

# Síndrome nefrótico.

## Síndrome nefrótico idiopático

DRAS. MARGARITA HALTY <sup>1</sup>, MARINA CAGGIANI <sup>2</sup>

### DEFINICIÓN

El Estudio Internacional de Enfermedades Renales en el Niño (ISKDC, 1978) definió el síndrome nefrótico (SN) en el niño como un síndrome clínico-humoral caracterizado por: edemas, proteinuria mayor de 40 mg/m<sup>2</sup>/hora o 50 mg/kg/día, índice proteína/creatinina urinarias mayor de 2, proteinemia menor de 5,5 g/dl y albúmina plasmática menor de 2,5 g/dl <sup>(1,2)</sup>.

### CLASIFICACIÓN

El síndrome nefrótico (SN) evidencia la existencia de una glomerulopatía con una alteración en la permeabilidad glomerular. Esta puede ser primaria en el caso en que no se conozca la causa determinante y constituya toda la enfermedad del paciente o puede ser secundaria a una afección sistémica, enfermedades hereditarias, fármacos, infecciones o neoplasias.

De acuerdo a la edad de aparición de la enfermedad, si lo hace durante el primer año de vida, se llama síndrome nefrótico de inicio temprano. Se destaca que es una edad de presentación poco frecuente. Puede subdividirse en: síndrome nefrótico congénito, el que se presenta antes de los 3 meses de edad (límite algo arbitrario) y el síndrome nefrótico infantil el que lo hace entre los 3 meses y el año <sup>(2)</sup>. Las etiologías en ambos grupos se superponen.

En el niño mayor de un año de edad, el síndrome nefrótico es más frecuente, obedece en el 90% de los casos a glomerulopatías primitivas y dentro de ellas la lesión glomerular mínima (LGM) es la de mayor incidencia.

1) CLASIFICACIÓN SEGÚN EDAD Y ETIOLOGÍA

A) *Síndrome nefrótico del primer año de vida*

1) Idiopático o primario

---

1. Ex Asistente de Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. Montevideo. Uruguay. Nefrólogo. Intensivista de Unidad de Cuidados Intensivos (UCIN) Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR).

2. Ex Profesor Adjunto de Clínica Pediátrica C. Nefrólogo. Docente Honorario Especializado de Facultad de Medicina. UDELAR. Montevideo. Uruguay

- Síndrome nefrótico congénito tipo finlandés: comienzo temprano, en el primer trimestre.
- Esclerosis mesangial difusa
- Otras glomerulopatías:
  - Lesión glomerular mínima (LGM).
  - Hialinosis segmentaria y focal (HSF).
  - Glomerulopatía membranosa (GM).
  - Sin clasificar.
- 2) Secundario: comienzo entre 0-12 meses.
  - Infecciones perinatales:
    - sífilis congénita;
    - toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus;
    - hepatitis, VIH;
    - malaria.
  - Otros: lupus eritematoso sistémico infantil.
- 3) Formando parte de otros síndromes:
  - Asociado a malformaciones cerebrales u oculares.
  - Síndrome de Denis-Drash.
  - Síndrome uña-rótula.

*B) Síndrome nefrótico del niño mayor de un año*

Las glomerulopatías responsables del síndrome nefrótico del niño mayor de un año también pueden ser primarias o secundarias.

En el niño, la mayoría de los síndromes nefróticos son primarios: 90%; los secundarios responden a causas definidas correspondiendo a un 10% de los casos <sup>(4)</sup>.

*– a) Síndrome nefrótico primario*

Hay diferentes lesiones anatomopatológicas determinantes de este síndrome. Dentro de éstas, predomina la lesión glomerular mínima, estando en segundo lugar la hialinosis focal y segmentaria que junto con la proliferación mesangial difusa constituyen las causas del síndrome nefrótico idiopático del niño (SNI) <sup>(2,5)</sup>.

- 1) Lesión glomerular mínima (LGM): 77%-83%.
- 2) Gomerulosclerosis o hialinosis focal y segmentaria (HFS): 7%-10%.
- 3) Proliferación mesangial difusa (PMD): 2%-5%.
- 4) Glomerulopatía membranosa: 1%-5%.
- 5) Glomerulonefritis mesangiocapilar o membranoproliferativa: 5%-6%.

Los porcentajes de cada entidad patológica varían según el rango de edad que se considere y la casuística. Así, la LGM acontece en el 90% de los niños menores de 7 años y en menor porcentaje en niños mayores <sup>(6)</sup>.

– b) *Síndrome nefrótico secundario* <sup>(5,7,8)</sup>

Puede presentarse con lesiones anatomopatológicas similares a las de los SN primarios. Mencionamos las etiologías probables:

- 1) Enfermedades sistémicas:
  - púrpura de Schönlein-Henoch;
  - lupus eritematoso sistémico;
  - diabetes.
- 2) Infecciones:
  - glomerulonefritis postinfecciosa;
  - VIH;
  - hepatitis B y C.
- 3) Enfermedades hereditarias:
  - síndrome de Alport;
  - lipodistrofia parcial.
- 4) Tóxicos y fármacos:
  - antiinflamatorios no esteroideos;
  - litio;
  - metales pesados;
  - captopril;
  - sales de oro;
  - rifampicina;
  - vacunas;
  - heroína.
- 5) Neoplasias:
  - tumores sólidos: carcinomas y sarcomas;
  - linfomas y leucemias.
- 6) Otras:
  - nefropatía por reflujo;
  - nefropatía crónica del rechazo;
  - necrosis papilar;
  - trombosis de venas renales.

II) CLASIFICACIÓN SEGÚN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Se trata de una clasificación clínica, que surge luego del tratamiento inicial con corticoides.

En general no disponemos de la anatomía patológica del riñón con SN por lo que, desde un punto de vista práctico, nos manejamos según su respuesta a los corticoides (CC), que tiene implicancias terapéuticas y pronósticas:

- a) SN córtico sensible (SN CS).
- b) SN córtico resistente (SN CR).

De acuerdo al reporte de ISKDC, 78,1% de los SNI son córtico sensibles y en el caso de la lesión glomerular mínima (LGM) el 93,1% <sup>(2)</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO

La incidencia del SNI en EE.UU. es de 2-7 nuevos casos anuales por cada 100.000 niños menores de 16 años, con una prevalencia de 15,7 por 100.000. Un niño cada 6.000 desarrolla un síndrome nefrótico idiopático. El pico de incidencia ocurre entre los preescolares; el 80% tiene menos de 6 años. La mediana de edad para el diagnóstico es 2,5 años en la LGM y 6 años en la HFS.

Los varones son más afectados, con una relación de 3/2 en relación a las niñas

En 3%-4% de los casos existen antecedentes familiares de SN <sup>(2)</sup>.

### CLÍNICA

El edema es la forma de presentación más habitual. El líquido extracelular se acumula fundamentalmente donde predominan los tejidos laxos y con cierta influencia gravitacional. Inicialmente periorbitario, se confunde con reacciones alérgicas. Compromete progresivamente miembros inferiores, pudiendo llegar a ocasionar ascitis, derrame pleural e hidrocele, determinando anasarca. El edema genital puede ser doloroso.

La oliguria es variable, no llegando en general a la anuria. La hematuria macroscópica es rara y debe hacer pensar en una HFS o PMD.

El paciente está habitualmente normotenso, aunque 15% puede tener hipertensión arterial <sup>(1,2,8)</sup>.

### EXÁMENES DE LABORATORIO

**Examen de orina:** densidad habitualmente alta.

**Proteinuria:** su cuantificación es esencial para establecer el diagnóstico. Se debe recolectar orina de 12 o de 24 horas y los valores deben superar los 40 mg/m<sup>2</sup>/hora o 50 mg/kg/día. Se puede determinar el cociente entre la proteinuria y la creatinuria en mg/dl en una muestra aislada (Pu/Cr). Por encima de 2 se establece el diagnóstico de proteinuria nefrótica.

La selectividad de la proteinuria se refiere al tamaño de las moléculas que pasan la barrera de filtración. En caso de tratarse de una proteinuria selectiva, se pierden proteínas de bajo peso molecular, correspondiendo en más del 85% a albúmina. En caso contrario es no selectiva, con pérdida de todas las proteínas plasmáticas con un trazado electroforético similar al plasmático. La proteinuria selectiva se asocia con mayor frecuencia a la LGM <sup>(1,8)</sup>.

**Sedimento:** el 23% de los niños presentan microhematuria. Es frecuente observar cilindros hialinos <sup>(1)</sup>.

**Proteinograma:** hipoproteinemia menor a 5,5 g/dl, descenso

de albuminemia por debajo de 2,5 g/dl y de las gammaglobulinas. Aumento de las fracciones alfa-2 globulina y beta <sup>(1,8)</sup>.

**Lipidograma:** hiperlipidemia intensa, con colesterolemia que puede alcanzar valores de 300-500 mg/dl, aumento de LDL y triglicéridos. Es transitoria, se resuelve cuando revierte el SN <sup>(9)</sup>.

**Ionograma:** pueden presentar hiponatremia por mayor retención de agua que de sodio secundaria a hiperactividad de la hormona antidiurética (ADH). El calcio sérico total suele estar bajo por descenso de la fracción unida a las proteínas, el iónico habitualmente es normal <sup>(9)</sup>.

**Azoemia y creatininemia:** pueden estar elevadas inicialmente en el 33% de los niños con SNI por factores prerrenales <sup>(2)</sup>.

**Hemograma:** el hematocrito puede estar elevado por hemoconcentración en la etapa aguda <sup>(2)</sup>.

La **complementemia** es normal <sup>(8)</sup>.

#### **ECOGRAFÍA RENAL**

Muestra edema intersticial que puede producir un aumento moderado del tamaño renal.

#### **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

El SNI cursa con tres patrones histológicos diferentes:

- 1) **LGM:** en la microscopía óptica, los glomérulos son normales en tamaño, sin expansión mesangial, pero con un ligero aumento de células mononucleares activadas. A nivel tubular se observan gotas lipídicas en las células tubulares, secundarias a la reabsorción de lipoproteínas desde la luz tubular. De ahí el nombre de “nefrosis lipoidea” con que se la denominaba antiguamente. La inmunofluorescencia es generalmente negativa. Ocasionalmente se observan escasos depósitos de IgM, IgA y C3. En la microscopía electrónica, se visualiza la fusión de los pedicelos de los podocitos <sup>(2)</sup>.
- 2) **HFS:** la lesión compromete algunos glomérulos, en general los yuxtamedulares, por eso es focal, y es segmentaria porque ocupa parte del ovillo glomerular. Hay un incremento de la matriz mesangial y depósito de material hialino subendotelial. La atrofia tubular es un elemento indirecto de HFS cuando no hay glomérulos con las características descritas. En la inmunofluorescencia se pueden ver depósitos de IgM y C3. En la microscopía electrónica se observa la fusión de los pies de los podocitos en los glomérulos ópticamente normales; en los glomérulos afectados se ven depósitos subendoteliales, aumento de la matriz mesangial y vacuolas lipídicas en las células endoteliales y mesangiales.

- 3) **PMD**: hay hiper celularidad y aumento de la matriz mesangial. Se asocia a veces a depósitos leves de IgM. También hay fusión podocitaria.

Puede existir transición histológica entre los tres patrones descritos. Algunos pacientes con LGM en una primera biopsia, evidencian en la segunda una HFS; en general son pacientes córtico resistentes en el tratamiento inicial o en la evolución. En el niño puede considerarse que LGM, HFS y PMD representan variaciones histológicas del SNI, pudiendo hallarse solas o en combinación en diferentes biopsias en el mismo paciente <sup>(10)</sup>.

#### **ETIOPATOGENIA**

Es desconocida. Hay una alteración de la permeabilidad glomerular con una falla en la barrera de filtración.

La membrana basal glomerular (MBG) normal es rica en polianiones debido a la presencia de heparán sulfato. En la LGM, la anomalía básica reside en que la MBG pierde la barrera de permeabilidad electrostática por deplección de las cargas aniónicas. Podría deberse a un aumento de las cargas catiónicas a nivel plasmático, con neutralización de los aniones de membrana a nivel renal, eritrocitario y plaquetario <sup>(2)</sup>.

La lesión del podocito puede alterar la síntesis de la matriz extracelular determinando cambios de la misma, pérdida de cargas negativas y lesión de la barrera de filtración <sup>(11)</sup>.

Muchas alteraciones inmunitarias son secundarias al SN, pero en la base de los fenómenos causantes de la enfermedad podría hallarse una función anormal de los linfocitos T, lo que se apoya en:

- remisión del SN inducida por el sarampión;
- respuesta a corticoides e inmunosupresores;
- susceptibilidad a sufrir infecciones bacterianas;
- asociación con enfermedad de Hodgkin.

El recuento de linfocitos totales, B y T son normales. La relación T4/T8 es normal o desciende levemente por aumento de T8. Durante las recaídas hay un incremento de los linfocitos T activados.

Sin embargo, habría una reducción funcional de la inmunidad mediada por células debido a una hiperactividad de los linfocitos T supresores que segregan una linfoquina supresora de la respuesta inmune soluble (SIRS). Esta sustancia suprime la respuesta de los linfocitos T frente a antígenos y la producción de inmunoglobulinas por las células B. Explica en parte la pobre respuesta inmunológica de los pacientes. La producción de esta linfoquina se inhibe por los corticoides.

Hay asimismo un aumento en la producción de IgM y una disminución en la producción de IgG que depende del control que ejercen las células T4 <sup>(2)</sup>.

Dada la vinculación con la respuesta inmune y la probable presencia de factores producidos por las células inmunocompetentes (linfocinas producidas por linfocitos T), se está intentando identificar con exactitud a qué factor se debe la alteración en la permeabilidad glomerular. Ese factor etiológico aún no identificado podría degradar el heparán sulfato y alterar la síntesis glicoproteica y el *turnover* en la MBG.(8)

Mencionaremos brevemente trabajos que buscan la etiología exacta de esta enfermedad.

Cheung y colaboradores encontraron un incremento en los títulos de IL-13, que tiene un efecto regulador sobre la secreción de IgE. La IgE sérica está elevada en los SN CS pero sin un incremento de la IgE alérgica específica. Se postula que el SN comparte con la atopía una misma activación inmune a través de la producción aumentada de IL-13, sin existir una relación de causa-efecto entre ambas <sup>(12)</sup>.

Hironobu Shimoyama y colaboradores encontraron un aumento de la expresión del RNAm de la IL-2 en la fase aguda del SNI, en comparación con el período de remisión <sup>(13)</sup>.

Se han descrito marcadores genéticos, tanto para los SN córtico sensibles como para los resistentes. Entre los alelos de clase I, diferentes autores encontraron una frecuencia alta del HLA- B12, B8 y B27, sin valor predictivo sobre la evolución.

Entre los alelos de clase II, los estudios muestran una alta frecuencia de HLA-DR7, que a su vez se asocia con la atopía, lo que propone un enlace genético entre ésta y la LGM. En los pacientes córtico resistentes se encontró una asociación significativa con la combinación DR3/DR7 <sup>(2,8)</sup>.

En la HFS familiar el gen responsable está en el cromosoma 1q25-q31 <sup>(2)</sup>.

La patogénesis de la HFS es también desconocida. Se sugiere que factores hemodinámicos, citoquinas, factores de crecimiento, hiperlipidemia y activación plaquetaria conducirían a un incremento de la producción de matriz mesangial. Los factores de crecimiento probablemente implicados en la esclerosis glomerular son: factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF  $\beta$ ), angiotensina II y tromboxano A2, entre otros <sup>(10)</sup>.

### **FISIOPATOLOGÍA DEL SN**

La hipoalbuminemia se genera por pérdida de albúmina a nivel glomerular con reabsorción parcial y catabolismo de la misma en el tú-

bulo proximal. La síntesis proteica está aumentada en estas situaciones pero no llega a compensar las pérdidas<sup>(1)</sup>.

La hipoalbuminemia determina una caída de la presión oncótica plasmática, lo que genera trasudación hacia el compartimiento extravascular y reducción del volumen plasmático.

La hipovolemia por hipooncosis activa los sensores de volumen y los mecanismos hemodinámicos y neurohumorales con aumento de los niveles de renina, aldosterona, arginina-vasopresina y noradrenalina y disminución del péptido atrial natriurético, lo que lleva a retención de sodio y agua (hipótesis *underfill*).

La formación del edema depende también de la disrupción de los mecanismos de homeostasis del líquido extracelular. Algunos pacientes cursan con hipervolemia y los niveles hormonales no son los previamente descritos, sino que hay una supresión del eje renina-angiotensina-aldosterona. La retención de sodio y agua sería primaria en estos casos, con aumento de la reabsorción a nivel de túbulos proximales y colectores. El edema es consecuencia de esa retención hidrosalina, habiendo menor alteración de las fuerzas de Starling a nivel del capilar periférico (hipótesis *overflow*).

Ambos mecanismos (hipooncosis y retención hidrosalina primaria a nivel renal) pueden ser simultáneos en la génesis del edema nefrótico<sup>(8,14)</sup>.

La hipoalbuminemia es el disparador de la dislipemia por las siguientes causas:

- Estímulo de la síntesis hepática de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas.
- Disminución de la acción de la lipoproteinlipasa.
- Disminución de la fracción HDL por pérdidas urinarias<sup>(10)</sup>.

El SN cursa con un estado de hipercoagulabilidad. Descienden los niveles plasmáticos de los factores IX, XI y XII, pero se incrementa la síntesis de factores II, V, VII, VIII, X, tromboplastina y fibrinógeno. Se altera el sistema fibrinolítico con descenso del plasminógeno, de la antitrombina III, disminución de la actividad de la proteína S y aumento de la proteína C. Las plaquetas son normales en número pero con hiperagregabilidad<sup>(14)</sup>.

Se produce un descenso de IgG por pérdidas y por disminución de la secreción. Esto contribuye a la prediposición a infecciones junto con la alteración de la activación del complemento por pérdida de factores B y D. También desciende la IgA y aumenta la IgM durante los empujes. Habría una alteración en la maduración y la producción de las células B frente a la regulación alterada por parte de los linfocitos CD4<sup>(1,2,8)</sup>.

Otras consecuencias de las pérdidas proteicas son, en pacientes sin respuesta a la medicación:

- Alteraciones del crecimiento, por un balance nitrogenado negativo persistente (en el SN CR); por hipotiroidismo con pérdida de la proteína transportadora de tiroxina; por bajos niveles plasmáticos de IGF-I e IGF-II debido a pérdida de la proteína transportadora y por el tratamiento con corticoides <sup>(10)</sup>.
- Anemia por pérdida de transferrina.
- Déficit de vitamina D por pérdida de la proteína transportadora <sup>(2)</sup>.

### COMPLICACIONES

- **Hipovolemia:** previa o posterior al tratamiento con diuréticos. La circulación periférica se compromete, pudiendo ocasionar un shock hipovolémico; de ahí que debe hacerse un uso cauteloso de los diuréticos cuando son necesarios <sup>(1)</sup>.
- **Infecciones:** son las complicaciones más temidas, las que ocasionan mayor morbimortalidad. Existe una inmunodepresión causada por la enfermedad y agravada por el tratamiento con corticoides.  
Las peritonitis, celulitis y sepsis son las infecciones más serias en estos pacientes. Las infecciones más frecuentes son causadas por neumococo, pero también se ven por Gram negativos: *Haemophilus influenzae*, enterobacterias, etcétera <sup>(1,15)</sup>.
- **Trombosis:** favorecidas por la hipovolemia con hemoconcentración, descenso de anticoagulantes naturales, aumento de procoagulantes, hiperlipidemia, reposo. Puede afectarse cualquier sector venoso o arterial. Son excepcionales en los niños <sup>(1)</sup>.
- **Insuficiencia renal aguda:** la causa más frecuente es la necrosis tubular aguda por hipovolemia, puede ser también secundaria a trombosis venosa renal y a nefritis intersticial aguda por diuréticos. Es muy poco frecuente <sup>(1)</sup>.

### TRATAMIENTO

Los objetivos son: inducir y mantener la remisión, evitar las complicaciones y los efectos secundarios de los fármacos <sup>(16)</sup>.

Podemos dividirlo en:

- a) **Sintomático y fisiopatológico** del edema y las alteraciones hidroelectrolíticas.
- b) **Etiopatogénico:** inducción de la remisión y evitar recaídas mediante un tratamiento **inmunosupresor** adecuado.
- c) **Tratamiento de las complicaciones.**
- d) **Profilaxis** de las complicaciones.

## A) TRATAMIENTO SINTOMÁTICO Y FISIOPATOLÓGICO

### INTERNACIÓN

Se internan aquellos pacientes con edemas importantes (anasarca); los que no pueden recibir control y tratamiento adecuados en domicilio y los que presentan complicaciones que lo requieran.

El paciente debe ingresar en un área aislada para evitar infecciones cruzadas.

El tiempo de internación será el mínimo imprescindible.

Debe mantenerse en reposo relativo mientras esté con anasarca, luego debe evitarse el mismo.

### MANEJO DE LA NUTRICIÓN Y DEL EDEMA

- **Dieta:**
  - **Restricción de sal**, y de agua si está con hiponatremia, ésta sería secundaria a un incremento de la ADH.
  - **Aporte proteico:** normoproteica de acuerdo a la edad. La dieta hiperproteica aumenta la proteinuria y no determina un incremento de la albuminemia.
  - **Aporte calórico:** normocalórica. Lograr una dieta nutritiva, pobre en lípidos y ácidos grasos saturados para evitar la obesidad en niños que reciben CC y mejorar la dislipemia<sup>(9)</sup>.
- **Diuréticos:** poco empleados en niños por riesgo de hipovolemia, predisposición a complicaciones tromboembólicas, hiponatremia, hipopotasemia y fallo renal agudo. Se utilizan si los edemas son severos, en ese caso se indica furosemide: 1–2 mg/kg/dosis<sup>(6,9)</sup>.

Se administra albúmina si hay anasarca (con dificultad respiratoria por hidrotórax y ascitis) ausencia de respuesta a los diuréticos y elementos de hipovolemia como hipotensión arterial, oliguria, insuficiencia renal aguda. Debe controlarse estrictamente durante la infusión la aparición de elementos de hipervolemia: hipertensión arterial y edema pulmonar.

La dosis de albúmina es 0,5–1 g/kg por vía intravenosa en dos horas, seguida de furosemide<sup>(9)</sup>.

Si los edemas no se controlan pueden asociarse diuréticos con diferentes mecanismos de acción: tiazidas, antialdosterónicos.

### CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Si bien es poco frecuente, en algunos casos requiere tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión (IECA) o bloqueantes del receptor de la angiotensina II que también disminuyen la excreción proteica y tienen un efecto antifibrótico. Los IECA reducen la proteinuria en un 50% en los SN córticoresistentes<sup>(9)</sup>.

También se pueden usar betabloqueantes o bloqueantes de los canales del calcio.

## B) TRATAMIENTO ETIOPATOGÉNICO. INMUNOSUPRESIÓN (IS)

En la práctica clínica, la mayoría de los niños con SN son tratados inicialmente sin realizar biopsia renal (PBR) ya que la mayoría presenta una LGM que responde a los CC. Éstos constituyen la piedra angular del tratamiento de los niños con SNI<sup>(9)</sup>.

La remisión espontánea puede ocurrir sólo en el 5% de los casos, por lo que siempre se justifica iniciar el tratamiento una vez hecho el diagnóstico<sup>(6)</sup>.

### TRATAMIENTO DEL PRIMER EMPUJE O DE INDUCCIÓN

**Corticoides (CC):** existen diferentes regímenes ya que no hay consenso. En la Policlínica Nefrológica del Centro Hospitalario Pereira Rossell empleamos el plan propuesto en el UpToDate del año 2000<sup>(6)</sup>:

- Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>/día o 2 mg/kg/día, máximo 60 mg, durante 30 días. Luego se sigue con la misma dosis, día por medio, durante dos meses más. A partir de ese momento se descende la dosis cada dos semanas, a razón de 15 mg/m<sup>2</sup>.

Duración total del tratamiento en el primer empuje: 4-5 meses<sup>(6)</sup>.

Si al final del primer mes la proteinuria persiste, se pueden indicar tres pulsos de metilprednisolona 1.000 mg/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal, día por medio o mantener igual dosis de prednisona durante dos semanas más.

La persistencia de la proteinuria más allá de 6 semanas de tratamiento con corticoides define la córtico resistencia (CR)<sup>(10)</sup>.

El SNI se clasifica según la respuesta a los esteroides:<sup>(2)</sup>.

- **Córtico sensibilidad (CS):** remisión luego de una serie completa de corticoides.
- **Córtico dependencia (CD):** dos recaídas consecutivas durante el descenso de los CC o dentro de los 14 días de su suspensión.
- **Córtico resistencia (CR):** fallo en lograr respuesta luego de 6 semanas de prednisona a 60 mg/m<sup>2</sup>/día o luego de 4 semanas y tres bolos de metilprednisolona.
- **Córtico resistencia tardía:** resistencia a los corticoides desarrollada en un paciente previamente sensible.
- **Remisión parcial:** proteinuria menor a 40 mg/m<sup>2</sup>/hora o índice Pu/Cr < 2.
- **Remisión total:** proteinuria menor a 4 mg/m<sup>2</sup>/hora o índice Pu/Cr < 0,2 (o tira reactiva negativa por tres días consecutivos).

El porcentaje global de sensibilidad al tratamiento con CC en los SNI es de 78,1%, observándose un 21,9% de córtico resistencia<sup>(2)</sup>.

La presentación clínica del SNI puede responder a diferentes histologías y cada una tiene en general un patrón de respuesta a los esteroides. La LGM es la que tiene una mayor córtico sensibilidad:

93.1%, mientras que en la PMD y HFS desciende a 55.6% y 29.7% respectivamente.

*Respuesta a los corticoides según la histología:*

| <i>Histología</i> | <i>Respuesta a corticoides(%)</i> |
|-------------------|-----------------------------------|
| LGM               | 93,1                              |
| HFS               | 29,7                              |
| PMD               | 55,6                              |

De: Barratt M, Avner E, Harmon W. *Pediatric Nephrology*. 1999 <sup>(2)</sup>.

La propensión a sufrir nuevos empujes en la LGM durante los primeros 12 meses de suspendidos los CC depende en parte de la duración y la intensidad del tratamiento inicial.

Los planes más breves (un mes de prednisona día por medio) tendrían menor tasa de remisión prolongada, mayor porcentaje de recaídas y no evitarían los efectos tóxicos de los corticoides <sup>(6,17)</sup>.

El tratamiento propuesto no demuestra un incremento significativo de la toxicidad pero sí disminuiría la posibilidad de recaídas <sup>(18)</sup>.

Sin embargo, 60%-80% de los niños presentará recaídas aun con un tratamiento adecuado, éstas pueden ser espaciadas o frecuentes:

- **Recaída:** excreción proteica > 40 mg/m<sup>2</sup>/hora o Albustix  $\geq$  ++ durante tres días consecutivos, habiendo logrado previamente la remisión.
- **Recaedor frecuente (RF):** dos o más recaídas en los 6 meses siguientes a la respuesta inicial o cuatro o más en un período de un año.

#### INDICACIONES DE LA PBR

Tomado de Barrat y modificado según la conducta en nuestro medio <sup>(2)</sup>.

- Pretratamiento:
  - inicio del SN en menores de 1 año;
  - hematuria macroscópica;
  - hematuria microscópica + HTA persistentes;
  - disminución de C3;
  - fallo renal no atribuible a la hipovolemia.
- Postratamiento de inducción: resistencia a los CC, tanto en los CR tempranos o tardíos. Es la causa principal de indicación de PBR en la práctica.

#### *Tratamiento de las recaídas*

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

proteinuria. Luego se pasa a igual dosis día por medio, durante 4 semanas y se disminuye la dosis progresivamente<sup>(6)</sup>.

Las recaídas tienen habitualmente la misma respuesta a los CC que el primer empuje.

#### TRATAMIENTO DE RECAEDORES FRECUENTES (RF) Y CÓRTICO DEPENDIENTES (CD)

Una de las mayores dificultades a las que nos enfrentamos es el tratamiento de los CD y los RF, por el consumo reiterado y prolongado de CC a que se someten<sup>(16)</sup>. Requieren un tratamiento individualizado. El tratamiento óptimo aún no se conoce<sup>(6)</sup>.

Uno de los regímenes recomendados es prednisona 40-60 mg/m<sup>2</sup>/día hasta 4-5 días luego de la desaparición de la proteinuria. Se pasa a día por medio y se desciende la dosis de a 15-20 mg/m<sup>2</sup>, hasta la dosis de 0,1-0,5 mg/kg días alternos en los RF<sup>(6)</sup>.

En los CD, se descienden los CC hasta la dosis umbral o dosis mínima supresiva, por debajo de la cual el paciente recayó. Se continúa con este régimen durante 12-18 meses<sup>(6)</sup>.

#### - Indicaciones de tratamientos alternativos en el SN RF y CD<sup>(2)</sup>

- 1) Recaída con una dosis de prednisona > 1 mg/kg días alternos.
- 2) Recaída con prednisona > 0,5 mg/kg días alternos sumado a:
  - Efectos colaterales severos de los CC.
  - Alto riesgo de los CC, por ejemplo en pacientes diabéticos.
  - Recaída severa con: hipovolemia, trombosis, sepsis o IRA.

Ningún fármaco logra la completa curación en los pacientes CD; se trata de lograr una remisión duradera, con la menor dosis posible de CC y los menores efectos colaterales.

#### - a) Levamisol

Puede emplearse antes o después de los agentes alquilantes.

Originariamente fue un fármaco diseñado como antihelmíntico, con un efecto inmunomodulador inespecífico. Se piensa que podría normalizar la deficiente inmunidad mediada por células, con aumento de la respuesta de la células T y potenciando la acción de monocitos y macrófagos<sup>(16)</sup>. Es un inmunoestimulante, que permite ahorrar corticoides. Dosis: 2,5 mg/kg en días alternos, hasta una dosis máxima de 150 mg. Se administra durante 4-12 meses<sup>(19)</sup>. Si la respuesta es favorable, se puede mantener durante un período más prolongado, hasta 18 a 24 meses<sup>(20,21)</sup>.

Otros autores proponen una dosis de 2 mg/kg diarios durante un período también prolongado<sup>(16)</sup>.

La evidencia es aún limitada como para afirmar su eficacia en reducir los empujes durante su empleo y su efecto sostenido luego de la remisión. Está propuesta la realización de un estudio controlado, doble ciego, randomizado, multicéntrico para probar su utilidad en el SNI córtico sensible RF o CD<sup>(22)</sup>. Puede lograrse la remisión en pacientes parcialmente sensibles a los corticoides, en quienes no se

logró una remisión completa en el plazo establecido en el primer empuje <sup>(23)</sup>.

Algunos estudios demostraron que con este fármaco puede reducirse la dosis acumulativa de corticoides y lograr remisiones prolongadas solo o combinado con dosis bajas de corticoides; los resultados serían favorables en un 50 a 70% de los casos <sup>(19,20,21,24,25)</sup>.

- b) Agentes alquilantes

Actúan afectando la síntesis de ADN y la división de los linfocitos y de la células de otros tejidos. Tienen la ventaja de inducir remisiones prolongadas en muchos niños y así permitir el descenso o retirada de los esteroides minimizando sus efectos colaterales. Disminuye la córtico dependencia. El fármaco de elección en los pacientes CD es la ciclofosfamida.

La dosis acumulativa máxima de CF es 180 mg/kg.

Planes propuestos:

- A) Ciclofosfamida: 2 mg/kg por vía oral durante 12 semanas <sup>(6)</sup>.
- B) Ciclofosfamida por vía intravenosa: 500 mg/m<sup>2</sup> mensual en infusión por 6 meses.

La dosis acumulativa intravenosa total es menor que con la dosificación por vía oral, con menores efectos colaterales y mayor porcentaje de pacientes en remisión a los 2 años del tratamiento (33% en los tratados por vía oral versus 50% en los tratados por vía intravenosa). Se logra además un mejor cumplimiento del tratamiento, una menor dosis de prednisona y menor tasa de recaídas.

Se debe realizar un hemograma semanal o mensual según si la CF se administra en forma oral o intravenosa respectivamente <sup>(26)</sup>.

La respuesta a la CF se vincula a la respuesta a los CC: 70% de los niños con recaídas frecuentes tuvieron remisiones prolongadas versus 30% de los córtico dependientes <sup>(6)</sup>.

Los pacientes con HLA-DR 7 tendrían menos posibilidades de respuesta a los agentes alquilantes <sup>(6)</sup>.

Las recaídas post CF se tratan con prednisona a dosis habituales.

- c) Ciclosporina A (CsA)

Este fármaco inmunosupresor inhibe la producción y liberación de IL 2 por los linfocitos T. Es efectivo en inducir o mantener la remisión en pacientes con recaídas frecuentes o córtico dependientes.

Se logra la remisión en aproximadamente el 85% de los casos, si está en empuje o mantiene la remisión, logrando descender y a veces suspender la dosis de esteroides.

De no obtenerse respuesta se retira a los 4-6 meses. De ser la respuesta favorable es difícil el retiro de la medicación por establecerse una ciclosporino-dependencia, que no permite limitar la dura-

ción de la administración de un fármaco que es nefrotóxico, siendo ésta su principal limitante <sup>(27)</sup>.

El tratamiento con CF logra mayor período sin recaídas, mientras que con CsA los efectos son poco duraderos. En las recaídas posteriores, la dosis de CC requerida es menor en el caso de haber recibido CF <sup>(28)</sup>.

Hay varios planes de tratamiento.

Nosotros usamos la CsA a una dosis de 5 mg/kg/día para lograr un nivel en sangre de 100 a 200 ng/ml. La duración del tratamiento es de 1 a 2 años, luego se disminuye la dosis en forma gradual hasta su suspensión. Si recae, se reinicia la CsA a una dosis más baja, de 2,5 a 3,5 mg/kg/día. En general se mantiene la prednisona a bajas dosis en días alternos por su efecto sinérgico (adaptado de referencias 6 y 27).

La hipercolesterolemia reduce la eficacia de la CsA debido a su lipofilia, con menor captación por las células blanco. Se pueden emplear dosis mayores sin evidencia de nefrotoxicidad <sup>(6)</sup>.

La mayoría de los RF no tiene empuje durante su administración <sup>(22)</sup> pero la remisión lograda en general es poco duradera y los pacientes suelen recaer a los pocos meses de suspender el tratamiento. Debe entonces administrarse por períodos prolongados, exponiéndose a los riesgos de la nefrotoxicidad <sup>(27)</sup>.

- d) Micofenolato mofetil

Es un inmunosupresor que actúa sobre los linfocitos T y B. Inhibe la síntesis de novo de purinas y así la replicación del DNA y la proliferación celular.

Trabajos recientes encontraron resultados satisfactorios en grupos de pacientes, logrando remisión y disminución del uso de corticoides. La dosis propuesta es de 1,2 g/m<sup>2</sup> diarios durante 6 meses, seguido de un descenso y suspensión a las 4 semanas <sup>(29)</sup>.

Dados los resultados favorables en casos de no respuesta a la CF y a la CsA, podría en el futuro ser de elección previo a la CsA por su ausencia de nefrotoxicidad.

*EN SUMA*

Para **SNRF** y **CD**:

- **CC**: tratamiento prolongado, día por medio, a dosis menores a 0,5 mg/kg.
- **Levamisol**: se usa si el plan anterior es inefectivo o se desarrollan signos de toxicidad corticoidea.
- **CF**: a dosis no gonadotóxica. Logra períodos libres de recaídas más prolongados, por lo que sus efectos serían duraderos.
- **CsA**: se administra ante la recaída luego del uso de agentes alquilantes.

En caso de evolución desfavorable con estas medicaciones,

manteniendo la corticodependencia con dosis altas de prednisona, el micofenolato mofetil y el tacrolimus podrían ser nuevas opciones terapéuticas.

#### TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO CÓRTICO RESISTENTE (SN CR)

En esta situación está indicada la PBR, dado que la lesión glomerular puede ser otra que la LGM, aunque esta puede ser CR en 6,9% de los casos<sup>(2)</sup>.

Los pacientes con HFS son CR en más del 70% de los casos. Sin tratamiento inmunosupresor el SN es persistente y la evolución a la insuficiencia renal crónica es frecuente por lo que debemos intentar tratamientos alternativos para suprimir la proteinuria.

El tratamiento óptimo del SN CR es incierto.

Las altas dosis de esteroides deben descenderse, dado que aparecen efectos secundarios y el tratamiento es ineficaz<sup>(6)</sup>.

#### a) Ciclosporina A (CsA)

Este fármaco puede ser nefrotóxico. Es más frecuente que se logren remisiones parciales y no totales.

Hay diferentes planes que proponen el uso de CsA asociada a corticoides por períodos que van de 6 meses a 2 años. La CsA se usa en dosis ya señaladas y la prednisona v/o en dosis decrecientes, con o sin bolos iniciales de metilprednisolona. Se ha demostrado la sinergia de ambas drogas. Las tasas de remisión van del 42 al 73%, siendo mayor en los casos de LGM que en la HFS<sup>(6,27,30)</sup>.

#### b) Micofenolato mofetil

Este fármaco es una alternativa válida que ha demostrado respuestas favorables en casos resistentes a la CsA. La ausencia de nefrotoxicidad podrá hacer que en el futuro sea un fármaco de primera línea<sup>(31-33)</sup>.

#### c) Ciclofosfamida

Los datos no muestran beneficios del tratamiento con agentes alquilantes.

Se consiguen remisiones parciales o completas en 30% de los pacientes tratados con CF, porcentaje que es similar al obtenido con CC solos<sup>(6)</sup>. Un reporte de la International Study of Kidney Disease in Children señala que aproximadamente la mitad de los no respondedores iniciales lo hacen a los 6 meses.

#### d) Tacrolimus

Aún existe poca experiencia en su uso para esta patología, se ha empleado con resultados satisfactorios en pocos casos de SN CR<sup>(34)</sup>.

### EN SUMA

#### Para el **SNCR**:

Se recomienda el empleo de CsA + Pd a todos los niños con LGM o HFS siempre que el filtrado glomerular sea normal.

El empleo simultáneo de ambos agentes reduce sus efectos colaterales e induce una alta tasa de remisión inicial.

Existe dificultad en suspender la CsA. Se presentan recaídas al suspender el fármaco. Esto prolonga la duración total del tratamiento <sup>(6)</sup>.

En casos de resistencia a la ciclosporina, el micofenolato es una alternativa válida que debe intentarse.

Los IECA se asocian para disminuir la proteinuria y para nefroprotección en estos pacientes.

### EFFECTOS COLATERALES DE LA MEDICACIÓN

Los **corticoides** pueden provocar hábito cushingoide, retardo del crecimiento, aumento del apetito, obesidad, gastritis, úlcera péptica, retención hidrosalina, hipertensión, diabetes, dislipemia, osteoporosis, necrosis ósea avascular, cataratas, glaucoma, disfunción inmunitaria, labilidad del humor y pseudotumor cerebral (raro) <sup>(9)</sup>.

**Agentes alquilantes:** toxicidad medular que requiere recuentos hematológicos seriados, debiendo suspender la droga si la leucocitosis cae por debajo de 3.000 elementos/mm<sup>3</sup>, hasta que la cifra se eleve nuevamente. La alopecia y la cistitis hemorrágica raramente ocurren con las dosis antes mencionadas.

A largo plazo, el riesgo de toxicidad gonadal es mayor en varones que en niñas y ocurre a dosis mayores de 200–300 mg/kg de CF.

Pueden producir oligospermia, azoospermia y fibrosis ovárica. Otro riesgo es la posibilidad de una futura neoplasia <sup>(6,9)</sup>. Un curso de 3 meses de CF a 2 mg/kg representa una dosis total de 180 mg/kg, que suele ser segura para los niños.

**Levamisol:** neutropenia reversible, en este caso se suspende el tratamiento por 6 meses. Exantema, alteraciones gastrointestinales y, menos frecuentemente, convulsiones <sup>(16)</sup>.

**Ciclosporina A:** su eficacia y toxicidad se correlacionan con su concentración sérica. El efecto colateral más importante es la nefrotoxicidad, con aumento transitorio de la creatinina sérica por reducción del filtrado glomerular. La fibrosis intersticial renal se desarrolla luego de dos años de tratamiento a una dosis mayor a 5 mg/kg/día. Deben realizarse estudios seriados de función renal.

Es imposible distinguir la toxicidad del fármaco de la progresión de la HFS.

Se recomienda volver a realizar una biopsia a los dos años de tratamiento con CsA para valorar la nefrotoxicidad <sup>(27)</sup>.

Otros efectos colaterales: hipertensión arterial, hiperpotase-

mia, hipomagnesemia, hipertricosis, hiperplasia gingival, malestar gástrico, hepatotoxicidad, aumento del riesgo de neoplasias <sup>(9)</sup>.

**Micofenolato mofetil:** los efectos adversos más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales: dolor abdominal, intolerancia digestiva y las hematológicas: anemia, leucopenia, trombopenia <sup>(35)</sup>.

### C) TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

#### ALTERACIONES HIDROELECTROLÍTICAS

Muchas veces son secundarias al uso intempestivo de diuréticos que producen hiponatremia e hipokalemia. La disminución o supresión de los diuréticos debe ser la primera medida. En caso de hiponatremia no asociada al uso de diuréticos, que obedecería a un exceso de ADH estaría indicada la restricción de agua. La hipokalemia se trata con KCl por vía intravenosa o por vía oral, según su entidad.

#### HIPERCOAGULABILIDAD

En general no se emplea tratamiento profiláctico. La prevención incluye los siguientes puntos:

- Evitar el reposo absoluto.
- Evitar la hemoconcentración debida a la hipovolemia. Empleo prudente de diuréticos sobre todo si ya tuvo un episodio de trombosis.
- Tratamiento temprano de las infecciones.
- El tratamiento profiláctico sólo se usa en pacientes con alto riesgo de trombosis: albúmina plasmática < 2 g/dl, fibrinógeno > 600 mg/dl, antitrombina III < 70% del valor normal. En esta situación algunos autores indican AAS (2–5 mg/kg/día) más dipyridamol (5–10 mg/kg/día).

El tratamiento de las trombosis depende del tipo de trombosis. Se requiere el empleo de heparina en altas dosis por la falta de antitrombina III, cofactor para la acción de la heparina <sup>(6)</sup>.

#### INFECCIONES BACTERIANAS

No se justifica el tratamiento con antibióticos profilácticos durante las recaídas <sup>(15)</sup>.

Cuando se inicia un tratamiento empírico con antibióticos, éste debe cubrir gérmenes Gram positivos y Gram negativos hasta la obtención de resultados bacteriológicos.

#### INFECCIONES VIRALES

Favorecidas por los CC y otros IS.

En las situaciones en que existe tratamiento específico, se indica el mismo.

#### D) PROFILAXIS DE LAS COMPLICACIONES

##### 1) DETECCIÓN TEMPRANA DE LAS RECAÍDAS

Se realiza mediante el control seriado de los pacientes con examen de orina. Permitirá instaurar el tratamiento previo a la instalación del edema, con lo que se reducen las complicaciones hidroelectrolíticas, infecciosas y la hipercoagulabilidad.

##### 2) VACUNAS

No existe consenso en cuanto a su administración, aunque hay directivas generales.

- Se ha sugerido que un estímulo inmunogénico podría desencadenar un empuje de la enfermedad, pero no existen datos que confirmen o descarten tal posibilidad <sup>(36,37)</sup>.
- En general, los beneficios que confiere un programa de vacunación parecen superar los posibles riesgos <sup>(9)</sup>.
- Se maneja también la posibilidad de una menor eficacia de la vacuna, por tratarse de pacientes inmunocomprometidos por la enfermedad y por el tratamiento. La protección podría ser menor en relación a niños normales.
- Según las recomendaciones de la ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices), cuando el paciente recibe sólo corticoides, la dosis capaz de suprimir el sistema inmune sería  $\geq 20$  mg/m<sup>2</sup>/día. Si los CC se suspendieron una semana previa y no se van a incorporar hasta dos semanas después no hay inconveniente para la inmunización <sup>(37)</sup>.
- Existe riesgo en el caso de **vacunas a gérmenes vivos** en pacientes inmunocomprometidos. La replicación de los virus o bacterias podría aumentar en estos individuos: la vacuna de la polio a virus vivos puede causar enfermedad paralítica, la del sarampión o la BCG, enfermedad generalizada <sup>(9,37)</sup>. No se debe vacunar con gérmenes vivos a niños que reciben altas dosis diarias de CC u otros IS <sup>(9)</sup>. Se pueden vacunar si hace más de tres meses que no reciben dosis diarias de CC y actualmente los reciben a bajas dosis, en días alternos, con preparaciones con vida media breve.  
La vacuna de la poliomielitis inactivada debe sustituir a la forma oral a gérmenes vivos. Los hermanos u otros convivientes con el niño no deben recibir tampoco esta última si el paciente está con CC a dosis plena.
- La infección a varicela es frecuente y potencialmente grave en

estos niños. De tener contacto con varicela y no estar vacunado, debe administrarse la Ig hiperinmune antes de las 72 horas luego de la exposición. Se descende la dosis de prednisona a < 1mg/kg/día hasta que termine el período de incubación y se suspenden otros inmunosupresores si los recibe. De instalar la enfermedad, administrar aciclovir por vía intravenosa tempranamente <sup>(9)</sup>.

- La vacuna de la varicela es segura y efectiva en niños con SN CS en remisión. También puede vacunarse dentro de los tres días post exposición. Se deben vacunar todos los contactos íntimos <sup>(38)</sup>.
- Los pacientes deben vacunarse anualmente contra la gripe <sup>(37)</sup>.
- Deben recibir la vacuna antineumocócica (Pneumovax 23) los mayores de 2 años y revacunarse a los 3-5 años los menores de 10 años. Otra vacuna antineumocócica, no disponible en nuestro medio es Prevnar (vacuna neumocócica conjugada 7) y puede administrarse en menores de 2 años. Estas vacunas no incluyen todos los serotipos y los niveles de anticuerpos pueden disminuir durante la recaída. Por lo tanto, no excluyen la posibilidad de sufrir peritonitis neumocócica y sepsis <sup>(9,15,37)</sup>.
- Estando en programa de trasplante, debe vacunarse un mes antes del inicio del tratamiento inmunosupresor.

### 3) PROFILAXIS DE LA OSTEOPENIA

Para evitarla se administra calcio (500 mg/día) y vitamina D <sup>(6)</sup>.

Los pacientes con SN RF, CD o CR pueden presentar osteomalacia por pérdida de metabolitos de la vitamina D y disminución de la masa mineral por el tratamiento esteroideo prolongado si no recibe adecuado aporte de calcio y suplementos de la vitamina D <sup>(39)</sup>.

La dosificación de 25(OH)D es el mejor marcador de los depósitos corporales de vitamina D. Se encontró una elevada prevalencia de insuficiencia de 25(OH)D en los niños con SN CS, por lo que se justifica el tratamiento para repleccionar los depósitos <sup>(40)</sup>.

### 4) HIPERLIPIDEMIA

La hipercolesterolemia en los pacientes con SN puede ser muy intensa pero suele resolverse con el éxito del tratamiento. La hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia persistentes son frecuentes en los pacientes con SN CR, así como en los RF y CD. Puede desarrollarse aterosclerosis a una edad temprana en casos de proteinuria persistente o recurrente.

Se proponen dieta e inhibidores de la hidroximetilglutaril CoA (estatinas) <sup>(9)</sup>.

### EVOLUCIÓN

La proteinuria desaparece en la 2ª semana en el 80% de los niños, y en 4 semanas en cerca del 90%<sup>(6)</sup>.

Un 60 a 80% de los niños presentará recaídas aun cuando se emplee un tratamiento corticoideo prolongado<sup>(9)</sup>.

La recaída temprana luego del primer empuje y el corto período de remisión luego de la recaída más reciente son factores de riesgo independientes de recaídas ulteriores<sup>(41)</sup>.

El número de recaídas en los 6 primeros meses de la presentación es altamente predictivo del curso subsiguiente.

Un 30% tienen un solo empuje y curan luego del tratamiento corticoideo inicial.

Un 10-20% recaen luego de varios meses de suspender el tratamiento y tienen 3-4 empujes con respuesta a los esteroides (recaídas espaciadas).

Un 40-50% experimentan recaídas frecuentes luego de la suspensión de los corticoides (RF), o al descender la dosis de los mismos: córtico dependientes (CD)<sup>(6)</sup>.

Aproximadamente el 40% de los pacientes córtico sensibles son recaedores frecuentes los que, a su vez, pueden transformarse en córtico dependientes<sup>(41)</sup>.

Casi todos los RF tienen una progresiva disminución en el número de recaídas en la evolución y finalmente se vuelven no recaedores<sup>(6)</sup>.

El SNI que se inicia en la adolescencia presenta mayor frecuencia de hematuria, córtico resistencia y en la histopatología mayor posibilidad de una lesión más agresiva: HFS<sup>(42)</sup>.

Los pacientes que progresan a la CR tienen una evolución a la insuficiencia renal extrema en 30% de los casos a los 5 años de no responder a otros inmunosupresores.

### PRONÓSTICO

El SNI CS es un desorden esencialmente benigno, no ocurre progresión a la insuficiencia renal en la mayoría de los casos. La enfermedad, aunque presente recaídas, habitualmente se inactiva más allá de la pubertad.

La respuesta al tratamiento con corticoides tiene mayor peso pronóstico que la presentación histológica, siendo más favorable en pacientes córtico sensibles al tratamiento inicial y sin recaídas durante los primeros 6 meses.

El pronóstico no se modifica entre los niños que son respondedores iniciales, pero que posteriormente son recaedores frecuentes o infrecuentes después de los 6 meses. Al cabo de aproximadamente 3 años alcanzan un curso sin recaídas.

La persistencia de la proteinuria a las 8 semanas se asocia a un

21% de incidencia de evolución a la insuficiencia renal extrema aumentando a 35% si mantienen proteinuria a los 6 meses.

El pronóstico en general es bueno en el 95% de los casos; 4 a 5% mueren por complicaciones infecciosas, trombosis o progresan a la insuficiencia renal.<sup>(6)</sup>

Los SN RF o CD están sujetos a mayores posibilidades de complicaciones y a los efectos secundarios de los inmunosupresores.

Se requiere un período muy prolongado de evolución para hablar de curación de la enfermedad. Se han visto recaídas tardías luego de 10 años de inactividad de la misma.

### CONCLUSIÓN

El SNI es una enfermedad poco frecuente y generalmente con buen pronóstico vital y funcional renal, pero con consecuencias adversas por los empujes y por la medicación en un individuo en etapa de crecimiento y desarrollo.

La proteinuria persistente es reconocida como un marcador y mediador de la insuficiencia renal progresiva y como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular por lo que son válidos todos los intentos de detenerla <sup>(9)</sup>.

La existencia de múltiples planes de tratamiento revelan la preocupación por obtener remisiones tempranas y duraderas con los mínimos efectos adversos. La falta de uniformidad en cuanto a fármacos, dosis y duración del tratamiento se explica en el marco de una enfermedad tórpida y poco previsible en cuanto a su evolución.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Vara Martín J.** Protocolo diagnóstico del síndrome nefrótico idiopático. Rev Esp Pediatr 1999; 55: 9-13.
2. **Clark AG, Barratt TM.** Steroid-Responsive Nephrotic Syndrome. En: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. Pediatric Nephrology. 4<sup>th</sup> ed. Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 731-47.
3. **Bueno Fernández A, Peña Muñoz M, Ríos Hurtado J.** Síndrome nefrótico en el primer año de vida. En: García Nieto V, Santos F. Nefrología Pediátrica. Madrid: Aula Médica Ediciones, 2000: 153-8.
4. **Vogt BA, Avner ED.** Conditions Particularly Associated with Proteinuria. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 1751-7.
5. **Alcázar R, Egado J.** Síndrome nefrótico: fisiopatología y tratamiento general. En: Avendaño LH, Aljama García P, Arias Rodríguez M, Caramelo Díaz C, Egado de los Ríos J, Lamas Peláez S. Nefrología Clínica. Madrid: Médica Panamericana, 1997: 245-55.
6. **Niaudet P.** Treatment of idiopathic syndrome in children [en línea]. Up To Date in Medicine, 2000 <www.uptodate.com> [consulta: 18 ag. 2005].
7. **Rodríguez Juanicó L.** Semiología del síndrome nefrótico. En: Rodríguez L. Semiología nefrológica. 2<sup>a</sup> ed. Montevideo: Oficina del Libro AEM, 1994: 59-68.

8. **Callís Bracons LM.** Síndrome nefrótico idiopático. En: García Nieto V, Santos F. Nefrología Pediátrica. Madrid: Aula Médica, 2000: 141-51.
9. **Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J.** Evaluación y tratamiento del síndrome nefrótico en niños y adolescentes. Resumen de las recomendaciones de un comité de nefrología pediátrica establecido en la Conference on Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment, Detection and Elimination (PARADE) Pediatrics (ed. Esp.) 2000; 49: 379-87.
10. **Niaudet P.** Steroid-Resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome. En: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. Pediatric Nephrology. 4<sup>th</sup> ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 749-63.
11. **Ortiz Arduan A.** Factores de permeabilidad vascular del síndrome nefrótico idiopático. Rev Esp Pediatr 1999; 55: 4-8.
12. **Cheung W, Wei C, Seah C, Jordan SC, Yap H.** Atopy, serum IgE, and interleukin-13 in steroid – responsive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2004; 19: 627-32.
13. **Shimoyama H, Nakajima M, Naka H, Maruhashi Y, Akazawa H, Ueda T, et al.** Up-regulation of interleukin-2 mRNA in children with idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2004; 19: 1115-21.
14. **Anderson S, Tank JE, Brenner BM.** Renal and Systemic Manifestations of Glomerular Disease. En: Brenner BM, Rector FC, eds. The Kidney [CD-ROM]. Philadelphia: Saunders, 2000 [consulta: 18 ag. 2005].
15. **Shroff A, Frank R, Vergara M, Gauthier B, Trachtman H.** Prevention of Serious Bacterial Infections in New-Onset Nephrotic Syndrome: A Survey of Current Practices. Clin Pediatr 2002; 41: 47-9.
16. **Sümeği V, Haszon I, Iványi B, Bereczki C, Papp F, Túri S.** Long-term effects of levamisole treatment in childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2004; 19: 1354-60.
17. **Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC.** Management of the initial episode of steroid-responsive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2001; 16: 526-27.
18. **Niaudet P, Broyer M.** Management of steroid-responsive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2000; 14: 770-1.
19. **British Association for Paediatric Nephrology.** Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. Lancet 1991; 337: 1555-7.
20. **Tenbrock K, Müller-Berghaus J, Fuchshuber A, Michalk D, Querfeld U.** Levamisole treatment in steroid-sensitive and steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1998; 12: 459-62.
21. **Ginevri F, Trivelli A, Ciardi MR, Ghiggeri GM, Parfumo F, Gusmano R.** Protracted levamisole in children with frequent-relapse nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1996; 10: 550.
22. **Davin JC, Merkus MP.** Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome in childhood: the lost paradise? Pediatr Nephrol 2005; 20: 10-4.
23. **Mancini ML, Rinaldi S, Rizzoni G.** Treatment of partially corticosteroid-sensitive nephrotic syndrome with levamisole. Pediatr Nephrol 1994; 8: 788.
24. **Abeyagunawardena AS, Dillon MJ, Rees L, Van ´t Hoff W, Trompeter RS.** The use of steroid-sparing agents in steroid-sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2003; 18: 919-24.
25. **Donia AF, Amer GM, Ahmed HA, Gazareen SH, Moustafa FE, Shoeib AA, et al.** Levamisole: adjunctive therapy in steroid dependent minimal change nephrotic children. Pediatr Nephrol 2002; 17: 355-8.

26. **Bircan Z, Kara B.** Intravenous cyclophosphamide is the drug of choice for steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2003; 45: 65-7.
27. **Ariceta Iraola G, Rodríguez Soriano J, Vallo Boado A, Quintela Pérez MJ, Oliveros Pérez R.** Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático con ciclosporina. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 273-8.
28. **Takeda A, Ohgushi H, Niimura F, Matsutani H.** Long-term effects of immunosuppressants in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 746-50.
29. **Coppo R, Amore A.** New perspectives in treatment of glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 256-65.
30. **Hino S, Takemura T, Okada M, Murakami K, Yagi K, Fukushima K, et al.** Follow-up study of children with nephrotic syndrome treated with a long-term moderate dose of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 932-39.
31. **Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ.** Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular diseases. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 213-7.
32. **Ponticelli C, Passerini P.** Alternative treatments for focal and segmental glomerular sclerosis. *Clin Nephrol* 2001; 55: 345-8.
33. **Badid C, Desmouliere A, Laville M.** Mycophenolate mofetil: implications for the treatment of glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1752-6.
34. **Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V.** Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 281-7.
35. **Oppenheimer F.** Inmunosupresión en el trasplante renal. En: Sellarés VL, Torres Ramírez A, Hernández Marrero D, Ayus JC. *Manual de Nefrología Clínica, Diálisis y Trasplante Renal.* Madrid: Harcourt Brace, 1998: 872-93.
36. **Schnaper HW.** Immunization practices in childhood nephrotic syndrome: a survey of North American pediatric nephrologists. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 4-6.
37. **Steele RW.** Current status of vaccines and immune globulins for children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 7-10.
38. **Alpay H, Yildiz N, Onar A, Temizer H, Özçay S.** Varicella vaccination in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 181-3.
39. **Gulati S, Gulati K.** Bone disease in nephrotic syndrome – prevention is better than cure. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 111-2.
40. **Weng FL, Shults J, Herskovitz RM, Zemet BS, Leonard MB.** Vitamin D insufficiency in steroid-sensitive nephrotic syndrome in remission. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 56-63.
41. **Takeda A, Takimoto H, Mizusawa Y, Simoda M.** Prediction of subsequent relapse in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 888-93.
42. **Gulati S, Sural S, Sharma RK, Gupta A, Gupta RK.** Spectrum of adolescent-onset nephrotic-syndrome in Indian children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1045-8.