

Avances en el tratamiento del síndrome nefrótico en niños: una revisión no sistemática.

Juan Carlos López Gómez
Estudiante 8vo semestre carrera licenciatura medicina humana
Universidad del sureste campus Comitán Chiapas
juczal@hotmail.com

RESUMEN– La incidencia anual del síndrome nefrótico en niños menores de 16 años se estima en 1-3 casos por cada 100,000. Este síndrome se caracteriza por la presencia de proteinuria e hipoalbuminemia y es mayormente idiopático (SNI) en la población pediátrica, lo que significa que no se identifica una causa subyacente clara y se clasifica como una enfermedad primaria.

En el estudio de la biopsia renal en pacientes con síndrome nefrótico idiopático (SNI), se pueden encontrar alteraciones histológicas renales no específicas que incluyen; lesiones mínimas, glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF), Proliferación mesangial difusa, estas alteraciones ayudan a caracterizar el tipo de daño renal presente y a guiar el tratamiento adecuado, especialmente en casos que no responden al tratamiento inicial con corticosteroides.

Habitualmente no se requiere de una biopsia para comenzar el tratamiento, la mayoría de los pacientes responden el tratamiento bajo a corticoides, y cuando se no presentan remisión completa con el tratamiento con corticosteroides hablamos de síndrome nefrótico corticoresistente y requieren tratamiento con inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), mofetil micofenolato o rituximab, además del bloqueo del sistema renina-angiotensina.

El tratamiento con estos agentes ayuda a lograr la remisión en pacientes que no responden a los corticosteroides y a prevenir el progreso de la enfermedad renal.

La evolución del síndrome nefrótico (SN), su diferente respuesta al tratamiento y el mecanismo de producción de la fuga renal de proteínas, así como los signos y síntomas que derivan de ella, representan aspectos de máxima actualidad en la práctica e investigación pediátricas. Estos factores son cruciales para entender mejor la enfermedad y desarrollar tratamientos más efectivos y personalizados.

Palabras clave– *síndrome nefrótico idiopático, síndrome nefrótico corticorresistente.*

ABSTRACT– The annual incidence of nephrotic syndrome in children under 16 years of age is estimated at 1-3 cases per 100,000. This syndrome is characterized by the presence of proteinuria and hypoalbuminemia and is mostly idiopathic (SNI) in the pediatric population, meaning that no clear underlying cause is identified and it is classified as a primary disease.

In the study of renal biopsy in patients with idiopathic nephrotic syndrome (INS), non-specific renal histological alterations can be found that include; minimal lesions, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), diffuse mesangial proliferation, these alterations help characterize the type of kidney damage present and guide appropriate treatment, especially in cases that do not respond to initial treatment with corticosteroids.

Usually a biopsy is not required to begin treatment, most patients respond to low corticosteroid treatment, and when complete remission does not occur with corticosteroid treatment we speak of corticosteroid-resistant nephrotic syndrome and require treatment with calcineurin inhibitors (cyclosporine). or tacrolimus), mycophenolate mofetil or rituximab, in addition to blockade of the renin-angiotensin system. Treatment with these agents helps achieve remission in patients who do not respond to corticosteroids and prevent the progression of kidney disease.

The evolution of nephrotic syndrome (NS), its different response to treatment and the mechanism of production of renal protein leak, as well as the signs and symptoms that derive from it, represent highly topical aspects in pediatric practice and research. These factors are crucial to better understand the disease and develop more effective and personalized treatments.

Keywords– Idiopathic nephrotic syndrome, corticosteroid-resistant nephrotic syndrome.

Introducción

El síndrome nefrótico (SN) es la patología glomerular renal más común en la edad pediátrica. En la mayoría de los casos, la causa es idiopática, conocida como enfermedad de cambios mínimos.

El tratamiento inicial se basa en el uso de esteroides, a los que responde adecuadamente la mayoría de los pacientes. Sin embargo, entre el 10 y el 20% de los pacientes son resistentes a los esteroides, lo que complica la resolución de la enfermedad y requiere el uso de tratamientos alternativos. El objetivo de estos tratamientos es evitar complicaciones, como la enfermedad renal crónica, que puede aumentar la morbimortalidad en los pacientes (Anigilaje et al., 2019; Stone et al., 2019; Niaudet, 2018).

Es importante tomar en cuenta que existen factores que pueden influir en el comportamiento del síndrome nefrótico (SN), como el área geográfica, la genética familiar, las características ambientales, el estrato socioeconómico y el apoyo familiar. Estos factores pueden modificar la respuesta al tratamiento y la evolución de la enfermedad.



La incidencia y la respuesta al tratamiento con esteroides varían según la región. En Norteamérica y Europa, la mayoría de los pacientes responden adecuadamente al tratamiento con esteroides.

Factores ambientales como la exposición a infecciones y toxinas pueden influir en la aparición y progresión del SN.

El acceso a servicios de salud, personal médico calificado y métodos diagnósticos puede ser limitado en entornos de bajos ingresos, afectando el manejo y el pronóstico de la enfermedad.

Las diferencias en la disponibilidad de tratamientos avanzados y el seguimiento médico continuo también juegan un papel crucial.

El apoyo de la familia es fundamental para el manejo adecuado del SN. Un entorno familiar solidario puede mejorar la adherencia al tratamiento y el seguimiento médico, lo cual es crucial para el éxito terapéutico.

La respuesta al tratamiento del síndrome nefrótico y su evolución pueden estar significativamente influenciadas por factores geográficos, genéticos, ambientales, socioeconómicos y familiares. Es crucial considerar estos factores para desarrollar estrategias de tratamiento y manejo más efectivas, adaptadas a las necesidades específicas de cada paciente y región.

El objetivo primordial de este artículo es revisar la información sobre los distintos tratamientos para pacientes con síndrome nefrótico, tomando en consideración todos los aspectos que pueden influir en la evolución de la enfermedad. Esta revisión busca informar al personal de salud para que puedan ofrecer un tratamiento integral e individualizado en cada caso, mejorando así los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes.

Antecedentes

El síndrome nefrótico (SN) idiopático es una podocitopatía de etiología desconocida caracterizada por una lesión inmunológica y estructural del diafragma de filtración glomerular. Esta lesión en los podocitos es un factor clave en el desarrollo y la progresión de la enfermedad.

Los corticoides son la base del tratamiento, pero alrededor del 50% de los pacientes evolucionan a corticodependencia.

La biopsia renal no está indicada en todos los casos pero niños mayores, insuficiencia renal y corticorresistencia son factores de riesgo de lesión histológica subyacente.

La respuesta a corticoides y la evolución determinan la necesidad de terapia alternativa en pauta secuencial según la eficacia y seguridad de los fármacos.

Es imprescindible la monitorización periódica: desarrollo y crecimiento, tratamiento sintomático, correcta dosificación y asociación de fármacos y prevención de efectos secundarios.

Metodología

La metodología utilizada en la revisión bibliográfica consistió en la utilización de los buscadores PUBMED, Scielo, MEDLINE, se revisaron las bases de datos para la búsqueda de artículos sobre el tema tratamiento en síndrome nefrótico en niños. Se revisaron y analizaron publicaciones sobre el tratamiento del síndrome nefrótico en niños, a partir de los resultados obtenidos de las palabras claves síndrome nefrótico idiopático, síndrome nefrótico corticorresistente.

Los criterios de inclusión que se utilizaron al buscar fueron artículos entre los años 2018-2023, en idioma inglés y español, relacionados con ciencias de la salud, departamentos de nefrología, pediatría, salud pública y medicina general. Se

excluyeron artículos no relacionados con el síndrome nefrótico en el paciente pediátrico. El total de artículos obtenidos fue de veinte y, a partir de estos, se recopiló, revisó y organizó la información contenida en la presente investigación.

Resultados

El síndrome nefrótico presenta un cuadro clínico distintivo, donde el edema, especialmente en regiones laxas como los párpados y el área periorbitaria, es una manifestación cardinal. Los cambios hemodinámicos y metabólicos que acompañan al síndrome son consecuencia directa de las alteraciones en la membrana basal glomerular.

El Edema: Es una manifestación prominente y característica del síndrome nefrótico, y puede ser el síntoma inicial que lleva al diagnóstico. El edema puede afectar áreas como los párpados, las extremidades, el abdomen y los genitales, y tiende a ser más pronunciado en las regiones laxas de la piel.

Cambios Hemodinámicos y Metabólicos: La pérdida de proteínas a través de la orina, especialmente de albúmina, conduce a una serie de cambios en el cuerpo, como la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), retención de sodio y agua, y elevación de los niveles de lípidos en sangre (hiperlipidemia).

El manejo clínico del síndrome nefrótico puede ser complicado debido a varios factores, que incluyen la falta de alternativas terapéuticas en casos de resistencia a los medicamentos, los efectos secundarios de los inmunosupresores, así como las complicaciones infecciosas y trombóticas. Además, la posibilidad de progresión a enfermedad renal terminal y la recidiva postrasplante también representan desafíos significativos en el manejo de esta enfermedad.

Algunos pacientes no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales, como los corticosteroides, lo que limita las opciones terapéuticas y aumenta el riesgo de progresión a enfermedad renal terminal.



Los medicamentos inmunosupresores utilizados en el tratamiento del síndrome nefrótico pueden tener efectos secundarios significativos, como aumento del riesgo de infecciones, toxicidad renal, hipertensión arterial y riesgo de neoplasias.

Los pacientes con síndrome nefrótico tienen un mayor riesgo de infecciones debido a la pérdida de proteínas, la inmunosupresión y el uso prolongado de corticosteroides e inmunosupresores.

La hipercoagulabilidad asociada con el síndrome nefrótico aumenta el riesgo de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y síndrome de trombosis de la vena renal, lo que puede tener consecuencias graves.

En algunos casos, el síndrome nefrótico progresa a enfermedad renal terminal, lo que requiere terapias de reemplazo renal, como diálisis o trasplante renal.

En estudios realizados tanto en niños, se ha demostrado que el tratamiento con ciclosporina asociada con prednisona tiene una eficacia mayor en la inducción de la remisión que la ciclosporina sola.

El esquema utilizado en el Departamento de Nefrología del HIMFG está basado en las recomendaciones de Niaudet y Boyer y las normas KDIGO ([tabla 1](#)).

Tabla 1.

Tratamiento con ciclosporina y prednisona en niños con SNI resistente a corticosteroides

1. Prednisona

30mg/m²/d, durante 4semanas

30mg/m²/d, cada 48h (días alternos), durante 5meses

2. Ciclosporina

5-6mg/kg/día (o 150-200mg/m²/d), en dos dosis, durante 12meses

Niveles séricos: 100-50ng/ml

3. Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina

En un estudio previo, realizado en el Departamento de Nefrología del HIMFG, se indicó tratamiento con ciclosporina y prednisona a 14 niños con SNI corticorresistente, con edades entre 6 meses y 6 años. En 13 pacientes la biopsia renal demostró GESF. En este estudio, 7 pacientes presentaron remisión completa del síndrome nefrótico; de ellos, dos mantuvieron la remisión 3-4 años después de suspender el tratamiento con ciclosporina, y uno recayó a los 2 años, pero remitió con un nuevo tratamiento; los otros 4 pacientes mantuvieron la remisión con la prolongación del tratamiento con ciclosporina ([tabla 2](#)).

Tabla 2.

Respuesta al tratamiento con prednisona y ciclosporina en niños con síndrome nefrótico corticorresistente

Número de pacientes	14
Respuesta al tratamiento	
Remisión completa	7
Remisión parcial	5
No remisión	2
Tiempo de respuesta	
Del primer al segundo mes	5
Del tercer al sexto mes	3
Séptimo mes	4

Fuente: Velásquez y colaboradores

La ciclofosfamida (CFM) se ha utilizado como segunda opción terapéutica después de los corticoides hasta recientemente. Administrada a dosis de 2-3 mg/kg/día durante 12 semanas, un único ciclo de tratamiento supone una dosis total inferior a la asociada con toxicidad gonadal en niños prepuberales.

Tacrólimus parece mostrar menor riesgo de nefrotoxicidad. En un estudio multicéntrico de pacientes con SNCR y en el estudio de Prasad y colaboradores, se sugiere una función renal a largo plazo mejor preservada en pacientes tratados con Tac respecto a CSA. La dosis es de 0.05-0.15 mg/Kg/día repartida en dos dosis para mantener niveles de 5-10 ng/ml.

Se recomienda el tratamiento con mofetil micofenolato y dosis altas de corticosteroides en niños con síndrome nefrótico corticorresistente que no han presentado remisión completa o parcial al tratamiento con anticalcineurínicos y corticosteroides.

Las normas KDIGO no recomiendan el uso de rituximab en niños con síndrome nefrótico corticorresistente hasta contar con los resultados de estudios controlados, y también debido al alto riesgo de complicaciones asociadas con su uso.

Se ha recomendado en estos pacientes el uso de enalapril en dosis de 0.2 hasta 0.6mg/kg/d, con respuesta dependiente de la dosis. Sin embargo, deberán vigilarse estrechamente los potenciales efectos colaterales que incluyen reducción de la velocidad de filtración glomerular y de la hemoglobina, hiperkalemia y, clínicamente, el desarrollo de angioedema y tos persistente.

Además de la restricción de sal, es necesario el uso de un diurético en niños con edema moderado o severo. Los pacientes con edema moderado (ganancia de peso de 7 a 10 %) solo requieren un diurético de asa como la furosemida 1-3 mg/kg/día; si esta no es suficiente, se puede agregar un diurético ahorrador de potasio como la espironolactona (Niaudet, 2019; Alcívar-García, 2019).

Para el edema severo (ganancia de peso mayor al 10 %), se agrega un diurético tiazídico, además de la furosemida, la cual en estos casos se recomienda administrar vía intravenosa.

Los eventos tromboembólicos, aunque suceden, son poco frecuentes en la edad pediátrica. Por lo tanto, no se recomienda profilaxis antitrombótica si es el primer episodio de este síndrome; solo se indica si hay antecedentes heredofamiliares de enfermedades trombóticas, alguna enfermedad cardiovascular subyacente en el niño, un estado séptico o que el niño tenga un catéter venoso central (Niaudet, 2018). La tromboprofilaxis se inicia con heparina de bajo peso molecular como la enoxaparina.

En los casos en los que se necesite continuar la tromboprolifaxis por periodos largos, se utiliza la warfarina (Niaudet, 2018)

Discusión

El manejo del síndrome nefrótico requiere un enfoque multidisciplinario que involucre a nefrólogos, pediatras, especialistas en enfermedades infecciosas, hematólogos y otros profesionales de la salud según sea necesario para abordar todas las facetas de la enfermedad y sus complicaciones.

Se están investigando nuevas terapias y enfoques para el manejo del síndrome nefrótico, incluyendo agentes inmunomoduladores, terapias dirigidas y enfoques personalizados basados en la biología subyacente de la enfermedad.

Es crucial realizar una monitorización estrecha de los pacientes con síndrome nefrótico para detectar y tratar precozmente las complicaciones, así como implementar estrategias de prevención, como profilaxis antibiótica y antitrombótica según sea necesario.

En los niños con SNI de recaídas frecuentes o corticodependiente es recomendable realizar biopsia renal. De esta manera, además de definir el tipo de lesión glomerular, el hallazgo de lesiones tubulointersticiales importantes puede obligar a no utilizar el tratamiento con anticalcineurínicos y decidir otro esquema de tratamiento.

La evolución de los niños con SNI corticorresistente, la mayoría de ellos con lesiones de GESF, depende de su respuesta al tratamiento instituido. Los pacientes que se mantienen en remisión de la proteinuria evolucionan habitualmente en forma favorable, con conservación de la función renal.

Un punto de vista personal es de tener en cuenta el tratamiento también implica que como médicos investiguemos si la resistencia a corticoides también se deba a factores de ambiente si estar expuesto a lugares donde hay mucha calor o frío implica las recaídas y sobre todo que en las consultas tener en cuenta que el síndrome nefrótico provoca la excreción urinaria de diversas

proteínas importantes, entre ellas albúmina, opsoninas, inmunoglobulinas, eritropoyetinas, transferrina, proteínas de unión a hormonas (como la globulina de unión a las hormonas tiroideas y la proteína de unión a la vitamina D), y antitrombina III.

La pérdida de estas proteínas esenciales contribuye a diversas complicaciones. Por ejemplo, la pérdida de albúmina causa hipoalbuminemia y edema, mientras que la pérdida de inmunoglobulinas puede llevar a una mayor susceptibilidad a infecciones.

La deficiencia de las proteínas mencionadas conduce a complicaciones adicionales, como problemas de coagulación por la pérdida de antitrombina III, anemia por la pérdida de eritropoyetinas, y trastornos metabólicos debido a la falta de proteínas de unión a hormonas y otras moléculas esenciales.

Por ello es importante vigilar las pérdidas de estas proteínas para tener un tratamiento adecuado y mejor control de estos pacientes.

Conclusiones

El síndrome nefrótico es una patología que puede ser difícil de tratar por la variabilidad de su presentación, causada por un aumento de la permeabilidad del glomérulo, se caracteriza por proteinuria, hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia.

El tratamiento de primera línea para la mayoría de estos pacientes son los esteroides. Sin embargo, aproximadamente el 10 % de los pacientes que presentan este síndrome terminan siendo resistentes a este tratamiento. Por ello, cada paciente debe ser valorado individualmente, así como los síntomas presentes durante su manifestación clínica inicial.

Además, es importante tomar en cuenta los efectos adversos de los medicamentos usados y valorar el riesgo beneficio de cada uno de ellos.

Referencias Bibliográficas.

- Stone, H., Magella, B. y Bennett, M. (2019). The Search for Biomarkers to Aid in Diagnosis, Differentiation, and Prognosis of Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Frontiers in Pediatrics*, 7, 404. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00404>
- Noone, D., Iijima, K. y Parekh, R. (2018). Idiopathic nephrotic syndrome in children. *The Lancet*, 392(10141), 61-74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30536-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30536-1).
- Jellouli, M., Charfi, R., Maalej, B., Mahfoud, A., Trabelsi, S. y Gargah, T. (2018). Rituximab in The Management of Pediatric SteroidResistant Nephrotic Syndrome: A Systematic Review. *The Journal of Pediatrics*, 197, 191-197. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.008>.
- Borovitz, Y., Alfandary, H., Haskin, O., Levi, S., Kaz, S., Davidovits, M., Dagan, A. (2019). Lower prednisone dosing for steroid-sensitive nephrotic syndrome relapse: a prospective randomized pilot study. *European Journal of Pediatrics*, 179(2), 279-283. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03506-5>.
- RECIAMUC. (2019). *RECIAMUC*. <https://doi.org/10.26820/reciamuc>
- Durán Álvarez, Sandalio. (2020). Retos terapéuticos en el síndrome nefrótico idiopático. *Revista Cubana de Pediatría*, 92(4), . Epub 01 de diciembre de 2020. Recuperado en 20 de mayo de 2024, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000400014&lng=es&tlng=es.
- Noone, D., Iijima, K. y Parekh, R. (2018). Idiopathic nephrotic syndrome in children. *The Lancet*, 392(10141), 61-74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30536-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30536-1).
- Borovitz, Y., Alfandary, H., Haskin, O., Levi, S., Kaz, S., Davidovits, M., Dagan, A. (2019). Lower prednisone dosing for steroid-sensitive nephrotic syndrome relapse: a prospective randomized pilot study. *European Journal of Pediatrics*, 179(2), 279-283. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03506-5>.

Trautmann A, Lipska-Ziżtkiewicz BS, Schaefer F (2018) Exploring the clinical and genetic spectrum of steroid resistant nephrotic syndrome: the PodoNet Registry. *Front Pediatr* 6:200. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00200>

Saleem MA (2019) Molecular stratification of idiopathic nephrotic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 15:750-765

Doucet A, Favre G, Deschênes G.(2019) Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. *Pediatr Nephrol*

Mason PD, Hoyer PF. Minimal Change Nephrotic Syndrome. En: Floege F, Johnson RJ, Feehally J (2020.). *Comprehensive Clinical Nephrology*, 4th ed. St Louis: Elsevier Saunders;. p. 218-27.

Mendizabal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simon J. Mycophenolate (2020) mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.*; 20:914-9.

Mendizabal S. Evaluación del tratamiento inmunosupresor secuencial en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico idiopático [Tesis Doctoral]. Murcia: Departamento Pediatría. Facultad de Medicina; 2019.

Mendizabal S, Román E. Síndrome Nefrótico Idiopático. En: Cruz Hernández M (.). *Tratado de Pediatría*, 11.ª ed. Asociación Española de Pediatría. Cap 388 p 25-30.

Román E, Mendizabal S. Síndrome Nefrótico en la infancia. En: Antón M, Rodríguez LM (2020.). *Nefrología Pediátrica. Manual práctico*. Madrid: Editorial Panamericana;. p. 97-103.

Santin S, Rossetti S, Salido E, Silva I, García-Maset R, Giménez I, (2020). TRCPS mutational analysis in a large cohort of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.*;24(10):3089-96.

Telliers, Brochard K, Garnier A, Bandin F, Llanas B, Guignonis V, et al. Long –term outcome of children treated with rituximab for idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.*;28: 911-8.



Torban E, Biltzan M, Goodyer P. Recurrent focal segmental glomerulosclerosis: a discrete clinical entity. Int J Nephrol. 2;2022:246128.

Tullus K, Marks S. Indications for use and safety of rituximab in childhood renal diseases. Pediatr Nephrol. 2018;28:1001-9