

SINDROME NEFROTICO EN NIÑOS. PAUTAS NACIONALES.

CAPITULO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA.

SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRIA (SVPP)

SOCIEDAD VENEZOLANA DE NEFROLOGIA (SVN)

Elsa Jesús Lara García (1), María Alejandra Ortega (2),
Clara Ynés Uviedo Martínez (3)

RESUMEN

El Síndrome Nefrótico Idiopático (SNI) constituye uno de los síndromes más frecuentes en la edad pediátrica. Suele aparecer entre 2-8 años con una incidencia global de 2-7 casos por cada 100.000 habitantes. La mayoría responde al tratamiento esteroideo y más del 80% de los casos tiene como lesión histopatológica la Lesión Glomerular Mínima (LGM). Se plantea entonces como un proceso de larga duración, con períodos no predecibles de recaídas y remisiones del cuadro clínico. El objetivo de estas pautas nacionales es unificar los criterios con respecto al manejo y tratamiento de los pacientes portadores de SN. Se realizó una investigación documental actualizada a nivel nacional e internacional para sugerir un consenso en relación al tratamiento de los pacientes con SN y así garantizar un diagnóstico precoz, criterios unificados para realizar la biopsia renal cuando sea necesario y la terapéutica adecuada de acuerdo a la respuesta esteroidea, con la asociación de otros inmunosupresores a fin de minimizar los efectos adversos.

PALABRAS CLAVE: Síndrome Nefrótico. Glomerulopatía. Esteroides. Niños.

NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN NATIONAL GUIDELINES. PEDIATRIC NEPHROLOGY CHAPTER. VENEZUELAN SOCIETY OF PEDIATRICS AND CHILD CARE (VSPC) VENEZUELAN SOCIETY OF NEPHROLOGY (VSN)

SUMMARY

Idiopathic Nephrotic Syndrome (NS) is one of the most frequent syndromes in childhood. It usually appears in children between 2-8 years with an overall incidence of 2-7 cases per 100,000 inhabitants. Most respond to steroid treatment and more than 80% of the cases have Minimal Glomerular Lesion as the histopathological lesion. It is considered as a long-lasting process, with unpredictable periods of relapses and remissions. The objective of these national guidelines is to unify criteria regarding the management and treatment of patients with NS. An updated documentary research was carried out at local and international levels to suggest a consensus regarding the treatment of patients with NS and thus guarantee an early diagnosis, unified criteria to perform a renal biopsy when necessary, and an adequate therapy with the association of other immunosuppressants in order to minimize adverse effects.

KEY WORDS: Nephrotic Syndrome. Glomerulopathy, Children. Steroids

INTRODUCCION

El síndrome Nefrótico (SN) cursa con edema, proteinuria en rango nefrótico (mayor de 40 mg/m²SC/hora o una relación proteína/creatinina (P/C) mayor de 2, hipoalbuminemia (albumina menor a 2.5gr/dl) y dislipidemia. Aparece por lo general en niños entre 2 y 8 años de edad, con una máxima incidencia de 3 a 5 años de edad y es la manifestación clínica más frecuente de las glomerulopatías primarias no inflamatorias (1-8). La incidencia global del SN en pediatría es de 2 a 7 por cada 100.000 individuos en la población general y una prevalencia de 16 por cada 100.000 niños menores de 15

años, con predilección en el sexo masculino con una proporción 2:1. (1,3-8)

BASES GENÉTICAS

El SN primario se ha relacionado a ciertos antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad, con diferencias entre aquellos que responden o no responden satisfactoriamente al tratamiento con esteroides (3,6,8). Entre los primeros predominan los antígenos HLA-DR3, HLA-DR7 y HLA-B8, mientras que estos se encuentran en menor proporción en los del segundo grupo. (Tabla 1) (9-10).

ETIOLOGÍA.

El SN puede ser clasificado de diferentes formas: según la etiología, en SN Primario (genético, congénito e idiopático) y SN Secundario (Tabla 2); según el tratamiento esteroideo determinado por la sensibilidad al esteroide (Tabla 3) y de acuerdo a la evolución clínica, dada la remisión o números de recaídas (Tabla 4) (8-12).

- (1) Médico Nefrólogo Pediatra. Jefe de Postgrado Nefrología Pediátrica. Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera". CHET. Valencia-Venezuela
- (2) Médico Pediatra. Nefrólogo Infantil. Urgencia Infantil Hospital Félix Bulnes Cerda. Profesor Universidad San Sebastián. Santiago de Chile-Chile
- (3) Médico Nefrólogo Pediatra. Jefe de la Cátedra de Farmacología y Terapéutica de la Universidad de Carabobo. Valencia-Venezuela

Autor de Correspondencia: Clara Uviedo.
Teléfono: 0424-4947814; clarauviedo7@gmail.com

TABLA 1. Proteínas estructurales y vías de señalización del Podocito

a) Involucrados en la estructura y función del diafragma de hendidura:
NPFS1: nefrina (AR), NPFS2: podocina (AR), PLCE1: fosfolipasa C épsilon 1 (AR), CD2AP: proteína asociada con el dominio citoplasmático (AD/AR), TRPC6: receptor transitorio de potencial de canal C6 (AD), CRB2F y AT1).
b) Proteínas nucleares y factores de transcripción.
WT1: proteína 1 de tumor de Wilms (AD), LMX1B: factor de transcripción 1B(AD), SMARCA-like(AR), NUP93, NUP107, NUP205, XPO5, E2F3, NXF5, PAX2: proteína Box2(AD), LMNA: laminina A y C (AD) y WDR73).
c) La organización de membrana y citoesqueleto de podocitos actina :
ACTN4: alfa-actinina-4(AD), MYH9, INF2: proteína formina 2 (AD), MYOIE, MAGI2, ANLN, ARHGAP24, ARHGDI, KANK1/2/4, SYNPO, PTPRO, EMP2, APOL1, CUBN y PODXL).
d) Citopatías mitocondriales:
COQ2: Coenzima Q2 4-hidroxibenzoato polipretransferasa (AR), COQ6: coenzima monooxigenasa Q6(AR), DGKE: diacilglicerol kinasa épsilon (AR), PDSS2, ADCK4 y MTTL1).
e) Las vías lisosomales
(SCARB2 y OCRL1).
f) Adhesión a la membrana basal glomerular:
LAMB2: laminina subunidad β2 (AR), ITGB4: integrina β4 (AR), ITGA3: integrina α3(AR), COL4A 3/4/5: Colágeno tipo 4 α3,α4,α5 (AR/AD/ligado X), solo con una rara excepción LAMB2, el producto proteico que se enriquece en la membrana basal glomerular
g) Reguladores endosómicos:
GAPVD (AR) y ANFKY1 (AR).

TABLA 2. Síndrome Nefrótico del Primer año de la vida. Según Etiología

Primario
Síndrome nefrótico congénito
Mutación en el gen de la nefrina (NPFS1). Tipo
•Finlandés
•Idiopático
Síndrome nefrótico infantil
Mutación del gen de la podocina (NPFS2)
Mutación gen PLCε1
Variación HLA-DQA1 (Sin mutación; Modo complejo de Herencia AR) ¹⁰
Sindrómicos
Mutación gen WT1. Síndrome de Denys-Drash (AD).
Síndrome de Frasier (AD)
Síndrome de Schimke: mutación del gen SMARCA1 (AD)
Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (AD)
Síndrome de Galloway Mowat (AR): mutaciones del complejo: KEOPS (OSGEP,WDR73,TP53RK,LAG3,TPBRKB)
Mutación gen LAMB2 (cromosoma 3p21). Síndrome de Pierson
Mutación gen LMX1B (AD). Síndrome de Nail-Patella
Mutación gen LAMB3. Epidermólisis ampollosa de Herlitz
Otros
Miopatías mitocondriales
SN con o sin malformaciones cerebrales y otras (no defecto genético identificado)
Secundario
TORCHS: Sífilis, toxoplasmosis, CMV, rubéola
Hepatitis B
Malaria
VIH
Lupus eritematoso sistémico materno
Autoanticuerpos maternos contra la endopeptidasa neutral neonatal
Tratamiento materno con clorfeniramina
Exposición a mercurio
(*) Tomado de: Bello P (13) y Román E (14).
(9) Síndrome Nefrótico Corticorresistente, Genético y Familiar. 2020
(10) Heterogeneidad familiar clínica y genética en el Síndrome Nefrótico familiar sensible a esteroide. 2017

CLASIFICACION DEL SÍNDROME NEFROTICO (1,4,5,7,8)

TABLA 3. Según la respuesta a la terapia esteroidea

Corticosenible	Desaparece la proteinuria y se normaliza la albúmina plasmática dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento esteroideo.
Corticodependiente	Cuando presenta 2 recaídas consecutivas durante el tratamiento esteroideo en días alternos o dentro de los 14 días de suspensión del esteroide
Corticoresistente	Si la remisión de la proteinuria no ocurre luego de cumplir 8 semanas tratamiento.

TABLA 4. Según la Evolución (1,3-6,7,10).

Remisión completa	Resolución del edema más la P/C < de 0.2 o <4 mg/m ² /SC/día con albumina sérica mayor o igual a 3.5 gr/dl o a través de cintas reactivas proteinuria negativa durante tres días consecutivos.
Remisión parcial	Si la P/C esta entre 0.2-2 con albumina sérica > de 3 gr/dl.
Recaída de la enfermedad	Si P/C es mayor de 2 o cualitativamente a través de cintas reactivas (+3 cruces) durante tres días consecutivos.
Recaída Infecciosa	Cuando la recaída es secundaria a infección viral y/o bacteriana demostrable.
Recaída infrecuente	Si ocurre dentro de los 6 meses de respuesta inicial o de una a tres recaídas en doce meses.
Recaída frecuente	Si hay dos o más recaídas en los seis meses de respuesta inicial o 4 recaídas en doce meses.

COMPLICACIONES

Alteraciones infecciosas.

Las propuestas para explicar las infecciones en el SN incluyen: 1) descenso de inmunoglobulinas, (principalmente IgG) y proteínas del complemento (factores B y D) que limitarían la opsonización y la capacidad fagocítica, 2) el líquido del edema que actúa como un medio de cultivo, 3) la deficiencia proteica, 4) la terapia inmunosupresora, 5) el descenso de la perfusión esplénica por hipovolemia y 6) la pérdida urinaria de un componente del complemento (factor B-properdina) que opsoniza determinadas bacterias. Son frecuentes los procesos infecciosos por gérmenes encapsulados como en la peritonitis por neumococo. La depleción de proteínas transportadoras de oligoelementos como el Hierro y Zinc condiciona disfunción linfocitaria. (9,11,12). Todo esto conlleva a que las infecciones sean la principal causa de muerte en el niño con SN (10,11,13).

Las recaídas del SN a menudo se deben a infecciones menores de las vías respiratorias superiores o gastrointestinales. También se han implicado infecciones del tracto urinario (ITU), diarrea, peritonitis e infecciones de la piel. Los estudios han establecido el papel de la ITU como una causa importante de recaída, así como la causa de una mala respuesta al tratamiento con esteroides. Las infecciones bacterianas más frecuentes son: celulitis (*staphylococcus aureus*, peritonitis espontánea o primaria (*streptococcus pneumoniae*) y sepsis (*s. pneumoniae*). No se recomienda la profilaxis antibiótica (15,16)

Alteraciones tiroideas y hematológicas

En el SN hay pérdida de proteínas de tamaño intermedio, así como también proteínas de unión a hormonas como la globulina fijadora de tiroxina, la transtiretina y la albúmina con reducción de las hormonas tiroideas y consecuentemente hipotiroidismo asociado. Entre las alteraciones hematológicas, la anemia se asocia al riesgo cardiovascular relacionado con la producción inadecuada de eritropoyetina endógena. El estado de hipercoagulabilidad en el SN está relacionado con la pérdida de la antitrombina III y el plasminógeno junto al incremento en la síntesis hepática de los factores: I, II, VII, VIII y IX, predisponiendo así a alteraciones tromboembólicas (1,10,13,17,18).

Alteraciones oftalmológicas

Las alteraciones oftalmológicas están relacionadas al uso de esteroides. Existen dos complicaciones oculares principales relacionadas al uso a largo plazo de esteroides: la catarata subcapsular posterior y el aumento de la presión intraocular (PIO). Estas alteraciones pueden presentarse en uno o ambos ojos. Si bien los corticoides sistémicos son menos proclives a aumentar la PIO que los tópicos, ellos pueden producir incrementos sustancial de esta PIO al acrecentar la producción de miocilina en las células de la malla trabecular (19-21).

Alteraciones del metabolismo calcio / fósforo

Los niños con SN son vulnerables a presentar anomalías del contenido mineral y de la histología ósea debido al tratamiento con corticoides y las pérdidas urinarias de vitamina D que disminuyen las concentraciones de 25OH-vitamina D (sustrato para la producción de 1,25 (OH) 2D3 Calcitriol), ocasionando un hiperparatiroidismo secundario. Entre los factores relacionados tenemos: alteraciones en la nutrición, pérdida de la globulina ligadora de vitamina D, y falla de megalina esencial para la captación de 25 (OH) D3 a nivel tubular, paso esencial para la hidroxilación final a calcitriol (1,9, 22, 23).

Alteraciones cardiovasculares

La dislipidemia (Colesterol total \geq 170mg/dl, LDL \geq 100mg/dl, HDL \leq 45mg/dl y triglicéridos \geq 130 mg/dl) es común en pacientes con SN, y ocurre por incremento en la síntesis y disminución en la eliminación de lípidos en la sangre cursando con incremento del colesterol de baja densidad (c-LDL), colesterol de muy baja densidad (c-VLDL) y triglicéridos. Este hecho contribuye a la presencia de estrés oxidativo y como consecuencia al desarrollo de aterogenicidad vas-

cular y daño orgánico, la cual produce cambios en la capa íntima y media de las arterias causando lesiones focales características (24-25).

ASPECTOS DIETÉTICOS Y NUTRICIONALES EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO

Las recomendaciones nutricionales en un paciente con SN incluyen una dieta baja en sodio <1 mEq/kg/día o 35 mg/kg/día tomando en cuenta el contenido de sal de los alimentos consumidos. Sin embargo, si el paciente tiene edema de difícil manejo se recomienda el descenso de estas cifras aconsejándose una ingesta máxima de 1-2 gramos/día. Es necesario adecuar la ingesta de líquidos de acuerdo a la evolución clínica, recomendando una restricción hídrica inicial (400 a 600 cc/m²/SC) dependiendo del grado del edema. La ingesta de sodio y de líquidos debe adecuarse según la evolución clínica, especialmente cuando comience a aumentar el volumen urinario y a disminuir el edema con la remisión clínica, momento en el cual debe liberarse la ingesta de líquidos (800 a 1000cc/m²/SC) y permitir una ingesta normal de sodio (2-3 mEq/kg/día). La ingesta de dietas hiperproteicas está contraindicada ya que favorecen la hiperfiltración de proteínas, disminuyen la síntesis proteica y activan el sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) agravando el cuadro clínico. En niños se recomienda en líneas generales una ingesta de 1-1.5 gr/kg/día ajustado al grupo etario, siendo recomendable un aporte normoproteico con predominio de proteínas de alto valor biológico e ingesta calórica entre 35-40 kcal/kg/día para prevenir trastornos del crecimiento y favorecer la síntesis hepática de proteínas (26,27).

CRITERIOS DE BIOPSIA RENAL La biopsia estará indicada en pacientes corticorresistentes, en SN asociado a hematuria macroscópica, hipertensión arterial, falla renal (VFG <90 ml/min/1,73m²) e hipocomplementemia, así como en SN del primer año de la vida y en aquellos con debut en la adolescencia (28,29).

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO.

TABLA 5

Antihipertensivos

En la actualidad los diversos esfuerzos están destinados al control de la Angiotensina II como sustrato final responsable de los efectos deletéreos cardiovasculares y renales; por ello se recomienda el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o inhibidores de los receptores de angiotensina 2 (ARA 2) como monoterapia o combinados para disminuir la proteinuria, controlar la presión arterial y enlentecer la progresión a daño renal permanente: enalapril 0,1-0,6 mg/kg/día en dos tomas (máximo 20 mg/día); losartan 0,8-1 mg/kg/día cada 24 horas (máximo 50 mg/día) (1,9,33,34).

Omega 3 y vitamina E

Diversos estudios, han demostrado que el aporte de ácidos grasos y omega-3 en pacientes con patologías glomerulares se ha asociado a un incremento de la tasa de filtración glomerular (TFG)

Estos fármacos tienen un potencial efecto terapéutico en la patología renal por sus propiedades antiinflamatorias y antiateroscleróticas con reducción de la hipertrigliceridemia y prevención secundaria de la enfermedad coronaria y son útiles para minimizar la enfermedad cardiovascular asociada al estado urémico (35,36)

Vitamina D y análogos

La activación de los Receptores de Vitamina D (VDR) podría tener efectos antiproteinúricos y nefroprotectores actuando a diferentes niveles, incluso a nivel podocitario. Esto ha sido demostrado en diferentes estudios realizados en modelos animales, a través de la supresión de renina, regulación de la inflamación / fibrosis o efectos directos en el podocito como acciones antiapoptóticas, preservación del diafragma de hendidura, efectos antiinflamatorios antifibróticos, que indican que la activación del VDR puede ser una alternativa para el tratamiento de la proteinuria. Se recomienda aporte de Calcio de 500 a 1200 mg/d y suplementos vitamina D suficientes para mantener niveles de 25OH-Vitamina D superiores a 30 ng/ml (37,38).

Diuréticos:

Se recomienda asociar diuréticos de asa y ahorradores de potasio para mejorar la respuesta natriurética. El uso de diuréticos de asa se recomienda solo en casos de edema incapacitante previa corrección de la hipovolemia. Furosemida: se recomienda a razón de 1-2 mg/kg/dosis en caso de compromiso respiratorio con edema pulmonar (luego de la infusión de albumina si lo amerita), y en el SNCR con edema refractario a otros diuréticos; su infusión continua a dosis de 0.05 a 0.1 mg/kg/hora favorece mayor contacto fármaco-receptor, disminuye la reabsorción tubular de sodio, y disminuye el consumo de oxígeno al igual que con otros diuréticos de asa. De esta forma, se mantiene una tasa continúa de excreción del fármaco con menor riesgo de ototoxicidad. Amiloride: diurético ahorrador de potasio recomendado en el tratamiento del edema del SN dado a que potencia la acción de los diuréticos de asa con acción a nivel del túbulo colector específicamente inactivando el canal epitelial de sodio (EnaC), logrando así el bloqueo tubular completo de los canales de sodio. La dosis recomendada es de 0.5-0.7 mg/kg/día en dos tomas. Este diurético está contraindicado en casos de alteración de la función renal por el peligro de producir hiperkalemia (39).

Infusión de Albumina: La infusión de albumina no ha demostrado efectos beneficiosos en modelos experimentales ni en pacientes con SN. En diversos estudios se ha demostrado que el volumen sanguíneo se incrementa más del 100%, lo que disminuye la actividad del sistema renina-angiotensina aldosterona hasta quedar suprimida, sin cambiar de manera significativa la excreción de sodio, lo cual favorece el daño

TABLA 5. Tratamiento del Síndrome Nefrótico (1,6-8, 13, 29-32)

TIPO	TRATAMIENTO	DURACIÓN	RECOMENDACIONES
DEBUT	Prednisona vía oral en dosis matutina 60 mg/m ² /día. Dosis máx.: 60mg/día	6 semanas	
	40 mg/m ² /día en días alternos Dosis máx.: 40mg/día	6 semanas	
	Disminuir de 10 mg/m ² en 10 mg/m ² por semana o cada 2 semanas. 1-3 meses		
RECAIDA	Prednisona vía oral en dosis matutina 60 mg/m ² /día. Dosis máx.: 60mg/día	Hasta tener proteinuria negativa durante tres días consecutivos	
	40 mg/m ² /día en días alternos Dosis máx.: 40mg/día	4 semanas	
Recaidas Frecuentes	TRATAR LA RECAIDA SI ES INFECCIOSA	Si no se logra la remisión al tratar el proceso infeccioso y con la mínima dosis en días alternos que venía recibiendo o justo en la dosis donde se produjo la recaída, volver a la dosis diaria en la mínima dosis posible e ir descendiendo al igual que en la recaída.	
	Prednisona a <0.5 mg/kg/día en días alternos		
Corticodependiente	Prednisona 60 mg/m ² /día 40 mg/m ² /día en días alternos 30 mg/m ² /día en días alternos 20 mg/m ² /día en días alternos 10 mg/m ² /día en días alternos o 0.5 mg/kg/día en días alternos e iniciar Ciclofosfamida. 5 mg/m ² /día o menos	Hasta negativizar proteinuria 4 semanas 1-2 semanas 1-2 semanas 3-6 meses Mantener dosis de esteroides por 9-12 meses.	
	1)Ciclofosfamida Oral: 1-3 mg/k/día (dosis acumulada de 168-180 mg/kg.) y Prednisona a 40 mgs/m ² /día en días alternos Luego descender prednisona de 10 mg/m ² /día en días alternos	8-12 semanas Hasta lograr remisión de la proteinuria	Controlar con hematología completa cada 15 días durante el primer mes de tratamiento y luego una vez mensual. Suspender si hay leucopenia y en caso de Infección moderada o severa.
	2) Ciclosporina: 4-5mg/kg/d (150mg/m ² /d) cada 12 horas. Mantener los esteroides e ir disminuyendo en forma paulatina.	4 semanas 2 semanas en cada descenso de 10 mg	
	3)Micofenolato Mofetil: 800-1200mg/m ² /día preferiblemente en dos dosis Disminuir los esteroides igual que en los casos anteriores	Duración: 12-24 meses. Disminuir progresivamente hasta suspender en 3-6 meses	Controlar estrictamente con niveles plasmáticos Inicial C0: 80-150ng/ml Ideal menos de 200 ng/ml. Remisión: 60-80 ng/ml Controla función renal cada 3 meses y perfil lipídico.
	4) Tacrolimus 0.1 mg/kg/día cada 12 horas.	12-24 meses, luego suspender en 3-6 meses disminuyendo la dosis progresivamente.	Controlar estrictamente con niveles de TAC, manteniendo niveles entre 5-8 ng/dl
	Disminuir los esteroides igual que en los casos anteriores	Intentar suspender en 6 meses sino mantener la mínima dosis posible en días alternos	Controlar con perfil Hematológico mensual durante los tres primeros meses luego trimestral. Si hay leucopenia suspender transitoriamente.

TABLA 5... continuación

TIPO	TRATAMIENTO	DURACIÓN	RECOMENDACIONES
Corticodependiente ...cont.	5) Considerar Rituximab	12-24 meses, disminuir luego de este tiempo progresivamente en 3-6 meses Igual que en el MMF 375mg/m2 semanal por 5 dosis.	
Corticorresistente	1) Micofenolato Mofetil: 800-1200mg/m2/día preferiblemente en dos dosis	6 meses	Igual que en SNCD
	Disminuir los esteroides igual que en los casos anteriores	Igual que en SNCD	
	2) Tacrolimus 0.2 mg/kg/día cada 12 horas.	6 meses	Controlar estrictamente con niveles de TAC, manteniendo niveles entre 5-8 ng/dl
	Disminuir los esteroides igual que en los casos anteriores	Igual que en SNCD	

tubular directo y la apoptosis de las células tubulares (40). Se reserva su uso en pacientes con hipoalbuminemia severa < de 2 gr/dl y edema generalizado (afectación pericárdica, escrotal, pulmonar) especialmente si hay signos de hipovolemia y que no responde a otras terapias (40).

HIPOLIPEMIANTE ORALES

Los hipolipemiantes reducen el colesterol sanguíneo; en algunos estudios se han usado los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A (HMG-CoA) reductasa (estatinas) las cuales son efectivas y seguras en el tratamiento de la hiperlipidemia en escolares y adolescentes y se ha descrito su uso en pacientes con hiperlipidemia secundaria a patología renal, con disminución significativa de los niveles séricos de lípidos. Estos medicamentos tienen un efecto antiinflamatorio, inmunomodulador y antiproliferativo. El uso de estatinas puede ser una terapia prometedora en niños mayores de 5 años (41,42).

VACUNAS

Actualmente se recomienda el cumplimiento del calendario vacunal general más vacunación antivariela, antigripal y antineumocócica (antineumocócica conjugada hasta los cinco años y antineumocócica polisacárida p23 a partir de los tres años de edad) y antigripal anual a los contactos familiares. La vacunación puede realizarse durante la etapa de remisión o cuando la dosis de corticoides sea menor de 1 mg/kg/día; las vacunas de virus vivos atenuados (triple viral y antivariela) están contraindicadas durante las recaídas y durante el tratamiento con inmunosupresores: hasta tres meses después de la suspensión de ciclofosfamida, un mes después de anticalcineurínicos y MMF, y hasta cuatro semanas después de suspendido el esteroide (38). En cuanto a la varicela, si la tasa de

anticuerpos no es protectora, se debe administrar una dosis de refuerzo durante la remisión y si alguna de las contraindicaciones mencionadas están presentes no debe vacunarse. Se recomienda vacunar a todos los contactos familiares directos para disminuir el riesgo de infección al paciente inmunosuprimido (43).

CONCLUSIONES

Debe planificarse un protocolo de seguimiento que permita el abordaje inmediato del paciente con SN con evaluación clínica y de laboratorio para evitar complicaciones que conduzcan a hospitalizaciones frecuentes que incrementen la morbimortalidad. La terapia inmunosupresora debe establecerse acorde al patrón de respuesta clínica, al tipo de lesión histológica en caso de estar indicada la biopsia renal, y vigilando los efectos colaterales de las diferentes drogas utilizadas. Debe tomarse en consideración que el patrón genético define la respuesta al tratamiento en el paciente con SN, pero el manejo oportuno individualizado y adecuado evita las complicaciones. Para el tratamiento del edema refractario en el SN existen protocolos con el uso de diuréticos, demostrando una mejor respuesta terapéutica con el uso de infusión continua de estos, además de la combinación de diuréticos de asa con otros (Furosemida más Amiloride). El uso de albúmina en el manejo del edema es discutido por los riesgos que ocasiona a nivel tubular renal, quedando limitado su uso a pacientes en estado de anasarca y compromiso hemodinámico.

REFERENCIAS

1. Carvajal G, Mejía N, González Ch LE, Florez A, Restrepo CM, Gastelbondo R. Síndrome Nefrótico: "De la teoría al manejo". *Pediatr.* 2019; 52(3):94-107. DOI: <https://doi.org/10.14295/p.v52i3.137>

2. Castillo J, Gómez A, Puche S, Mejía A, Sánchez D, Nieto J. et al. Proteinuria persistente en pacientes pediátricos, caracterización histopatológica y su influencia en la progresión de la enfermedad renal crónica. *Medicina UPB*. 2018; 37 (1): 9-16. DOI: <https://doi.org/10.18566/medupb.v37n1.a02>
3. Abarca V, Álvarez N. Síndrome Nefrótico en Pediatría. *Rev. Med. Siner*. 2020; 5 (3):e392. DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i3.392>
4. Orta N, Moriyon J, Rendón C, Dominguez L, Sanna V, Zibaoui P. et al. Epidemiología de las enfermedades renales en niños. *Arch Ven Ped y Puer*. 2001; 64; (2):76-86 [Consultado 6 julio 2021] Disponible en: <https://bit.ly/38IrGmQ>
5. Orta N, Lopez M, Moriyon J, Chávez J. Renal Diseases in children in Venezuela South America. *Ped Nephrol*. 1989; 17(7):566-569 DOI 10.1007/s00467-002-0892-4
6. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer. Recomendaciones de práctica clínica de IPNA para el diagnóstico y tratamiento de niños con síndrome nefrótico resistente a esteroides. *Ped Nephrol*. 2020; 35;(8):1529-1561. [Consultado 6 julio 2021] Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>
7. Laso M, Adragna M, Alconcher L, Ayub J, Ghezzi L, Miceli S. et al. Consenso de tratamiento del síndrome nefrótico en la infancia. *Arch Argent Pediatr*. 2014;12(3):277-284 DOI: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.27>
8. Hevia P, Nazal V, Rosati M, Quiroz L, Alarcón Cl, Márquez S, et al. Síndrome nefrótico idiopático: Recomendaciones de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. Parte 1. *Rev. Chil. Pediatr*. 2015; 86(4): 291-298. 86 [Consultado 6 julio 2021] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.05.005>
9. Ortiz A, Marron B y Ramos A. El destino de los podocitos en las nefropatías proteinúricas. *Nefrología*. 2002; 22;(5):425-431 [consultado 7 julio 2021] Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-el-destino-los-podocitos-las-articulo-X0211699502015296>
10. Dorval G, Gribouval O, Martínez V, Machuca E, Tete M, Baudouin V. et al. Heterogeneidad clínica y genética en el síndrome nefrótico familiar sensible a esteroides. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33, 473-483 [Consultado 6 julio 2021] Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3819-9>
11. Azocar M, Vega Á, Farfán M, Cano F. NPHS2 Mutation analysis study in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Rev. chil. Pediatr*. 2016; 87(1):31-36. DOI: 10.1016/j.rchipe.2015.06.025
12. Li Y, He Q, Wang Y, Dang X, Wu X, Li X, et al. A Systematic Analysis of Major Susceptible Genes in Childhood-onset Steroid-resistant Nephrotic Syndrome. *Ann Clin Lab Sci*. 2019; 49(3):330-337. [Consultado 7 julio 2021] [Disp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31308032/>]
13. Bello P. Síndrome Nefrótico en el primer año de vida. Actualización. *An Pediatr Contin*. 2014; 12 (1): 17-24. [Consultado julio 2019] [Disponible en: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S1696281814701623&r=51>]
14. Román E, Mendizabal O. Síndrome Nefrótico Corticorresistente, Genético y Familiar. *Nefrología al Día*. 2020; 1:283-301. [Consultado 7 julio 2021] [Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/262>].
15. Kumar M, Ghunawat J, Saikia D, Manchanda V. Infection in children with nephrotic syndrome. *Bras. Nefrol*. 2019; 41(4):526-533. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-000
16. Pasini A, Benetti E, Conti G, Ghio L, Lepore M, Massella L et al. The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I - Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. *Italian Journal of Pediatrics*. 2017;43:41 DOI 10.1186/s13052-017-0356-x
17. Lilova M, Velkovski I, Topalov I. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996) *Pediatr Nephrol*. 2000;15 (1-2):74-78. doi:10.1007/s004679900253.
18. Lara E, Rodríguez A. Alteraciones Hematológicas en pacientes con Síndrome Nefrótico Corticorresistente. Tesis de Especialización. Valencia. Universidad de Carabobo. 2017. 2-9pp [Consultado 8 julio 2021] Disponible en: <http://riuc.bc.uc.edu.ve/bitstream/123456789/5322/1/arodriguez.pdf>
19. Nakubulwa F, Claire R, Anthony L, Bashir B, Nakanjaro D, Nakiyingi L. et al. Prevalence and predictors of ocular complications among children undergoing nephrotic syndrome treatment in a resource-limited setting. *BMC Ophthalmology*. 2021; 21; 2-7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12886-021-01817-6>
20. Gaur S, Joseph M, Nityanandam S, Subramanian S, Koshy A, Vasudevan A. et al. Ocular Complications in Children with Nephrotic Syndrome on Long Term Oral Steroids. *Indian J Pediatr*. 2014; 81(7):680-683. DOI: 10.1007 / s12098-014-1338-2
21. Kanski J, Bowling B. Glaucoma. En: *Oftalmología clínica. Un enfoque sistemático*. John Salmon Ed. 8va Ed. Elsevier en Castellano. Barcelona España. pp:315-415.
22. Liern M, Mullet M, Manotas C, Vallejo G. Evaluación del Metabolismo fosfo-calcico en el síndrome nefrótico corticorresistente primario en pediatría. *Nefrología, Diálisis y Trasplante* 2015;35 (3):126-133. [Consultado 6 julio 2021] Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/5642/564261419002.pdf>
23. Rica I, A. Desojo V, Grau G. Metabolismo Fosfo-cálcico. *Pediatr Integral* 2020; XXIV (5): 268-275. [Consultado 6 julio 2021] Disponible en: https://cdn.pediatrintegral.es/wp-content/uploads/2020/xxiv05/04/m5-268-275_IxasoRica.pdf
24. Ortega M, Castillo B. Factores De Riesgo Cardiovascular en Pacientes Pediátricos con Síndrome Nefrótico; Valencia Universidad de Carabobo. 2018. Trabajo de especialización. [consultado 19 julio 2021] Disponible en: <http://mriuc.bc.uc.edu.ve/handle/123456789/7608>
25. Flora GD, Nayak MK. Una breve revisión de las enfermedades cardiovasculares, los factores de riesgo asociados y los regímenes de tratamiento actuales. *Curr Pharm Des*. 2019; 25(38):4063-4084. doi: 10.2174/1381612825666190925163827. PMID: 31553287
26. Leon J, Pérez M, Uffing A, Murakami N, Watanabe A, Cureton. et al. Effect of Combined Gluten-Free, Dairy-Free Diet in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: An Open Pilot Trial. *Kidney Int Rep*. 2018; 3(4):851-860. doi: 10.1016/j.ekir.2018.02.011.
27. Wu L. Valoración nutricional en paciente pediátrico con síndrome nefrótico. Ecuador. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil 2019; [Trabajo de grado] [Consultado 8 julio 2021] Disponible: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/7047>
28. Alshami A, Roshan A, Catapang M, Jöbsis J, Kwok T, Polderman N, et al. Indications for kidney biopsy in idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32(10):1897-1905. DOI 10.1007/s00467-017-3687-3
29. Arif MK, Arif M, Amjad N. A histopathological outlook on nephrotic syndrome: A pediatric perspective. *Indian J Nephrol*. 2016; 26(3): 188-191 DOI: 10.4103 / 0971-4065.159555
30. Orta N, Coronel V, Lara E, Domínguez L, Uviedo C, Fajardo A, et al. Terapia con micofelonato de mofetilo en niños con

- síndrome nefrótico idiopático córtico resistente.; Arch ven de puer y ped. 2010; 73 (3): 11-14 [consultado 8 de julio 2021] Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3679/367936952003.pdf>
31. Ortega M, Lara E, Uviedo C, Coronel V, Domínguez L, Orta N. Tacrolimus en síndrome nefrótico cortico resistente en una serie pediátrica. Valencia Universidad de Carabobo. 2010. Trabajo de especialización. [Consultado julio 2021] Disponible en: <http://www.svpediatría.org/repositorio/publicaciones/2010/AVPP%20-%20Vol.%2073%20-%20No.%203%20-%20Jul.%20Sep.%202010.pdf>
 32. Fernández G, Lopez M, Arias M. Rituximab en el tratamiento de las enfermedades glomerulares. Nefroplus. 2009; 2 (3): 24-33.[Consultado 8 julio 2021]Disponible: <https://www.elsevier.es/es-revista-nefroplus-485>
 33. Cañada A, Nieto J, Robles N. Hipertensión y proteinuria. Estrategias actuales de tratamiento Nefrología Sup Ext. 2011;(2); 5: 57-66. DOI: 10.3265/NefrologiaSuplemento Extraordinario.pre2011.Jul.11074]
 34. Ortiz E. Síndrome nefrótico Pediátrico. Asociación Española de Pediatría. Protoc diagn ter pediatr. 2014; 1:283-301. [Consultado 6 julio 2021] Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-sindrome-nefrotico-corticorresistente-genetico-familiar-262>
 35. Hernández D, García S, González A, Rufino M, Salido E, Torres A. Eficacia de los ácidos grasos omega-3 en las enfermedades renales: ¿está justificado su empleo. Rev. Nef. 2005; 25 (3). 221-232. [Consultado 8 julio 2021] Disponible: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699505018377>
 36. HJ, Homan van der Heide JJ, Gans RO, Donker AJ. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic renal insufficiency. Nephron. 1991; 57(4): 385-393. [Consultado 6 julio 2021] Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000186301>
 37. Matsui I, Hamano T, Tomida K, Inoue K, Takabatake Y, Nagasawa Y, et al. Active vitamin D and its analogue, 22-oxacalcitriol, ameliorate puromycin aminonucleoside-induced nephrosis in rats. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24:2354-2361. doi: 10.1093 / ndt / gfp117.
 38. Hu SL, Joshi P, Kaplan M, Lefkovitz J, Michaud DS. Vitamin D and Cinacalcet are associated with increased survival in peritoneal dialysis but not with residual renal function preservation. Clin Nephrol. 2018; 90(5):305-312. doi: 10.5414/CN109244].
 39. Bernis C. Diuréticos y Fracaso Renal Agudo. NefroPlus. 2010; 3(3):1-48 DOI: 10.3265/NefroPlus.pre2010.Nov.10732
 40. Sánchez N, Fernandez B, Pérez M, Poveda J, Sanz A, Cannata P, et al. Albumin-induced apoptosis of tubular cells is modulated by BASP1. Cell Death & Dis. 2015; 6(2):e1644. DOI: 10.1038/cddis.2015.1
 41. Sánchez C, Bailón A, Zaltzman S. Tratamiento con estatinas en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico resistente a esteroides. Reporte de dos casos. Acta Pediatr Mex. 2017; 38(1):26-32. DOI: 10.18233 / APM1No1pp26-321321
 42. Hari P, Khandelwal P, Satpathy A, Hari S, Thergaonkar R, Lakshmy R et al. Effect of atorvastatin on dyslipidemia and carotid intima-media thickness in children with refractory nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. Pediatr Nephrol. 2018; 33(12):2299–2309 Doi.org/10.1007/s00467-018-4036-x.
 43. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Manual de Vacunas en línea de la AEP Madrid: AEP. 2019; [consultado el 8 julio 2021]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>