

Nefrología

SÍNDROME NEFRÍTICO *pág. 216*

Puntos clave

El síndrome nefrótico es una forma común de manifestación de diferentes enfermedades renales.

La mayoría de los síndromes nefróticos en niños corresponde a nefropatía a cambios mínimos.

La proteinuria masiva es el hecho cardinal del síndrome nefrótico. Su base patogénica varía según el tipo de nefropatía subyacente.

La oliguria y el edema del síndrome nefrótico no siempre se acompañan de contracción del volumen vascular.

Los corticoides son el tratamiento de elección en el síndrome nefrótico idiopático del niño. El empleo de otros fármacos inmunodepresores debería restringirse a casos de corticorresistencia o grave toxicidad esteroidea.

Salvo que exista corticorresistencia, el síndrome nefrótico idiopático del niño es en principio una entidad de buen pronóstico.

Síndrome nefrótico

FERNANDO SANTOS

Departamento de Pediatría.

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España.

fsantos@uniovi.es

El síndrome nefrótico (SN) es una de las formas principales de manifestación de la enfermedad renal en niños. Se caracteriza por proteinuria intensa y mantenida que ocasiona hipoalbuminemia, retención de líquidos con edema e hiperlipemia. Se presentan anualmente unos 2-7 nuevos casos por cada 100.000 niños menores de 18 años, la mayoría en la primera década de la vida^{1,2}. La evolución del SN, su diferente respuesta al tratamiento y el mecanismo de producción de la fuga renal de proteínas y de los signos y síntomas que derivan de ella representan aspectos de máxima actualidad en la práctica e investigación pediátricas

Criterios diagnósticos

El dato cardinal del SN es la proteinuria masiva, detectada por una positividad de 3 o más cruces en la tira reactiva de orina y confirmada por valores del cociente urinario proteína/creatinina superiores a 3,5 mg/mg (400 mg/mmol) en muestras aisladas de orina, y/o por una eliminación de proteínas superior a 40 mg/m²/h o a 50 mg/kg/día en orina de 24 h³⁻⁵. La proteinuria del SN es de origen glomerular y da lugar a hipoalbuminemia (albúmina menor de 3 g/dl), hipoproteinemia (proteínas totales inferiores a 6 g/dl) y también, como manifestaciones bioquímicas características, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (tabla 1). Clínicamente, el edema es el signo más relevante.

Clasificación

En los niños, la mayor parte de los SN corresponden a nefropatías primarias, es decir, la afectación renal no se produce en el curso de una enfermedad sistémica, neoplásica o como

consecuencia de la administración de un fármaco o tóxico. Dentro de las formas primarias o idiopáticas, el SN a cambios mínimos es el más común en la infancia (representa las tres cuartas partes, aproximadamente, de la totalidad de los casos⁶). Otras formas primarias ocurren con frecuencia mucho menor (tabla 2). Dentro de las formas secundarias, diversas infecciones pueden originar SN, y son bien conocidos la asociación de hepatitis B con glomerulonefritis membranosa, el desarrollo de glomerulonefritis membranoproliferativa en el curso de una hepatitis C o la nefropatía proteinúrica del virus de la inmunodeficiencia humana. Merecen mención especial algunos casos de SN del primer año de vida asociados a infecciones congénitas como la sífilis y la toxoplasmosis. En el capítulo de los SN que se observan vinculados a neoplasias, hay que destacar en niños la nefropatía a cambios mínimos en pacientes con linfomas de Hodgkin o leuce-

Tabla 1. Hallazgos bioquímicos característicos de síndrome nefrótico

Hipoproteinemia < 6 g/dl

Hipoalbuminemia < 2,5 - 3 g/dl

Proteinuria masiva

Tres/cuatro cruces en la tira reactiva

Cociente proteínas/creatinina en micción aislada > 3,5 mg/mg

Eliminación urinaria de proteínas > 40 mg/m²/h o > 50 mg/kg/día

Otros datos habituales

Hiperlipemia: hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia

Hipercoagulabilidad

Lectura rápida



Introducción

El síndrome nefrótico (SN) se caracteriza por la presencia de edemas con proteinuria masiva, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia. Es uno de los grandes síndromes con los que se pueden manifestar las enfermedades renales.

Clasificación

La mayor parte de los casos en la infancia corresponden a nefropatía a cambios mínimos, es decir, no existen alteraciones renales evidentes en el examen de una biopsia renal por microscopía óptica e inmunofluorescencia.



mias. El desarrollo de las técnicas de diagnóstico geneticomolecular ha motivado un gran avance en el conocimiento de las formas de SN de causa genética. El SN puede presentarse como parte de enfermedades genéticas de afectación multiorgánica como, por ejemplo, el síndrome uña-rótula, la displasia toracoasfíxica o el síndrome de Laurence-Moon-Biedl-Bardet. En este grupo cabe también destacar el SN como componente del síndrome de Denys-Drash (esclerosis mesangial difusa asociada a pseudohermafroditismo masculino y/o tumor de Wilms) o del síndrome de Frasier (glomerulosclerosis segmentaria y focal asociada a pseudohermafroditismo masculino y gonadoblastoma), que se producen por mutaciones en el gen *WT1*. Por otra parte, existen trastornos aislados en los genes que codifican proteínas que se expresan en las células epiteliales de la membrana basal glomerular o podocitos responsables de diversas formas de SN de manifestación congénita o en el primer año de vida (tabla 3)⁷⁻¹³.

¿Por qué se produce la proteinuria?

El trastorno subyacente responsable de la fuga de proteínas a través del glomérulo es presumiblemente diferente en las diversas formas de SN. Como se señala en la tabla 3, en el SN de origen genético la base de la proteinuria puede radicar en defectos estructurales de los podocitos –células que revisten la vertiente epitelial de la membrana basal glomerular– o de las proteínas que constituyen la propia membrana basal.

Tabla 2. Clasificación etiológica del síndrome nefrótico (SN) en la infancia

SN idiopático o primario

- Cambios mínimos
- Glomerulonefritis mesangial
- Glomerulosclerosis segmentaria y focal
- Glomerulonefritis membranosa
- Glomerulonefritis membranoproliferativa

SN secundario

- Infecciones
- Enfermedades sistémicas
- Neoplasias
- Fármacos/toxinas
- Otros

SN de origen genético

- SN congénito
- Enfermedad multiorgánica

En este sentido, durante los últimos años se han descubierto proteínas que se expresan en los podocitos e intervienen en la formación de puentes intercelulares, en la unión de estas células a la membrana basal glomerular y/o en la consistencia y contractilidad del citoesqueleto. El papel relevante de estas propiedades de los podocitos en la impermeabilidad del glomérulo para las proteínas plasmáticas se pone de manifiesto porque mutaciones o alteraciones genéticas que condicionan defectos estructurales en estas proteínas celulares⁸⁻¹⁰, o en la normal proporción de sus isoformas⁷, ocasionan proteinuria masiva en pacientes y modelos experimentales.

Por el contrario, en muchos casos de glomerulosclerosis segmentaria y focal primaria y en la nefropatía a cambios mínimos la causa de la proteinuria no reside en anomalías estructurales permanentes de la pared capilar glomerular, sino en alteraciones funcionales inducidas por factores circulantes aún no identificados. Esto explica la recurrencia, a veces inmediata, del SN en el riñón trasplantado en algunos pacientes con glomerulosclerosis segmentaria y focal primaria, y el carácter recidivante en brotes característico del SN por nefropatía a cambios mínimos. Acerca de esta última entidad, existen datos que apuntan a la implicación de un mecanismo inmunitario dependiente de los linfocitos. Se ha encontrado una respuesta proliferativa disminuida de los linfocitos T¹⁴ y una modificación de sus subclases¹⁵. Estos hallazgos, junto con una afectación de la inmunidad humoral, por menor síntesis y mayor pérdida urinaria de inmunoglobulina G¹⁶, pueden explicar la alta susceptibilidad a infecciones características de estos enfermos. Por otra parte, el incremento relativo de algunos subgrupos de linfocitos T puede vincularse con la producción de un factor circulante responsable del aumento de la permeabilidad de la pared capilar glomerular. Este factor se ha intentado relacionar con diversas citocinas, sin evidencias convincentes hasta el momento. El mecanismo por el que un factor circulante puede aumentar la permeabilidad glomerular a albúmina es también motivo de activa investigación. Se ha planteado que el número de cargas negativas de la pared del capilar glomerular disminuye en estados proteinúricos y se normaliza con la remisión^{17,18}. Así, una pérdida de la carga electrostática de la barrera glomerular facilitaría el paso a su través de aniones como las proteínas. Estudios recientes han encontrado disminución del contenido de heparán sulfato en células epiteliales glomerulares humanas cultivadas con linfocitos de niños con SN idiopático¹⁹. Ya que el heparán sulfato es el polianión más

abundante de la membrana basal glomerular, su disminución, inducida por un factor dependiente de los linfocitos, podría desempeñar un papel clave en la aparición de proteinuria en niños con SN a cambios mínimos.

Debe mencionarse aquí que en el examen por microscopía electrónica de una muestra de tejido renal de un paciente con proteinuria es característico encontrar fusión de los pedicelos, es decir, de las prolongaciones que los podocitos emiten sobre la cara epitelial de la membrana basal glomerular. Este hallazgo parece consecuencia de la proteinuria más que ser relevante en la producción de ésta. De igual forma, en un enfermo con nefropatía proteinúrica crónica pueden encontrarse por microscopía óptica lesiones segmentarias y focales de glomerulosclerosis que deben diferenciarse de la glomerulosclerosis segmentaria y focal primaria causante de SN idiopático.

¿Por qué los pacientes con síndrome nefrótico presentan edemas?

En el SN la retención de líquidos, la ganancia de peso, la oliguria y el edema, como signo clínico cardinal, se producen por retención urinaria de sodio y, secundariamente, de agua. El mecanismo responsable de la retención de sodio es motivo de investigación y puede no ser el mismo en todos los casos²⁰. Clásicamente se ha considerado que la proteinuria provoca hipoalbuminemia, y ésta, disminución de la

presión oncótica, lo que ocasiona salida de líquido al espacio extravascular, reducción del volumen vascular e hiperaldosteronismo secundario que estimula la reabsorción tubular de sodio. Aunque esto puede ser cierto en algunas ocasiones, en otras los hallazgos clínicos y bioquímicos no apoyan esta hipótesis del bajo volumen vascular (*underfill*). Así, en pacientes edematosos con SN en los que no hay evidencias de contracción del volumen plasmático ni de elevación de renina plasmática o aldosterona, se piensa que existe una retención renal de sodio inducida directamente por la proteinuria, que provocaría resistencia de la neurona distal a la acción del péptido natriurético o, como se ha propuesto recientemente²¹, activación del transporte de sodio en el túbulo proximal. Así, la retención primaria de sodio originaría expansión del volumen vascular (*overfill*).

¿Cómo es y por qué se produce la hiperlipemia?

Los individuos con SN presentan característicamente *hipercolesterolemia*, cuya magnitud guarda relación inversa con las concentraciones plasmáticas de albúmina, y, en caso de marcada hipoalbuminemia, también *hipertrigliceridemia*. En los niños con brotes de SN a cambios mínimos están *aumentadas las lipoproteínas* de alta, baja y muy baja densidad, mientras que en pacientes con proteinuria persis-

Tabla 3. Síndrome nefrótico (SN) en niños por alteraciones genéticas de los podocitos

Gen	Región cromosómica	Proteína	Herencia	Clinica e histología	Comentarios
<i>NPHS1</i>	19q13.1	Nefrina	AR	SN congénito tipo finlandés Dilatación quística de los túbulos renales	SN congénito Alta frecuencia en Finlandia Aumento de alfafeto-proteína en el líquido amniótico OMIM n.º 256300
<i>NPHS2</i>	1q25-q31	Podocina	AR Casos esporádicos	SNCR GESF y/o cambios mínimos	SN de inicio entre 3 meses y 5 años OMIM n.º 600995
<i>CD2AP</i>	6p12	Proteína asociada a CD2	AD	Aumento de susceptibilidad a GESF	Descrito en adultos OMIM n.º 607832
<i>ACTN4</i>	19q13	α-actinina 4	AD	SNCR GESF	Comienzo en el adulto. Progresión lenta OMIM n.º 603278

AR: autosómica recesiva; AD: autosómica dominante; SNCR: SN corticorresistente; GESF: glomerulosclerosis segmentaria y focal; OMIM: online Mendelian inheritance in man.

Lectura rápida



¿Por qué se produce la proteinuria?

Dentro de los SN secundarios, diversas infecciones pueden originar SN.

El trastorno subyacente responsable de la fuga de proteínas a través del glomérulo es presumiblemente diferente en diversas formas de SN.

En el SN a cambios mínimos existe un incremento de la permeabilidad glomerular a proteínas asociado o dependiente de alteraciones en la inmunidad celular y humoral.

En otros tipos de SN el origen de la proteinuria puede radicar en un defecto estructural de la pared capilar glomerular.

¿Por qué los pacientes con SN tienen edemas?

El edema del SN se produce por disminución de la presión oncótica plasmática y retención renal de sodio y agua, y puede coexistir con un volumen vascular disminuido o aumentado.



Lectura rápida



¿Cómo es y por qué se produce la hiperlipemia?

La hipercolesterolemia, de mecanismo no bien aclarado, guarda relación inversa con la magnitud de la hipoalbuminemia.

Características clínicas del SN a cambios mínimos

En ausencia de nefropatía familiar o enfermedad sistémica, cuando el SN se presenta entre 1 y 9 años de edad y no se acompaña de hematuria, hipertensión arterial, insuficiencia renal mantenida o hipocomplementemia, puede suponerse que es debido a cambios mínimos.

Tratamiento

El SN idiopático sigue un curso crónico o recurrente, por lo que debería limitarse al máximo la hospitalización del paciente y procurar una escolarización normal.

Los corticoides constituyen el medicamento de elección para inducir la negativización de la proteinuria y, como regla general, hay que recordar que debe "agotarse" su uso y sólo en caso de estricta necesidad pasar a otros medicamentos, siempre más tóxicos.

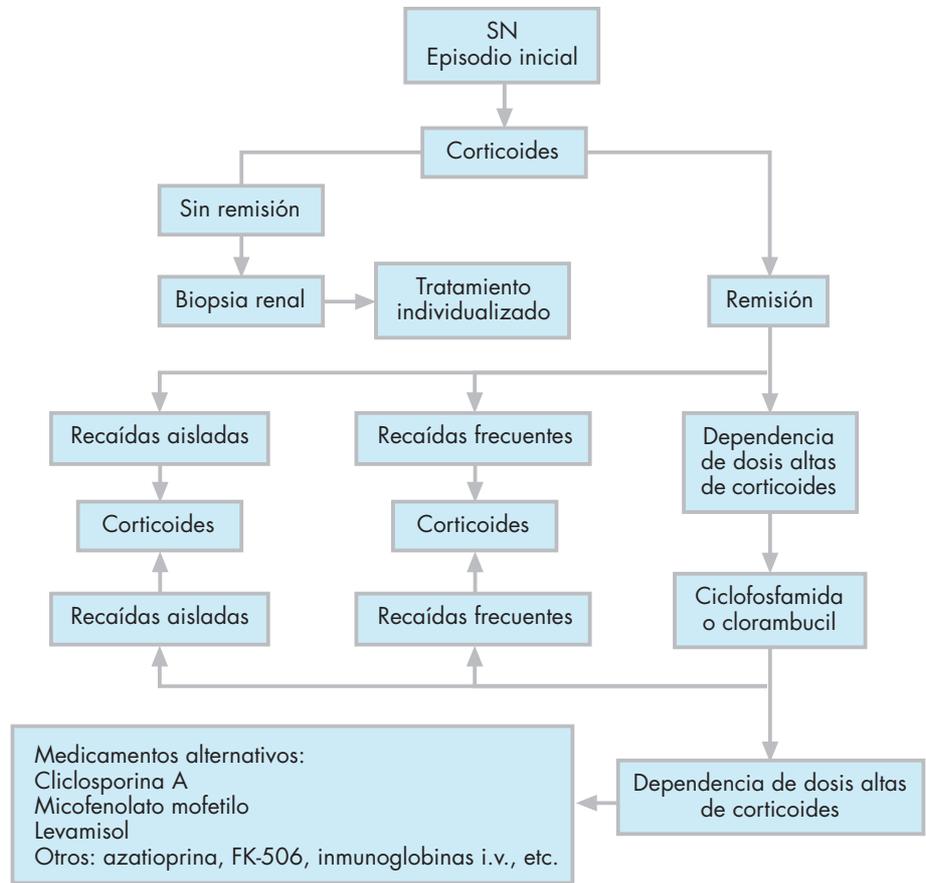


Figura 1. Esquema terapéutico del síndrome nefrótico idiopático en el niño. i.v.: vía intravenosa.

tente existe *dislipoproteinemia*, con aumento de las fracciones plasmáticas de lipoproteínas de baja y muy baja densidad, principales transportadores de colesterol y triglicéridos, y valores normales o descendidos de las de alta densidad. Los mecanismos causantes de esta hiperlipemia no están bien definidos, aunque datos clínicos y experimentales indican que existe sobreproducción hepática de lipoproteínas, acompañada en los casos más graves de inhibición de su catabolismo hepático^{6,22}. Las alteraciones lipídicas de los enfermos con SN pueden verse agravadas y modificadas por el efecto hiperlipemiente de varios de los medicamentos que se utilizan en el tratamiento de estos pacientes.

Características clínicas y analíticas del síndrome nefrótico a cambios mínimos

El diagnóstico de nefropatía a cambios mínimos es anatomopatológico. Ya que el pronóstico y la evolución de esta entidad son mejores que los de otras formas de SN, que pueden

además requerir diferentes tratamientos, es primordial conocer en la práctica diaria qué datos indican que un niño con SN idiopático tiene una lesión a cambios mínimos. Acerca de estas características, que se señalan en la tabla 4, es preciso comentar que en los brotes de SN con

Tabla 4. Características clínicas y bioquímicas del síndrome nefrótico a cambios mínimos en niños

Edad del brote inicial entre 1 y 9 años
Antecedentes negativos de enfermedad renal familiar
Sin enfermedad sistémica
Sin insuficiencia renal crónica
Sin hipertensión arterial mantenida
Sin microhematuria persistente entre los brotes
Sin hematuria macroscópica
Concentraciones normales de complemento sérico
Proteinuria selectiva
Remisión de la proteinuria con corticoides

marcada contracción del volumen vascular, a veces acentuada por el uso de diuréticos, es posible observar insuficiencia renal que remite al ceder la proteinuria. Asimismo la retención de sodio y líquidos puede condicionar hipertensión arterial transitoria. La microhematuria coincidente con la proteinuria masiva es habitual, pero no lo son su persistencia tras negativización de la proteinuria o la aparición, incluso en los brotes de proteinuria, de macrohematuria. La proteinuria del SN a cambios mínimos es habitualmente selectiva, con un cociente entre los aclaramientos de inmunoglobulina G y transferrina inferior a 0,1. El hecho de que la proteinuria no desaparezca con el tratamiento esteroideo es el dato de peor pronóstico en cuanto a la evolución de la enfermedad. Cuando uno de los criterios enumerados en la tabla 4 no se cumple, está indicado realizar una biopsia renal y averiguar el sustrato histológico del SN con vistas a sentar un pronóstico y establecer el tratamiento a seguir.

Tratamiento

El SN idiopático sigue un curso crónico o recurrente, por lo que debería limitarse al máximo la hospitalización del paciente y procurar una escolarización normal. Mientras el paciente presente proteinuria, deben recomendarse *dieta sin sal, restricción moderada de líquidos, según el grado de oliguria y edema, y reposo relativo*, que implicará no realizar ejercicios físicos intensos o competitivos, pero no la confinación obligada del niño en su domicilio por los motivos expuestos anteriormente. Estas medidas tienden a aminorar la retención de líquidos pero no modifican la evolución de la enfermedad. El uso de diuréticos, habitualmente la *furosemida*, debe restringirse a las situaciones en las que, en ausencia de signos clínicos de contracción del volumen vascular, existe importante oliguria sin apenas eliminación de sodio urinario. En estos casos, y cuando la albuminemia es inferior a 1 g/dl, es a veces preciso combatir el edema y la oliguria con la administración de infusiones de *seroalbúmina al 20%*, 1 g/kg por vía intravenosa de forma lenta durante 4-6 h. Los corticoides constituyen el medicamento de elección para inducir la negativización de la proteinuria y, como regla general, hay que recordar que debe "agotarse" su uso y sólo en caso de estricta necesidad pasar a otros medicamentos, siempre más tóxicos. En la figura 1 se propone un planteamiento terapéutico de base en un niño con SN idiopático. El régimen habitual de corticoterapia en el momento del diagnóstico de la enfermedad consiste en la administración de prednisona a 60 mg/m²/día en dosis

única o dividida, equivalente a 2 mg/kg/día y con una dosis máxima diaria de 80 mg, por vía oral durante 4 semanas. Si la proteinuria ha desaparecido en este tiempo, se reduce la prednisona a 40 mg/m² en día alternos durante 4 semanas más y, al finalizar éstas, se disminuye gradualmente la dosis de prednisona para llegar a su suspensión al cabo de otras 8 semanas, de forma que el período total de corticoterapia inicial dura 4 meses. Hay grupos que utilizan dosis equivalentes de prednisolona²³ o deflazacort²⁴. Algunos estudios indican que el empleo de pautas más largas de tratamiento con prednisona a dosis altas (60 mg/m²/día durante 6 semanas más 40 mg/m²/48 h durante otras 6 semanas²⁵, o 60 mg/m²/día durante 4 semanas más 40 mg/m²/48 h durante 6 semanas²⁶) o la prolongación de la administración de prednisona a días alternos hasta 6 meses²⁷ son más eficaces para prolongar la remisión de la proteinuria. En las recaídas de la enfermedad se acorta el tiempo de administración de prednisona a dosis altas diarias, ya que se reduce la dosis a 40 mg/m²/48 h a los 4 días de mantenerse negativa la proteinuria, lo que suele suceder en los primeros 7-10 días tras iniciar el tratamiento.

Los términos empleados para definir la respuesta al tratamiento en niños con SN son como sigue²⁸:

- Remisión: proteinuria negativa o indicios por tira reactiva o inferior a 4 mg/m²/h.
- Recaída: proteinuria de 2 o más cruces en la tira reactiva durante más de 3 días o paciente con edemas y proteinuria de 3 o 4 cruces.
- Recaídas frecuentes: 2 o más recaídas en los primeros 6 meses tras la respuesta inicial, o 4 o más recaídas en un período de 12 meses.
- Corticodependencia: 2 recaídas consecutivas durante la disminución de la dosis de esteroides o dentro de los 14 días siguientes a su suspensión.
- Corticorresistencia: fallo para alcanzar la remisión tras 8 semanas de tratamiento a dosis altas. En la práctica clínica suele considerarse que el SN es corticorresistente cuando no se logra la remisión tras 4 semanas de prednisona diaria a 60 mg/m² más la administración de 3 pulsos a días alternos de 30 mg/kg (dosis máxima de 1 g) de metilprednisolona por vía intravenosa.

En pacientes con recaídas frecuentes puede ser de utilidad la administración prolongada durante varios meses de dosis bajas de prednisona a días alternos (0,2-0,3 mg/kg), con el fin de intentar espaciar la aparición de las recaídas. Asimismo, en caso de documentarse la proteinuria coincidiendo con un proceso infeccioso, primero debe tratarse éste, ya que no es inhabi-

Lectura rápida



Evolución y pronóstico

En los SN a cambios mínimos la proteinuria suele desaparecer con tratamiento con glucocorticoides, lo que es un signo de buen pronóstico.

Esta evolución favorable puede verse afectada por múltiples brotes de proteinuria, por la toxicidad derivada de altas dosis acumulativas de esteroides o por complicaciones de carácter infeccioso, isquémico o tromboembólico.

La corticorresistencia, es decir, la persistencia de la proteinuria a pesar del tratamiento esteroideo, es un signo de mal pronóstico en cuanto a la evolución de la nefropatía.



Bibliografía recomendada

Allison AE, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362:629-39.

Excelente y reciente revisión en la que se ofrece de forma clara y breve información actualizada relevante sobre la patogenia, fisiopatología, pronóstico y tratamiento de diversas formas de síndrome nefrótico en niños. Tiene excelentes imágenes de la anatomía patológica renal y figuras que ayudan a comprender el mecanismo de la proteinuria, así como tablas de gran utilidad.

Hogg RJ, Potman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000;105:1242-9.

Recomendaciones elaboradas por un panel de 6 expertos nefrólogos pediatras y dirigidas a médicos de medicina primaria sobre la aproximación diagnóstica y terapéutica a un niño con proteinuria. Es especialmente importante porque determina conceptos y terminología de forma clara y concisa.

tual que la proteinuria remita sin necesidad de usar corticoides al ceder la infección. Como se señala en la figura 1, en niños con corticodependencia de dosis altas de esteroides (0,5-1 mg/kg), el fármaco más comúnmente empleado es la ciclofosfamida, a dosis de 2 o 3 mg/kg/día durante 12 u 8 semanas, respectivamente²⁹.

Evolución y pronóstico

Por lo que respecta a la nefropatía *per se*, el riesgo de progresión hacia una situación de insuficiencia renal crónica es mínimo mientras no exista o se desarrolle corticorresistencia. Aproximadamente dos terceras partes de los niños con SN a cambios mínimos experimentan recaídas de la proteinuria durante su infancia. Se ha considerado clásicamente que, una vez alcanzada la edad adulta, se minimizaba la probabilidad de presentar nuevos brotes de proteinuria. Sin embargo, datos recientes sobre 102 pacientes con SN corticosensible diagnosticado en la infancia indican que hasta un 42% recae en la edad adulta, siendo mayor el riesgo en aquéllos con SN de comienzo antes de los 6 años de edad o con un curso más tórpido³⁰.

El déficit inmunitario de los niños con SN incrementa el riesgo de *infecciones*, por lo que es obligado considerar la posibilidad de peritonitis bacteriana en un niño con SN que se presente con un cuadro de abdomen agudo, fiebre y afectación del estado general. La vacunación antineumocócica debe recomendarse al menos a los pacientes con proteinuria persistente, y será preciso controlar periódicamente los valores de anticuerpos³¹. También es aconsejable la vacuna contra la varicela cuando el paciente esté libre de proteinuria y tratamiento esteroideo. La contracción del volumen vascular puede dar lugar a episodios de dolor abdominal intenso por *isquemia* intestinal³² y, en asociación con la hipercoagulabilidad también característica de estos pacientes, a *episodios tromboembólicos*. En este sentido, la prescripción de un antiagregante plaquetario o de heparina de bajo peso molecular es recomendable en niños con proteinuria mantenida. La fuga urinaria de proteínas no ocasiona habitualmente problemas de nutrición o crecimiento, salvo en casos de proteinuria masiva persistente en lactantes con SN corticorresistente.

El tercer grupo de complicaciones esperables en un niño con SN son las derivadas de la medicación. Altas dosis acumulativas de corticoides ocasionan, además del efecto cushingoides conocido, hiperlipemia, afectación del poten-

cial de crecimiento, cataratas subcapsulares, importantes alteraciones conductuales, sobre todo en adolescentes, y disminución persistente de la masa ósea³³. Durante la administración de ciclofosfamida, en los niños que la precisan, pueden producirse leucopenia y/o alopecia reversibles pero, a las dosis anteriormente recomendadas, no se observan efectos nocivos a largo plazo. Como se indica en la figura 1, puede utilizarse un amplio arsenal terapéutico para el control de la proteinuria en niños con SN dependientes de dosis elevadas de corticoides³³⁻³⁵. Estos fármacos son tóxicos, existe poca experiencia sobre su empleo en niños y los efectos indeseables a largo plazo son en gran medida desconocidos. Así pues, considerando que el SN idiopático es en principio, y salvo corticorresistencia, una entidad de evolución favorable, debe valorarse cuidadosamente el riesgo inherente a la utilización de estos fármacos alternativos con los beneficios de limitar la toxicidad esteroidea.

Bibliografía



● Importante ● Muy importante

■ Metaanálisis
■ Ensayo clínico controlado

1. ● Roth KS, Amaker BH, Chan JCM. Nephrotic syndrome: pathogenesis and management. *Pediatr Rev* 2002;23:237-48.
2. Allison AE, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362:629-39.
3. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983;309:1543-6.
4. Niaudet P. Steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric nephrology*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; p. 543-56.
5. Guignard JP, Santos F. Laboratory investigations. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric nephrology*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; p. 399-424.
6. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1202-11.
7. Barbaux S, Niaudet P, Gubler MC, Grunfeld JP, Jaubert F, Kuttann F, et al. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet* 1997;17:467-70.
8. ●● Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein -nephrin- is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;1:575-82.
9. Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benassy F, Lee H, Fuchshuber A, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000;24:349-54.
10. Kaplan JM, Kim SH, North KN, Rennke H, Correia LA, Tong HQ, et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000;24:251-6.
11. Salomon R, Gubler MC, Niaudet P. Genetics of the nephrotic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:129-34.
12. Karle SM, Uetz B, Ronner V, Glaeser L, Hildebrandt F, Fuchshuber A, et al. Novel mutations in NPHS2 detected in both familial and sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:388-93.
13. Torres VE, Scheinman SJ. Genetic diseases of the kidney. *NephSAP* 2004;3:5-70.



14. Moorthy AV, Zimmerman SW, Burkholder PM. Inhibition of lymphocyte blastogenesis by plasma of patients with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 1976;1:1160-2.
15. Kobayashi K, Yoshikawa N, Nakamura H. T-cell subpopulations in childhood nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1994;41:253-8.
16. Herrod HG, Stapleton FB, Trouy RL, Roy S. Evaluation of T lymphocyte subpopulations in children with nephrotic syndrome. *Clin Exp Immunol* 1983;52:581-5.
17. Carrie BJ, Salyer WR, Myers BD. Minimal change nephropathy: an electrochemical disorder of the glomerular membrane. *Am J Med* 1981;70:262-8.
18. Guasch A, Deen WM, Myers BD. Charge selectivity of the glomerular filtration barrier in healthy and nephrotic humans. *J Clin Invest* 1993;92:2274-82.
19. Birmele B, Thibault G, Nivet H, De Agostini A, Girardin EP. In vitro decrease of glomerular heparan sulfate by lymphocytes from idiopathic nephrotic syndrome patients. *Kidney Int* 2001;59:913-22.
20. Deschenes G, Feraïlle E, Doucet A. Mechanisms of oedema in nephrotic syndrome: old theories and new ideas. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:454-6.
21. Klisic J, Zhang J, Nief V, Reyes L, Moe OW, Ambuhl PM. Albumin regulates the Na⁺/H⁺ exchanger 3 in OKP cells. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3008-16.
22. ● Querfeld U. Should hyperlipidemia in children with the nephrotic syndrome be treated? *Pediatr Nephrol* 1999;13:77-84.
23. Callis Bracons L. Síndrome nefrótico idiopático. En: García-Nieto V, Santos F, editores. *Nefrología pediátrica*. Madrid: Aula Médica, 2000; p. 141-51.
24. Broyer M, Terzi F, Lehnert A, Gagnadoux MF, Guest G, Niaudet P. A controlled study of deflazacort in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997;11:418-22.
25. Filler G. Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:75-8.
26. Hiraoka M, Tsukahara H, Matsubara K, Tsurusawa M, Takeda N, Haruki S, et al. A randomized study of two long-course prednisolone regimens for nephrotic syndrome in children. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1155-62.
27. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD001533.
28. ●● Hogg RJ, Potman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000;105:1242-9.
29. Latta K, Von Schnakenburg C, Ehrich JHH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001;16:271-82.
30. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 2003;41:550-7.
31. Campins Martí M, Casal Lombos J, Tarrago Asensio D, Rodrigo Anoro MJ, Allepuz Palau A, Callis Bracons L. Persistencia de anticuerpos a los 3 años de la inmunización antineumocócica 23-valente en pacientes con síndrome nefrótico. *An Pediatr (Barc)* 2003;58:184-7.
32. Amil B, Santos F, Ordóñez FA, Martínez V, Malaga S. Severe acute abdominal pain in a patient with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002;17:875-6.
33. British Association for Paediatric Nephrology. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1991;337:1555-7. ECC
34. Durkan AM, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int* 2001;59:1919-27.
35. Choi MJ, Eustace JA, Giménez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothinathan R, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002;61:1098-114.

Bibliografía recomendada

Latta K, Von Schnakenburg C, Ehrich JHH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001;16:271-82.

Metaanálisis sobre la utilización de ciclofosfamida y clorambucil en el síndrome nefrótico del niño. Revisa 38 estudios que abarcan a más de 1.500 niños. Ofrece muchos datos de utilidad práctica sobre el empleo de estos medicamentos en el síndrome nefrótico. Se presentan los resultados de modo muy claro y comprensible.

Torres VE, Scheinman SJ. Genetic diseases of the kidney. *NephSAP* 2004;3:5-70.

Este trabajo pertenece a la colección sobre formación continuada en nefrología editada por la Sociedad Americana de Nefrología. Recoge información sobre la base genética y molecular de múltiples enfermedades renales, lo que es difícil de encontrar de forma conjunta. Existe un apartado sobre los síndromes nefróticos de origen genético.