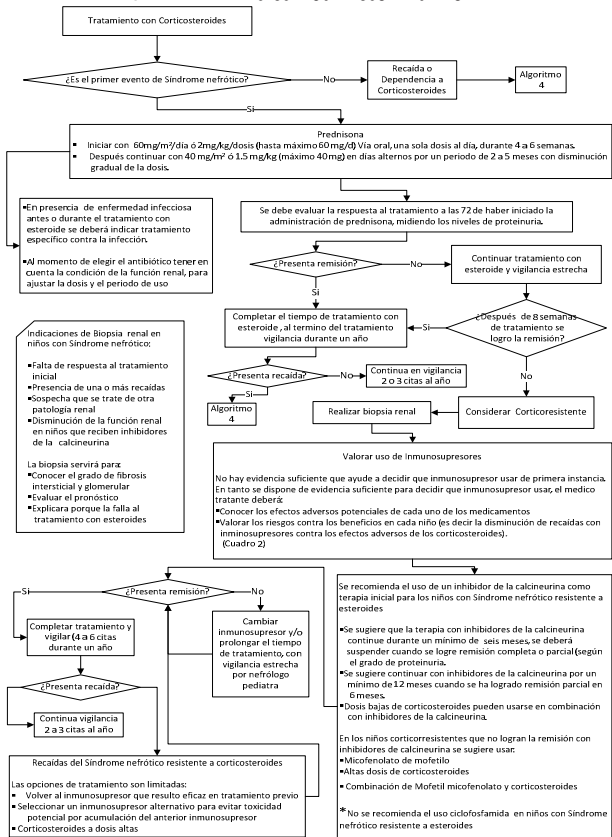
1. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE SÍNDROME NEFRÓTICO PRIMARIO EN NIÑOS



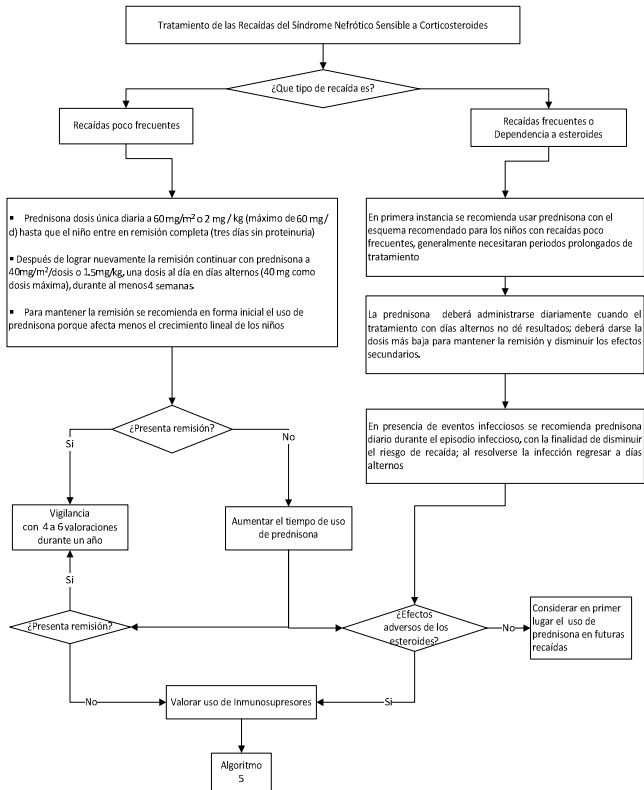
## 2. INMUNIZACIONES EN NIÑOS CON SÍNDROME NEFRÓTICO



## 3. TRATAMIENTO CON CORTICOSTEROIDES

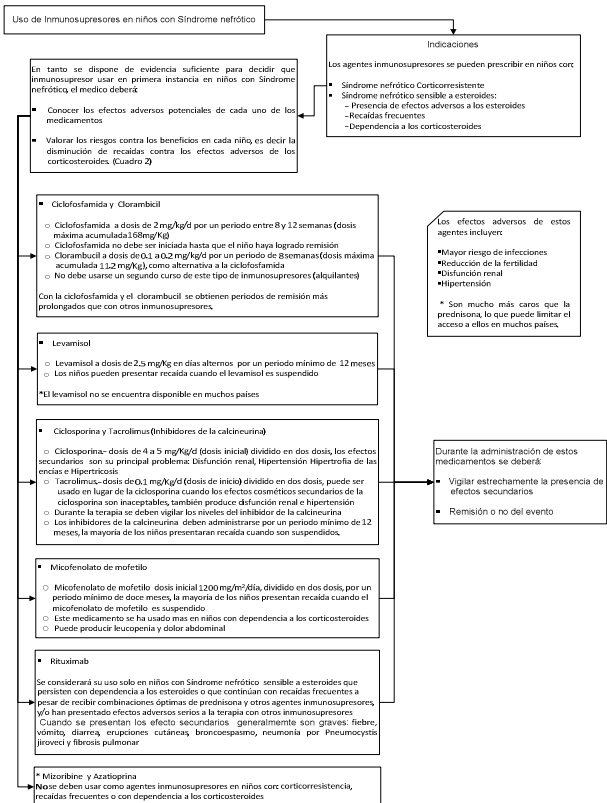


4. TRATAMIENTO DE RECAÍDAS DEL SÍNDROME NEFRÓTICO SENSIBLE A CORTICOSTEROIDES





## 5. TRATAMIENTO CON INMUNOSUPRESORES



**CUADRO 1. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DEL SÍNDROME NEFRÓTICO EN NIÑOS****Síndrome nefrótico Primario**

- Cambios mínimos
- Glomeruloesclerosis segmentaria y focal
- Glomerulonefritis mesangial
- Glomerulonefritis membranosa
- Glomerulonefritis membrano-proliferativa
- Del primer año de vida
  - Congénito: aparición en los primeros tres meses de vida
  - Infantil: de aparición entre los 3 y 12 meses de edad

**Síndrome nefrótico Secundario a Enfermedades Sistémicas**

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

### **Síndrome nefrótico secundario a enfermedades infecciosas**

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

### **Síndrome nefrótico secundarios a drogas**

- Sales de oro
- D-penicilamina
- Mercurio
- Captoril
- Antinflamatorios no esteroideos

### **Síndrome nefrótico secundarios a neoplasias**

- Hodking
- Linfomas

Fuente: Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Nefrología Pediátrica, Protocolos actualizados al año 2008. Disponible en: [www.aeped.es/protocolos/](http://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"> <li>▪ Se logran remisiones prolongadas</li> <li>▪ No es demasiado caro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Menos efectivo en casos de dependencia a esteroide</li> <li>▪ Durante su uso se debe vigilar la cuenta sanguínea</li> <li>▪ Efectos adversos potencialmente graves a corto y largo plazo</li> <li>▪ Solo se debe dar un curso de tratamiento</li> </ul>
Clorambucil	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se logran remisiones prolongadas</li> <li>▪ No es demasiado caro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Menos efectivo en casos de dependencia a esteroide</li> <li>▪ Durante su uso se debe vigilar la cuenta sanguínea</li> <li>▪ Efectos adversos potencialmente graves</li> <li>▪ Solo se debe dar un curso de tratamiento</li> <li>▪ No está aprobado en algunos países como tratamiento para el Síndrome nefrótico sensible a esteroides</li> </ul>
Levamisol	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pocos efectos adversos</li> <li>▪ Generalmente no es demasiado caro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Requiere tratamiento continuo para mantener la remisión</li> <li>▪ Disponibilidad limitada</li> <li>▪ No está aprobado en algunos países como tratamiento para el Síndrome nefrótico sensible a esteroides</li> </ul>
Ciclosporina	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se logran remisiones prolongadas en algunos niños con dependencia a esteroides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Con frecuencia requiere tratamiento continuo para mantener remisión</li> <li>▪ Es caro</li> <li>▪ Nefrotóxico</li> <li>▪ Efectos cosméticos adversos</li> </ul>
Tracolumis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se logran remisiones prolongadas en algunos niños con dependencia a esteroides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Con frecuencia requiere tratamiento continuo para mantener remisión</li> <li>▪ Es caro</li> <li>▪ Nefrotóxico</li> <li>▪ Aumenta el riesgo de diabetes mellitus</li> <li>▪ No está aprobado en algunos países como tratamiento para el Síndrome nefrótico sensible a esteroides</li> </ul>
Micofenolato de mofetilo	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se logran remisiones prolongadas en algunos niños con recaídas frecuentes o dependencia a esteroides</li> <li>▪ Pocos efectos adversos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Con frecuencia requiere tratamiento continuo para mantener remisión</li> <li>▪ Probablemente menos efectivo que los inhibidores de la calcinuria</li> <li>▪ Es caro</li> <li>▪ No está aprobado en algunos países como tratamiento para el Síndrome nefrótico sensible a esteroides</li> </ul>
Fuente: Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2013 Mar;28(3):415-26. doi: 10.1007/s00467-012-2310-x. Epub 2012 Oct 3.		

Durango 289- 1A Colonia Roma  
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.  
Página Web: [www.imss.gob.mx](http://www.imss.gob.mx)

Publicado por IMSS  
© Copyright IMSS

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

ISBN: **en tramite**