

## Síndrome nefrótico en niños

*Comité de Expertos en Nefrología*

Academia Mexicana de Pediatría

El síndrome nefrótico (SN) se caracteriza por la presencia de edema, proteinuria, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia. Se desconoce la etiología del SN, el cual puede ser primario o idiopático (SNI) o secundario a enfermedades sistémicas con involucración renal. La literatura se refiere al SN con diferentes denominaciones que causan confusión debido a que se utilizan como sinónimos y que dependen del enfoque clínico de cada autor. Cuando se refiere a las lesiones histopatológicas se hace referencia a la nefrosis lipoidea, síndrome nefrótico de cambios mínimos o esclerosis segmentaria y focal, entre otras lesiones. De acuerdo a la respuesta a los corticosteroides se clasifica como SN corticorresistente, corticosensible o corticodependiente. Cuando se considera la edad al momento de la presentación se denomina SN de la niñez, SN del primer año de la vida o SN congénito. La mayoría de los niños con SN presentan lesiones glomerulares mínimas (LGM) en la biopsia renal, aunque también se presentan lesiones diferentes, tales como proliferación mesangial difusa (PMD), hialinosis segmentaria y focal (HSF), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), glomerulonefritis membranosa o extramembranosa (EM), etc. (Cuadro 1). El SN también puede ser secundario a enfermedades sistémicas con involucración renal como el lupus eritematoso sistémico, la púrpura de Henoch-Schönlein, sífilis congénita, hepatitis B, enfermedad asociada al virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA), también se puede observar asociado al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, o bien en pacientes con linfoma o reacciones alérgicas, etc. (Cuadro 2).

La mayoría de los pacientes pediátricos presentan el SNI, con LGM y son corticosensibles con pronóstico favorable a mediano y largo plazo, ya que llegan a la curación sin dejar secuelas renales.<sup>1</sup> Ocasionalmente los pacientes con SN de LGM progre-

### Cuadro 1 ENFERMEDADES GLOMERULARES PRIMARIAS ASOCIADAS CON SÍNDROME NEFRÓTICO

Lesiones glomerulares mínimas  
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria  
Proliferación mesangial  
Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I, II y III  
Glomerulonefritis membranosa  
Glomerulonefritis endo y extracapilar focal o difusa

san a uremia terminal o fallecen por complicaciones tempranas, principalmente por infecciones intercurrentes o por insuficiencia renal aguda.

En resumen, la mayoría de los niños con SN presentan el tipo primario o idiopático, en el cual la lesión histopatológica más frecuente es la de cambios mínimos y generalmente tienen una buena respuesta al tratamiento con corticosteroides, con desaparición del edema y del resto de las manifestaciones clínicas del SN. Sin embargo, se pueden presentar lesiones histopatológicas diferentes a LGM y la respuesta a los corticosteroides es pobre, según se muestra en el cuadro 1.

### Epidemiología

Se desconoce la incidencia del SNI en nuestro país. En la literatura se estima la presentación de 2 a 7 x 10<sup>5</sup> nuevos casos anuales en niños menores de 16 años, mientras que la prevalencia es de 15 x 10<sup>5</sup> casos en menores de 16 años.<sup>2,3</sup>

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez se registran de 35 a 40 nuevos casos anualmente, con un número acumulado de 427 pacientes en los últimos once años. Estas cifras representan 26% de las admisiones al Departamento de Nefrología y 0.36% de todas las admisiones al hospital en el mismo periodo.<sup>4</sup> Aproximadamente la mitad de los pa-

**Cuadro 2**  
**CAUSAS DE SÍNDROME NEFRÓTICO SECUNDARIO**

---

*Infecciosas*

- a. Bacterias. Glomerulonefritis postestreptocócica, nefritis por derivación ventrículo-peritoneal o ventrículo-atrial, lepra, sífilis, infección por *Mycoplasma*, tuberculosis
- b. Virus. Hepatitis B, hepatitis C, citomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes zoster, virus de inmunodeficiencia humana
- c. Protozoarios. Malaria, toxoplasmosis
- d. Helmintos. Esquistosomiasis, tripanosomiasis, filariasis

*Drogas*

Mercurio orgánico, inorgánico y elemental  
Sales de oro  
Penicilamina  
Probenecid  
Rifampicina  
Captopril  
Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos  
Heroína  
Litio  
Interferón alfa  
Medios de contraste

*Alergenos, venenos, inmunizaciones*

Picadura de abeja  
Veneno de serpiente  
Hiedra venenosa  
Antitoxinas  
Toxoide tetánico  
Vacuna difteria, tosferina y tétanos (DPT)

*Enfermedades multisistémicas*

Lupus eritematoso sistémico  
Enfermedad mixta de tejido conectivo  
Dermatomiositis  
Artritis reumatoide  
Síndrome de Goodpasture  
Púrpura de Henoch-Schönlein  
Vasculitis sistémica (incluyendo granulomatosis de Wegener)  
Arteritis de Takayasu  
Sarcoidosis  
Amiloidosis

*Enfermedades metabólicas y hereditarias*

Diabetes mellitus  
Hipotiroidismo  
Drepanocitosis  
Síndrome uña-rótula  
Enfermedad de Fabry  
Síndrome de Alport  
Síndrome de Hurler  
Síndrome nefrótico congénito (tipo finlandés)  
Síndrome de Drash  
Síndrome nefrótico familiar  
Síndrome de Jeune  
Síndrome Galloway-Mowat

*Neoplasias*

- a. Tumores sólidos (carcinoma y sarcoma): pulmón, colon, estómago, mama, riñón, tiroides, ovario, melanoma, feocromocitoma, mesotelioma
  - b. Leucemias y linfomas. Enfermedad de Hodgkin, linfoma, leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia Waldenström
-

cientes son de edad preescolar, con prevalencia del sexo masculino en proporción de 1:1.5. Alrededor de 85% de los niños que reciben tratamiento con prednisona o prednisolona son corticosensibles ya que al recibir el tratamiento desaparecen todos los datos clínicos y de laboratorio que caracterizan al SN. El resto son corticorresistentes y no responden al tratamiento con corticosteroides. La mayoría de pacientes corticorresistentes (14%) no presentan LGM en el estudio histopatológico renal, sino que las lesiones del parénquima son HSF o GNMP, y con menor frecuencia (2% de los pacientes) tienen otro tipo de lesiones, como EM y glomerulonefritis endo y extracapilar focal o difusa (GNEED). El Estudio Colaborativo Internacional de Enfermedades Renales en Niños (ISKDC)<sup>5</sup> reportó que los niños con SN presentaron lesiones histopatológicas compatibles con cambios glomerulares mínimos en 77%; HSF en 10%; GNMP en 5%; proliferación mesangial difusa (PMD) en 3%; GNEED en 3% y EM en 2%.

### Clasificación histopatológica del SN

Una de las contribuciones más importantes de la biopsia renal ha sido identificar estas diferentes enfermedades glomerulares y proporcionar ayuda para conocer el pronóstico y decidir el tratamiento. Existen relativamente pocas lesiones histopatológicas que son las responsables de la mayoría de los casos de SN, principalmente LGM, HSF y con menor frecuencia las diversas lesiones que aparecen en el cuadro 1. En el presente texto nos referiremos particularmente a las lesiones histopatológicas que se encuentran en el SNI.

A diferencia de lo que sucede con los adultos en los pacientes pediátricos no se realiza la biopsia renal en cuanto se diagnostica el SN; esto se debe a que la lesión histológica de cambios glomerulares mínimos es la más frecuente hasta en 80% de los casos. Por esto se da un tratamiento inicial con esteroides y si hay corticodependencia, corticorresistencia o recaídas frecuentes se procede a realizar biopsia renal, ya que puede tratarse de una lesión renal compleja.<sup>6</sup> En el cuadro 3 se mencionan algunas de las indicaciones de biopsia renal en pacientes pediátricos con SN, entre las que destacan: deterioro en la función renal, hipocomplementemia e historia de nefritis familiar.

El espécimen de biopsia renal se procesa para microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica. Para la microscopía óptica se realizan las tinciones de hematoxilina y eosina, ácido peryódico de Schiff (PAS), metenamina de plata y tricrómico de Masson, en algunas ocasiones

### Cuadro 3 INDICACIONES DE BIOPSIA RENAL EN SÍNDROME NEFRÓTICO PRIMARIO

---

Historia previa de enfermedad renal  
Historia de nefritis familiar  
Deterioro progresivo de la función renal  
Retención de azoados  
Hipocomplementemia  
Corticorresistencia  
Corticodependencia  
Recaídas frecuentes

---

puede requerirse otro tipo de tinciones como rojo Congo para detectar depósitos de amiloide.<sup>7</sup> Los términos que con mayor frecuencia se emplean en las descripciones histopatológicas se encuentran en el glosario (Cuadro 4).

### Lesiones glomerulares mínimas (LGM)

También conocido como SN de cambios mínimos, enfermedad de cambios mínimos y nefrosis lipoidea. Se refiere a la entidad clinicopatológica que asocia al SN con un cambio de configuración específico limitado a las células del epitelio visceral del

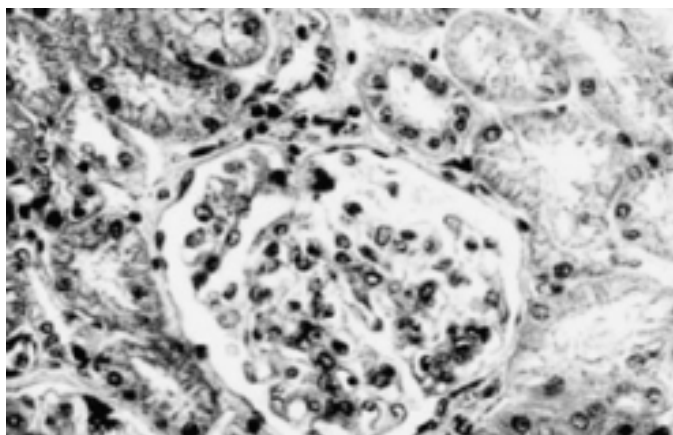
### Cuadro 4 GLOSARIO DE TÉRMINOS EMPLEADOS EN LA HISTOPATOLOGÍA RENAL

---

Difuso. Involucra todos o casi todos los glomérulos  
Focal. Involucra menos de 50% de los glomérulos  
Segmentaria. Involucra porciones dentro de un glomérulo individual  
Esclerosis. Incremento en la matriz extracelular. Las áreas escleróticas se tiñen positivamente con PAS, tricrómico de Masson y metenamina de plata  
Endocapilar. Dentro de las asas capilares del ovillo glomerular  
Mesangial. Dentro del mesangio  
Semiluna. Proliferación celular y/o infiltración compuesta de células epiteliales, macrófagos y células intersticiales. En inglés "crescent"  
Subepitelial o epimembranoso. Entre la membrana basal glomerular y los podocitos  
Intramembranoso. Dentro de la membrana basal glomerular  
Subendotelial. Entre la membrana basal y el endotelio  
Adhesiones o sinequias. Puentes de tejido conectivo que se encuentran entre las asas capilares glomerulares y la cápsula de Bowman

---

glomérulo. Se caracteriza por glomérulos de apariencia normal en la microscopía de luz y sin depósito de inmunorreactantes en la inmunofluorescencia; sin embargo, en la microscopía electrónica se observa fusión de los pedicelos lo cual ocasiona que el lado urinario de la membrana basal glomerular se cubra por una capa homogénea de citoplasma de células epiteliales en vez de ser una compleja interdigitación de los pedicelos de las células adyacentes. Con frecuencia se observa vacuolización como gotas de grasa y gotas hialinas en el citoplasma de las células tubulares proximales, que corresponden a la reabsorción de lípidos y proteínas respectivamente, y también aparece un discreto ensanchamiento en el espacio intersticial, relacionado con el edema en este sitio (Fig. 1). Ya que el diagnóstico de LGM depende de la ausencia de cambios en los glomérulos en la microscopía de luz, es necesario que se preparen muchas secciones de cada espécimen de biopsia para ser examinado exhaustivamente.<sup>8</sup>



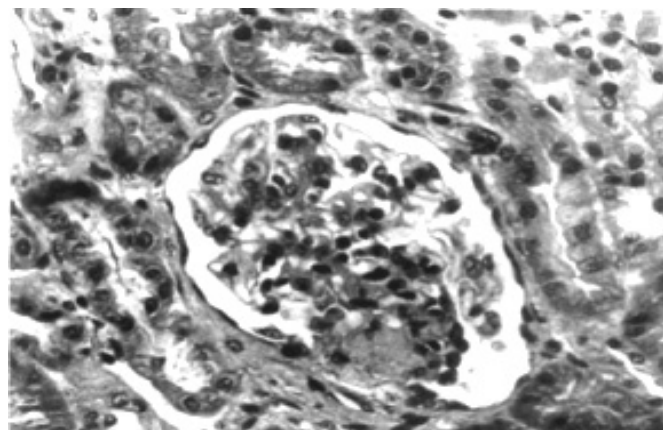
**Figura 1.** Cambios glomerulares mínimos. Se observa un glomérulo con mínima proliferación mesangial (HE 40x aumento original).

El ISKDC<sup>5</sup> reportó que el SN con LGM es la causa más frecuente de SN en niños; 80% de las LGM se encontraron en menores de seis años, pero puede ocurrir a cualquier edad. Aproximadamente 95% responden a la terapia con esteroides y también se han reportado remisiones espontáneas. La progresión de LGM a insuficiencia renal crónica ocurre en menos de 1% de los pacientes en quienes se reportó LGM. Se han informado casos de pacientes con recaídas frecuentes del SN en donde las biopsias subsecuentes han encontrado glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Esto puede ser interpretado como una progresión de la enfermedad de LGM a glomeruloesclerosis focal y segmentaria o bien que esta última entidad no se detectó en la biopsia inicial porque no aparecieron glomérulos afectados en la muestra de tejido.

### Glomeruloesclerosis segmentaria focal

También se conoce como HSF, esclerosis focal o glomeruloesclerosis focal. Se presenta tanto en el SN primario como secundario. Se define como la presencia de áreas localizadas de esclerosis o solidificación por depósitos de fibrina dentro del ovillo glomerular (Fig. 2). La esclerosis ocurre con mayor frecuencia en la periferia del ovillo y puede estar en la región hiliar. Los glomérulos no involucrados por lo general tienen apariencia normal o pueden tener incremento difuso en la celularidad o en el tamaño, pero no muestran lesiones inflamatorias segmentarias. Las áreas escleróticas con frecuencia contienen pequeñas áreas eosinofílicas hialinas en las asas capilares. Los túbulos muestran atrofia focal y fibrosis intersticial. En la inmunofluorescencia se observan con frecuencia depósitos de IgM y C3 en las áreas de lesión segmentaria. También puede haber depósitos de C1q y C4.<sup>9,10</sup>

El pronóstico de los pacientes con SN y HSF en la biopsia renal está determinado por la respuesta al tratamiento con esteroides. Aquellos pacientes corticorresistentes o corticodependientes pueden evolucionar a insuficiencia renal crónica. Aproximadamente 80% de los pacientes no responden a esteroides. Cameron<sup>11</sup> ha reportado que 40-60% de los pacientes desarrollan insuficiencia renal crónica en un período de diez años. También se ha identificado un subgrupo de pacientes que evolucionan rápidamente a insuficiencia renal terminal, la lesión glomerular y túbulo-intersticial en estos niños es muy grave y si la uremia se alcanzó en un tiempo menor de dos años existe alto riesgo de recurrencia de la enfermedad en el riñón trasplantado.<sup>12-14</sup>



**Figura 2.** Esclerosis segmentaria y focal. Se identifica un glomérulo con leve proliferación mesangial. Se observa una zona de colapso y hialinosis con sinequia a la cápsula de Bowman (HE 40x aumento original).

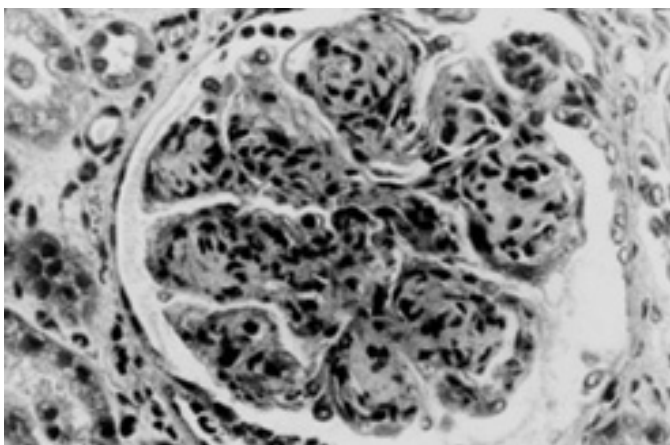
La lesión histológica de HSF puede presentarse en otras nefropatías secundarias con o sin SN, tales como: asociada a VIH, nefropatía por heroína, diabetes mellitus, síndrome de Alport, glucogénesis tipo I, rechazo crónico del injerto renal, preeclampsia, nefropatía hipertensiva, nefropatía del reflujo, obesidad, entre otras.<sup>15, 16</sup>

### **Proliferación mesangial difusa (PMD)**

Esta categoría de enfermedad renal es clínicamente indistinguible del SN de LGM. Se caracteriza por el aumento del número de células del mesangio. En la inmunofluorescencia se encuentran con frecuencia depósitos de IgM en el mesangio, en ocasiones también puede haber C3. En la microscopia electrónica se aprecia fusión de los pedicelos de las células epiteliales viscerales, pero en forma menos difusa que en la de LGM. La mayoría de los autores no consideran a esta entidad diferente del SN de LGM. Cuando hay proliferación mesangial pura, sin afectación del intersticio, la evolución a largo plazo es similar al SN de LGM.<sup>17-19</sup>

### **Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP)**

También conocida como glomerulonefritis mesangiocapilar, se caracteriza por el incremento en el número de células intraglomerulares con engrosamiento irregular de las paredes capilares. En la microscopia óptica estos cambios dan la apariencia de "doble contorno" de la pared capilar (Figs. 3 y 4). Puede además haber lesiones exudativas, esclerosis focal y segmentaria, depósitos inmunes masivos en la pared capilar y proliferación extracapilar. Se presenta tanto en forma primaria como secundaria, asociada a enfermedades sistémicas y hereditarias (Cuadro 5). La



**Figura 3.** Glomerulonefritis membranoproliferativa. Se observa engrosamiento de paredes capilares con dobles contornos (tinción de metenammina de plata 40x).

forma primaria por lo general se acompaña de hipocomplementemia (C3) hasta en 80% de los casos.<sup>20</sup>

La microscopia electrónica y la inmunofluorescencia permiten diferenciar entre los tres tipos morfológicos de GNMP primaria. Tipo I con depósitos electrodensos mesangiales y subendoteliales, en la inmunofluorescencia se encuentran depósitos subendoteliales de C3 y en ocasiones de otros inmunorreactantes (C1q, IgG, IgM, C4 y properdina); es la GNMP más frecuente. Tipo II también se conoce como enfermedad de depósitos densos y se caracteriza por presentar depósitos electrodensos intramembranosos que distorsionan la estructura de la pared vascular; en la inmunofluorescencia se encuentran depósitos lineales de C3 como único inmunorreactante en la membrana basal glomerular. La GNMP tipo III es mixta, con depósitos subendoteliales e intramembranosos.<sup>21, 22</sup>

### **Glomerulonefritis membranosa (EM)**

También llamada epimembranosa o extramembranosa. Esta entidad es rara en pacientes pediátricos ya que 80 a 95% de los casos son adultos al momento del diagnóstico. Puede presentarse en forma primaria o secundaria a numerosos trastornos extrarrenales entre los que destacan: infecciones (principalmente hepatitis B o C), enfermedades reumáticas (lupus eri-

#### **Cuadro 5**

#### **CLASIFICACIÓN DE LA GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA**

##### *Primaria*

- Tipo I (depósitos subendoteliales)
- Tipo II (depósitos intramembranosos)
- Tipo III (mixta)

##### *Secundaria*

- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome de Sjögren
- Hepatitis crónica activa (B o C)
- Esclerodermia
- Abscesos viscerales
- Neoplasia maligna (linfoma, leucemia, carcinoma)
- Síndrome hemolítico-urémico
- Nefritis por derivación ventrículo-peritoneal o ventrículo-atrial
- Paludismo
- Drepanocitosis
- Endocarditis infecciosa
- GNMP familiar
- Adicción a narcóticos
- Púrpura de Henoch-Schönlein

GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa

tematoso sistémico, síndrome de Sjögren, dermatomiositis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante), neoplasias, toxinas y fármacos (captopril, D-penicilamina, oro orgánico, mercurio, ketoprofeno). Con frecuencia la afección renal es el primer síntoma y puede preceder a otras manifestaciones de la enfermedad sistémica por meses o años, por lo que el término de "primaria" es un diagnóstico de exclusión que debe hacerse en forma reiterada.<sup>23</sup>

En la microscopia de luz los glomérulos están aumentados de tamaño con engrosamiento difuso de la pared capilar periférica. Las tinciones de PAS y de plata revelan proyecciones subepiteliales de la membrana basal glomerular con depósito de material proteináceo. En la inmunofluorescencia se observan depósitos subepiteliales de IgG y C3 en 20 a 40% de los casos. En la microscopia electrónica se observan los depósitos subepiteliales y se clasifican en estadio de uno al cuatro según su gravedad.<sup>24</sup>

#### **Glomerulonefritis endocapilar y extracapilar focal o difusa (GNEED)**

También conocida como glomerulonefritis con semilunas o crecética (por una apariencia de luna en fase creciente), o glomerulonefritis rápidamente progresiva por el curso clínico que lleva al deterioro de la función renal a la fase terminal en unas cuan-

tas semanas. Generalmente se presenta como un síndrome nefrítico/nefrotico pero en ocasiones puede presentarse exclusivamente como un SN con elevación progresiva de creatinina. Puede tratarse de una lesión primaria o secundaria a padecimientos como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture (asociado a hemorragia pulmonar), glomerulonefritis postinfecciosa, etc. Se caracteriza histológicamente por obliteración del espacio de Bowman por célula y depósitos de fibrina, el ovillo glomerular adyacente se observa comprimido o colapsado. Las células que se observan en la semiluna son principalmente células epiteliales y macrófagos pero también puede haber fibroblastos, neutrófilos, eritrocitos y células intersticiales; pueden presentarse áreas de necrosis con depósitos de fibrina que suelen indicar una respuesta fibrótica agresiva. La clasificación de las enfermedades asociadas a glomerulonefritis rápidamente progresiva se encuentra en el cuadro 6; según los hallazgos en la inmunofluorescencia se clasifica en tres categorías:<sup>25</sup>

Tipo I: glomerulonefritis debida a anticuerpos dirigidos contra antígenos presentes en la membrana basal glomerular (anticuerpos anti-membrana basal glomerular). Se observan depósitos de IgG lineales, continuos, en forma difusa, afectando todas las asas capilares de cada glomérulo. Puede además,

#### **Cuadro 6**

#### **CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS AL DESARROLLO DE GLOMERULONEFRITIS ENDO Y EXTRACAPILAR DIFUSA**

##### *Enfermedades primarias*

Tipo I: enfermedad mediada por anticuerpos anti-membrana basal glomerular sin hemorragia pulmonar

Tipo II: enfermedad asociada a inmunocomplejos (sin anticuerpos antimembrana basal glomerular o anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo)

Tipo III: pauci-inmune (con anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo)

Tipo IV: patrón mixto (anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo y anticuerpos anti-membrana basal glomerular)

Tipo V: pauci-inmune (sin anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo y sin anticuerpos anti-membrana basal glomerular)

Superimpuesta a otra enfermedad glomerular primaria

GNMP (principalmente la tipo II)

GN membranosa (con o sin anticuerpos antimembrana basal glomerular)

Nefropatía IgA (enfermedad de Berger)

Glomeruloesclerosis focal (raro)

##### *Asociada a enfermedades infecciosas*

Glomerulonefritis postinfecciosa

Endocarditis infecciosa

Hepatitis B y C

Histoplasmosis

Infecciones por *Mycoplasma*

GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa

GN: glomerulonefritis

haber depósito de otros inmunorreagentes. Se conoce como síndrome de Goodpasture cuando se asocia a hemorragia pulmonar.

**Tipo II: glomerulonefritis** debida a formación o depósito de inmunocomplejos en el glomérulo, varias combinaciones de inmunoglobulinas han sido reportadas incluyendo IgG, IgA e IgM, los depósitos son granulares y se encuentran principalmente en las áreas mesangiales así como subendoteliales o subepiteliales, pueden tener un patrón focal o difuso. Generalmente se asocian con depósito de factores del complemento. La apariencia y distribución de los inmunorreagentes depende de la enfermedad subyacente, por ejemplo IgA en la enfermedad de Berger o púrpura de Henoch-Schönlein, IgG y C3 en pequeños gránulos sobre el ovillo glomerular en la glomerulonefritis postestreptocócica, IgG e IgM dentro del mesangio y en áreas subendoteliales en la endocarditis bacteriana subaguda, etc.

**Tipo III: glomerulonefritis no-inmune, pauci-inmune o idiopática.** Corresponde a 40% de los casos de glomerulonefritis rápidamente progresiva, no se detectan inmunorreagentes en la inmunofluorescencia. Puede haber depósitos de fibrina y fibrinógeno en algunas semilunas. Se considera que este grupo de pacientes representa una variedad de vasculitis cuyo principal blanco es la red capilar glomerular.

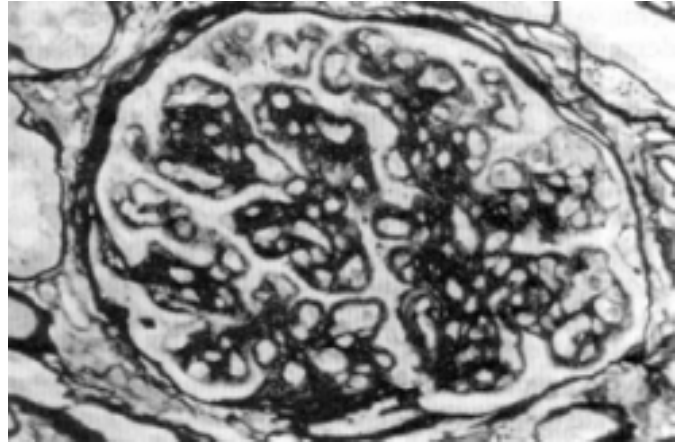
La mayoría de los pacientes tienen daño renal grave en el momento del diagnóstico y el pronóstico depende del grado de daño glomerular irreversible. Los casos con afección a 100% de los glomérulos evolucionan irremediamente a insuficiencia renal terminal, pero si las semilunas no son difusas existe la posibilidad de recuperar función renal con terapia agresiva. En la forma secundaria también influye la enfermedad subyacente, por ejemplo, los casos de glomerulonefritis postestreptocócica en general tienen buen pronóstico. El peor pronóstico es el de los pacientes con anticuerpos anti-membrana basal glomerular.<sup>26,27</sup>

En las figuras 4 y 5 se aprecian lesiones histológicas que corresponden a nefritis lúpica clase III y nefropatía asociada a púrpura de Henoch-Schönlein respectivamente.

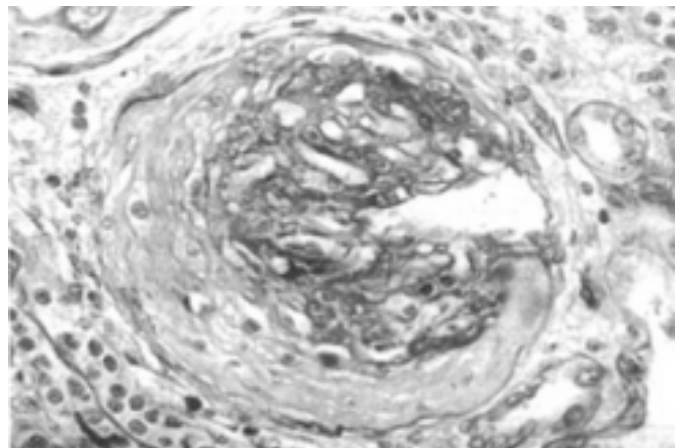
### Presentación clínica

El diagnóstico de SN se basa en la presencia de edema, proteinuria ( $\geq 40$  mg/hora/m<sup>2</sup> superficie corporal [SC]), hipercolesterolemia ( $\geq 200$  mg/dL) e hipoalbuminemia ( $< 25$  g/L) (Cuadro 7).

Para que el edema se manifieste clínicamente se requiere que exista un aumento mínimo del peso



**Figura 4.** Nefritis lúpica. Este glomérulo muestra una zona con proliferación mesangial y endocapilar con obliteración de las luces, pincosis y cariorrexis. Corresponde a glomerulonefritis proliferativa focal o nefritis lúpica clase III de la Organización Mundial de la Salud (HE 40x aumento original).



**Figura 5.** En un glomérulo se observa una zona de esclerosis y en ambos proliferación mesangial de leve a moderada. Corresponde a un niño con nefritis asociada a púrpura de Henoch-Schönlein (HE 40x aumento original).

corporal de 10%, a expensas de aumento de volumen del espacio líquido intersticial por retención de sodio y agua.

La proteinuria es el signo cardinal y requisito *sine qua non* para establecer el diagnóstico de SN. En condiciones normales la albúmina se filtra en cantidades insignificantes a través de las membranas basales de los capilares glomerulares y se reabsorbe casi en su totalidad en los túbulos proximales. La mínima fracción que no se reabsorbe aparece en la orina acompañada de la proteína de Tamm-Horsfall, cuya producción ocurre en los túbulos renales y se elimina en la orina en escasa cantidad, apenas detectable con los métodos convencionales. En cambio, en condiciones patológicas la proteinuria es abundante y se detecta fácilmente por medio de las tiras reactivas colorimétricas marcadas con tetra-

**Cuadro 7**  
**HALLAZGOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SNI**

Edema. Retención de líquidos en el espacio intersticial  $\geq 10\%$  del peso corporal

Proteinuria masiva:

3-4 + con tiras reactivas, o;

$>2.5$  g/L, o;

$\geq 40$  mg/hora/m<sup>2</sup> SC, en colección urinaria de 12 horas, o;

relación proteínas/creatinina en una muestra urinaria:  $> 200$  mg/mmol

Hipoalbuminemia:

$\leq 25$  g/L

Hiperlipidemia:

Colesterol:  $> 200$  mg/dL

Triglicéridos:  $> 200$  mg/dL

SNI: síndrome nefrótico idiopático

bromofenol, que cambia progresivamente de coloración (de amarillo a verde y azul) con relación a la cantidad de proteínas presentes en la orina; o por la determinación de turbidez de la orina con ácido sulfosalicílico. En pacientes con SNI se marcan tres o cuatro cruces por cualquiera de estos métodos. Para una determinación más precisa se cuantifica la proteinuria en una muestra urinaria de 12 horas de colección nocturna con el objetivo de evitar confusión con la presencia de proteinuria ortostática, que en algunas personas puede ser un hallazgo normal, aunque poco frecuente y no implica la presencia de SN. La proteinuria ortostática desaparece después de iniciar la deambulación, mientras que ésta es permanente en pacientes con SN. Cuando se colecta la orina en la forma ya indicada, la excreción urinaria normal de proteínas es de hasta 4 mg/hora/m<sup>2</sup> SC; entre 4 y 39 mg/hora/m<sup>2</sup> SC se considera proteinuria significativa y deberá descartarse algún problema renal, mientras que cifras iguales o mayores de 40 mg/hora/m<sup>2</sup> SC se consideran como proteinuria masiva, característica determinante del SN.

Sin embargo, la colección urinaria de 12 horas es una tarea difícil de realizar en niños por lo que en forma alterna se puede determinar la relación urinaria de albúmina/creatinina (UAlb/UCr), que se puede realizar en una muestra urinaria tomada al azar sin necesidad de colección horaria. La relación normal es de menos de 0.15, mientras que una relación igual o mayor de 1.0 significa proteinuria masiva característica del SN.<sup>28</sup> Cabe mencionar que el factor de conversión de la creatinina urinaria de mg a mmol es de 8.84.<sup>29</sup>

La hipoalbuminemia generalmente es menor de 25 g/L, con frecuencia con concentraciones entre 5 y 10 g/L. La producción de albúmina se encuentra normal o elevada, por lo que se descarta que la sín-

tesis de albúmina sea la causa de la hipoalbuminemia, sino que más bien es secundaria a la pérdida renal de albúmina por el aumento de la permeabilidad de la membrana basal glomerular.

La etiología de la hipercolesterolemia no se conoce con precisión, pero parece que se encuentra en relación con la mayor síntesis de albúmina a nivel hepático.

Como se mencionó previamente, la mayoría de los pacientes presentan buena respuesta a la administración de esteroides; sin embargo, se presentan recaídas que pueden ser esporádicas o frecuentes. En el cuadro 8 se mencionan las definiciones de uso corriente en la descripción clínica de la enfermedad. Las recaídas se pueden acompañar de infecciones de poca gravedad, como resfriados, diarrea, etc., aunque ocasionalmente la infección intercurrente es grave, como peritonitis primaria, septicemia, etc. (*vide infra*). La remisión del SNI ocurre en forma espontánea al curarse la infección intercurrente, o bien después de un nuevo tratamiento con esteroides. La remisión del síndrome nefrótico suele durar varios meses antes de presentarse una nueva recaída y en algunos casos afortunados la remisión es permanente. La evolución natural del padecimiento se caracteriza por la presentación de recaídas esporádicas una o dos veces al año, que ceden paulatinamente hasta la pre-adolescencia o la adolescencia, durante la cual la remisión se vuelve permanente conservándose normal la función renal y sin dejar secuelas.

### Fisiopatología

El edema es la manifestación clínica más aparente del SN y constituye la razón principal para solicitar atención médica. Inicialmente el edema es matutino y aparece en cara y párpados, luego se distribuye

### Cuadro 8 DEFINICIONES CLÍNICAS EN SNI

**Remisión:** desaparición del edema y reducción de la proteinuria  $<4$  mg/hora/m<sup>2</sup> SC o proteinuria negativa medida por tiras reactivas

**Recaída:** aumento en la proteinuria a  $\geq 40$  mg/hora/m<sup>2</sup> SC o  $\geq 2$  + por tiras reactivas, por más de 3 días consecutivos cuando el paciente ya se encontraba en remisión del SN

**Corticosenible:** la desaparición de síntomas y datos de laboratorio que caracterizan al SN, principalmente la negativización de la proteinuria

**Corticorresistente:** la falta de respuesta al tratamiento completo con corticosteroides, principalmente la persistencia de la proteinuria. El tratamiento completo implica la administración de prednisona o prednisolona 60 mg/m<sup>2</sup> SC/día, ó 2 mg/kg/día, durante 4 semanas

**Recaídas frecuentes:** la aparición del SN en  $\geq 2$  ocasiones en período de 6 meses

**Corticodependiente:** la aparición de  $\geq 2$  recaídas mientras se recibe el tratamiento esteroideo, o durante las 2 semanas después de la suspensión del tratamiento

SNI: síndrome nefrótico idiopático

SN: síndrome nefrótico

en las partes declives y se generaliza hasta llegar a la anasarca, manifestándose como derrame pleural, ascitis a tensión, hinchazón de miembros inferiores y edema escrotal. Tanto la ascitis como el derrame pleural pueden interferir con la mecánica respiratoria cuando se acumula una cantidad importante.

El edema es la acumulación de líquidos en el espacio intersticial, como resultado de una retención renal de los mismos por incremento en la reabsorción tubular de agua y sodio en presencia de hipovolemia. La fisiopatogenia inicial en la formación del edema implica el aumento de la permeabilidad de la membrana basal glomerular, la cual en condiciones normales solamente permite el paso de agua y moléculas de bajo peso molecular hacia el filtrado glomerular, tales como electrolitos y glucosa, mientras que no permite el paso de proteínas y otros péptidos de mayor peso molecular. Al aumentar la permeabilidad de la membrana basal glomerular, la primera proteína que pasa es la albúmina, con un peso molecular de 68 000, por lo que se filtra y se pierde en la orina.<sup>28</sup> La pérdida de la albúmina se traduce en reducción de la presión oncótica plasmática con alteraciones del equilibrio de las fuerzas de Starling, que provoca la extravasación de sodio y agua del espacio vascular hacia el espacio intersticial. El edema se manifiesta clínicamente cuando el acopio de líquidos en el espacio intersticial sobrepasa a 10% del peso corporal. La mayoría de los niños con SNI desarrollan hipovolemia secundaria al escape del líquido vascular, lo que a su vez induce una respuesta renal con mayor reabsorción tubular de sodio y agua que empeora el estado edematoso.

En presencia de las condiciones fisiológicas mencionadas el volumen del edema aumenta en forma proporcional a la cantidad de ingesta de sodio y de agua. Cuando la conservación renal de agua es mayor que la de sodio se desarrolla dilución generalizada de los espacios líquidos corporales que se traduce en hiponatremia. Esta última situación clínica se observa con frecuencia en niños nefróticos con restricción sódica, pero sin restricción hídrica. El manejo del edema y de la hiponatremia se tratará en la sección correspondiente (*vide infra*).

En la mayoría de los casos con lesiones glomerulares mínimas en la histopatología renal la proteinuria es selectiva a la albúmina, mientras que otras proteínas de mayor peso molecular suelen aparecer en la orina cuando las lesiones histopatológicas son diferentes a las mínimas y de tipo complejo.<sup>30</sup>

La hipoalbuminemia se presenta en niños con SN como resultado de las pérdidas urinarias que ocurren por aumento en las condiciones de permeabilidad de la membrana basal glomerular. Las cifras de proteínas totales en sangre se reducen entre 4 y 5 g/dL y la albúmina por debajo de 2.5 g/dL (25 g/L), aunque con frecuencia la cuantificación de albúmina se reduce hasta alrededor de 0.5 g/dL.

Otras proteínas, principalmente las inmunoglobulinas, se alteran en el SN aunque mas bien debido a un proceso inmunológico y no a pérdidas renales ocasionadas por la presencia de proteinuria. Generalmente la concentración de gammaglobulinas por electroforesis muestra elevación de la IgM y reducción de la IgG, mientras que la IgA y la IgE no muestran cambios o se encuentran ligeramente reducidas. Los componentes del complemento son normales en el SN.

Un componente del SNI es la hiperlipidemia que aparentemente se encuentra relacionada etiológicamente a la hipoalbuminemia, a la reducción de la presión oncótica plasmática y al aumento de la viscosidad sanguínea que se observan en estos pacientes.<sup>31</sup> La síntesis hepática de las lipoproteínas se encuentra aumentada y tanto el colesterol total como los triglicéridos se elevan entre 250 y 1 000 mg/dL. Las lipoproteínas de baja densidad y las de muy baja densidad son las que se encuentran más afectadas, lo que se traduce también en alteraciones del transporte de las lipoproteínas. En la mayoría de los pacientes estas alteraciones son temporales y desaparecen con la remisión del cuadro nefrótico. Sin embargo, en pacientes con SN corticorresistente de evolución crónica se puede requerir la administración de terapia farmacológica para reducir las cifras del colesterol, ya que con las restricciones dietéticas generalmente no se obtienen resultados satisfactorios.

La hematuria y la hipertensión arterial son manifestaciones clínicas que predominan en el *síndrome nefrótico*, pero que aparecen ocasionalmente en el SN. En nuestra casuística ambas se encontraron en 20% de los pacientes con LGM, generalmente al inicio del SN y con desaparición de ambas al ocurrir la remisión del SN. Algunos pacientes presentan simultáneamente manifestaciones mixtas de SN y nefrítico en forma persistente. Por lo general, en este grupo particular de pacientes no se obtiene buena respuesta a la administración de corticosteroides, lo cual indica que probablemente las lesiones histopatológicas son diferentes a la de cambios mínimos.

La función renal es normal en la mayoría de los niños nefróticos. Sin embargo, la creatinina en sangre puede elevarse temporalmente en presencia de infecciones intercurrentes, hipovolemia o deshidratación. Inclusive se puede desarrollar un cuadro de insuficiencia renal aguda cuando los factores mencionados son graves y persistentes. Cuando la creatinina en sangre se eleva en forma permanente como manifestación de reducción de la velocidad de filtración glomerular, indica que probablemente el SN es de lesiones complejas y es una indicación de realizar biopsia renal.

### Complicaciones

El edema, la hipercolesterolemia y la hipoalbuminemia son signos cardinales del SN y además, por sí mismas pueden ser complicaciones graves del SN que requieran manejo específico. Con frecuencia se desarrollan otras complicaciones clínicas en los niños nefróticos que repercuten en la morbilidad

del padecimiento y se describirán brevemente.

**Infecciones.** Las infecciones son complicaciones frecuentes de los niños nefróticos, principalmente cuando se encuentra en recaída del SN y es uno de los factores más importantes que influyen en la sobrevida del paciente.

La susceptibilidad de los niños nefróticos al desarrollo de procesos infecciosos es de origen multifactorial. En primer lugar los cambios en la concentración de las inmunoglobulinas explican la tendencia de los niños nefróticos para adquirir infecciones intercurrentes, principalmente a gérmenes encapsulados y a bacterias gramnegativas, tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* y *Enterobacter*, que dan origen a bronconeumonía, artritis séptica, peritonitis primaria, erisipela, infecciones respiratorias altas, otitis media y meningitis. Estas infecciones pueden acompañarse de septicemia y evidencias clínicas de choque séptico.<sup>32,33</sup> También se describen alteraciones en la función linfocitaria, que en conjunto con la administración de corticosteroides y en algunos casos de drogas inmunosupresoras, contribuyen al desarrollo de infecciones graves.<sup>34</sup>

Las infecciones virales con frecuencia se asocian al desarrollo de una recaída del SN, pero generalmente no son graves, excepto la varicela, herpes zoster y ocasionalmente citomegalovirus cuando el paciente se encuentra en tratamiento con corticosteroides.

La prevención de procesos infecciosos es de suma importancia en estos pacientes y se debe completar el programa de vacunación de acuerdo a las indicaciones vigentes para la población pediátrica en general, con la precaución de no administrar vacunas elaboradas con virus vivos mientras se administran corticosteroides y hasta tres meses después de terminar el tratamiento.

**Trombosis.** Los niños nefróticos tienen la tendencia a desarrollar complicaciones tromboembólicas de venas y arterias de grande y mediano calibre. La fisiopatogenia se relaciona con la presencia de hipovolemia y aumento de la viscosidad sanguínea, así como con un estado de hipercoagulación descrito en estos pacientes, que se caracteriza por trombocitosis, agregación plaquetaria, aumento del factor V plaquetario, fibrinógeno, factores VII, VIII y alfa-2-macroglobulina, con reducción de antitrombina III. Los accidentes vasculares son graves y de alto riesgo para la vida del paciente, siendo los más frecuentes: trombosis de venas cavas superior o inferior, seno longitudinal cerebral, arterias y venas renales, tromboembolismo pulmonar, etc. Los epi-

sodios de deshidratación y la administración de diuréticos potentes facilitan el desarrollo de las trombosis.<sup>35</sup>

### Tratamiento del SN

El tratamiento del SNI debe incluir recomendaciones con relación a la dieta, actividad, control del edema, exposición y tratamiento de infecciones, inmunizaciones, apoyo psicológico al paciente y su familia así como terapia inmunosupresora.

#### Dieta

La restricción de sodio forma parte del manejo del edema. El niño debe ser alimentado según su apetito, sin forzarlo, es normal que durante los períodos de recaída disminuya un poco la ingesta. El aporte proteico debe ser calculado para requerimientos normales según la edad ya que se ha demostrado que las dietas hiper o hipoproteicas no mejoran la proteinuria ni el estado nutricional del paciente. En general no es necesario restringir los líquidos; sin embargo, en los pacientes con anasarca se puede disminuir el aporte de líquidos de 30 a 60 mL/kg/día dependiendo del volumen urinario diario. Dado que los pacientes con SN cursan con hiperlipidemia y éste es el factor de riesgo mejor conocido para desarrollar enfermedad cardiovascular en niños con enfermedad renal, se recomienda que las calorías aportadas por alimentos grasos sea menor de 30% del total, de preferencia se deben consumir ácidos grasos poliinsaturados.<sup>36</sup> En algunos estudios se ha sugerido que el aceite de pescado, rico en ácidos grasos omega 3, ayuda a disminuir la progresión del daño renal al favorecer la formación de metabolitos de ácido eicosapentanoico (prostaglandina I<sub>3</sub> y tromboxano A<sub>3</sub>) que en general tienen efecto vasodilatador<sup>37</sup> (Cuadro 9).

#### Actividad

No hay evidencia que la disminución de la actividad general tenga una influencia favorable en el curso y pronóstico de la enfermedad. Si bien durante el reposo estricto en cama hay disminución en la excreción de proteínas y en los niveles de catecolaminas circulantes, de la hormona antidiurética y de la aldosterona, favoreciendo natriuresis y diuresis, se recomienda que los pacientes lleven una actividad normal, salvo en los casos de anasarca cuando existe cierta limitación para el movimiento. Como actividad deportiva se recomienda la natación ya que se sabe que la inmersión en agua es un potente estímulo natriurético.<sup>38</sup>

### Cuadro 9 RECOMENDACIONES DIETÉTICAS EN SÍNDROME NEFRÓTICO

Restricción de Na: 50-70 mEq/día

Ingesta proteica:

Edad	(g/kg/día)
0-6 meses	2.2
6 meses-1 año	2.0
1-3 años	1.8
4-6	1.5-1.2

Grasas

Menos de 30% del total de calorías

Alta en ácidos grasos poliinsaturados (10% de la energía)

Ácidos grasos omega 3 (aceite de pescado)

Líquidos: 30-60 mL/kg/día

#### Tratamiento con diuréticos

Los diuréticos se reservan para los casos de anasarca con compromiso respiratorio por ascitis, hidrotórax o hidrocele a tensión y no deben emplearse de primera intención o indiscriminadamente ya que al aumentar la natriuresis disminuyen el volumen plasmático y pueden favorecer fenómenos trombóticos además de alteraciones hidroelectrolíticas tales como: hiponatremia, hipokalemia, deshidratación y choque hipovolémico. El diurético se debe asociar a la administración de albúmina intravenosa con el fin de elevar la presión oncótica intravascular en forma transitoria lo cual a su vez favorece el paso de agua del espacio intersticial al intravascular, provocando aumento del volumen plasmático y disminución del edema.<sup>39</sup> Si el paciente requiere administración de albúmina con diurético debe ser hospitalizado y vigilado estrechamente por personal calificado por el peligro de presentar hipertensión arterial, edema pulmonar agudo, hipokalemia, hipocalcemia, tetania y crisis convulsivas. La respuesta a la terapia con diuréticos y albúmina es impredecible y algunos pacientes pueden ser resistentes al tratamiento<sup>40</sup> (Cuadro 10).

#### Exposición y tratamiento de infecciones

Los niños con SN son particularmente susceptibles a las infecciones ya que tienen disminución en los niveles de inmunoglobulinas, deficiencia proteica generalizada, defecto en la opsonización de bacterias, hipofunción esplénica además de los efectos deletéreos de la terapia inmunosupresora. Son comunes las infecciones respiratorias altas y bajas, peritonitis y las infecciones en piel como erisipela y celulitis. Los gérmenes más frecuentes son organis-

## Cuadro 10 DIURÉTICOS EN SÍNDROME NEFRÓTICO

Administrar con albúmina humana o expansores de volumen

*Albúmina humana 25%* (contenido de Na 160 mEq/L)

Dosis: 0.5-1 g/kg IV para administración en 3 horas

Vigilar presión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria constantemente durante la infusión

Determinación de electrolitos séricos y hematocrito pre, trans y postinfusión

### *Diuréticos*

Furosemide: 2 mg/kg IV al inicio de la infusión de albúmina y al terminar la misma

Bumetanida: 0.1-0.3 mg/kg dosis VO al iniciar y al término de la infusión de albúmina; dosis máxima 10 mg/24 horas

mos encapsulados como neumococo y *E. coli*. Las infecciones son la principal causa de mortalidad en estos pacientes, por lo que se debe iniciar tratamiento antibiótico en forma rápida.<sup>41</sup> Generalmente se dan esquemas con penicilina o bien penicilina/aminoglucósido según el foco infeccioso y la gravedad del paciente. Los antibióticos pueden modificarse según la susceptibilidad del germen.

El temor a las infecciones no debe impedir que los niños acudan a la escuela, pero se recomienda cuidar las medidas de higiene y evitar acudir a sitios muy concurridos. En los casos en donde los pacientes presentan cuadros infecciosos frecuentes con o sin recaídas puede considerarse la administración temporal de antibióticos profilácticos.

### *Inmunizaciones*

Se recomienda que un paciente nefrótico detenga el esquema de inmunizaciones hasta que transcurra un período mínimo de dos años en remisión. Si existe brote epidémico o riesgo de contagio de alguna enfermedad transmisible para la cual se cuenta con vacuna, el paciente puede inmunizarse en cualquier momento siempre y cuando se encuentre en estado de remisión.<sup>42</sup>

Es conveniente aplicar la vacuna para neumococo por la gran susceptibilidad que tienen a este germen, de preferencia cuando el paciente se encuentre en remisión.<sup>43</sup>

### *Tratamiento inmunosupresor*

Si bien existen remisiones espontáneas del SN que pueden presentarse incluso varios años después de haber iniciado la enfermedad no se conoce la verdadera frecuencia de éstas ya que dicha información proviene de la era preesteroides y en muchas de las series reportadas hace falta información sobre la histología del SN. Actualmente se prefiere administrar tratamiento con esteroides en cuanto se diagnostica la enfermedad ya que el paciente corre ries-

go de sufrir complicaciones potencialmente fatales del SN y se ha demostrado que el tratamiento con esteroides mejora la sobrevida y reduce los períodos de incomodidad y de riesgo de infección.

La prednisona y la prednisolona son los agentes más comúnmente empleados. Dado que la lesión histológica más frecuente en la población pediátrica es LGM no es necesario realizar biopsia renal antes de observar la respuesta a esteroides pues alrededor de 90% de los pacientes con SNI responden al tratamiento con esteroides.

El ISKDC recomendó iniciar el tratamiento específico con prednisona diaria 60 mg/m<sup>2</sup> SC dividida en dosis durante cuatro semanas sin exceder 80 mg/día, reduciendo a 40 mg/m<sup>2</sup> SC/días alternos por cuatro semanas. Con este esquema el ISKDC reportó que responden 93% de los pacientes y se consideran corticosenesibles.<sup>44</sup> Las recaídas se tratan con prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> SC/día (dosis máxima 80 mg/día) hasta que desaparezca la proteinuria por tres días consecutivos, posteriormente el paciente recibe prednisona 40 mg/m<sup>2</sup> SC/días alternos por cuatro semanas. Cuando hay corticorresistencia, corticodependencia, recaídas frecuentes o efectos adversos a los esteroides, el paciente debe ser referido al nefrólogo pediatra para considerar biopsia renal y el uso de otros agentes terapéuticos.

En el cuadro 11 se mencionan los medicamentos inmunosupresores más comúnmente empleados en el tratamiento del SN. Los agentes citotóxicos no deben emplearse como terapia inicial del SN y deben reservarse para aquellos pacientes que desarrollan efectos adversos al tratamiento con esteroides, corticodependencia, corticorresistencia y en los pacientes que por presentar complicaciones infecciosas frecuentes no pueden completar un tratamiento de ocho semanas con esteroides.<sup>45</sup> En estos casos se ha empleado ciclofosfamida, clorambucil y mostaza nitrogenada pero sus efectos adversos potenciales han limitado su uso. En los casos de recaídas fre-

**Cuadro 11**  
**MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES EMPLEADOS EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO.**  
**INDICACIONES, DOSIS Y EFECTOS ADVERSOS**

Prednisona	Tratamiento inicial de SNI. Recaída de SN	60 mg/m <sup>2</sup> SC/día máximo 80 mg por 4 semanas 40 mg/ m <sup>2</sup> SC /días alternos por 4 semanas En caso de recaída se inicia 60mg/m <sup>2</sup> SC/día hasta que la proteinuria sea negativa por 3 días; posteriormente 40 mg/ m <sup>2</sup> SC /días alternos 4 semanas	Hipertensión arterial Hipertricosis, Cushing Cataratas, susceptibilidad a infecciones Leucocitosis Psicosis Osteopenia Pseudotumor cerebral Miopatía
Ciclofosfamida	Corticoddependencia Recaídas frecuentes Corticorresistencia	2 mg/m <sup>2</sup> SC/día durante 12 semanas Puede asociarse a prednisona 1 mg/kg/día durante un mes con descenso en el mes siguiente	Leucopenia Infecciones Cistitis hemorrágica Toxicidad gonadal (con dosis acumulada > 250 mg/kg) Leucemia
Mostaza nitrogenada	Efectos adversos a esteroides Recaídas frecuentes Corticoddependencia	0.1 mg/kg/día IV x 4 días Prednisona 0.5 mg/kg vía oral por 4 días con descenso rápido posteriormente	Leucopenia Infecciones
Ciclosporina	Corticorresistencia Corticoddependencia Recaídas frecuentes Efectos adversos a esteroides	6-10 mg/kg/día en dos dosis 12-18 meses Se puede asociar a dosis bajas de esteroides por 3 meses	Nefrotoxicidad Hepatotoxicidad Mielotoxicidad Hipertensión arterial Hipertricosis Hipertrofia gingival
Clorambucil	Corticorresistencia Corticoddependencia Recaídas frecuentes	0.15-0.2 mg/kg/día por 8-12 semanas	Leucopenia Infecciones Toxicidad gonadal (con dosis acumulada >10 mg/kg) Leucemia Crisis convulsivas

cuentas y corticoddependencia el agente que se emplea con mayor frecuencia es la ciclofosfamida 2 mg/kg/día por ocho semanas, con mejor respuesta si se asocia inicialmente a esteroides.<sup>46</sup> En los casos de corticorresistencia se pueden emplear agentes alquilantes; sin embargo, la respuesta es dudosa.<sup>47</sup> La ciclosporina A (CsA) ha demostrado ser útil en el manejo del SNI tanto de primera intención como en los casos de corticorresistencia, corticoddependencia y recaídas frecuentes, mientras que el porcentaje de remisión se informa de 36-87%, según la serie.<sup>48-50</sup>

Una vez que el paciente ha respondido, se continúa el tratamiento con CsA por lo menos durante 12 meses cuando el paciente tuvo remisión parcial o completa en los primeros seis meses.<sup>51</sup> La CsA aumenta el porcentaje de respuesta a esteroides en recaídas subsecuentes. El tratamiento con CsA debe ser vigilado estrechamente por el alto riesgo de nefrotoxicidad.

Coordinador - Dr. Ricardo Muñoz Arizpe  
 Acad. Dr. Samuel Saltzman  
 Acad. Dr. Ramiro García  
 Acad. Dr. Guillermo Ramón García  
 Acad. Dra. Mara Medeiros Domingo

## Referencias

1. Barrat TM, Clark G. Minimal change nephrotic syndrome and focal glomerulosclerosis. En: Holliday AM, Barrat TM, Avner DE, editores. *Pediatric nephrology*. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994. p. 767-877.
2. Schlesinger ER, Sultz HA, Mosher WE, Feldman JC. The nephrotic syndrome. Its incidence and implications in the community. *Am J Dis Child* 1968; 116: 623-32.
3. Rottenberg MB, Heymann W. The incidence of nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1957; 19: 446-52.
4. Gordillo PG, Muñoz AR. Epidemiology around the world: México. En: Holliday AM, Barrat TM, Vernier LR, editores. *Pediatric nephrology*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1987. p. 360.
5. International Study of Kidney Diseases in Children. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13: 159-65.
6. Primack WA, Schulman SL, Kaplan BS. An analysis of the approach to management of childhood nephrotic syndrome by pediatric nephrologists. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 524-7.
7. Striker LJ, Olson JL, Striker GE. Handling and preparation of specimens. En: Striker LJ, Olson JL, Striker GE, editores. *The renal biopsy*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1990. p. 37-40.
8. Schnaper HW, Robson MA. Nephrotic syndrome: minimal change disease, focal glomerulosclerosis and related disorders. En: Schreier WR, Gottschalk WC, editores. *Diseases of the kidney*. 6th ed. Boston: Little, Brown & Co.; 1997. p. 1725-80.
9. Habib R. Focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1973; 4: 335-61.
10. Churg J, Habib R, White RMR. Pathology of the nephrotic syndrome in children. A report of the international study of kidney disease in children. *Lancet* 1970; 1: 1299.
11. Cameron JS. The natural history of glomerulonephritis. En: Black D, Jones NF, editores. *Renal disease*. Oxford: ED. Blackwell; 1979. p. 329.
12. Cameron JS, Senguttuvan P, Hartley B, Rigden SP, Chantler C, Koffman G, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in fifty-nine renal allografts from a single centre: analysis of risk factors for recurrence. *Transplant Proc* 1989; 21: 2117-12302.
13. Artero M, Biava C, Amend W, Tolmanovich S, Vicenti F. Recurrent focal glomerulosclerosis: natural history and response to therapy. *Am J Med* 1992; 92: 375-83.
14. Kim EM, Striegel J, Kim Y, Matas AJ, Najarian JS, Mauer SM. Recurrence of steroid resistant nephrotic syndrome in kidney transplants is associated with increased acute renal failure and acute rejection. *Kidney Int* 1994; 45: 1440-5.
15. Olson JL, Schwartz MM. The nephrotic syndrome: minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis and miscellaneous causes. En: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, editores. *Heptinstalls pathology of the kidney*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998. p. 187-257.
16. Cameron JS. The enigma of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1996; 57 Supl: S119-31.
17. Silva FG. Mesangial proliferative glomerulonephritis. En: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, editores. *Heptinstalls pathology of the kidney*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998. p. 455-78.
18. Tejani A, Nivastri AD. Mesangial IgM nephropathy. *Nephron* 1983; 35: 1-5.
19. Kaku Y, Hisano S, Yamane I, Atea K, Ueda K, Sueishi K. Long term prognosis and prognostic factors of Japanese children with mesangial proliferative glomerulonephritis without IgA deposition. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 458-63.
20. Habib R, Kleinknecht C, Gubler MC, Levy M. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. Report of 105 cases. *Clin Nephrol* 1973; 1: 194-214.
21. Arslap S, Saatel V, Ozen S, Bakkaloglu A, Besbas M, Tinaziepe K, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis in childhood: factors affecting prognosis. *Int Urol Nephrol* 1997; 29: 711-6.
22. Beligiojoso BG, Tarantino A, Bazzi C, Colasanti G, Guerra L, Durante A. Immunofluorescence patterns in chronic membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1976; 6: 303-10.
23. Austin HA, Antonovych TT, MacKay K, Boumpas DT, Balow JE. NIH Conference: membranous nephropathy. *Ann Intern Med* 1992; 116: 672-82.
24. Levy M. Membranous glomerulonephritis. En: Edelmann CM, Bernstein J, Meadow R, Spitzer A, Travis LB, editores. *Pediatric kidney disease*. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company; 1992. p. 1325-53.
25. Jennette JC, Falk RJ. The pathology of vasculitis involving the kidney. *Am J Kid Dis* 1993; 24: 130-41.
26. Hogan SL, Nachman PH, Wilkeman AS, Jennette JC, Falk RJ. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 367-85.
27. Jindal KK. Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55 Supl 70: S33-S40.
28. Salomon RD. Proteinuria and the nephrotic syndrome. En: Tisher CC, Wilcox SC, editores. *Baltimore: Nephrology for the House Officer*; 1989. p. 26-35.
29. Laposata M. SI Unit Conversion Guide. Boston: NEJM Books; 1992.
30. Gitlin D, Janeway CA, Farr LE. Studies on the metabolism of plasma proteins in the nephrotic syndrome. Albumin, gamma-globulin and iron binding globulin. *J Clin Invest* 1956; 35: 44-56.
31. Kaysen GA. Hyperlipidemia in the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 548.
32. Robin HM, Blair EB, Michaels RH. *Haemophilus* and pneumococcal peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1975; 56: 598-601.
33. Wilfitz CM, Katz SL. Etiology of bacterial sepsis in nephrotic children. *Pediatrics* 1975; 56: 598-601.
34. Moorthy AV, Zimmerman SW, Burkholder PM. Inhibition of lymphocyte blastogenesis by plasma of patients with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* 1976; 1: 1160-2.
35. Hoyer PF, Gonda S, Barthels M, Krohin HP, Brodehl J. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 804-

- 10.
36. Querfeld U. Should hyperlipidemia in children with the nephrotic syndrome be treated? *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 77-84.
37. Kaysen GA. The nephrotic syndrome: nutritional consequences and dietary management. En: Mitch WE, Klahr S, editores. *Handbook of nutrition and the kidney*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998. p. 201-12.
38. Krishna GG, Danovitch GM. Effects of water immersion on renal function in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1982; 21: 395-401.
39. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1202-11.
40. Haws RM, Baum M. Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1993; 91: 1142-6.
41. Anderson DC, York TL, Rose G, Smith CW. Assessment of serum factor B, serum opsonins, granulocyte chemotaxis and infection in nephrotic syndrome in children. *J Infect Dis* 1979; 140: 1-11.
42. Nash MA, Edelman CM, Burnstein J, Barnett HL. The nephrotic syndrome. En: Edelman CM, editor. *Pediatric kidney disease*. Boston: Little, Brown and Company; 1992. p. 1247-66.
43. Wilkes JC, Nelson JD, Worthen HG, Morris M, Hogg RJ. Response to pneumococcal vaccination in children with nephrotic syndrome. *Am J Kid Dis* 1982; 2: 43-6.
44. International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: a randomized trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. *J Pediatr* 1979; 95: 239-43.
45. Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55 Supl 70: S3-S16.
46. Barratt TM, Soothill JF. Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* 1970; 2: 479-82.
47. Saldaña IM, Velásquez JL, García GZ, Urbina JC, Romero NB, Medeiros DM, et al. Ineficacia de la mostaza nitrogenada en el tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1998; 55: 144-7.
48. Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1049-56.
49. Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman AS, Kershaw DB, Valentin RP, Jonson K, et al. Long term cyclosporin therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 543-9.
50. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, et al. A randomized clinical trial of cyclosporine in steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43: 1377-84.
51. Velásquez JL, Dobras RB, Ocotitla J, Zavala N, Ramón GG, Romero NB, et al. Tratamiento con ciclosporina en niños con síndrome nefrótico corticorresistente. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 53: 109-16.