

# SÍNDROME NEFRÓTICO RESISTENTE A CORTICOIDES EN PEDIATRÍA, ACTUALIZACIÓN

## STEROID-RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME IN PEDIATRICS, AN UPDATE

**Ingrid De la Hoz Mendoza<sup>1</sup>, Milena Santana Fontalvo<sup>2</sup>,**

*ESE Hospital Niño Jesús*

**Zilac Espitaleta Vergara<sup>3</sup>**

*Universidad Simón Bolívar*

**Carlos Parga<sup>4</sup>**

*Universidad Libre Seccional Barranquilla*

### RESUMEN

El síndrome nefrótico (SN) constituye la glomerulopatía más frecuente en pediatría. El pilar del tratamiento continúa siendo la terapia con corticoides. Dependiendo de la respuesta se clasifica en síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR) y corticosensible. La mayoría de los pacientes con SNCR tienen glomerulosclerosis focal y segmentaria, asociada con 50% de riesgo de enfermedad renal terminal, por lo que se recomienda biopsia renal. Es importante realizar pruebas genéticas, ya que ciertas mutaciones resultan en corticorresistencia, siendo la mutación del gen NPHS2 (podocina) la más relacionada. Este artículo es una revisión de la literatura mundial y nacional acerca del SNCR en pediatría, enfatizando en nuevos enfoques de diagnóstico y tratamiento.

**Palabras clave:** Síndrome nefrótico, Glomerulosclerosis focal y segmentaria, Podocina (gen NPHS2), Corticoides, Inhibidores de la calcineurina.

### ABSTRACT

Nephrotic syndrome (NS) is the most frequent glomerulopathy in pediatrics. The mainstay of treatment continues to be corticosteroid therapy. Depending on the response, it is classified as corticosteroid nephrotic syndrome (SNCR) and corticosensitive syndrome. Most patients with SNCR have focal and segmental glomerulosclerosis, associated with a 50% risk of end-stage renal disease, and renal biopsy is recommended. It is important to perform genetic tests, since certain mutations result in corticorresistance, with the mutation of NPHS2 gene (podocin) being the most related. This article is a review of the global and national literature on SNCR in pediatrics, emphasizing new approaches to diagnosis and treatment.

**Key words:** Nephrotic Syndrome, Glomerulosclerosis focal segmental, Podocin (gen NPHS2), Corticosteroids, Calcineurin inhibitors.

**Recibido:** 05/05/16

**Aceptado:** 04/07/16



1. MD Residente, ESE Hospital Niño Jesús, Barranquilla, Colombia. [ingridelahoz21@gmail.com](mailto:ingridelahoz21@gmail.com)
2. MD Residente, ESE Hospital Niño Jesús, Barranquilla, Colombia. [milesantanaf@gmail.com](mailto:milesantanaf@gmail.com)
3. Nefróloga Pediatra, Epidemióloga clínica. Docente investigador Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia.
4. MSc. Ph.D. Inmunología. Docente investigador, Universidad Libre, Barranquilla, Colombia. [cparga@unilibrebaq.edu.co](mailto:cparga@unilibrebaq.edu.co)

## INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico (SN) es la manifestación clínica de las alteraciones bioquímicas producidas por una lesión glomerular, que tiene como punto fundamental la alteración de la permeabilidad de la pared capilar glomerular, dando origen a una proteinuria masiva con hipoalbuminemia. Las manifestaciones clínicas son derivadas de esta situación de hipoalbuminemia, ya sea como consecuencia directa de la afectación de otros órganos y sistemas, así como de los mecanismos de compensación inducidos por ellos (1). Esta patología, constituye una de las primeras formas de alteraciones renales en niños y la glomerulopatía más frecuente en pediatría (2), considerándose una patología que es 15 veces más común en niños que en adultos, presentándose principalmente entre los 2 y 6 años de edad (3); la relación hombre-mujer es de 2:1, la cual se va igualando hacia la adolescencia (4). La incidencia anual del síndrome nefrótico idiopático, en Estados Unidos y Europa, se ha estimado en 1-3 por 100.000 niños, y a nivel mundial es de 2 a 7 por cada 100.000 niños; la prevalencia acumulada es de 16 por 100.000 menores (5, 6). En el síndrome nefrótico infantil, el 90 % de los casos son idiopáticos (SNI) y el 10 % restante es secundario, relacionado con infecciones, enfermedades sistémicas, tumores malignos y otras enfermedades glomerulares. En los niños, el síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR), se ha asociado a la presencia de múltiples mutaciones en genes. La podocina y su gen asociado, el gen NPHS2, está descrita como la causa de la gran mayoría de los síndromes nefróticos corticorresistentes en pediatría (7).

El pilar del tratamiento de esta entidad clínica, continúa siendo la terapia con corticoides y, de acuerdo a ella, podemos distinguir los tipos clínicos de

sensibilidad o resistencia, lo cual tiene gran importancia pronóstica y es condicionante para la indicación de tratamientos inmunosupresores (8).

La respuesta a esteroides, hasta este momento, es el mejor factor pronóstico en esta enfermedad. Menos del 5 % de los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible, evolucionan a enfermedad renal crónica (ERC), en comparación con el 50 % de los que son resistentes a los esteroides o corticorresistentes (9). En Colombia, se ha encontrado corticosensibilidad en el 89 % de los casos y corticorresistencia en el 11 % de los pacientes, lo cual coincide con la literatura mundial (10). Se considera entonces, esta patología como un problema de salud pública, ya que cada día se produce un incremento de la cantidad de pacientes pediátricos que la padecen, desconociéndose a nivel regional y local la incidencia de la variante corticorresistente, la cual representa un desafío para el desarrollo de nuevas terapias que permitan reducir al mínimo la morbilidad y prevenir el camino hacia el fallo renal terminal. Esta revisión bibliográfica, proporcionará los conocimientos teóricos sobre los diferentes factores de riesgo, complicaciones y el pronóstico relacionados con la presentación del síndrome nefrótico corticorresistente, sirviendo de guía para unificar los criterios en su manejo, mejorando por tanto su evolución y el seguimiento del estado de salud de los pacientes afectados, particularmente en la región Caribe.

## METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática, creando una recopilación actualizada de la literatura del SNCR, incluyendo artículos científicos publicados en los últimos 5 años (2011-2016), protocolos de manejo a nivel nacional e internacional, establecidos por

las asociaciones de nefrología pediátrica y del Ministerio de Salud; así mismo se incluyen libros de pediatría y nefrología pediátrica. Se toma como principales bases de datos: Medline, EBSCO, PubMed, ClinicalKey, Ovid, UpToDate, Proquest, Rima. Todo con el fin de conformar un documento guía sobre SNCR.

## RESULTADOS

El síndrome nefrótico, es causado por diferentes enfermedades a nivel renal, las cuales desencadenan que la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular aumente. Este síndrome a grandes rasgos cumple con cuatro criterios: los dos primeros ayudan a su diagnóstico, y los últimos pueden o no presentarse en todos los pacientes (3), proteinuria en rango nefrótico, es decir, una excreción en la orina mayor a 50 mg/kg por día o 40 mg/m<sup>2</sup>/hora o una relación proteína/creatinina en orina al azar de >2. Hipoalbuminemia, entendiéndose por esta, un rango menor de 3 g/dl o de 30 g/L. Edema y la Hipерlipidemia (colesterol >200 mg/dl) (11).

Siendo los corticoides el eslabón principal en el tratamiento del síndrome nefrótico, la respuesta a estos define diferentes características de la patología:

### RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CORTICOIDES EN LA PRIMERA MANIFESTACIÓN:

**Síndrome nefrótico corticosensible (SNCS):** en este, hay remisión de la proteinuria, secundario a la respuesta al tratamiento (12).

**Síndrome nefrótico resistente a esteroides (SNCR):** el concepto de corticorresistencia de acuerdo al tiempo de exposición al tratamiento, para definir la resistencia a los esteroides, aún es confusa. Dentro de las definiciones se citan las siguientes:

- Falta de remisión después de 4 semanas de prednisona a 60 mg/m<sup>2</sup>/día.
- La Sociedad de Nefrólogos de Francia adiciona al concepto de la resistencia a los esteroides, como remisión después de un tratamiento de 4 semanas con esteroides (60 mg/m<sup>2</sup>/día) seguidos por tres pulsos de metilprednisolona (1).
- KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), define corticorresistencia, de acuerdo al ISKDC (International Study of Kidney Diseases in Childhood), como la falta de resolución de proteinuria luego de un tratamiento con prednisona 2 mg/kg/día o 60 mg/m<sup>2</sup>/día para 4 semanas, seguidos de 1,5 mg/kg o 40 mg/m<sup>2</sup> por dosis en días alternos por otras 4 semanas. Además, propone para su definición la realización de biopsia renal, y el tratamiento por 4 semanas adicionales de corticoides, para un total de 12 semanas de manejo, a la espera de los resultados de la histopatología (9).

**SN corticorresistente tardío:** es aquel que se presenta posterior a una recaída, en la que no hay respuesta a tratamiento con esteroides, cuando ya había sido corticosensible en su manifestación inicial (13).

Las otras clasificaciones durante la evolución de la enfermedad se omiten, ya que están por fuera del alcance de la revisión de este artículo.

**ETIOLOGÍA:** Las formas infantiles del SNCR, con frecuencia tienen causas monogénicas. Las formas adultas pueden tener una causa genética o no, o ser multifactorial (10). La prevalencia de las causas monogénicas en personas con SNCR, oscilan desde menos de 1 % a 33 %, lo cual es el resultado de múltiples factores (14, 15, 16). Se destaca que un síndrome nefrótico congénito, puede ser o no here-

ditario, y un síndrome nefrótico hereditario puede o no presentarse hasta llegar a la etapa de adultez (17).

Se han descrito más de 20 genes, que albergan mutaciones, las cuales son suficientes por sí solas para causar SNCR. Dentro de las mutaciones más comunes en SNCR hereditario aislado, se encuentra la mutación del *gen NPHS1*, el cual codifica para la nefrina, componente principal del diafragma de hendidura de los podocitos, encontrándose en más de 225 mutaciones. Las mutaciones en este gen, con frecuencia dan lugar a síndrome nefrótico congénito (SNC), afectando a los lactantes antes de los 3 meses de edad (17). En una cohorte de pacientes finlandeses con SNC, se identificaron defectos en el gen de la nefrina (NPHS1) como factor causal, encontrándose en el 94 % de los pacientes afectados. Las mutaciones de este gen causan entre el 1 % y el 2 % del SNCR en niños mayores de 1 año de edad (18). Dentro de las principales manifestaciones clínicas, la proteinuria masiva se describe en la etapa fetal. En etapa posnatal se presenta SNCR y progresión rápida a enfermedad renal terminal. La mayoría de los pacientes no responde al tratamiento con esteroides ni a los inmunosupresores (8). Las mutaciones del *gen NPHS2*, de transmisión autosómica recesiva, son también causa de inicio temprano de SNCR y se ha demostrado que los pacientes con al menos 2 mutaciones en este gen, no responden a la terapia estándar con esteroides, por lo tanto, su identificación tiene un valor pronóstico adicional (19). El NPHS2 codifica en el cromosoma 1q25-31 para la podocina, un componente del diafragma de filtración glomerular, por tanto, las mutaciones en NPHS2 afectan la expresión, estructura o funcionamiento de podocina, alterando así la conformación y la estabilidad de los podocitos (7).

También se cree que la podocina tiene interacción con mutaciones en la nefrina,  $\alpha$ -actinina-4 y CD2AP, que son las mutaciones que predominan en el SNCR congénito y de aparición temprana (20). Estas mutaciones de NPHS2 son la causa más común de síndrome nefrótico en el primer año de vida, caracterizándose por resultados en la biopsia de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) y enfermedad renal progresiva (7). El 42 % de las alteraciones de la podocina pertenecen a formas familiares, mientras que solo el 10 %, corresponden a casos aislados o esporádicos de SNCR (7). Se han reportado hasta la fecha, un total de 123 mutaciones diferentes de NPHS2, de las cuales 61 mutaciones se han asociado con SNCR (7). El *gen supresor de tumor, WT1*, localizado en el cromosoma 11p13, está involucrado en la transcripción de vías de desarrollo de los podocitos. Los defectos genéticos en WT1 alterarán la expresión de la nefrina y podocalixina (8). De igual forma, las mutaciones del *gen PLCE1*, identificadas en el cromosoma 10q23.32-q24.1, ya sean homocigotas o heterocigotas, causan SNCR. Este gen, codifica la fosfolipasa C,  $\epsilon$ -1, una enzima implicada en la señalización intracelular en los podocitos. Los pacientes con mutación en PLCE1, presentan inicio temprano de SN, con proteinuria grave, resistencia al tratamiento con esteroides y progresión rápida a enfermedad renal terminal (17). Además de las mutaciones descritas, encontramos unas menos frecuentes, pero que se encuentran relacionadas con SNCR: *CD2AP*, *INF2*, *TRPC6*, *ACTN4*, *Genotipo APOL1*, *mutación del gen Myo1e*, *mutación de LMX1B*.

**Influencia de polimorfismos de genes.** Se ha descrito un gen de unión al trifosfato de adenosina B1, denominando ABCB1 que se localiza en la región cromosómica 7q21, el cual codifica un transpor-

tador multidroga, importante en la absorción, distribución tisular y en la eliminación de una amplia gama de medicamentos. La expresión de ARNm del gen ABCB1 en los linfocitos, se ha informado que se correlaciona negativamente con la respuesta al tratamiento con prednisona, ciclofosfamida y ciclosporina A en niños con SN. De igual forma, resulta con la expresión polimórfica de la enzima CYP3A5, del sistema del citocromo P450 humano (21). Los estudios de variantes genéticas, pueden ser útiles para predecir la respuesta al tratamiento de los niños con el SNI y abre el camino a una nueva ruta de manejo, considerando que el enfoque etiológico del SNCR debe encaminarse desde las mutaciones genéticas y no a partir de la alteración glomerular, que puede compartir asociaciones clínicas similares (22).

De igual forma, en las nuevas investigaciones el actor principal es el gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), el cual consta de un alelo de inserción (I) o un alelo de delección (D) formando tres posibles genotipos: II, ID y DD. La angiotensina II, producto de la acción catalítica de la ECA, a altas concentraciones plasmáticas causa alteración de la hemodinámica renal, llevando a la fibrosis tubulointersticial y a glomeruloesclerosis (23).

Se ha informado una asociación del polimorfismo de Inserción/delección del gen de la ECA con el riesgo de presentar un SNCR en niños asiáticos (24). Estos resultados orientarían a que la presencia del alelo D o el genotipo DD podría ser un factor de riesgo para presentar SNCR, pero esta asociación debe aclararse con investigaciones de asociación de casos y controles a futuro, ya que los resultados a la luz de las publicaciones actuales son contradictorios y los datos han sido insuficientes (23).

## **ENFERMEDADES ASOCIADAS A SÍNDROME NEFRÓTICO**

Dentro de las enfermedades asociadas a síndrome nefrótico, se encuentra el hipotiroidismo, explicado por la pérdida urinaria de proteínas plasmáticas de tamaño intermedio y proteínas de unión a hormonas, como la globulina unida a tiroxina, que conlleva a una disminución de hormonas tiroideas. Existe excreción urinaria de las hormonas tiroideas T3 y T4 durante el proceso de nefrosis. El 30 % de los pacientes con SNCR tienen hipotiroidismo subclínico, que se traduce en niveles de T4 normales y TSH elevados. Las guías actuales recomiendan la terapia tiroidea como manejo estándar en niños con síndrome nefrótico congénito (25).

Por otra parte, debido a que los pacientes con SNCR cursan con dislipidemia y otros factores de riesgos adicionales (hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, inflamación crónica, tratamiento a largo plazo con esteroides, uso de fármacos inmunosupresores, hipercoagulabilidad, y el estrés oxidativo) la prevalencia de enfermedad cardiovascular puede verse incrementada. Muchos estudios están encaminados a determinar cuál es el riesgo de lesiones vasculares ateroscleróticas. El papel del SNI en el desarrollo de aterosclerosis en la infancia sigue siendo poco clara. Sin embargo en los niños con SNCR, se ha descrito aumento de la rigidez arterial. Estos hallazgos sugieren que el uso de IECA/ARA II y estatinas podría tener un efecto potencialmente protector en el desarrollo de la aterosclerosis, posiblemente debido a sus efectos renoprotectores (26).

## **BAJOS NIVELES DE RECEPTORES DE ESTEROIDES**

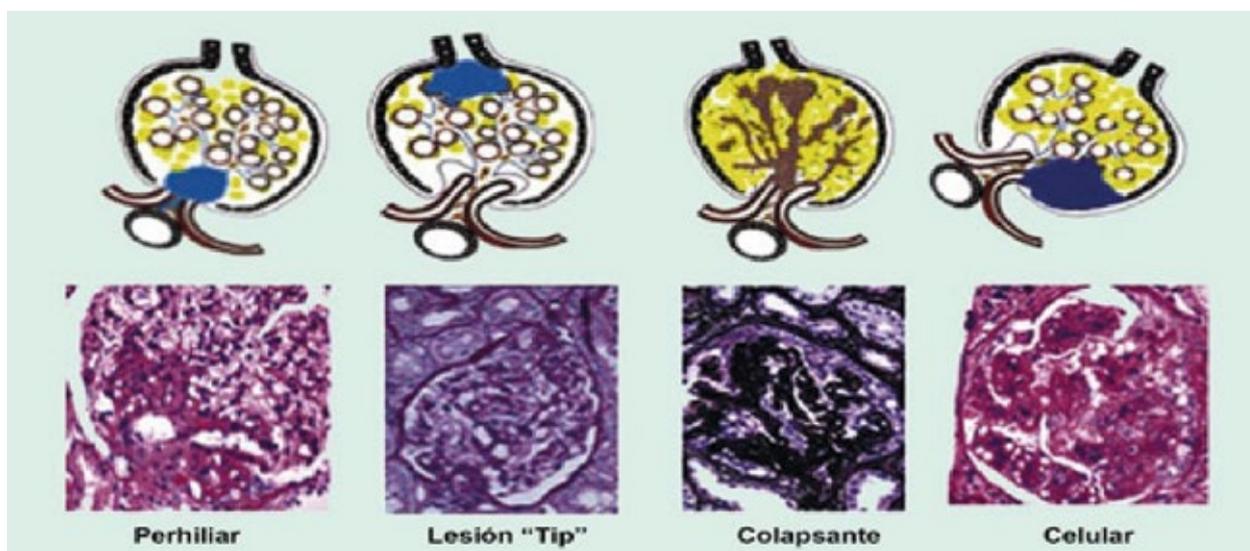
La resistencia a los corticoides, puede deberse a defectos en el número, la distribución y la expresión de receptores específicos, lo cual ha sido estu-

diado en múltiples enfermedades, generando una expresión defectuosa de los receptores de glucocorticoides en las células mononucleares, lo que contribuye a la corticorresistencia. En publicaciones recientes, se ha encontrado que la expresión de los receptores de glucocorticoides en los linfocitos T (CD3 +) son significativamente menores en los respondedores tardíos a esteroides que en los grupos de control, mientras que son similares en los respondedores iniciales a esteroides. Estas conclusiones se ven limitadas por el número escaso de pacientes estudiados, pero sirve de base para futuros estudios que investiguen los probables mecanismos fisiopatológicos implicados en la resistencia a los corticoides independientemente de la histología (27).

**DIAGNÓSTICO:** Dentro de las ayudas diagnósticas, el **uroanálisis** constituye quizás, el paraclínico más importante en la primera evaluación del paciente con sospecha de síndrome nefrótico. A través de él, podemos evaluar si hay proteinuria en rango nefrótico. Se acepta en pediatría, la realización de la razón de proteinuria/creatinina en orina (P/CrU) en

una muestra al azar (12). Además, al momento de documentar un caso de SNCR, se deben solicitar las **pruebas de función renal**, esto con el fin de informar el pronóstico y la evaluación de la respuesta a la terapia sucesiva (9).

En la evaluación del SNCR, se recomienda la realización de **biopsia renal**. Esta debe incluir la microscopía electrónica, al igual que la inmunofluorescencia (9). El hallazgo histológico más frecuentemente en SNCR, lo constituye la GEFS (20). Existen cinco patrones histológicos según la ubicación de la cicatrización en la GEFS, y están dados por la clasificación de Columbia. Estas variantes son mutuamente excluyentes y pueden brindarnos información pronóstica; estos patrones incluyen: variante Perihiliar, variante Celular, lesión de punta y variante Colapsada, siendo en esta última el curso más agresivo. Cuando no presenta ninguna de estas características, pero comparte el compromiso podocitario ultra estructural, se incluye dentro del grupo no clasificable. A pesar de estar bien descrita, esta clasificación morfológica carece de valor pronóstico a nivel internacional (28).



**Figura 1. Clasificación histológica de Columbia de la GEFS**

**Fuente:** Tomado, traducida y modificada de Michelle A. et al., Focal Segmental Glomerulosclerosis, National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases, Sixth Edition, 2014, CAP 18, 170-175

Adicional a los anteriores estudios, está indicado la realización de proteinograma. La concentración de las proteínas plasmáticas se encuentra marcadamente disminuida, principalmente la albúmina (12). Otras proteínas, como el fibrinógeno y las b-lipoproteínas se incrementan y la antitrombina III se reduce (29).

El estudio de los Lípidos, revelará un colesterol total y LDL elevados. El colesterol HDL puede estar disminuido o normal. Los pacientes con hipoalbuminemia grave tienen aumento de los triglicéridos y VLDL (29).

Actualmente se están estudiando marcadores tempranos de lesión túbulointersticial en pacientes con glomerulopatías asociadas a proteinuria, que pueden ser útiles en la detección temprana del desarrollo de la ERC y beneficiar a estos pacientes para el manejo más intensificado y nefroprotector. Dentro de estos marcadores se destacan la excreción urinaria elevada de la *enzima citosólica glutatión S-transferasa* (GST), la cual tiene muchas isoformas, siendo la *alfa* y la *pi* (alfa-GST, pi-GST) específicas del riñón humano (30).

Otro marcador precoz y sensible de la fibrosis túbulointersticial es la *lipocalina asociada a gelatina de los neutrófilos* (NGAL), una proteína liberada de las células epiteliales tubulares renales, y que se encuentra en niveles elevados en pacientes con nefropatías crónicas (31). La *molécula de lesión renal-1* (KIM-1) ha tomado interés en los últimos años; esta es una proteína transmembrana de la célula tubular de función incierta, ya que no se expresa en el riñón normal, pero está muy elevada en las células epiteliales del túbulo proximal en el riñón lesionado, observándose un aumento de su excreción urinaria en esta condición (32). En general,

estos marcadores han sido estudiados desde hace mucho tiempo buscando mejorar el pronóstico de los pacientes que no responden a la terapia inicial y que tienen un alto riesgo de ERC, se requieren estudios en nuestra población para determinar su eficacia cuando se detectan de forma temprana en esta patología (30).

No se debe pasar por alto el estudio genético; su importancia se destaca por el hecho de que ciertas mutaciones resultan en la no respuesta a la terapia con corticosteroides (3). En niños menores de 1 año debe haber una alta sospecha para un diagnóstico de SN distinto a la enfermedad de cambios mínimos. Aunque estos pacientes requieren de una biopsia, la prueba genética es probable que tenga un rendimiento más alto en este grupo de pacientes y debe ser considerada seriamente (3).

**TRATAMIENTO:** Ningún fármaco es superior a los demás y hay investigaciones en curso para determinar mecanismos de la enfermedad, dirigidos a una terapia con mejores resultados (3). La justificación de la utilización de una terapia alternativa a los corticoides, una vez se ha establecido la resistencia, es el riesgo de falla renal en pacientes con síndrome nefrótico persistente (9). Según las guías KDIGO y otras asociaciones de nefrología pediátrica, los inhibidores de la calcineurina (ICN) son recomendados como la terapia inicial en SNCR (33). Actualmente la ciclosporina A o el tacrolimus son ampliamente utilizados en la práctica clínica en estos pacientes. Algunos responden completamente a los ICN, pero es posible la recaída a lo largo de su evolución. Para estos pacientes se recomienda la terapia con el mofetil micofenolato (MMF), una alta dosis de corticosteroides o combinación de estos agentes, aunque la respuesta inmediata, el pronóstico y la recaída a largo plazo siguen siendo

**Tabla 1. Formas genéticas de SNCR**

Entidad/Fenotipo	Locus	Gen	Proteína	Patrón de herencia	Edad de aparición	Histología	Características extrarrenales
SNF	19q13.1	NPHS1	Nefrina	AR	0-0,25	SNLM/SNF	Ninguna
SNC, SNCR familiar	1q25-31	NPHS2	Podocina	AR	0-5	SNLM/GEFS	Ninguna
SNCR, PMD familiar	10q23	PLCE1	Fosfolipasa Cε1	AR	0,5-5	PMD/GEFS	Ninguna
SNCR, GEFS familiar	19q13	ACTN4	α-actinina4	AD			Ninguna
	11q21-22	TRPC6	Transient receptor potencial canonical 6	AD	5-40	GEFS	Ninguna
	14q-32	INF2	INF2	AD			Ninguna
	6p12.3	CD2AP	Proteína asociada a CD2AP	AD/AR?			Ninguna
SNCR aislado						PMD/GEFS	Riesgo TW/Gonadoblastoma
SDD	11p13	WT1	Proteína WT1	AD (De novo)	0,54	PMD	Pseudohermafroditismo masculino, TW
SF						GEFS	Pseudohermafroditismo masculino/Gonadoblastoma
Síndrome de Pierson	3p21	LAMB2	Laminina β2	AR	0-0,5	PMD/GEFS	Anomalías oculares (microcoria) y neurológicas
Síndrome de uña-rótula	9q34.1	LMX1B	Factor de Transcripción 1β LIM	AD	2-50	GEFS	Defecto en el desarrollo de las uñas y rótula, anomalías oculares y auditivas
Displasia inmuno-ósea DSCHIMKE	2q35	SMARCAL	Proteína SMARCA-LIKE	AR	0,5-6	GEFS	Displasia espondiloepifisaria, inmunodeficiencia de células T
Síndrome de insuficiencia renal-mioclonus	4q13-21	SCARB2	Proteína integral de membrana lisosomal	AR	15-25	GEFS/GEFS colapsante	Epilepsia
Mitocondriopatías y SNCR Síndrome de Leigh MELAE	4q21-q22	COQ2	COQ2	AR	Variable	GEFS colapsante	Discapacidad neurológica, hipoacusia
	6q21	PDSS2	PDSS2				
	mDNA	MTTL1	tRNA				
Síndrome de Gallowai-Mowat	¿?	¿?	¿?	AR	0-10	PMD/GEFS	Microcefalia congénita, retraso mental, hernia hiatal

SNLM: Ausencia de lesiones relevantes a la microscopía óptica

**Fuente:** Tomada y modificado de: Satin S. Estudio molecular del síndrome nefrótico córticorresistente [Tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona. Programa de Doctorado-Biología Celular; 2010

desconocidos (34). Estos medicamentos pueden inducir la remisión parcial o completa en 25-50 % de los niños. Sin embargo, estas terapias confieren un riesgo de inmunosupresión y nefrotoxicidad en el tiempo, por lo que existe una necesidad urgente

para nuevas terapias menos tóxicas para su manejo (35). Los protocolos ahorradores de esteroides más utilizados en SNCR son los cursos de ciclofosfamida intravenosa y el mantenimiento con inhibidor de calcineurina; aunque algunos protocolos no reco-

miendan el uso de la ciclofosfamida en niños por el riesgo de infecciones y gonadotoxicidad (36). Sin embargo, en países en desarrollo la ciclofosfamida se convierte en una opción, pues está ampliamente disponible y es relativamente económica (31).

Un avance en muchos centros, ha sido el tratamiento estándar con un ciclo corto de metilprednisolona intravenosa, aunque estos pulsos no han sido comparados en estudios prospectivos con los esteroides orales y no hay claridad en la dosis y la duración del tratamiento (37).

Existen varios informes sobre el uso de rituximab en niños con SN complicado, pero parece que sus efectos son mayores en los pacientes con recaídas frecuentes y síndrome nefrótico dependiente de esteroides que en los pacientes con SNCR (6, 38, 39). Aunque no se recomienda como una opción de tratamiento inicial, por la falta de ensayos clínicos aleatorizados y los efectos adversos graves, el rituximab se prevé como un agente prometedor, pero se requieren más estudios (9).

El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, o antagonistas de los receptores de angiotensina II para los niños con SNCR, siguen siendo recomendados como coadyuvantes de la terapia para disminuir la proteinuria persistente, retrasando la progresión de la ERC, a través del bloqueo del sistema renina-angiotensina (9, 3).

En cuanto a los pacientes con SNCR con intolerancia o resistencia al ICN, la estrategia de tratamiento es incierta en la actualidad, aunque se plantea la terapia de combinación con múltiples inmunosupresores (34). Se destacan modelos experimentales para futuros fármacos, dentro de estos, el uso *in vitro* de la galactosa (3, 40, 41), así como también

reaparece el interés en fármacos previamente usados como lo es la hormona ACTH, pero se requieren estudios adicionales ya que se carece de evidencia para recomendar su uso (42). No solo el tratamiento farmacológico es una limitante en el SNCR; cabe resaltar la asociación significativa de esta patología con problemas de comportamiento, dado el curso crónico de esta entidad, presentando manifestaciones biológicas, conductuales y sociales que tienen implicaciones en el desarrollo de la salud mental, social y de la personalidad del niño (43). Por tanto, al momento de abordar los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico, se debe abarcar el medio familiar y social, así como su estado psicológico actual y evolutivo, con el fin de mejorar todos estos factores que garanticen un adecuado estado psicosocial, y por ende, la adherencia a la terapia instaurada.

## CONCLUSIONES

Cada vez se acrecienta el interés, así como la necesidad, de indagar sobre las bases genéticas de las enfermedades, las cuales permitirán predecir su comportamiento y por tanto, optimizar su manejo. En el SNCR en pediatría, se encuentra una alta asociación con mutaciones genéticas en determinadas regiones y grupos étnicos. Se desconoce la prevalencia de las mutaciones a nivel regional, por lo que son necesarios estudios aleatorizados, con grandes cohortes de niños para conocer estos resultados.

De igual forma, la identificación de estos pacientes, solo es posible a través de la determinación de la biopsia renal, siendo el hallazgo más frecuente la GEFS. Sin embargo, se requiere de marcadores de detección precoz de la respuesta a esteroides que sean costo-efectivos y de disponibilidad en la mayoría de los hospitales.

El tratamiento de los niños con SNCR, es aún complicado y no existe un consenso sobre cuál es la terapia más adecuada, esto debido a que en todos los estudios reportados con los nuevos fármacos se carece de evidencia suficiente por la escasez en el número de la población estudiada.

Para la elección de la terapia más adecuada se recomienda la realización de estudios de cohortes en niños que permitan emitir resultados significativos, comparando la efectividad de los fármacos, así como sus efectos secundarios.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguilar M, Zepeda C, Ibarra M, Sánchez J, Luna R, Mendoza M, et al. Síndrome nefrótico corticorresistente: 15 años de experiencia en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Bol. Med Hosp Infant Mex.* 2012; 69(5):411-7.
2. Banaszak B, Banaszak P. The increasing incidence of initial steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011 [citado 10 de enero de 2012]. Disponible en: <http://www.Springerlink.com/DOI:10.1007/s00467-011-2083-7>.
3. Andolino TP, Reid-Adam J. Nephrotic Syndrome, *Pediatrics in Review*, 2015; 36(3).
4. Atehortúa PS, Piedrahíta V, Vanegas JJ, Vélez C, et al. Evolución a largo plazo de los niños con diagnóstico de síndrome nefrótico atendidos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, entre enero de 1960 y diciembre de 2009, *Iatreia.* 2013; 26(2):127-35.
5. Lane J, Langman C, Finberg L. *Pediatric Nephrotic Syndrome*, Medscape, Updated; 2015.
6. Basu B, Mahapatra T, Mondal N. Mycophenolate Mofetil Following Rituximab in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome, *Pediatrics.* 2015; 136(1).
7. Azocara M, Vegab A, Farfanc M, Cano F. Identificación de variantes del gen NPHS2 en niños con síndrome nefrótico corticorresistente. *Rev Chil Pediatr.* 2016; 87(1):31-6.
8. Sandalio A. Síndromes nefróticos congénitos y hereditarios. *Rev. Cubana de Pediatría.* 2011; 83(1):87-102.
9. Steroid-resistant nephrotic syndrome in children, *Kidney International Supplements.* 2012; 2:172-6; Chapter 4.
10. Chiou YH, Wang LY, Wang TH, Huang SP. Genetic polymorphisms influence the steroid treatment of children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2012; (27):1511-17.
11. Pais P, Avner E. Nephrotic Syndrome, *Nelson Textbook of Pediatrics*, Vol 2. 20a ed. Canada: Elsevier; 2015: 2521-2528.
12. Gordillo R, Spitzer A. The Nephrotic Syndrome. *Pediatr. Rev.* 2009; 30:94-105. DOI: 10.1542/pir.30-3-94
13. Ortiz R. Síndrome nefrótico pediátrico. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014; 1:283-301.
14. Lovric S, Fang H, Vega-Warner V, Sadowski CE, Gee HY, Halbritter J, et al. Rapid detection of monogenic causes of childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9:1109-16.
15. Lipska BS, Iatropoulos P, Maranta R, Caridi G, Ozaltin F, Anarat A, et al. Genetic screening in adolescents with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2013; 84:206-13.
16. Rood IM, Deegens JK, Wetzels JF. Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27:882-90.

17. Joshi S, Andersen R, Jespersen B, Rittig S. Genetics of steroid-resistant nephrotic syndrome: a review of mutation spectrum and suggested approach for genetic testing. *Acta Pædiatrica*. 2013; 102:844-56. DOI: 10.1111/apa.12317.
18. Sadowski CE, et al. A single-gene cause in 29.5 % of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26:1279-89.
19. Wu HM, Tang JL, Sha ZH, Cao L, Li YP. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004. CD003964.
20. Basiratnia M, Yavarian M, Torabinezhad S, Erjaee A. NPHS2 Gene in Steroid-resistant Nephrotic Syndrome Prevalence, Clinical Course, and Mutational Spectrum in South-West Iranian Children. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2013; 7(5).
21. Ferraris JR, Argibay PF, Costa L, Jimenez G, Coccia PA, Ghezzi LF, et al. Influence of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus maintenance doses and serum levels after renal transplantation: age dependency and pharmacological interaction with steroids. *Pediatr Transplant*. 2011; 15:525-32.
22. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*. 2015; 372:793-5.
23. Zhou T-B, Qin Y-H, Su L-N, Lei F-Y, Huang W-F, et al. ACE I/D Gene Polymorphism Can't Predict the Steroid Responsiveness in Asian Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2011; 6(5): e19599. DOI: 10.1371/journal.pone.0019599.
24. Prasun P, Prasad N, Tripathi G, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with steroid responsiveness in childhood nephrotic syndrome. *Indian J Nephrol*. 2011; (21):26-9.
25. Kapoor K, Saha A, Dubey N, Goyal P, Suresh C, Batra V, Upadhyay U. Subclinical non-autoimmune hypothyroidism in children with steroid resistant nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2014; 18:(1)13-117. DOI: 10.1007/s10157-013-0800-1.
26. Candan C, Canpolat N, Gökalp S, Yıldız N, Turhan P, Taşdemir M, et al. Subclinical cardiovascular disease and its association with risk factors in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29:95-102.
27. Hammad A, Yahia S, Samy M, Bakr A, El-farahaty R. Low expression of glucocorticoid receptors in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28:759-63. DOI: 10.1007/s10157-013-0800.
28. Hladunewich M, Avila-Casado C, Gipson D. Focal Segmental Glomerulosclerosis, National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases, 6a Edic. 2014, cap. 18, 170-175.
29. Niaudet P, Avner E, Harmon W. Yoshikawan. Steroid-Sensitive Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. En: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, editors. *Pediatric Nephrology*. Chap. 24, 6th ed. 2009.
30. Bienias B, Zaja M, Borze H, Sikora P, Wiczorkiewicz-Płaza A, Wilczyn'ska B. Early Markers of Tubulointerstitial Fibrosis in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Eng. Medicine*. 2015; 94(42).
31. Wu Y, Su T, Yang L, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a potential biomarker for predicting rapid progression of drug-induced chronic tubulointerstitial nephritis. *Am J Med Sci*. 2010; 339:537-42.

32. Ko GJ, Grigoryev DN, Linfert D, et al. Transcriptional analysis of kidneys during repair from AKI reveals possible roles for NGAL and KIM-1 as biomarkers of AKI-to-CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010; 298:F1472-F1483.
33. Xia ZK, Jin Y, Lu L. The Nephrology Group, Pediatric Association Branch of Chinese Medical Association. Guide interpretation for children with steroid resistant nephrotic syndrome. *Chin. J. Pediatr*. 2010; 48:72-5.
34. Wu B, Mao J, Shen H, et al. Triple immunosuppressive therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome children with tacrolimus resistance or tacrolimus sensitivity but frequently relapsing. *Nephrology*. 2015; 20:18-24. DOI:10.1111/nep.12351.
35. Sgambat K, Banks M, Moudgil A. Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28:2131-5.
36. Lombel R, Hodson E, Gipson D. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28:409-14.
37. Husen M, Kemper M. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26:881-92.
38. Gulati A, Sinha A, Jordan SC. et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(12):2207-12.
39. Prytuła A, Iijima K, Kamei K, et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25(3):461-8.
40. Nickavar A, Safarzadeh A, Sotoudeh K, Otukesh H, Hooman N. Mycophenolate Mofetil for Treatment of Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2012; 6(5).
41. Sgambat K, Banks M, Moudgil A. Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28:2131-5.
42. Hogan J, Bomback A, Mehta K, Canetta P, Rao M, Appel G, et al. Treatment of Idiopathic FSGS with Adrenocorticotrophic Hormone Gel. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8:2072-81.
43. Zyadaa F, Elbatrawy A, Khalifad D, Walyb S, Mouawadb E, Ahmedc D. Psychosocial aspects of nephrotic syndrome among children and their caregivers, Middle East Current Psychiatry. 2013; 20:164-71.