

Síndrome nefrótico pediátrico

Elena Román Ortiz

Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

Román Ortiz E. Síndrome nefrótico pediátrico. Protoc diagn ter pediátr. 2022;1:317-37.



RESUMEN

El síndrome nefrótico idiopático (SNI o SN) es la glomerulopatía primaria más frecuente en Pediatría. Se define clínicamente por proteinuria ($>40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$), hipoalbuminemia ($<3 \text{ g/dl}$) y edemas, consecuencia de la lesión de la barrera de filtración glomerular. La histología más frecuente es la enfermedad de cambios mínimos (ECM), caracterizada por la fusión de los pedicelos en la microscopía electrónica. En niños <10 años con SN, sin hematuria ni hipertensión arterial (HTA) y con función renal normal, con datos clínicos comunes de ECM, se recomienda tratamiento empírico con prednisona oral sin necesidad de biopsia renal. La inmunosupresión alternativa a corticoides está indicada en SN con recaídas frecuentes, dependencia o resistencia a corticoides. Estos fármacos de segunda línea presentan efectos secundarios que deben ser monitorizados: ciclofosfamida (toxicidad de médula ósea y gonadal), micofenolato mofetilo (citopenia y diarrea), ciclosporina y tacrolimus (nefrotoxicidad, HTA y diabetes) y rituximab (infecciones, fibrosis pulmonar). La mayoría de los niños con SNI responde a tratamiento, pero hasta el 80% recae y el 20% son corticorresistentes. La resistencia al tratamiento se asocia con evolución a fallo renal en un 50% a los 5 años. En niños <1 año o >10 años, con SN corticorresistente y SN familiar se recomienda biopsia renal y estudio genético, ya que la histología y las alteraciones genéticas de las proteínas podocitarias tienen un impacto significativo sobre el manejo terapéutico y el pronóstico de los pacientes. El tratamiento de soporte con IECA/ARA-II, control de la HTA y de la dislipemia son estrategias útiles en el SN genético y corticorresistente para enlentecer la progresión a la enfermedad renal terminal.

Palabras clave: síndrome nefrótico idiopático, enfermedad de cambios mínimos, inmunosupresores, Pediatría, tratamiento.

Idiopathic nephrotic syndrome

ABSTRACT

Idiopathic nephrotic syndrome (NS) is the most common form of primary glomerulopathy in childhood. It's diagnosed by nephrotic range proteinuria ($>40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$), hypoalbuminemia ($<3 \text{ g/dl}$) and edemas, as a result of injury to the glomerular filtration barrier. Minimal change disease (MCD) is the most frequent histology, characterized by diffuse foot process effacement on electron microscopy. In children under 10 years of age with NS without hematuria or hypertension and normal renal function, common clinical data of MCD, empiric therapy with oral prednisone is recommended avoiding renal biopsy. Alternative immunosuppression to corticosteroids is indicated in NS with frequent relapses, dependence, or resistance to corticosteroids. These second-line drugs present side effects that must be monitored: cyclophosphamide (bone marrow and gonadal toxicity), mycophenolate mofetil (cytopenia and diarrhea), cyclosporine and tacrolimus (nephrotoxicity, hypertension, and diabetes) and rituximab (infections, pulmonary fibrosis). Most children with idiopathic NS will respond to initial steroid therapy but 80% relapsing and 10-20% of children will fail to respond to steroid therapy. Resistance to treatment is associated with at greatly increased risk for developing end-stage renal disease at 5 years. In children younger than one year and older than 10, steroid-resistant NS and family NS, renal biopsy and screening for genetic disorders are recommended since histology and genetic mutations of podocyte proteins, have a significant impact on the therapeutic decisions and prognosis of patients depending on the underlying cause. Supportive treatment with ACEI / ARA2, control of hypertension and dyslipidemia are useful strategies in genetic and steroid-resistant NS to slow the progression to end-stage renal disease.

Key words: idiopathic nephrotic syndrome, minimal change disease, immunosuppressors, childhood, treatment.

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico idiopático (SNI o SN) es la glomerulopatía primaria más frecuente en Pediatría. Síndrome nefrótico (SN) es la definición clínica que se aplica a enfermedades glomerulares caracterizadas por proteinuria ($>40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$), hipoalbuminemia ($<3 \text{ g/dl}$), edema, dislipemia y alteraciones endocrinas. La proteinuria es el signo clínico de la lesión del podocito (podocitopatía) que causa pérdida de la permeabilidad selectiva de la barrera de

filtración glomerular al paso de las proteínas a través de la pared capilar glomerular.

El término idiopático se refiere a la ausencia de enfermedad sistémica identificable, ya que la etiología del SN idiopático o primario es desconocida, a diferencia del SN secundario a glomerulonefritis, enfermedades sistémicas, hereditarias, víricas, parasitarias, neoplasias o fármacos (Tabla 1). En el SN sensible a corticoides y en los SN resistentes recurrentes postrasplante subyace una base patogénica

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

El SN idiopático constituye el 90% de los SN en niños entre 2 y 12 años. La incidencia en población pediátrica <16 años es de 2-7 nuevos casos por 100 000 niños por año, con una prevalencia de 15 casos por 100 000 niños. Se presenta preferentemente entre los 2 y los 6 años, con máxima incidencia a los 3-5 años. En población infantil es dos veces más frecuente en varones, diferencia que no existe en adolescentes y adultos.

El SN idiopático es una entidad homogénea desde el punto de vista clínico. Sin embargo, la

evolución, histología renal, genética y respuesta al tratamiento abarca un amplio espectro de posibilidades de modo que los pacientes pueden mostrar grandes diferencias en cuanto al pronóstico, tratamiento y riesgo de enfermedad renal crónica. El tratamiento del SN dependiente o resistente a tratamiento es complejo por el riesgo de complicaciones inherentes a la enfermedad y los efectos secundarios de la terapia, que debe ser individualizada e indicada por el nefrólogo infantil con experiencia en estos pacientes.

2. CLASIFICACIÓN

Según la etiología (**Tabla 1**):

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

Tabla 1. Clasificación del síndrome nefrótico

SN primario	• Idiopático • Congénito <12 meses • Genético				
SN secundario	Otras nefropatías • Glomerulonefritis aguda • Púrpura de Schönlein-Henoch • Nefropatía IgA • Síndrome de Alport Enfermedades sistémicas • Vasculitis • Lupus eritematoso sistémico • Artritis reumatoide • Diabetes <i>mellitus</i> • Amiloidosis • Síndrome hemolítico urémico Enfermedades infecciosas (HVB, HVC, HIV, CMV, EBV, HIV, malaria) <tr> <td></td><td>Neoplasias (leucemia, linfoma de Hodgkin)</td></tr> <tr> <td></td><td>Fármacos (AINE, sales de oro, D-penicilamina, captopril)</td></tr>		Neoplasias (leucemia, linfoma de Hodgkin)		Fármacos (AINE, sales de oro, D-penicilamina, captopril)
	Neoplasias (leucemia, linfoma de Hodgkin)				
	Fármacos (AINE, sales de oro, D-penicilamina, captopril)				

El SN genético se debe a mutaciones de las proteínas podocitarias y se presenta desde el periodo fetal hasta la vida adulta. El síndrome nefrótico congénito se define por la edad de presentación (niños <1 año) y la mayoría son de origen genético, aunque puede ser secundario (generalmente a infecciones). El SN genético se define por la presencia de mutaciones genéticas en las proteínas del podocito o diafragma de filtración (como podocina, nefrina, CD2AP), en pacientes con SN aislado corticorresistente, generalmente precoz y grave, aunque se puede presentar a cualquier edad. Los SN sindrómicos con mutaciones genéticas presentan SN asociado a cuadros malformativos característicos (**Tabla 2**).

Tabla 2. Síndrome nefrótico con mutaciones genéticas

SN aislado		
Histología		Gen
Congénito	Dilatación radial túbulo proximal	<i>NPHS1</i> (SN tipo finlandés)
	ECM/ESF	<i>NPHS2 NPHS1</i>
	Esclerosis mesangial difusa	<i>WT1 PLCE1</i>
>1 año	ECM/ESF	<i>NPHS2 NPHS1</i> <i>WT1 PLCE1</i>
	Esclerosis mesangial difusa	<i>WT1 PLCE1</i>
SN juvenil y adulto	ESF	Autosómico recesivo/espórádico: <i>NPHS2</i> Autosómico dominante: <i>TRPC6/ACTN4/INF2</i>
SN sindrómico		
Características		Gen
Síndrome de Denys-Drash	AD, esclerosis mesangial difusa, pseudohermafroditismo masculino, tumor de Wilms	<i>WT1</i>
Síndrome de Frasier	AD, ESF, fenotipo femenino cariotipo 46XY, gonadoblastoma	<i>WT1</i>
Síndrome de Pierson	AR, esclerosis mesangial difusa, microcoria, fallo renal	<i>LAMB2</i>
Síndrome de Galloway Mowat	AR, esclerosis mesangial difusa, microcefalia, retraso mental, hernia hiatal	Desconocido
Síndrome de Nail-Patella	AD, ESF, displasia esquelética, ungueal, ocular	<i>LMXB1</i>
Síndrome de Schimke	AR, ESF, displasia espondilohipofisaria inmuno-ósea, talla baja, isquemia cerebral	<i>SMARCA1</i>
Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth	AD, ESF, neuropatía, sordera	<i>INF2</i>

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

3. PATOGENIA

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

3.1. Mecanismos Inmunológicos

Las alteraciones de los linfocitos T, B y factores de permeabilidad vascular predominan en SN idiopático con histología de enfermedad de cambios mínimos (ECM) y glomeruloesclerosis segmentaria y focal primaria (ESF), generando disfunción o desestructuración y pérdida de carga negativa de la MBG, aumento de permeabilidad endotelial, alteración del balance de fluidos, retención tubular de sodio y edema:

- **Células T:** alteraciones de las poblaciones linfocitarias, activación generalizada de T efectoras por desequilibrio con T reguladoras (CD4, CD25 y Fox3), secreción de citoquinas y anomalías moleculares de los linfocitos T. IL13 se asocia a sobreexpresión de CD80 en podocitos y proteinuria.
- **Las células B** podrían estar directamente implicadas a través de la secreción de inmunoglobulinas. A favor de esta hipótesis, algunos casos de SN remiten utilizando anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) que producen disminución de células B.
- **Factores circulantes de permeabilidad propuestos:** factor de crecimiento vascular endotelial, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y óxido nítrico producido por las células T y B.
- Proteínas del citoesqueleto: α -actinina-4 (gen *ACTN4*), proteína forma 2 (INF2).
- Factores de transcripción: gen del tumor de Wilms (*WT1*) y *LMX1B* (Tabla 2).

3.2.1. Síndrome nefrótico genético

La lesión estructural glomerular explica sus tres características: presentación precoz, ausencia de respuesta a tratamiento y baja recurrencia postrasplante. Las manifestaciones clínicas son graves, comprometen la supervivencia y la mayoría precisan diálisis en el primer año de evolución. Las mutaciones de los genes *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1* y *LAMB2* explican el 90% de los SN de comienzo en los 3 primeros meses de vida y 2/3 de los SN con comienzo entre los 4 y 12 meses de edad; no obstante, se han detectado a cualquier edad.

3.2. Mecanismos genéticos

Subyacen en la mayoría de los SN congénitos y familiares y en el 10-20% de SN resistentes esporádicos. Se identifican mutaciones en los genes que codifican las proteínas podocitarias a distintos niveles:

- Proteínas podocitarias: nefrina (gen *NPHS1*), podocina (gen *NPHS2*), proteína que interactúa con el dominio citoplasmático de la molécula de adhesión CD2 (CD2AP), receptor transitorio de potencial de canal de cationes subfamilia C, miembro 6 (gen *TRPC6*), fosfolipasa C ϵ PLC1.
- Proteínas de adhesión que conectan la base de los podocitos a la membrana basal: lamina β 2 (gen *LAMB2*).
- SN congénito tipo finlandés (AR, cromosoma 19q13.1), la mayoría de SN congénitos.
- Las mutaciones del gen *NPHS2* (cromosoma 1q25-q31) son la causa más frecuente de SNCR precoz autosómico recesivo y de más del 40% de SNCR familiar.
- Mutaciones en el gen *PLCE1* (*NPHS3*) (AR cromosoma 10q23) codifican la fosfolipasa C ϵ 1, enzima podocitaria (PLC ϵ 1), causa de esclerosis mesangial difusa en el primer año de vida y herencia autosómica recesiva.
- Esclerosis segmentaria focal familiar. Grupo heterogéneo con esclerosis segmentaria y Focal (ESF) corticorresistente en la adolescencia o en adulto joven.

3.2.2. Síndromes nefróticos sindrómicos

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

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

3.3. Fisiopatología del edema

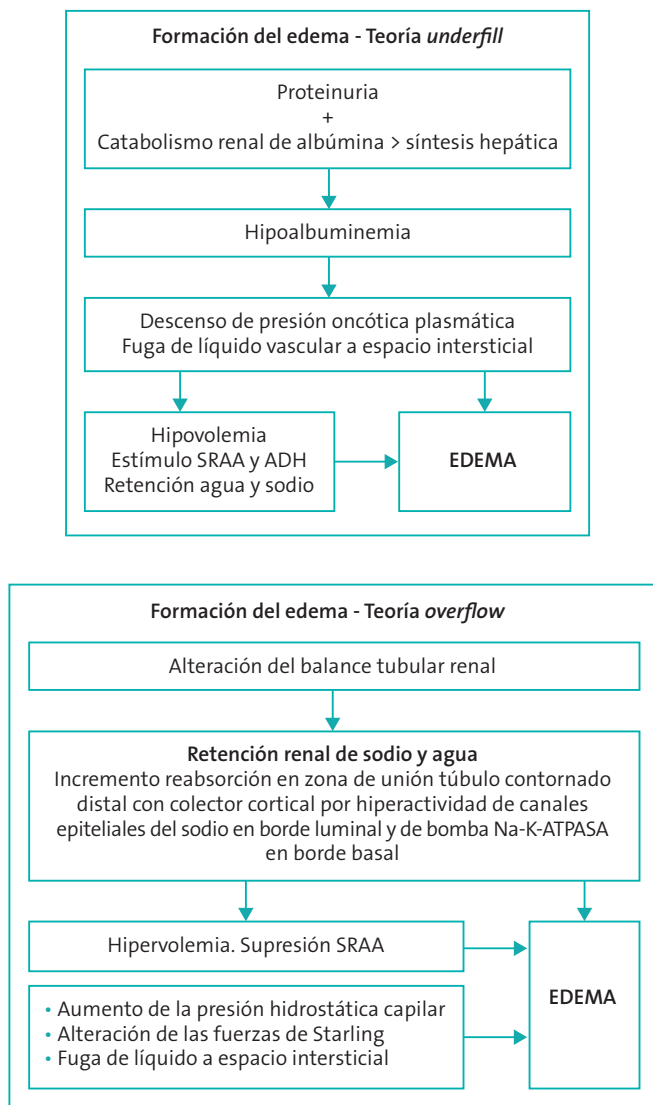
La retención de sodio y el edema tradicionalmente se han considerado secundarios a la hipovolemia y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (teoría *underfill*). Sin embargo, en la mayoría de los pacientes el mecanismo fundamental es la alteración del balance tubular renal (teoría *overflow*) que condiciona retención del sodio, expansión del volumen plasmático y aumento de presión hidrostática intracapilar, que favorece el movimiento de fluidos al intersticio. Se ha afirmado que la proteinuria promueve la conversión de plasminógeno a plasmina en la luz tubular activando el canal epitelial de sodio en el túbulo colector cortical. Además, existe un incremento en la permeabilidad capilar, conductividad hidráulica y coeficiente de reflexión de las proteínas que influye en el flujo transcapilar. Por tanto, el edema es consecuencia de una “asimetría” en la expansión del volumen

extracelular y de la retención de agua y sodio en el intersticio con o sin alteración del volumen vascular. En los pacientes con hipovolemia, la activación del SRAA contribuye además a mantener estas alteraciones (**Tabla 3**).

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sintomatología de SN de cualquier causa es común: edema, proteinuria e hipoalbuminemia. En SN idiopático el edema aumenta gradualmente y se evidencia cuando la retención de fluidos excede un 5% del peso corporal. La distribución del edema es típicamente periorbitario y se desplaza a las extremidades inferiores y genitales al final del día y a la región sacra en decúbito. Signos menos frecuentes son hematuria (25%), hipertensión arterial (20%) e insuficiencia renal (3%) que se asocian con glomeruloesclerosis segmentaria y focal o síndrome nefrótico secundario. La mayoría presentan derrame pleural sin disnea. La presencia de polipnea o hipoxemia obliga a descartar tromboembolismo pulmonar. No es común el edema pulmonar pero sí en pacientes que han recibido tratamiento con albúmina IV (en general contraindicada). Es muy frecuente ascitis, hepatomegalia y dolor abdominal que precisa una cuidadosa valoración para descartar peritonitis primaria que puede estar presente al debut. El edema intestinal puede provocar diarrea. Las complicaciones más graves son infecciones y tromboembolismo, insuficiencia renal, anasarca e hipovolemia. Los pacientes son más susceptibles a infecciones (especialmente neumococo) por disfunción inmune de células T y B, pérdida urinaria de inmunoglobulinas, complemento, factor B, D y properdina, con mayor riesgo de peritonitis primaria, celulitis, neumonía, meningitis y sepsis. Las

Tabla 3. Fisiopatología del edema



alteraciones secundarias al SN son dislipemia, hipercoagulabilidad y disfunción tiroidea; los niños pequeños tienen mayor riesgo de taquicardia, oliguria y descenso de filtrado glomerular secundario a hipovolemia. La asociación de hipovolemia, diuréticos, infecciones, punciones

venosas e inmovilización contribuyen al riesgo de fenómenos tromboembólicos en miembros inferiores, riñón, seno longitudinal o pulmonar (2-8%) y un 15% de pacientes en recaída pueden mostrar signos de tromboembolismo pulmonar en la gammagrafía de ventilación-

perfusión. La HTA y la hiperlipidemia confieren riesgo cardiovascular. La enfermedad y las complicaciones en el tratamiento contribuyen a presentar desnutrición e hipocrecimiento. En niños que responden al tratamiento, la función renal se mantiene normal a largo plazo; sin embargo, los pacientes con SN congénito y el 50% de pacientes con SN corticorresistente evolucionan a enfermedad renal terminal.

5. DIAGNÓSTICO

Proteinuria ($>40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$), hipoalbuminemia ($<3 \text{ g/dl}$) y edemas son diagnósticos de SN. El examen físico descartará SN sindrómico por las características extrarrenales. Se realizará estudio de función renal, lipidograma, función tiroidea, coagulación, hemograma, complemento e inmunoglobulinas para evaluar las alteraciones secundarias y serología viral, estudio de autoinmunidad para descartar SN secundario. El estudio genético está indicado en el SN congénito, corticorresistente y familiar (Tabla 4). La biopsia renal no es indispensable para el diagnóstico, pero ofrece información pronóstica valiosa en casos seleccionados (ver indicaciones en Tabla 5).

6. HISTOLOGÍA DEL SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO

La histología más frecuente del SN idiopático es la enfermedad de cambios mínimos (ECM) definida por la ausencia de anomalías glomerulares al microscopio de luz y fusión difusa de los pedicelos de los podocitos en la microscopía electrónica, lesión ultraestructural que subyace en pacientes con SN corticosenible. Es la causa de SN en el 80% de niños <6 años, 50-70% de

niños mayores y 10-15% en adultos. **SN corticosenible** es el término utilizado para describir la enfermedad que ocurre en niños con SN que responde a corticoides, en los que no se realiza biopsia renal y que no tienen diagnóstico histológico. La inmunofluorescencia suele ser negativa o con mínimos depósitos y la presencia de IgM o C1q empeora el pronóstico. La ECM se solapa con otras formas histológicas menos sensibles a corticoides: esclerosis segmentaria focal (ESF), nefropatía IgM, proliferación mesangial y, más raramente, glomerulonefritis membranosa y mesangiocapilar. Algunos autores consideran la proliferación mesangial como estado intermedio entre ECM y ESF y algunos casos de ESF pueden tener apariencia inicial de ECM y desarrollar lesiones esclerosantes con el tiempo. Por tanto, se debate si ECM y ESF representan un continuo de la misma enfermedad más que dos etiologías distintas. Los pacientes con esclerosis mesangial difusa desarrollan con más frecuencia ERT respecto a ESF y ECM. La mayoría de los niños entre los 2 y 8 años sin hipertensión ni hematuria y con función renal normal presentan SNI por ECM. En los niños >10 años, la afectación de la función renal y la respuesta desfavorable a los corticoides implican peor pronóstico, riesgo de lesión histológica subyacente y evolución a enfermedad renal crónica, por lo que estos representan los factores principales para la recomendación de biopsia renal (Tabla 5).

7. HISTORIA NATURAL

La mayoría de los niños con SN idiopático responde al tratamiento, pero el 80-90% recae, más de 2/3 de los casos en los primeros 2 meses; el 40-50% desarrollan dependencia de los corticoides y alrededor del 20% son corti-

Tabla 4. Diagnóstico del síndrome nefrótico pediátrico

Objetivos • Confirmar el diagnóstico de SN Idiopático • Descartar complicaciones: infección, trombosis vascular, embolia pulmonar, insuficiencia renal
Valoración inicial
Anamnesis • Antecedentes familiares de síndrome nefrótico, otras nefropatías o enfermedad renal crónica • Antecedentes personales: atopia, infección viral, bacteriana o parasitaria, vacunación reciente
Examen físico • Incremento de peso, talla, temperatura, presión arterial, grado y localización de edemas • Signos clínicos de complicaciones (disnea, fiebre, dolor abdominal, ascitis, taquicardia), infecciones (celulitis, peritonitis, sepsis) • Manifestaciones extrarrenales de SN secundario (exantema, púrpura, signos articulares)
Laboratorio • Hemograma, plaquetas, fibrinógeno, urea, creatinina, iones, calcio, proteínas totales y albúmina • Serología CMV, EBV, parvovirus B19, herpes 6, virus varicela-zóster HVB, HVC • En situaciones de riesgo infeccioso específico HIV, gota gruesa. • Mantoux. Frotis faríngeo • Proteinuria 24 horas, índice proteína/creatinina (micción aislada), urianálisis, urinocultivo. • Valorar radiografía de tórax si edemas importantes, ecografía renal si hematuria, ecografía abdominal si dolor abdominal-ascitis • Antitrombina III, fibrinógeno, dímeros D, factor VIII, proteína C, proteína S (si riesgo de trombosis: hipovolemia, ascitis, anasarca, hipoalbuminemia <2 g/dl o infección) – Complemento C3, C4, C1q, ANA, Anti-ADN. Perfil lipídico, LpA y perfil tiroideo

Tabla 5. Recomendaciones de biopsia renal

• En la primera manifestación de SNI: – Insuficiencia renal, hematuria macroscópica, hipertensión arterial – Edad <1 año o >10 – Síndrome nefrótico familiar – SN corticorresistente
• En la evolución: – Respuesta a tratamiento desfavorable, corticorresistencia tardía – Previa a la indicación de tratamiento inmunosupresor con anticalcineurínicos – Tratamiento prolongado con anticalcineurínicos (18-24 meses)
• La indicación en SN con recaídas frecuentes o corticodependencia se consideraría individualmente
Recomendaciones de estudio genético
• Historia familiar de SNCR • Padres consanguíneos • Niños <1 año con SNCR • SNCR sindrómico • Considerar en SNCR resistente a inmunosupresión según edad e histología

corresistentes. Los niños más pequeños tienen mayor riesgo de recaídas y una duración de la enfermedad relacionada inversamente con la edad de presentación: la ausencia de recaídas en los primeros 6 meses de evolución se asocia con periodos largos de remisión, mientras que las recaídas durante el tratamiento o inmediatas a la suspensión se asocian con corticorresistencia tardía. Se considera enfermedad en remisión completa tras 7-10 años sin recaídas. La mayoría de niños con SNCS y ECM alcanzan la edad adulta en remisión completa, pero el SNI no es una enfermedad limitada a la edad pediátrica: se ha observado actividad de la enfermedad en la edad adulta en un 16-33% de los niños con SNCS y hasta el 63% en pacientes con SN corticodependiente y recaídas frecuentes. La necesidad de tratamientos prolongados confiere morbilidad por los efectos secundarios de los fármacos. La mayoría de los niños que recaen continúan siendo corticosensibles y mantienen una función renal normal a largo plazo. Al contrario, el SN corticorresistente está asociado con fallo renal a los 5 años en un 50%. Sin tratamiento, la mortalidad del SN alcanza el 40% por complicaciones infecciosas y trombóticas.

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

- Según la respuesta a corticoides en la primera manifestación:
 - SN corticosensible. Desaparece la proteinuria y se normaliza la albúmina plasmática a las 4 semanas de tratamiento con esteroides.
 - SN corticorresistente. Persiste el SN clínico o bioquímico después de 8 semanas de tratamiento con esteroides.
- Según el curso evolutivo:
 - SN corticosensible con brote único o recaídas infrecuentes. Máximo de 2 recaídas en 6 meses tras la manifestación inicial o menos de 3 en 1 año de evolución.
 - SN recaídas frecuentes. Más de 2 recaídas en 6 meses tras la manifestación inicial o más de 3 en un año en cualquier momento evolutivo.
 - SN corticodependiente. 2 o más recaídas al rebajar la dosis de prednisona a días alternos o recaída en las 2 semanas siguientes a la supresión.
 - SN corticorresistente tardío. Proteinuria persistente durante 4 semanas de tratamiento con corticoides después de haber alcanzado una o más remisiones.

8. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO

8.1. Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático

El curso clínico del SN idiopático es variable y precisa un seguimiento prolongado para determinar el pronóstico y la terapia adecuada. Por ello, todos los niños con SN en su primera manifestación deberían ser valorados por el nefrólogo infantil para adecuar la estrategia de tratamiento, seguimiento e indicación de diagnóstico histológico en su caso, particularmente los niños con SN corticodependiente, SN corticorresistente, lactantes <1 año y pacientes con edema grave, hipovolemia, peritonitis, hematuria, hipertensión arterial, dificultad respiratoria, complicaciones infecciosas o tromboembólicas.

El tratamiento general es fundamental para mejorar la sintomatología y prevenir complicaciones. La base del tratamiento farmacológico son los corticoides, indicados en la primera manifestación en todos los pacientes, excepto en SN congénito, familiar y sindrómico. Los inmunosupresores están indicados en casos de resistencia, dependencia o efectos secundarios de los corticoides, y los fármacos con mejores resultados y perfil de seguridad son la ciclofosfamida (CFM), los anticalcineurínicos (ciclosporina [CsA] y tacrolimus [TAC]) y el micofenolato mofetilo (MMF) (Tabla 6).

En el **síndrome nefrótico corticodependiente (SNCD)** el objetivo es disminuir el número de recaídas, prolongar el periodo de remisión y minimizar la toxicidad de la prednisona. Algunos pacientes pueden mantener remisión con dosis bajas de PRD alterna ($<0,5$ mg/kg) durante 12-18 meses. Sin embargo, ante efectos secundarios o recurrencia de recaídas, los fármacos alternativos a los corticoides son CFM, CsA, MMF, levamisol y RTX. CFM se asocia con remisión más prolongada que prednisona sola y continúa siendo utilizado como primer fármaco alternativo en el SNCD. Su principal

Tabla 6. Fármacos inmunosupresores alternativos a prednisona

	Ventajas	Problemas	Comentarios	Dosis
CFM	Eficaz y seguro en ciclo único 8-12 semanas No nefrotóxico	Dosis acumulativa limitada Toxicidad gonadal Cistitis hemorrágica Leucopenia	Igual eficacia oral o IV Controlar dosis total. Contraindicada en pubertad Control leucopenia y garantizar diuresis	2 mg/kg/día 8-12 semanas (máximo 2,5 mg/kg/dosis; 168 mg/kg dosis acumulada)
MMF	No nefrotóxico No toxicidad gonadal	Mielosupresión En CD: MMF dependencia En CR: menos eficaz que CsA/TAC Conveniente realizar niveles (2-5 ng/ml)	En CD: alternativa a CsA/TAC En CR: puede ser útil en terapia combinada con CsA/TAC	400-600 mg/m ² cada 12 h 1 año y retirada lenta 3-6 meses
CsA	Eficaz en CD y CR	CsA dependencia Nefrotoxicidad Precisa niveles (75-150 ng/ml, máximo 200 ng/ml)	Pobre respuesta en SNCR genético (3% remisión, 11% remisión parcial)	5-6 mg/kg/día 6-12 meses con retirada lenta
TAC	Eficacia y efectos secundarios similar a CsA en CD y CR. Menos efectos cosméticos	TAC dependencia Nefrotoxicidad Diabetes Precisa realizar niveles (5-10 ng/ml)	En CD: monoterapia En CR: asociar a PRD 0,5 mg/kg/2 días	0,15 mg/kg/día 6-12 meses con retirada lenta
RTX	Eficaz en CD y recidiva post-TR	Toxicidad: fibrosis pulmonar Infecciones Leucoencefalopatía multifocal Precisa control de subpoblaciones linfocitarias	En CD: rescate casos seleccionados con toxicidad a prednisona e inmunosupresores Limitada evidencia de eficacia en CR	375 mg/m ² dosis IV semanal total 2-4 dosis

efecto secundario es la toxicidad sobre médula ósea y gonadal, por lo que se recomienda un ciclo único de 8-12 semanas, sin superar la dosis máxima al día (2,5 mg/kg), ni la dosis total (168 mg/kg). En niños <3 años, ESF, corticodependencia grave y preadolescentes, MMF y CsA son efectivos para mantener remisión y reducir prednisona. MMF podría ser menos efectivo que CsA para prevenir recaídas, pero tiene mejor perfil de efectos secundarios y es menos nefrotóxico. El RTX se limita al rescate de pacientes con alto grado de dependencia y toxicidad a prednisona e inmunosupresores. El tratamiento inmunosupresor alternativo siempre se inicia tras alcanzar la remisión con prednisona asegurando la desaparición de edemas, buena diuresis y adecuada ingesta de fluidos para minimizar efectos secundarios.

En el **síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR)**, el tratamiento se basa en la histología y el estudio genético (**Tabla 5**). El objetivo es conseguir remisión completa o parcial para reducir las complicaciones del SN y preservar la función renal, ya que la supervivencia libre de ERT a 10 años para pacientes que no responden a inmunosupresión, frente a los que alcanzan remisión parcial o completa es del 43%, 72% y 94%, respectivamente. Las tasas más altas de remisión completa o parcial se alcanzan con protocolos basados en ciclosporina (tasa acumulada del 69%). Los pacientes sensibles a CsA precisan administración prolongada y segunda biopsia renal a los 18 meses de tratamiento para valorar nefrotoxicidad. MMF, altas dosis de metilprednisolona y RTX no se recomiendan de rutina en el SNCR, pero pueden ser considerados en pacientes seleccionados que no responden a CsA. Actualmente no hay datos que muestren beneficio de CFM en el SNCR en niños. Por la complejidad del tratamiento, los

niños con SNCR deben ser supervisados por el nefrólogo pediátrico con experiencia en estos pacientes.

8.1.1. Esquema terapéutico inicial

Objetivos:

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

8.1.1.1. Tratamiento sintomático

Fundamental desde el diagnóstico inicial de SN mientras se alcanza remisión en respuesta a corticoides, en pacientes resistentes a tratamiento, para enlentecer la pérdida de función renal en SN corticorresistente, evitar las complicaciones infecciosas y tromboembólicas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

- Actividad física diaria. Evitar el reposo en cama por aumentar el riesgo de trombosis y movilizar pacientes encamados.
- Dieta normoproteica (1-2 g/kg/día).
- Edema:
 - Restricción de sodio: ClNa <1 mmol/kg/día o 35 mg/kg/día. No aplicar restricción si presenta hiponatremia <125 mmol/l.
 - Restricción moderada de fluidos para balance negativo y estabilización del peso del paciente si no presenta signos de hipovolemia: taquicardia, vasocons-

- tricción periférica, oliguria, dolor abdominal, excreción fraccionada de sodio (FENa) <0,2%. Ingesta de líquidos en 24 horas = necesidades basales (400 ml/m²/día) + 2/3 diuresis. No administrar fluidos intravenosos si no es estrictamente imprescindible (hipovolemia e hiponatremia sintomática, peritonitis).
- Diuréticos: indicados solo en caso de edema incapacitante y previa corrección de reducción de volumen, ya que favorecen la hipovolemia, la insuficiencia renal aguda y las complicaciones tromboembólicas.
 - Furosemida: 1-2 mg/kg/dosis. Si existe compromiso respiratorio con edema pulmonar, tras la infusión de seroalbúmina y en SNCR con edemas refractarios a otros diuréticos.
 - Amilorida: 0,5 a 0,7 mg/kg/día en 2 tomas; espironolactona: 5 mg/kg/día en 2 tomas. Ambos contraindicados en caso de alteración de la función renal.
 - Perfusión de albúmina solo en caso de SN congénito, hipovolemia intravascular con taquicardia e hipotensión arterial, FENa <2%, edemas incapacitantes o infecciones graves. Seroalbúmina 20% pobre en sal, 0,5-1 g/kg IV en 2 a 4 horas, 2 veces al día. Administrar furosemida en dosis 0,5-1 mg/kg IV después de la perfusión.
 - Hipertensión arterial. Fármacos de elección IECA o ARA-II: enalapril 0,1-0,6 mg/kg/día en 2 tomas (máximo 20 mg/día); losartán 0,8-1 mg/kg/día cada 24 h (máximo 50 mg/día).
 - Complicaciones tromboembólicas:
 - Medidas generales: evitar el reposo, corregir la hipovolemia, contraindicar punciones arteriales o venosas profundas, catéteres centrales y perfusiones IV innecesarias.
 - Tratamiento antiagregante (AAS 50-100 mg/día) o anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (0,5-1 mg/kg/12 h) en pacientes de alto riesgo trombótico: anasarca grave, tromboembolismo previo, corticorresistencia, corticoterapia prolongada y GN membranosa, especialmente si coexiste hipovolemia o inmovilización prolongada. La presencia de alguna de las siguientes alteraciones se asocia a alto riesgo trombótico y apoyan el tratamiento anticoagulante: hipoalbuminemia <2 g/dl, fibrinógeno >6 g/l, antitrombina III <70%, D-dímeros >1000 ng/ml. Objetivo: INR 2-3 hasta alcanzar albúmina >2 g/dl.
 - Infecciones bacterianas. No se recomienda profilaxis antibiótica. Tratar precozmente las infecciones bacterianas más frecuentes: celulitis (*Staphylococcus aureus*), peritonitis espontánea (*Streptococcus pneumoniae*) y sepsis (*S. pneumoniae*, *E. Coli*, *H. influenzae*).
 - Infecciones víricas. En pacientes no inmunes a varicela profilaxis poexposición a varicela o herpes-zóster del adulto con gammaglobulina varicela-zóster hiperinmune en las

8.1.1.2. Tratamiento y prevención de las complicaciones

- Profilaxis de osteoporosis por corticoides: suplementos de calcio (500-1200 mg/día) y vitamina D3 (400-800 UI/día).

primeras 72-96 h (125 unidades/10 kg de peso; mínimo 125 U, máximo 625 U). Tratar con aciclovir si padecen la enfermedad durante el tratamiento o este ha sido suspendido en menos de 1-2 meses.

- Hiperlipemia: limitar el consumo de grasas. Simvastatina o lovastatina en SNCR o SNCD con dislipemia mantenida (LDL-C >160 mg/dl o >130 mg/dl si IRC, HTA, obesidad o anticalcineurínico).
- Calendario vacunal: asegurar el cumplimiento del calendario vacunal general más vacunación antivaricela, antigripal y neumococo (antineumocócica conjugada hasta los 5 años más antineumocócica polisacárida p23 a partir de los 3 años) y antigripal anual al paciente y contactos familiares. Pueden recibir las dosis de vacunas en fase de remisión con dosis de corticoides <1 mg/kg/día. Están contraindicadas las vacunas de virus vivos (triple vírica y varicela) en las recaídas, tratamiento con inmunosupresores (hasta 3 meses después de CFM, 1 mes después de anticalcineurínicos y MMF) y si ha sido tratado con prednisona a dosis de 2 mg/kg/día durante 14 días hasta 4 semanas después de ser suspendida. Pueden ser administradas en pacientes en remisión bajo prednisona en dosis <1 mg/kg/cada 2 días. Los niveles de anticuerpos antineumococo descienden más rápidamente en niños con SN. Si la tasa de anticuerpos antivaricela no es protectora, administrar una dosis de recuerdo. Especialmente si está contraindicado vacunar al paciente, se recomienda vacunar a los contactos familiares para disminuir el riesgo de transmisión al paciente inmunodeprimido.

8.1.1.3. Tratamiento específico: corticoterapia

Primera manifestación

Prednisona oral 60 mg/m²/día durante 4-6 semanas (máximo 60 mg si peso <60 kg, 80 mg si peso >60 kg), seguido de 40 mg/m²/días alternos durante 4-6 semanas (máximo 40 mg <60 kg, 60 mg >60 kg). Toma única matinal o repartida en 2 dosis en las siguientes situaciones: niños <3 años, edema grave, diarrea, hiperglucemia o falta de respuesta a las 2 semanas de tratamiento bajo dosis única. La dosificación de prednisona por peso subestima la dosis recomendada por superficie corporal, especialmente en niños pequeños. Emma *et al.* (2019) han propuesto ecuaciones basadas en el peso para estimar la dosis calculada por superficie corporal (con error de 3,4 y 2,2%):

$$60 \text{ mg/m}^2 = (2 \times \text{peso}) + 8$$

$$40 \text{ mg/m}^2 = \text{peso} + 11$$

Estado clínico en respuesta al tratamiento

- Estado de remisión: desaparición de la proteinuria (<4 mg/m²/hora, <100 mg/m²/día, índice proteína/creatinina <0,2 o proteinuria negativa/indicios en tira reactiva durante 5 días consecutivos).
- Remisión completa: desaparición de la proteinuria y normalización de la albuminemia.
- Remisión parcial: normalización de la albuminemia (>3 g/l) con persistencia de proteinuria en rango no nefrótico (4-40 mg/m²/hora).
- Recaída: aparición de proteinuria en tira reactiva >2+ durante 5 días consecutivos en cualquier momento evolutivo.

- Resistencia: persistencia de proteinuria en rango nefrótico tras 8 semanas de tratamiento.

Estrategia de seguimiento

- Remisión: retirada progresiva de la prednisona en 4-6 semanas (tiempo de tratamiento 3-7 meses) con reducción aproximada de 5 mg/semana.
- Se recomienda administrar prednisona diaria durante las infecciones respiratorias intercurrentes para reducir el riesgo de recaídas.
- Resistencia y remisión parcial: *bolus* IV de metilprednisolona a 1 g/1,73 m² (600 mg/m², máximo 1 g) hasta 3 dosis en días alternos a la corticoterapia oral. Diluir en 100 ml de suero salino 0,9%, a pasar en un periodo de 4 horas, con dosis única de furosemida oral 2 mg/kg al inicio de la perfusión.

Tratamiento de las recaídas

- Prednisona oral a 60 mg/m²/día hasta proteinuria negativa durante 5 días, seguido de 40 mg/m²/días alternos durante 4-6 semanas con retirada progresiva en 4-6 semanas.

8.1.2. Estrategia terapéutica en los distintos estados clínicos

Objetivos:

- Evitar los efectos secundarios de los corticoides.
- Terapias alternativas en SN corticodependiente y corticorresistente.

- Evitar o retrasar el desarrollo de insuficiencia renal.
- Asegurar la continuidad del seguimiento del niño en la edad adulta.

8.1.2.1. SN con recaídas infrecuentes

Tratamiento de las recaídas con prednisona oral (ver apartados anteriores).

8.1.2.2. SN con recaídas frecuentes o corticodependiente

En recaídas frecuentes, corticodependencia (dosis >0,5-1 mg/kg/días alternos) o efectos secundarios de los corticoides se recomienda terapia con fármacos inmunosupresores iniciando el tratamiento tras alcanzar remisión con prednisona.

1. Ciclofosfamida. Dosis de 2-2,5 mg/kg/día durante 8-12 semanas, vía oral, realizando una retirada progresiva de la prednisona en las 4 primeras semanas (dosis total máxima: 168 mg/kg).
2. Micofenolato:
 - Micofenolato mofetilo a dosis de 400-600 mg/m²/12 horas durante 6-12 meses, asociado durante el primer mes a prednisona oral. Disminuir dosis de forma progresiva a lo largo del segundo mes y retirar al inicio del tercer mes, para intentar mantener remisión con monoterapia (micofenolato mofetilo). Ajustar dosis para niveles (C₀) 2,5-5 ng/ml. Retirada progresiva en 3-6 meses.
 - Micofenolato sódico si existe intolerancia digestiva al anterior. Dosis: 288-432 mg/

$\text{mg}^2/12 \text{ h}$ (equivalencia de 1000 mg micofenolato mofetilo con 720 micofenolato sódico). Ajustar dosis para mantener niveles (C_0) 2,5-5 ng/ml.

3. Ciclosporina A. Dosis inicial $100 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ (2,5 mg/kg/día) en 2 tomas. Aumentar, cada 15 días, $10\text{-}20 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ para alcanzar niveles en sangre (C_0) de 75-150 ng/ml sin superar 200 ng/ml (dosis máxima $200 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ o 5 mg/kg/día). Mantener 6 meses y retirar progresivamente en 3-6 meses.
4. Rituximab. Restringido a pacientes con alto grado de dependencia de corticoides e inmunosupresores (MMF, CsA) o con graves efectos secundarios debidos a estos. Dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ IV administrada con una periodicidad semanal y un máximo de 2-4 dosis.
5. Levamisol. Incluido en algunos protocolos, su eficacia es controvertida tanto en la reducción de recaídas durante el tratamiento como en el mantenimiento de la remisión. Dosis: 2,5 mg/kg/2 días durante 6-12 meses.

Actitud en las recaídas durante el tratamiento inmunosupresor

Prednisona oral según pauta habitual de recaída (ver apartados anteriores) asociada al tratamiento inmunosupresor prescrito.

Actitud posterior al tratamiento inmunosupresor

- Respuesta favorable (remisión o recaídas infrecuentes): tratamiento de las recaídas con prednisona.

- Persistencia de corticodependencia:
 - Corticodependencia a dosis de prednisona igual o $<0,25 \text{ mg}/\text{kg}/\text{días}$ alternos: considerar mantener prednisona oral 8-12 meses.
 - Corticodependencia $>0,25 \text{ mg}/\text{kg}/\text{días}$ alternos o yatrogenia por corticoides: mantener el fármaco efectivo MMF o CsA a la dosis mínima eficaz (ante igualdad de eficacia preferentemente MMF).
- Valorar asociación de MMF o CsA más prednisona a dosis bajas, o MMF más CsA.

8.2. Tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente

Inhibidores de calcineurina (CsA, Tac) e inhibición de sistema renina-angiotensina (enalapril, fosinopril).

1.º Anticalcineurínicos

1. Ciclosporina. Dosis inicial y ajuste de niveles como en el apartado anterior. Asociada a prednisona $0,2 \text{ mg}/\text{kg}/\text{días}$ alternos durante 6 meses. Si se produce remisión completa o parcial, mantener 12 meses (mínima dosis eficaz). Suspender a los 6 meses en caso de que no haya respuesta o se produzca empeoramiento de la función renal.
2. Tacrolimus. Dosis de $0,05\text{-}0,1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$ para alcanzar niveles (C_0) de 5-8 ng/ml, asociado a prednisona $0,2 \text{ mg}/\text{kg}/\text{días}$ alternos durante 6 meses. Si presenta remisión, retirar progresivamente en 6 meses. Suspender a los 4-6 meses en caso de que no haya

respuesta o presente empeoramiento de la función renal.

En pacientes que no responden a anticalcineurínicos, valorar MMF, altas dosis de corticosteroides o combinación de ambos.

2.º Micofenolato mofetilo

Dosis de 600 mg/m²/12 horas durante 12 meses, asociado a prednisona 0,2 mg/kg/días alternos. Ajustar dosis para niveles (C₀) de 2,5-5 ng/ml. Si presenta intolerancia digestiva, sustituir por micofenolato sódico: 432 mg/m²/12 h.

3.º Metilprednisolona

Dosis: 30 mg/kg en perfusión IV durante 2-4 horas. Pauta en intervalos crecientes: 6 dosis en días alternos, 1 dosis semanal durante 8 semanas, 1 dosis cada 2 semanas durante 2 meses, 1 dosis mensual durante 8 meses y 1 dosis cada 2 meses durante 6 meses. Asociar prednisona oral: 2 mg/kg/días alternos.

4.º Rituximab

Terapia de rescate en pacientes seleccionados. Dosis: 375 mg/m² IV, máximo 4 dosis con periodicidad semanal.

Alternativa: actitud posterior al tratamiento inmunosupresor

- Respuesta favorable: remisión, recaídas infrecuentes o corticodependencia. Pauta 8.1.2.1 o 8.1.2.2.
- Remisión parcial: mantener la estrategia terapéutica, intentando suspender corticoterapia y optimizar tratamiento antiproteínúrico (IECA o ARA-II).

- SN resistente a corticoides y terapia alternativa: tratamiento antiproteínúrico, hipolipemiante y antiagregante y vigilar estrechamente la evolución de la funcional renal.

8.2.1. Vigilancia de efectos secundarios a fármacos

Es necesario informar a los padres de los efectos secundarios de los fármacos y obtener el consentimiento informado, así como realizar un control periódico de toxicidad:

1. Corticoides: obesidad, síndrome de Cushing, retraso de talla, osteoporosis, aplastamiento vertebral, fracturas patológicas, necrosis avascular cabeza femoral, cataratas, glaucoma, hipertensión, hiperlipemia, diabetes *mellitus*.
2. Ciclofosfamida: citopenia (neutropenia, linfopenia, trombopenia), alopecia reversible, esterilidad (toxicidad gonadal con dosis total 200-300 mg/kg), infecciones, cistitis hemorrágica. Control de leucocitos semanal/quincenal: mantener recuento >3000/mm³, adecuada ingesta de líquidos y no superar dosis máxima acumulada de 168 mg/kg.
3. Micofenolato mofetilo y sódico: control de nivel de ácido micofenólico para no superar 5 ng/ml. Vigilar alteraciones gastrointestinales, anemia, neutropenia, trombopenia e infecciones (CMV).
4. Anticalcineurínicos (CsA/tacrolimus): nefrotóxico. Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (FG <60 ml/min/1,73 m²), HTA no controlada o hepatopatía. No recomendable en <2 años. Controles: niveles (C₀), creatinina plasmática, aclaramiento de crea-

tinina, ácido úrico, magnesio, bilirrubina, transaminasas, potasio, equilibrio ácido-base, glucemia, hemoglobina glicosilada. Suspender en caso de descenso del filtrado glomerular basal del 50%, hipertensión de difícil control, aumento de transaminasas, infecciones víricas graves, neurotoxicidad y diabetes. Otros efectos: hipertrofia gingival e hirsutismo. Presenta menos efectos estéticos con tacrolimus, más frecuente diabetes farmacológica.

5. Rituximab: fiebre, vómitos, diarrea, *rash*, broncoespasmo, fibrosis pulmonar. Prevención de síndrome de liberación de citoquinas con administración previa de paracetamol, hidrocortisona y dexclorfeniramina. Monitorización de CD19, inmunoglobulinas y vigilancia de manifestaciones infecciosas y neurológicas (neumonía por *Pneumocystis*, riesgo de leucoencefalopatía multifocal). Tras la supresión, eficacia limitada por reaparición en sangre periférica de CD19 en un tiempo promedio de 6 meses.

8.3. Tratamiento del síndrome nefrótico genético

El SN genético, el SN sindrómico y la mayoría de los SN familiares no responden al tratamiento y este no retrasa la progresión a enfermedad renal terminal, por lo que no se recomienda inmunosupresión en el SNCR genético. Se han comunicado algunos casos de SN genético que han respondido a CsA, respuesta atribuida al efecto no inmunológico de CsA por la vasoconstricción de la arteriola aferente, interacción con sinaptopodina y *TRCP6* y prevención de la degradación de actina en el podocito. En SN de presentación tardía, mutaciones y polimorfismos con dudoso significado patogénico o en heterocigosis de *NPHS2*, *TRCP6*, *CD2AP*, lesión

histológica leve o moderada, función renal normal y lenta evolución, si se alcanza remisión completa o parcial, algunos autores consideran necesario mantener el tratamiento inmunosupresor a la dosis mínima eficaz.

8.4. Tratamiento del síndrome nefrótico congénito

La mayoría de los niños con SN congénito desarrollan una enfermedad grave, resistente a tratamiento médico, dependiente de infusiones de albúmina, con complicaciones tromboembólicas en el 25% de los casos y respuesta variable a tratamiento antiproteínúrico asociado a indometacina, por lo que precisan nefrectomía o binefrectomía para el control de la enfermedad y terapia renal sustitutiva. La recidiva postrasplante es poco frecuente. En poblaciones no europeas, se identifican diversas mutaciones *NPHS1* distintas a mutaciones Fin-major y Fin-minor características del SN finlandés o, menos frecuentemente, mutaciones en otros genes (*NPHS2*, *LAMB2*, *WT1*). Pueden presentar fenotipos menos graves, histología de ESF o ECM, SNCR de presentación más tardía, sensibilidad parcial a esteroides e inmunosupresores y más lenta evolución a fallo renal en segunda o tercera década de la vida.

8.5. Tratamiento de esclerosis segmentaria y focal (ESF) recurrente postrasplante

Entre el 30-50% de los niños con SNCR sin mutaciones genéticas muestran recurrencia de la proteinuria postrasplante y desarrollo de ESF en el injerto. La proteinuria puede aparecer en las 24 horas postrasplante en ausencia de lesión histológica en el injerto a pesar del tratamiento inmunosupresor postrasplante, con riesgo de pérdida del injerto en un 50%. Los factores de riesgo de recidiva son la rápida pro-

gresión a fallo renal del SNCR <3 años, edad <6 años en la primera manifestación, proliferación mesangial en la biopsia renal de riñón nativo y síndrome nefrótico activo en diálisis. Existen evidencias de que ESF recurrente postrasplante es una entidad clínica relacionada con un factor circulante adquirido que rápidamente afecta a la biología del podocito provocando proteinuria, aunque otros autores argumentan que la disfunción del podocito podría ser secundaria a la falta de un factor normal circulante. Una citoquina derivada de linfocitos T podría actuar como factor circulante pero también podría ser dependiente de linfocitos B, como queda documentado por la eficacia del tratamiento con anti-CD20 (rituximab) en el SN recurrente postrasplante. Mas recientemente se han implicado el TNF- α y el receptor uroquinasa-soluble del activador de plasminógeno (suPAR), que induce activación de integrina β 3 en la superficie del podocito, como mecanismo de la proteinuria.

El tratamiento no está uniformemente establecido, pero los mejores resultados se obtienen con la combinación de aféresis precoz (recambio plasmático o inmunoadsorción con proteína A), inmunoglobulinas IV, rituximab, ciclofosfamida y ciclosporina a altas dosis en distintos regímenes con tasas de remisión variable, de 30-70%.

10. CONCLUSIONES

- El SN idiopático es una podocitopatía de etiología desconocida cuyo factor clave es la lesión inmunológica/estructural de la barrera de filtración glomerular.
- El mecanismo fundamental del edema es el desequilibrio tubular renal, retención de

sodio y agua en el intersticio con/sin activación del SRAA si coexiste hipovolemia.

- La histología más frecuente es la ECM; el 90% de casos son corticosenesibles, pero el 50% de los SN corticorresistentes evolucionan a insuficiencia renal.
- Los corticoides son la base del tratamiento y alrededor del 50% de los pacientes desarrollan corticodependencia.
- La biopsia renal no está indicada en todos los casos, pero niños >10 años, insuficiencia renal y corticorresistencia son factores de riesgo de lesión histológica subyacente.
- La respuesta a corticoides y la evolución determinan la necesidad de terapia alternativa según la eficacia y seguridad de los fármacos: ciclofosfamida, micofenolato y ciclosporina, en SNCD; ciclosporina, tacrolimus y micofenolato en SNCR.
- Rituximab se considera terapia de rescate ante graves efectos secundarios del tratamiento, en especial SNCD.
- Es imprescindible la monitorización periódica (desarrollo y crecimiento, tratamiento sintomático, correcta dosificación y asociación de los fármacos, prevención de efectos secundarios) y asegurar el seguimiento hasta la edad adulta.

AGRADECIMIENTOS

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Benoit G, Machuca F, Antignac C. Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1621-1632.
2. Buscher AK, Beck BB, Melk A, Hoefele J, Kranz B, Bamborschke D, *et al.* Rapid Response to cyclosporin A and favorable renal outcome in nongenetic versus genetic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(2):245-253.
3. Caridi G, Trivelli A, Sanna-Cherchi S, Perfumo F, Ghiggeri GM. Familial forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:241-252.
4. Emma F, Montini G, Gargiulo A. Equations to estimate prednisone dose using boy weight. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(4):685-688.
5. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tónshorff B, Hoyer P, Querfeld U. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(10):1689-1697.
6. Guignon V, Dallochio A, Baudouin V, Dehenault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M, *et al.* Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1269-1279.
7. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, *et al.* Prospective 5 year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:765-771.
8. Hodson EM, Craig JC. Rituximab for childhood-onset nephrotic syndrome. *Lancet.* 2014;384:1242-1243.
9. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group 2012. KDIGO Clinical Practice Guideline for glomerulonephritis. *Kidney Inter.* 2012; Supl. 2:139-274.
10. Korsgaard T, Andersen RF, Shivani J, Hagstrom S, Rittinger S. Childhood onset steroid-sensitive nephrotic syndrome continues into adulthood. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(4):641-648.
11. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:415-426.
12. Mason PD, Hoyer PF. Minimal Change Nephrotic Syndrome. En: Floege F, Johnson RJ, Feehally J (eds.). *Comprehensive Clinical Nephrology.* 4.^a edición. St Louis: Elsevier Saunders; 2010. p. 218-227.
13. Mendizábal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simon J. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(7):914-919.
14. Mendizábal S. Evaluación del tratamiento inmunosupresor secuencial en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico idiopático (tesis doctoral). Murcia: Departamento Pediatría. Facultad de Medicina; 2011.
15. Mendizábal S, Román E. Síndrome nefrótico idiopático. Cruz Hernández M (ed.). *Tratado de Pediatría.* 11.^a edición. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2014. p. 25-30.
16. Román E, Mendizábal S. Síndrome Nefrótico en la infancia. En: Antón M, Rodríguez LM (eds.). *Nefrología Pediátrica. Manual práctico.* Madrid: Editorial Panamericana; 2011. p. 97-103.
17. Santin S, Rossetti S, Salido E, Silva I, García-Maset R, Giménez I, *et al.* TRCPS mutational analysis in

- a large cohort of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(10):3089-3096.
18. Svenningsen P, Bistrup C, Friis UG, Bertog M, Haerteis S, Krueger B, *et al*. Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:299-310.
19. Telliers, Brochard K, Garnier A, Bandin F, Llanas B, Guignonis V, *et al*. Long-term outcome of children treated with rituximab for idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:911-918.
20. Torban E, Bitzan M, Goodyer P. Recurrent focal segmental glomerulosclerosis: a discrete clinical entity. *Int J Nephrol*. 2012;2012:246128.
21. Tullus K, Marks S. Indications for use and safety of rituximab in childhood renal diseases. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:1001-1009.
22. Trautmann A, Schnnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, *et al*. Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:3055.

