

# Actualizaciones en el tratamiento del Síndrome Nefrótico Idiopático Recomendaciones de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría

Andrea Vogel S.<sup>1</sup>, Marta Azócar P.<sup>2</sup>,  
Wilma Nazal Ch.<sup>3</sup>, Paulina Salas del C.<sup>4</sup>

## Resumen

El Síndrome Nefrótico Idiopático (SNI) en Pediatría es una entidad clínica que habitualmente se considera benigna, ya que en un alto porcentaje corresponde a Enfermedad por Cambios Mínimos. Esta patología tiende a la resolución en el largo plazo con preservación de la función renal. Un menor número de casos corresponde a otras glomerulopatías, principalmente Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, que conllevan un riesgo mucho mayor de progresión a la insuficiencia renal. A pesar de la alta tasa de respuesta del SNI a corticoides, más del 60% de los casos cursa con numerosas recaídas. Esta situación acarrea complicaciones relacionadas tanto al estado nefrótico propiamente tal como a los efectos secundarios del uso prolongado de corticoides. En estos pacientes y en aquellos córtico-resistentes con frecuencia se debe recurrir a tratamientos de segunda y tercera línea cuya elección no es fácil debido a que también presentan efectos adversos importantes. Esta revisión fue realizada con el objetivo de otorgar normas de tratamiento del SNI basada en una revisión sistemática de la literatura; sin embargo, no debe perderse de vista que en la indicación para el paciente individual deben sopesarse los riesgos y beneficios de cada terapia.

**(Palabras clave:** Síndrome nefrótico, cambios mínimos, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, corticoides, ciclosporina, terapia, niños).

Rev Chil Pediatr 77 (3); 295-303, 2006

## Treatment guidelines for the idiopathic nephrotic syndrome in children, Recommendations of the Pediatric Nephrology Branch of the Chilean Pediatric Society

*The idiopathic nephrotic syndrome (INS) in children is a benign clinical entity, because in most cases it corresponds to Minimal Change Disease, showing an intact renal function after a long period of time. Some few cases correspond to other glomerulopathies, especially Focal Segmental Glomerulo Sclerosis, with higher risk of renal failure. Although INS has a high rate of response to steroids, more than 60% of cases present numerous relapses, bringing together various complications due to the nephrotic condition*

1. Nefrólogo Pediatra. Instructor Asociado. Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Nefrólogo Pediatra. Profesor Asistente. Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital Luis Calvo Mackenna.
3. Nefrólogo Pediatra. Hospital Roberto del Río.
4. Nefrólogo Pediatra. Hospital Exequiel González Cortés.

XVII Encuentros de Nefrología Pediátrica; Santiago- Chile, Junio 2005. Documento oficial de la Rama de Nefrología Pediátrica

*itself and the prolonged use of steroids. In these patients, along with those who present steroid-resistance, other therapeutic schemes need to be applied, sometimes with important side effects. The aim of this update is to teach INS treatment based on an extended literature research; nevertheless, it is important not to forget that each patient must have its individual prescription according to risks and benefits of the therapy.*

*(Key words: idiopathic nephrotic syndrome, minimal change, focal segmental glomerulo sclerosis, steroids, cyclosporine, therapy, children).*

*Rev Chil Pediatr 77 (3); 295-303, 2006*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico (SN) se caracteriza por proteinuria masiva, hipoalbuminemia, dislipidemia y edema. Su incidencia varía entre 1 a 2 casos por 100 000 habitantes menores de 16 años, siendo mayor en poblaciones asiáticas y afro-americanas. La mayoría de los casos que debutan entre los dos y diez años de edad corresponden a SN primario o idiopático (SNI); más raras son las formas secundarias a enfermedades sistémicas como vasculitis, Lupus Eritematoso Sistémico, infecciones virales y otras<sup>1,2</sup>.

La presentación del SN durante el primer año de vida se debe generalmente a alteraciones genéticas y hereditarias e infecciones connatales. En este grupo se distinguen el SN congénito (desde el nacimiento hasta los 3 meses de vida) y el SN infantil (entre los 3 y 12 meses de edad).

La alteración histológica subyacente al SN más frecuente es la Enfermedad por Cambios Mínimos (ECM) o Nefrosis Lipoídea, apareciendo en segundo lugar la Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria (GEFS). Es difícil distinguir entre ambas entidades en el debut del SN, sin embargo, la respuesta al tratamiento con esteroides es distinta: 95% de los niños con ECM obtienen remisión completa con prednisona, mientras que sólo el 30- 40% de los pacientes con GEFS lo logra.

Mucho menos frecuentes son la Glomerulonefritis Membrano-proliferativa (GNMP), la Glomerulonefritis Mesangiocapilar (GNMC) o la Nefropatía Membranosa (NM). Hallazgos clínicos como hematuria, hipertensión arterial (HTA), deterioro de la función renal o hipocomplementemia nos deben hacer ampliar nuestro diagnóstico diferencial<sup>2-4</sup>.

El tratamiento del SNI pretende lograr y mantener una remisión de la enfermedad, balanceando los riesgos y beneficios de las

drogas eficaces en su manejo. Si no se logra una remisión adecuada, existe el riesgo de complicaciones graves, como infecciones bacterianas, eventos tromboembólicos y desnutrición calórico- proteica, entre otras<sup>1,2</sup>.

El pronóstico a largo plazo está condicionado en gran medida por la respuesta a corticoides. Los pacientes sensibles a ellos evolucionan habitualmente hacia la resolución de su enfermedad con preservación de la función renal. A pesar de que más del 90% de los pacientes responde a prednisona, un alto porcentaje (50-70%) de ellos cursa con recaídas frecuentes (SNRF) o se transforma en corticodependiente (SNCD). Los pacientes con resistencia a esteroides en su mayoría corresponden a GEFS, entre los cuales alrededor del 50% desarrollará insuficiencia renal crónica<sup>2,4</sup>.

La mortalidad del SNI históricamente de alrededor de 65%, ha descendido en forma significativa; primero, tras la aparición de los antibióticos, a un 35%; luego, al introducir la terapia esteroidal, a un 3%<sup>1,2,5</sup>.

Con los avances en el estudio genético, hoy se sabe que entre un 10-30% de los pacientes con SNCR presentan glomerulopatías hereditarias, como SN congénito finés, Esclerosis mesangial difusa, GEFS familiar, Síndromes de Frasier y Denys-Drash. Se debe intentar hacer estudio genético de estos pacientes para no someterlos innecesariamente a tratamientos inmunosupresores que serán inefectivos y potencialmente iatrogénicos<sup>6</sup>.

Para establecer recomendaciones de tratamiento del SNI a partir de la evidencia publicada, se realizó una revisión bibliográfica de artículos que analizan este aspecto, dando énfasis a los estudios randomizados y controlados (ERC), y meta-análisis.

## 2. Definiciones

Ver tabla 1.

### 3. Tratamiento

Un resumen de los esquemas terapéuticos propuestos se presenta en la tabla 2.

## I. TRATAMIENTO INMUNOLÓGICO

### a. Terapia esteroideal

Los esteroides se han utilizado en el manejo del SNI desde 1950. Si bien no existen ERC, la evidencia histórica señala que la mortalidad descendió en forma dramática desde que comenzó su uso, logrando más del 90% de los pacientes tratados una remisión<sup>1,2,4</sup>. Los esquemas iniciales fueron diseñados en forma empírica. El primer consenso publicado por el ISKDC en 1971 utili-

zaba prednisona oral (60 mg/m<sup>2</sup>/día con un máximo de 80 mg/día) durante cuatro semanas seguido por prednisona oral (40 mg/m<sup>2</sup>/día, con un máximo de 60 mg/día) durante tres días seguidos semanales por cuatro semanas más<sup>1</sup>.

Pese a la alta tasa de remisión inicial, un 50-70% de los niños recaía después de los dos meses de tratamiento, por lo que se ensayaron esquemas más prolongados. Un meta-análisis publicado el 2005, que incluyó 19 ERC con distintos esquemas de tratamiento, concluyó que en el tratamiento del debut del SNI, una terapia inicial más prolongada produjo una reducción significativa tanto en el número de recaídas/paciente/

Tabla 1. Definiciones en síndrome nefrótico

Síndrome nefrótico (SN)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Edema</li> <li>2. Proteinuria &gt; 40 mg/m<sup>2</sup>/h (o U/P Creatinina &gt; 2)</li> <li>3. Albuminemia &lt; 2,5 g/dl</li> <li>4. Hiperlipidemia</li> </ol>
Etiología	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Idiopático</li> <li>2. Secundario</li> <li>3. Congénito</li> <li>4. Infantil</li> <li>5. Genético (ej: GEFS autosómica dominante/recesiva, Síndromes de Frasier, Denys-Drash, Nail-patella, etc.</li> </ol>
Remisión completa	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proteinuria &lt; 4 mg/m<sup>2</sup>/h (o U/P Creatinina &lt; 0,2 o cinta reactiva (-) o trazas durante tres días consecutivos</li> <li>2. Albúmina &gt; 3,5 g/dl</li> <li>3. Ausencia de edema</li> </ol>
Remisión parcial	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proteinuria &gt; 4 y &lt; 40 mg/m<sup>2</sup>/h (o U/P Creatinina &gt; 0,2 y &lt; 2)</li> <li>2. Reducción del edema</li> <li>3. Albúmina &gt; 3 g/dl</li> </ol>
SN respondedor a esteroides (SNCS)	Remisión completa a las 8 semanas de terapia standard con esteroides
SN resistente a esteroides (SNCR)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Inicial:</i> Falta de remisión completa del <i>primer episodio</i> de SN a las 6 semanas de terapia con esteroides</li> <li>2. <i>Tardío:</i> Falta de remisión completa de cualquier recaída a las 8 semanas</li> </ol>
SN recaedor frecuente (SNRF)	≥ 2 recaídas en 6 meses después del episodio inicial o ≥ 4 recaídas en cualquier período de 12 meses
SN corticodependiente (SNCD)	≥ 2 recaídas durante la terapia esteroideal o dentro de los 14 días posteriores a la suspensión de ella

año como de niños que sufrían una recaída. El riesgo relativo de recaída disminuye en un 13% por cada mes que se prolonga la duración del tratamiento más allá de los dos meses iniciales<sup>4</sup>.

Si bien la duración óptima del tratamiento con prednisona oral permanece en discusión, se puede concluir que el primer episodio debe tratarse por lo menos durante tres

meses, no existiendo evidencia que un tratamiento más intensivo de las recaídas (ya sea con mayor dosis de prednisona o por más tiempo) reduzca el riesgo de recaídas posteriores<sup>2,4,7</sup>.

El manejo del SNRF y SNCD se complica por los efectos secundarios de los esteroides, por lo que frecuentemente se indican otras alternativas inmunosupresoras.

Tabla 2. Recomendaciones de tratamiento en Síndrome Nefrótico Idiopático (SNI)

Clínica	Medicamentos	Duración	Extras
Debut SNI	Prednisona oral 60 mg/m <sup>2</sup> /día (*)	6 semanas	Albúmina Diuréticos Prevención trombosis
	Prednisona oral 40 mg/m <sup>2</sup> día por medio	6 semanas	Vacunas
Recaída	Prednisona oral 60 mg/m <sup>2</sup> /día	Hasta proteinuria (-) por tres días	
	Prednisona oral 40 mg/m <sup>2</sup> día por medio	4 semanas	
SNRF-CD	1. Prednisona oral hasta remisión		
	2. Ciclofosfamida oral 2-3 mg/kg/día (Dosis máxima 200 mg/kg)	8 semanas	Controlar recuento de leucocitos (**)
	+ Prednisona oral 60 mg/m <sup>2</sup> día por medio	4 semanas	
	Prednisona oral 40 mg/m <sup>2</sup> día por medio	1 semana	
	Prednisona oral 30 mg/m <sup>2</sup> día por medio	1 semana	
	Prednisona oral 20 mg/m <sup>2</sup> día por medio	1 semana	
	Prednisona oral 10 mg/m <sup>2</sup> día por medio	1 semana	
	3. Ciclosporina oral 4- 6 kg/día		NP < 200 ng/ml
	+ Prednisona oral 30 mg/m <sup>2</sup> /día	1 mes	Mínimo 6 meses
	+ Prednisona oral 30 mg/m <sup>2</sup> día por medio	5 meses	Biopsia renal en tratamiento > 2 años
SNCR	4. Micofenolato Mofetil 600- 1 200 mg/m <sup>2</sup> /día	¿?	Tratamiento prolongado
	1. Ciclosporina oral 4-6 mg/kg/día		Biopsia renal
	+ Prednisona oral 30 mg/m <sup>2</sup> /día	1 mes	NP < 200 ng/ml
	+ Prednisona oral 30 mg/m <sup>2</sup> día por medio	5 meses	Mínimo 6 meses
	2. Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina		Biopsia renal en tratamiento > 2 años
	Antagonistas receptor AT1 de Angiotensina II	prolongado	Enalapril 0,2- 0,6 mg/kg/día Captopril 0,5- 2 mg/kg/día Losartan 0,8 mg/kg/día
	3. Tacrolimus?		De acuerdo con experiencia local y características del paciente
	4. Micofenolato?		

(\*) Prednisona puede administrarse en una dosis única diaria

(\*\*) Reducir la dosis en un 50% con recuento de leucocitos menor a 4 500/mm<sup>3</sup>  
suspender si el recuento es menor de 1 000/mm<sup>3</sup>  
reiniciar con recuento mayor a 2 500/mm<sup>3</sup>

SN: síndrome nefrótico; RF: recaedor frecuente; CD: corticodependiente; CR: corticoresistente;  
NP: nivel plasmático.

## *b. Agentes alquilantes*

### *b1. SN corticosensible*

Tratamientos orales de 8 semanas con Ciclofosfamida (CYC) 2-3 mg/kg/día o Clorambucil (CHL) 0,1-0,2 mg/kg/día, acompañados de prednisona en dosis decrecientes, son eficaces en reducir la tasa de recaídas a 6-12 meses en un 50% comparados con prednisona sola<sup>8-10</sup>, recomendándose iniciar luego de haber logrado una remisión con corticoides. No hay diferencias significativas entre ambas drogas, observándose un igual riesgo de recaídas a los 24 meses de tratamiento<sup>11,12</sup>. El éxito en mantener la remisión es mayor en pacientes con SNRF que en aquellos con SNCD. Ambas drogas se asocian a leucopenia y trombocitopenia, por lo que es necesario ajustar la dosis según el recuento de leucocitos. Latta reporta una incidencia de infecciones graves de 1,5% para CYC y de 6,3% para CHL<sup>9</sup>. La tasa de riesgo de neoplasias no está claramente establecida, pero parece ser algo mayor para CHL. La neurotoxicidad es relevante para CHL (3,4%), no así para CYC, por otro lado, la cistitis hemorrágica sólo se presenta con CYC (2,2%), pero su incidencia es bajísima si se usa asociado a Mesna<sup>9</sup>. La dosis máxima segura en términos de fertilidad varía según distintos reportes, pero se recomienda no superar los 200 mg/kg totales de CYC. En el caso de CHL, si se usa en forma aislada, la dosis máxima es de 7 mg/kg y si se usa asociada a esteroides, 17 mg/kg. Otros efectos secundarios menos frecuentes y que ceden al discontinuar la terapia son alopecia, retraso de crecimiento y hepatotoxicidad<sup>7,11,12</sup>.

La Azatioprina no ha demostrado ser más efectiva en mantener remisión que el placebo o los corticoides solos<sup>11,12</sup>.

### *b2. SN corticoresistente*

Existen sólo tres ERC que evalúan el efecto de los agentes alquilantes en el SNCR y no demuestran que sean útiles.

## *c. Anticalcineurínicos*

Estas drogas producen una remisión de la proteinuria a través de mecanismos tanto hemodinámicos como inmunológicos.

### *c1. Ciclosporina (CSA)*

#### *SNCS*

La CSA en dosis de 6 mg/kg/día disminuye la tasa de recaídas en pacientes con

SNCD y SNRF. Niaudet reportó que el 80% de un grupo de 45 pacientes se mantuvo en remisión sin corticoides durante el tratamiento<sup>13</sup>. Su efectividad es comparable a la de los agentes alquilantes, pero mientras con estos últimos el efecto se mantiene hasta dos años, con CSA el efecto beneficioso se pierde una vez suspendido el tratamiento<sup>11,12,14</sup>.

#### *SNCR*

El primer estudio prospectivo que avaló el uso de CSA en SNCR fue el de Niaudet en 1994. El 42% de 65 niños con SNCR logró remisión completa después de 6-12 meses con CSA. Al igual que en el SNCS, el efecto se perdió al suspender la droga y 12 pacientes evolucionaron hacia la insuficiencia renal crónica<sup>15</sup>. Un meta-análisis de 9 trabajos pequeños realizado por Habashy demostró un 36% de remisión completa con CSA comparados con placebo<sup>16</sup>.

### *Recomendación para el uso de Ciclosporina*

Uso en primer lugar después de los corticoides en SNCR y después de CYC en SNCD-RF.

Se recomienda una dosis inicial de 4-6 mg/kg/día asociado a Prednisona 30 mg/m<sup>2</sup>/día por un mes y luego 30 mg/m<sup>2</sup> día por medio por 5 meses. El tratamiento se recomienda mantener por 6 meses; si no hay respuesta, suspender. Si hay respuesta total o parcial mantener por un año mínimo y luego disminuir progresivamente hasta suspender o hasta la dosis mínima para mantener remisión. Los niveles plasmáticos basales deben mantenerse bajo 200 ng/ml.

Los efectos adversos más frecuentes son hiperplasia gingival, hirsutismo, HTA, dislipidemia e infecciones. La nefrotoxicidad clínica es poco frecuente, pero en tratamientos prolongados (más de dos años) se puede observar compromiso histológico, por lo que se recomienda realizar una biopsia renal<sup>7,11,13,15,16</sup>.

### *c2. Tacrolimus*

Esta droga ha sido utilizada con éxito en pacientes aislados con SNCD y SNRF. Tendría como ventaja con respecto a la CSA una acción más potente en la supresión de citoquinas. No existen ERC que demuestren su eficacia y tampoco reportes de la evolución una vez suspendido el tratamiento, recomendándose su uso en pacientes en que la terapia convencional no ha dado resultado o

que, habiendo respondido a la CSA, presentan manifestaciones de toxicidad secundaria<sup>14,17,18</sup>.

Se usa en dosis de 0,1-0,2 mg/kg/día, asociado a corticoides, y se recomienda mantener niveles plasmáticos basales entre 5-10 ng/ml. Sus principales efectos adversos son HTA, intolerancia a la glucosa, neurotoxicidad, anemia y nefrotoxicidad<sup>17,18</sup>.

#### d. *Micofenolato Mofetil (MMF)*

Además de su efecto inmunosupresor, el MMF tiene efectos sobre el control de la proliferación mesangial y la atenuación del daño renal mediado por inflamación en varios modelos de enfermedades glomerulares. Los efectos adversos reportados en pacientes transplantados incluyen intolerancia gastrointestinal y depleción medular (particularmente anemia y leucopenia), así como una mayor susceptibilidad a infecciones virales<sup>19</sup>.

En adultos con glomerulopatías primarias se ha usado MMF en forma empírica lográndose reducir el uso de corticoides con una baja incidencia de efectos adversos y una estabilización de la función renal. No existen ERC de uso de MMF en niños con SN, solo reportes de grupos pequeños; las dosis utilizadas son variables y fluctúan entre 250-1 200 mg/m<sup>2</sup>/día. Algunos estudios ajustan la dosis según niveles plasmáticos y otros de acuerdo a los efectos colaterales<sup>14,19-20</sup>.

En pacientes con SNCD, el MMF parece tener un efecto comparable al de CSA: disminuye la frecuencia y gravedad de las recaídas, permitiendo así ahorrar esteroides. Se ha usado especialmente en aquellos pacientes que han remitido con CSA, pero que han presentado nefrotoxicidad<sup>14,19,20,23,24</sup>.

En SNCR hay menos pacientes estudiados; se ha visto que, de los que responden a CSA, un 60% responde también a MMF<sup>21,22,25</sup>. Se ha utilizado también como coadyuvante en el manejo de la proteinuria, asociado o no a inhibidores de la ECA y a antagonistas del receptor AT1 de Angiotensina II<sup>26</sup>.

Aparentemente, al igual que con CSA, su efecto se mantiene sólo durante el tratamiento y requeriría, por lo tanto, terapias prolongadas. La tolerancia es buena y los efectos secundarios inferiores a otras alternativas terapéuticas<sup>22,24</sup>.

#### e. *Levamisol*

Es un antihelmíntico de amplio uso en Asia, que ha probado ser mejor que los corticoides solos en mantener la remisión en pacientes con SNCD y RF. Se han usado dosis de 2,5 mg/kg en días alternos durante 4-12 meses. El efecto sólo se mantiene durante el período de uso, y los efectos secundarios más frecuentes son la neutropenia y la intolerancia digestiva. No hay estudios que comparen su eficacia con la de CYC, CHL o CSA<sup>7,9,12,27,28</sup>.

#### f. *Corticoides intravenosos*

Mendoza reportó en 1990, una tasa de remisión completa de hasta un 66% de pacientes con SNCR tratados con un esquema de altas dosis de Metilprednisolona junto con agentes alquilantes<sup>29</sup>. La tasa de complicaciones era igualmente elevada, y sus resultados no han podido ser reproducidos en otros estudios. No existen ECR que recomienden su uso<sup>2,16,25,30,31</sup>.

#### g. *Otros*

Azatioprina, Inmunoglobulina intravenosa y Cromoglicato sódico no han demostrado eficacia en SNCR. Hay reportes de éxito en casos aislados tratados con Mizoribina y Rituximab<sup>2,16,25,32</sup>.

## II. TRATAMIENTO NO INMUNOLÓGICO

### *Manejo del Edema*

En el SN se combinan distintos mecanismos patogénicos del edema. Como consecuencia del desbalance entre la presión oncótica plasmática disminuida secundaria a la hipoalbuminemia y la retención de sodio y agua, tendremos pacientes hipo-, hiper- o normo-volémicos<sup>33,34</sup>. Es crucial para el manejo del edema conocer el estado de la volemia, lo que clínicamente puede ser bastante difícil. Son de utilidad algunos exámenes como Radiografía de Tórax, Fracción excretada de sodio muy disminuida y una relación Potasio urinario/Potasio + Sodio urinario mayor de 60%<sup>34</sup>. Los pacientes con edema significativo e hipovolemia se benefician del tratamiento con Albúmina al 20% (1 gr/kg en infusión continua de 4 horas) seguida de Furosemida 1-2 mg/kg iv durante y después de la infusión. Deben ser estrictamente monitorizados para prevenir el desarrollo de HTA y edema pulmonar con-

secuencia de una expansión brusca de la volemia<sup>2,5</sup>.

Los niños hipervolémicos con función renal normal pueden recibir en forma cuidadosa diuréticos de asa, tiazidas o antagonistas de la aldosterona, solos o en forma combinada. Una depleción excesiva de volumen puede ocasionar insuficiencia renal aguda pre-renal y fenómenos trombóticos<sup>2</sup>.

#### *Medicamentos anti-proteinúricos*

Los inhibidores de la enzima convertidora de la Angiotensina II (IECA) y los antagonistas del receptor AT1 sirven para reducir la proteinuria, mejorar la albuminemia y disminuir el edema en niños nefróticos, sin producir efectos relevantes sobre la función renal<sup>35,37</sup>. Su principal utilidad es como coadyuvante de la terapia inmunosupresora en pacientes con SN resistentes o con respuesta parcial<sup>2,36</sup>.

#### *Profilaxis de infecciones*

Las infecciones bacterianas siguen siendo una causa importante de morbi-mortalidad en pacientes nefróticos. Las más frecuentes son la Peritonitis primaria, Celulitis, Sepsis y Neumonía<sup>2,5</sup>. Particularmente, relevante es la susceptibilidad al *Streptococcus pneumoniae*, por lo que se recomienda la vacuna conjugada heptavalente en menores de 5 años y la vacuna polisacárida (PPV23) en niños mayores. No existen datos acerca de la calidad y duración de la seroconversión en estos pacientes<sup>2,5,14,38,39</sup>.

No hay ECR que recomienden su uso, pero algunos grupos sugieren realizar profilaxis con amoxicilina en pacientes nefróticos menores de 2 años que no hayan recibido una apropiada vacunación antineumocócica. La efectividad de esa profilaxis ha sido probada en otros pacientes con susceptibilidad aumentada a Neumococo, como los portadores de asplenia o anemia falciforme<sup>38,39</sup>.

#### *Profilaxis de trombosis*

Un 2-4% de los niños con SNI presentan eventos trombo-embólicos, ocurriendo un 80% de ellos en el territorio venoso. Los factores de riesgo son la deshidratación, la infección, el uso de diuréticos y la movilización disminuida del paciente por edema masivo. Los niveles de anti-trombina III son bajos, especialmente con albuminemias menores a 2 g/dl<sup>40,41</sup>. No existen ECR que demuestren la efectividad de la terapia anticoagulante

o antiagregante plaquetaria como profilaxis de trombosis<sup>2</sup>.

#### *Manejo dislipidemias*

En el SNI son habituales las dislipidemias, que aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares; el tratamiento de ellas sólo con dieta no logra una mejoría significativa<sup>42,43</sup>. Existen estudios que demuestran que algunas estatinas mejoran el perfil lipídico de niños con hipercolesterolemia familiar, pero no hay estudios controlados acerca de los efectos a largo plazo de estas drogas sobre la proteinuria, la función renal o los eventos cardiovasculares<sup>44</sup>. Debe analizarse en forma individual la necesidad de tratar pacientes con síndrome nefrótico persistente que están expuestos a la dislipidemia durante períodos prolongados<sup>43</sup>.

### III. INDICACIONES DE BIOPSIA RENAL

Los criterios "clásicos" para indicar una biopsia renal en pacientes con SN incluían: edad de presentación menor de un año o mayor de 8 años; corticoresistencia; pacientes con SN CD o RF, antes de iniciar tratamiento de segunda línea; pacientes con HTA, macrohematuria, hipocomplementemia y disminución de la filtración glomerular<sup>2,5,12,16</sup>.

En 2002, Gulati realizó un estudio prospectivo, biopsiando a 222 pacientes con estos criterios. Encontró una incidencia de ECM de 34% en esta población, por lo que postuló indicaciones más estrictas para realizar la biopsia<sup>45</sup>.

Los pacientes corticosensibles serán con alta probabilidad también sensibles a CYC, por lo tanto, la biopsia en estos pacientes no es perentoria. Los criterios indiscutidos de biopsia renal continúan siendo la edad menor a un año, la falta de respuesta a corticoides después de 6 semanas de tratamiento y la presencia de HTA, hematuria persistente, función renal alterada e hipocomplementemia. La indicación en los pacientes con SNCD-RF es discutible<sup>2,12,45</sup>.

### REFERENCIAS

- 1.- Arneil GC: The nephrotic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1971; 18: 547-59.
- 2.- Hodson E: The management of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 335-49.

- 3.- *Hodson EM*: Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001533.
- 4.- *Hodson EM*: Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001533.
- 5.- *Eddy AA, Symons JM*: Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362: 629-39.
- 6.- *Niaudet P*: Genetic forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1313-8.
- 7.- *Filler G*: Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 75-8.
- 8.- *Durkan A*: Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD002290.
- 9.- *Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH*: A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 271-82.
- 10.- Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med* 1982; 306: 451-4.
- 11.- *Durkan AM*: Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int* 2001; 59: 1919-27.
- 12.- *Durkan AM*: Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD002290.
- 13.- *Niaudet P, Broyer M, Habib R*: Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin Nephrol* 1991; 35: 31-6.
- 14.- *Hodson EM, Craig JC, Willis NS*: Evidence-based management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1523-30.
- 15.- *Niaudet P*: Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *French Society of Pediatric Nephrology. J Pediatr* 1994; 125: 981-6.
- 16.- *Habashy D, Hodson E, Craig J*: Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003594.
- 17.- *Pennesi M, Gagliardo A, Minisini S*: Effective tacrolimus treatment in a child suffering from severe nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 477-8.
- 18.- *Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V*: Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 281-7.
- 19.- *Gellermann J, Querfeld U*: Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 101-4.
- 20.- *Bagga A*: Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1114-20.
- 21.- *Barletta GM*: Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 833-7.
- 22.- *Mendizabal S*: Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2005; 20: 914-9.
- 23.- *Chandra M, Susin M, Abitbol C*: Remission of relapsing childhood nephrotic syndrome with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 224-6.
- 24.- *Ulinski T*: Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 482-5.
- 25.- *Habashy D, Hodson EM, Craig JC*: Interventions for steroid-resistant nephrotic syndrome: a systematic review. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 906-12.
- 26.- *Montane B*: Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 772-7.
- 27.- *Abeyagunawardena AS*: The use of steroid-sparing agents in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 919-24.
- 28.- *Sumegi V*: Long-term effects of levamisole treatment in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1354-60.
- 29.- *Mendoza SA*: Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 303-7.
- 30.- *Mori K, Honda M, Ikeda M*: Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1232-6.
- 31.- *Murnaghan K, Vasmant D, Bensman A*: Pulse methylprednisolone therapy in severe idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 733-9.
- 32.- *Benz K*: Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 794-7.
- 33.- *Rodríguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Johnson RJ*: Interstitial inflammation, sodium retention, and the pathogenesis of nephrotic edema: a unifying hypothesis. *Kidney Int* 2002; 62: 1379-84.
- 34.- *Vande Walle JG, Donckerwolcke RA*: Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 283-93.
- 35.- *Bagga A*: Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 45-50.
- 36.- *Ellis D*: Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr* 2003; 143: 89-97.

- 37.- *Delucchi A*: Enalapril and prednisone in children with nephrotic-range proteinuria. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1088-91.
- 38.- *American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis.* *Pediatrics* 2000; 106: 362-6.
- 39.- *Spika JS*: Serum antibody response to pneumococcal vaccine in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1982; 69: 219-23.
- 40.- *Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB*: Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996). *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 74-8.
- 41.- *Mehls O*: Hemostasis and thromboembolism in children with nephrotic syndrome: differences from adults. *J Pediatr* 1987; 110: 862-7.
- 42.- *Querfeld U*: Should hyperlipidemia in children with the nephrotic syndrome be treated? *Pediatr Nephrol*,1999; 13: 77-84.
- 43.- *Sanjad SA, al-Abbad A, al-Shorafa S*: Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome: the effect of statin therapy. *J Pediatr* 1997; 130: 470-4.
- 44.- *Coleman JE, Watson AR*: Hyperlipidaemia, diet and simvastatin therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 171-4.
- 45.- *Gulati S*: Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications? *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 404-8.