

SINDROME NEFRÓTICO INFANTIL

DRA. VICTORIA G. LÓPEZ CÓRDOVA

SÍNDROME NEFRÓTICO PRIMARIO

- El SNP es una enfermedad glomerular que se manifiesta con algún grado de edema, hipoalbuminemia, proteinuria e hiperlipidemia, todo ocasionado por daño renal , sin causa aparente.
- Es la glomerulopatía más frecuente en niños.
- Se reconoce etiología multifactorial.
- Incidencia mundial de 2 a 7 casos por 100.000 niños y una prevalencia de 12-16 por 100,000 niños.



- Mayor frecuencia de presentación en el sexo masculino.
- Edad de presentación más frecuente en niños de 2 a 10 años.
- SNCM es más frecuente en niños entre 2-6 años.
- SNGEFS más frecuente en menores de 2 años y mayores de 6 años

EPIDEMIOLOGÍA

- Anual: 2 - 7/ 100,000 menores de 6 años.
- Menos frecuente en menores de 1 año.
- Relación 2/1 : hombre/mujer.
- Factor geográficos: No existen
- Síndrome a cambios mínimos y GEFS: 3.4% familiar.
- En el 34 - 60% de SIN se asocia a Atopía.

SÍNDROME NEFRÓTICO PRIMARIO

- Cambios mínimos
- Esclerosis Focal y Segmentaria
- Glomerulonefritis mesangial.



Existen tres hipótesis sobre el origen de la enfermedad:

- Desregulación de los mecanismos de los genes implicados en el proceso de maduración y diferenciación de los procesos de linfocitosis, especialmente de las células T en los pacientes que son sensibles al tratamiento con esteroides.
- Anomalías de las proteínas de los podocitos que dan lugar a modificaciones del citoesqueleto.
- Modificaciones del epigenoma del ADN en células infectadas después de una infección viral.

ANTÍGENOS DE COMPLEJO DE HISTOCOMPATIBILIDAD DE MEMBRANA

Existen marcadores genéticos del CMH en el cromosoma 6

- *HLA-B12*
- *HLA-B8*
- *HLA-B27*

Que determinarán el riesgo de desarrollar Síndrome Nefrótico, córticosensible y córticoresistente.



DISFUNCIÓN DE LINFOCITOS T

- En **Cambios Mínimos**, la disfunción de linfocitos T , mediante citoquinas, produce pérdida de glicoproteínas de carga negativa en la pared capilar glomerular.
- El defecto funcional de la barrera glomerular que origina proteinuria, está mediado por interleukina 2 .
- Activa células mononucleares que digieren los proteinglucano y heparánsulfato.


Eliminación de glucosanaminoglucano y de heparánsulfato.

- Disminuye carga normal de barrera aniónica y la densidad de los poros moleculares.

ALTERACIÓN ESTRUCTURAL DE PODOCITOS

La mutación en las proteínas de los Podocitos :
podocinas, alfa actinina 4, se asocia a
Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria.

El Síndrome Nefrótico Córtricoresistente se asocia a
mutaciones en genes NPH52 que involucran a la
podocinas y WT1.



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA , DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO Del SINDROME NEFRÓTICO PRIMARIO 2007-2 012

Servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social.

- En niños con Síndrome nefrótico resistente a esteroides y en los que presentan GEFS se han identificado mutaciones genéticas .(E 1B, Lombel RM ,2013).
- En niños mayores de 1 año con síndrome nefrótico resistente a esteroides se han encontrado mutaciones podocinas hasta en el 30% de los casos. .(E 1B ,Lombel RM ,2013).
- No se recomienda investigar de rutina la presencia de mutaciones genéticas en el niño que presenta el primer evento de SN . Se aconseja en aquellos que presenten recaídas frecuentes, dependencia de esteroides o cortico resistencia.

$$SC = PESO \times 4 + 7$$


$$PESO + 90$$

PROTEINURIA : EXCRECIÓN ÷ 24 HORAS ÷ SC

< 4 MG/ M2 /HORA : Normal

> 40 mg / m2 / hora : NEFRÓTICO

CLÍNICA

- Edema: ascitis, derrame pleural.
 - Orina espumosa
 - Hematuria ocasional en CM , frecuente en GEFS.
 - Oliguria
 - Infección: Peritonitis primaria, celulitis, sinusitis, etc.
- 

Los niños con síndrome nefrótico que deben ser hospitalizados para su atención médica son los que presentan:

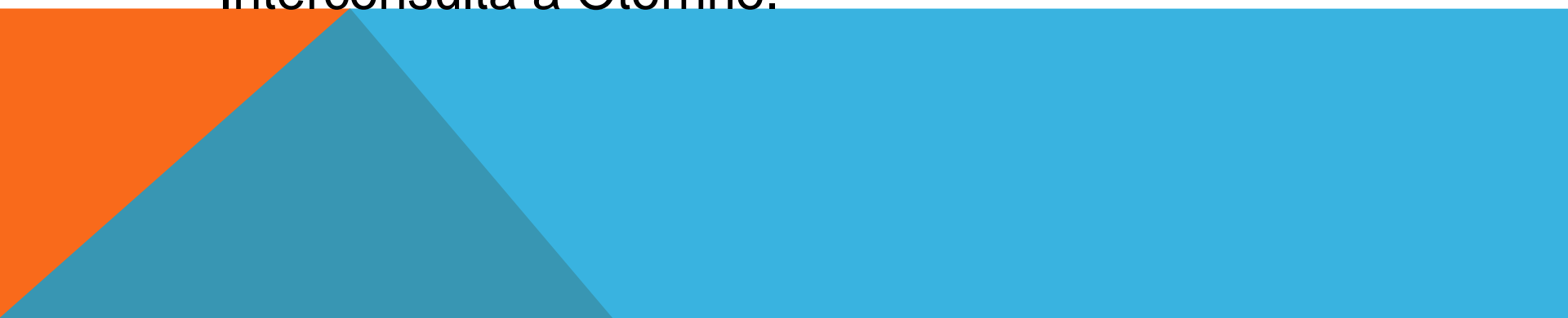
- Derrame pleural
- Ascitis
- Edema escrotal severo que impide deambulación
- Anasarca
- Complicación infecciosa asociada

Punto de Buena Práctica Clínica

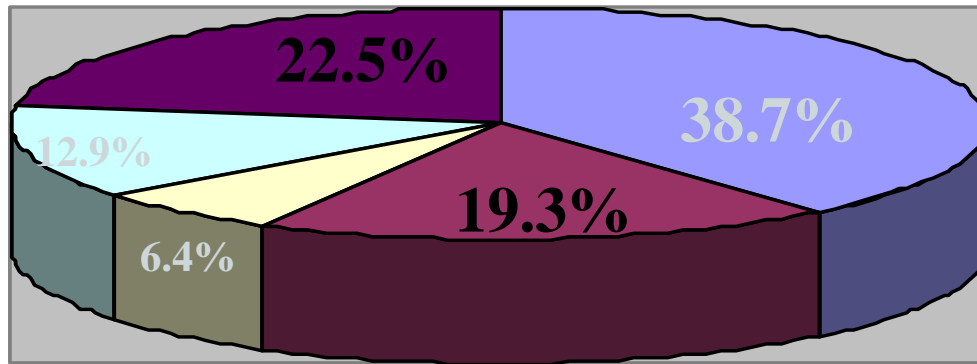


PROCESO DE DESFOCALIZACION

SOLICITAR:

- PPD.
 - Radiografía de tórax.
 - Radiografía de senos paranasales.
 - Urocultivo.
 - Parasitológico seriado en heces.
 - Descartar Hepatitis B, C.
 - Interconsulta a Odontología.
 - Interconsulta a Otorrino.
- 

COMPLICACIONES FRECUENTES



■ NEUMONIA 12C

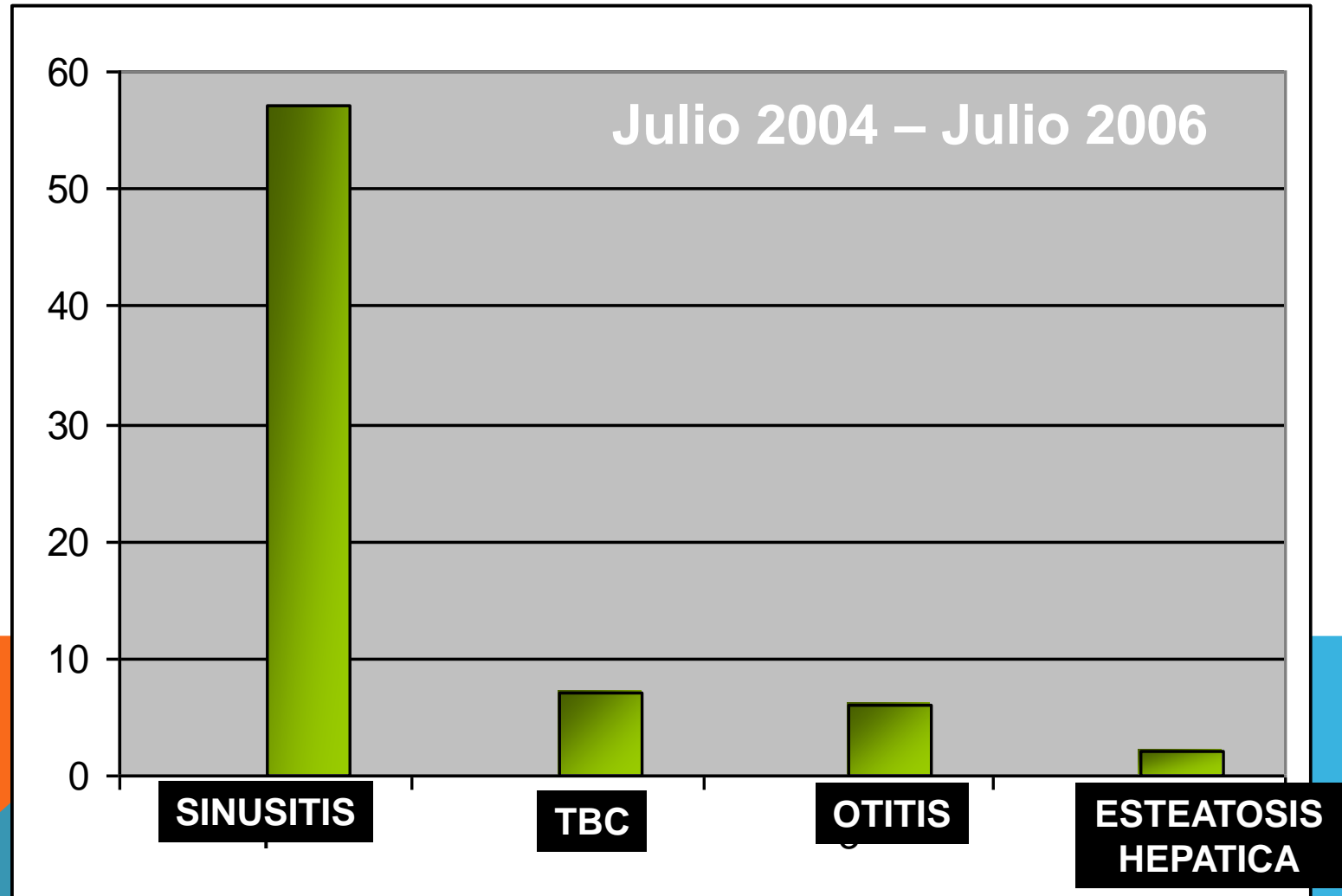
■ PERITONITIS
PRIMARIA 6C

■ SEPSIS 2C

■ CELULITIS 4C

■ INFECCION
URINARIA 7C

OTRAS COMPLICACIONES



TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO

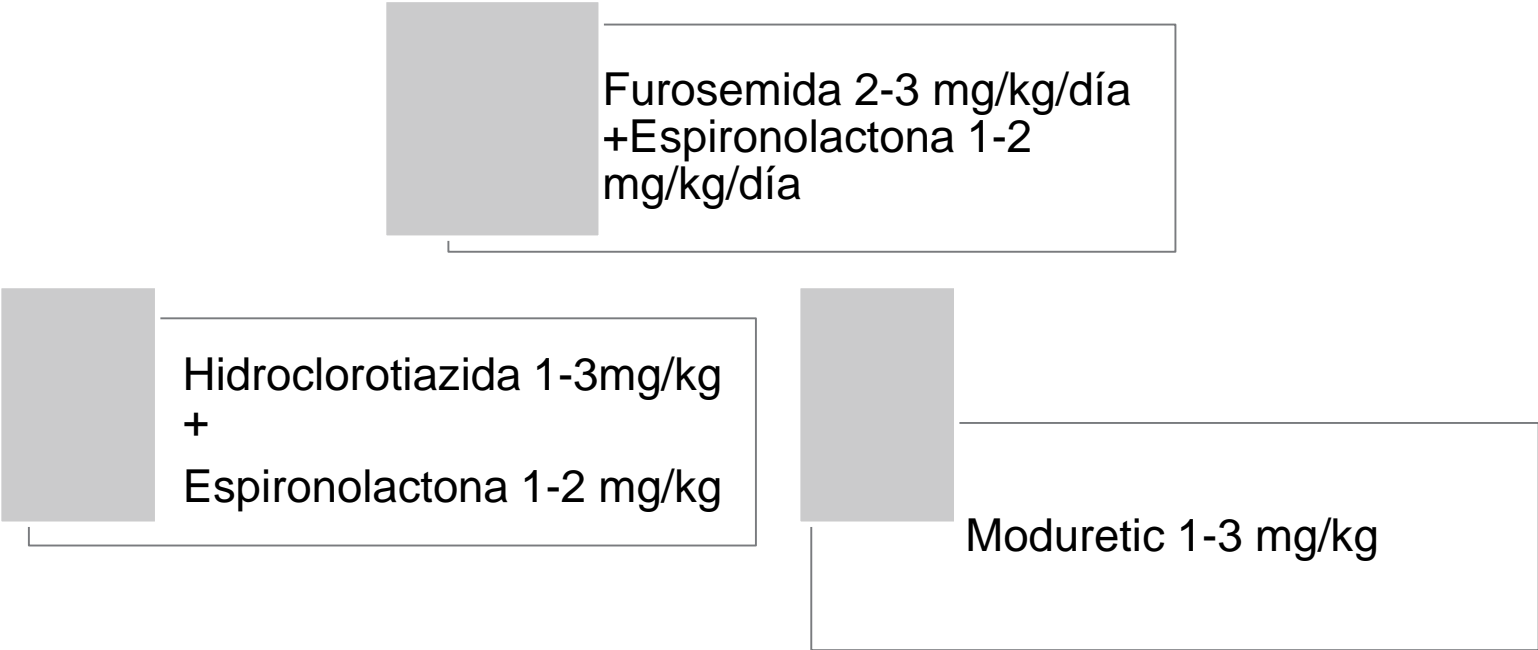
- Dieta declorurada , proteínas : 1.2 gr/kg de peso.
- Volumen 50%del requerimiento calórico:

100 cc X 10 kg

50ccX 10kg

20ccX...kg restantes

50% de lo calculado



Furosemida 2-3 mg/kg/día
+Espironolactona 1-2
mg/kg/día

Hidroclorotiazida 1-3mg/kg
+
Espironolactona 1-2 mg/kg

Moduretic 1-3 mg/kg

Tratamiento de Anasarca

TrTTTr
Albúmina 20% : 0.5-1 mg/kg : pasar en 3-4 horas + SF en igual volumen.

Furosemida 4 mgr/ kg media hora antes de terminar albúmina .

Luego 1mg/kg 6-8 horas después

INMUNIZACIÓN

- Los niños con SNP tienen mayor riesgo de presentar infección invasiva por neumococo por lo que deben recibir inmunización antineumocócica
- Las vacunas con virus vivos como: sarampión, varicela , paperas, rubeola y rotavirus están contraindicadas en niños que reciben inmunosupresores .




TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO


- Control de presión arterial diario.
- Balance hídrico estricto.
- Estar atentos a aparición de dolor abdominal o signos inflamatorios de piel.
- Control de peso diario.
- Evitar sonda vesical.
- Manejo de diuréticos

KIDNEY DISEASE : IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO)

Estudio retrospectivo de Biopsias Renales :

- El 93% de los casos corresponden a la variedad histológica de cambios mínimos y responden bien a la terapia corticoesteroides.(E. 1B, Lombel RM,2013).
 - La variedad histológica que se presenta en segundo lugar, es la Membranosa proliferativa, de los cuales sólo el 25-50% responden bien a TTO corticoide.
 - No se recomienda tomar biopsia renal en el primer evento. (E. 1B , Lombel RM,2013).
- 

BIOPSIA RENAL

- Menores de 2 años de edad.
 - Hematuria Macroscópica persistente.
 - Hematuria e hipertensión arterial.
 - Hipocomplementemia.
 - Insuficiencia renal aguda.
 - Albuminuria menor de 65% en el proteinograma electroforético.
- 

BIOPSIA RENAL

- Córtricoresistente
- Recaedor frecuente y Córtycodependiente que no responden con Ciclofosfamida más Prednisona.

TRATAMIENTO : S. NEFRÓTICO A CAMBIOS MÍNIMOS

Tratamiento esteroide inicial:

1. Prednisona 60 mgr/m²/día por 4- 6 semanas diariamente .
2. Prednisona 40 mgr/ m²/día por 4- 6 semanas.
3. El Grupo Cochrane sostiene que la prolongación del tratamiento esteroideo inicial por más de 3 meses puede resultar en un menor riesgo de recaídas.

Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie :

- Publica estudio en que se agrega ciclosporina al tratamiento corticoide de inicio y por 3 meses .
- El resultado indica que la intensificación de la inmunosupresión al inicio del tratamiento , no lleva a la remisión prolongada en pacientes SNP córticosensibles.
- **Hiraoka et al** : sus observaciones confirman que la prolongación del Tratamiento esteroideo es beneficiosa en niños menores de 3 años.

LEVAMISOLE:

- Controversial.
- Tiene efecto inmunomodulador.
- Efectos secundarios: Neutropenia, Rash, Vasculitis cutánea, y síntomas gastrointestinales
- Dosis: 2-2.5 mg/kg dado en días alternos
- Dosis máxima : 150 mgr

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

Pediatric Nephrol(2011) 26:881-892

AGENTES ALQUILANTES:

CICLOFOSFAMIDA

- Dosis recomendada: 2mgr/kg de peso por 12 semanas o hasta alcanzar dosis acumulativa de 168- mg/kg.
- Asociada a Prednisona 40 mgr/m² SC interdiario.
- En otros países : 3mg/kg de peso por 8 semanas.
- Efectos colaterales: supresión de la médula ósea con leucopenia, cistitis hemorrágica , toxicidad gonadal. Puede existir caída del cabello

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

Pediatric Nephrol(2011) 26:881-892

CICLOFOSFAMIDA

- Un estudio de Kyrileis et al estudiaron 93 niños con SNCS (CM) y encontraron que el 35% alcanzaba remisión por 2 años, El 52 % y 71% estuvieron en remisión a los 6 y 15 años después que iniciaron la CFM.
- Ciclofosfamida endovenosa ha sido usada tanto en SNCM como en GEFS encontrándose mejor respuesta en Cambios mínimos respecto a la vía oral pero no hay mayor diferencia en GEFS.

CLORAMBUCIL , agente alquilante :

- Dosis 0.15-0.2 mg/kg de peso en un régimen de 12 semanas.
- Se usa en caso de curso complicado en niños ,que requieren una segunda opción, tal como recaída a pesar de ciclosporina, mostrando buenos resultados.
- Pero no debe repetirse dado su efecto citotóxico.

INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA :

Ciclosporina A :

- Se usa en casos de recaída :3- 5mg/kg dividido en dos dosis (150mg/m²) por un promedio de 2-5 años.
- Efectos colaterales : Nefrotoxicidad , hipertensión arterial, hipertrichosis ,etc.

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

Pediatr Nephrol (2011) 26; 881-892

TACROLIMUS

- Es también un inhibidor de la calcineurina y se usa en niños con SNCS, sobretodo en Estados Unidos y Canadá .
- Los estudios iniciales se han dado después de tratamiento refractario a la ciclosporina pero no se encontró diferencia significativa entre una droga u otra.
- Puede haber riesgo de diabetes mellitus por su uso asociado a Prednisona.
- Tanto ciclosporina como tacrolimus son importantes en el TTO de SNCS ,durante las recaídas.
- La necesidad de TTO prolongado es una desventaja importante y pueden dar efectos colaterales a largo plazo.

Pediatr Nephrol (2011) 26; 881-892

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

MICOFENOLATO MOFETIL:

- Producto que inhibe la proliferación de células T y B usado en SNCS.
- Dosis : 25-36 mg/kg / día , 250-1250mgr/m² /día ,dividido en 2 dosis , por 1-2 años , asociado a Prednisona.

Su mejor ventaja es su menor potencial nefrotóxico

- MIZORIBIN : es otra inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa, usada por Japón. Acción semejante a Ácido Micofenólico.

RITUXIMAB:

El tratamiento anti células B puede ser una buena opción como droga inmunosupresora.


Se usa en casos refractarios al tratamiento.

Se realizan diferentes estudios y un registro internacional reportó una respuesta en los SNCS del 82%, a diferencia de GEFS del 44%, durante un seguimiento de 12 meses.

Efectos colaterales. Leucoencefalopatía , complicaciones pulmonares , LES.

Algunos pacientes alcanzan remisión larga pero otros se hacen dependientes.

Pediatr Nephrol (2011) 26; 881-892



Guía Clínica Mexicana:

En los niños en quienes se sospecha la presencia de síndrome nefrótico y se encuentran otros signos además del edema:

- Artritis
- Adenopatías generalizadas
- Eritema malar
- Hepatomegalia
- Pérdida de peso, etc.
- Considerar: posibilidad de SN secundario.
-
- E. III (E. Shekelle), Davin JC, 2011

SINDROME NEFRÓTICO GEFS

- El objetivo es tratar de alcanzar la remisión completa.
- Sin embargo ,aún los respondedores parciales tienen mejor pronóstico que los que no reciben tratamiento.
- Peligro de evolucionar a ERCT.

- La GEFS es la lesión histológica más frecuente que conduce a ERCT en el niño y recidiva postransplante.
- Se sugiere biopsia renal , estudio del sexo genético y del gen de la podocina (gen NPHS2); además del gen WT1 en niñas y niños con anomalías genitales, antes de decidir tratamiento.

TERAPIA INICIAL:

- 1- pulsos de metilprednisolona : 30 mg/Kg en perfusión Ev 2-4 horas a intervalos crecientes, 6 dosis en días alternos, luego 1 dosis semanal durante 8 semanas, 1 dosis cada 2 semanas durante 2 meses por 6 meses , asociado a 2mg/kg en días alternos de Prednisona oral.

GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA

- Según TUNE et al ,la administración de metilprednisolona a 30 mg/kg da el mismo resultado que usar Ciclofosfamida más Prednisona.
- Peña et al, reporta la eficacia de metilprednisolona por 18 meses ,con remisión total en 73% , asociado a Ciclofosfamida.
- Chang et al reporta que ,metilprednisolona a 10 mgr/kg de peso por 8 semanas más un agente alquilante o ciclosporina A dando 75% de remisión.

Marcela del Río y Frederick Kashel , Pediatrics ,2008



- La primera demostración por Ponticelli con ciclosporina , en niños con GEFS tuvo una remisión de 57% después de 6 meses de tratamiento.
- Lieberman et al realizó otra investigación en 31 niños con GEFS ,con ciclosporina obteniendo 60% de remisión.
- Desafortunadamente, al cabo de 1 año de tratamiento , al suspender la ciclosporina, hubo recaída.
- Un reporte de El- Hussein et al , encontró que ciclosporina a baja dosis generaba una remisión del 70%.

Hodson et al ,en una revisión sistemática con 312 niños, encontró que la ciclosporina ayudaba a incrementar la remisión unido a inhibidores de la IECA y PDN , logrando la reducción de la proteinuria después de 1 año de tratamiento, comparado con Prednisona sola en 45 niños.

Pediatrics 2008, 20:151-

MICOFENOLATO MOFETIL:

- Usado junto con esteroides, en 18 pacientes con SNCR o esteroide-ciclosporina dependiente , obtuvieron remisión total o parcial de la proteinuria.
- En otro estudio en 18 pacientes CR , 75% de los cuales había fracasado con la terapia de ciclosporina , encontraron que con 6 meses de TTO, presentaron disminución notable de la proteinuria , sin cambio en la creatinina sérica o reporte de toxicidad.
- Montane encontró remisión en 9 niños que recibieron micofenolato y pulsos de esteroides.

SIROLIMUS

- Agente inmunomodulador que bloquea la proliferación de células T dependiente de citoquinas.
- Tumlin reporta 21 niños con SNCR GEFS que recibieron 26 semanas de sirolimus demostrando una respuesta completa en el 19% y parcial, en el 38% respectivamente, con conservación de la función glomerular.
- Se hace presente que existe un potencial para insuficiencia renal aguda.

Pediatrics 2008, 20:151-156

TACROLIMUS

- Inhibe las células helper TD4 y se considera más potente en suprimir citoquinas que la ciclosporina.
- Loeffler, hace un estudio retrospectivo en 16 niños con SNCR , algunos de los cuales fracasaron con ciclosporina, encontraron que tacrolimus, inducía una remisión completa y parcial en 81 y 13% de los casos.
- Luego, en un estudio prospectivo, en 20 niños con GEFS-CR, encontraron que, tacrolimus más una baja dosis de Prednisona, por 12 meses, una remisión total del 40% y parcial de 45%, aunque al suspender tratamiento, regresó la proteinuria.

TTO SINDROME NEFRÓTICO GEFS CORTICORESISTENTE

(CON ESTUDIO GENÉTICO NEGATIVO)

- A) PULSOS DE METILPREDNISOLONA
- 1° B) CICLOFOSFAMIDA ORAL +PREDNISONA
- ↓
- 2) CICLOSPORINA / TACROLIMUS
- ↓
- 3) MICOFENOLATO MOFETIL

PLAN B: **Ciclofosfamida**: 2-3 mgr/kg durante 12 semanas con dosis bajas de PDN en alterna 0.5 mgr /48 horas.

PLAN 2° **Ciclosporina** A : 5-7 mgr /kg/día , pudiendo aumentar la dosis salvo que aparezca signos de toxicidad , para mantener niveles entre 100-250 ng/ml.

Máxima eficacia a partir de 3-6 meses.

Dosis **Micofenolato**: 600-1200mg/m²

Dosis **Tacrolimus** (2°): 0.15 mg/kg/día dividida en dos dosis para mantener niveles de 5-10 ugr/l-

DOSIS

- Todos los medicamentos se asocian a Prednisona 0.5 mg/kg/día cada 48 horas.
- Además conjuntamente con los inmunosupresores puede administrarse tratamiento antiproteinúrico con IECA y/o ARA II
- ENALAPRIL 0.2 -0.6mgr /kg/día .INSN: 0.2-1mg/kg
- LOSARTAN(0.7-2mg/kg/día), INSN : 0.7-1.4 mg/kg

GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA CR



Ciclofosfamida 2mg/kg /d



Ciclofosfamida resistente



Ciclosporina

Tacrolimus

Micofenolato

Rituximab

- Dosis Acumulativa CFM : 180 mg/kg. Por máximo 90 días + Prednisona en días alternos 1.5 mgr/kg o 40 mgr/m² con descenso progresivo y lento de la Prednisona.
- Si es Ciclofosfamida sensible : frente a una recaída ,reiniciar tratamiento con Prednisona .
- Ciclofosfamida Resistente : no hay consenso :
- Ciclosporina en la mayoría de los Centros nefrológicos del mundo , la Ciclosporina es la droga de primera elección en el córticoresistente.
- Dosis 5 mg/kg o 150 mgr/m² en dos dosis diarias para alcanzar dosis sérica de 50 a 150 ng /ml .
- La toxicidad renal es su efecto adverso..
- Si no hay respuesta: micofenolato, Tacrolimus, Rituximab.

