

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**TRATAMIENTO DE ELECCIÓN EN PACIENTES DE 1 A 18 AÑOS CON
DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE Y
CORTICODEPENDIENTE SEGÚN SUS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

MONOGRAFÍA

**Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de
la Universidad de San Carlos de Guatemala**

María Alexandra Salazar Arriola

Armando David Bautista Orozco

Médico y Cirujano

Ciudad de Guatemala, Guatemala octubre, 2021

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que los estudiantes:

1. MARÍA ALEXANDRA SALAZAR ARRIOLA 201500497 3001453490101
2. ARMANDO DAVID BAUTISTA OROZCO 201512699 3302569391202


Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulado:

**TRATAMIENTO DE ELECCIÓN EN PACIENTES DE 1 A 18 AÑOS
CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME NEFRÓTICO
CORTICORRESISTENTE Y COTICODEPENDIENTE SEGÚN
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Trabajo asesorado por el Dr. Mynor Giovanni Patzán Vicente y revisado por la Dra. Vivian Karina Linares Leal, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veinticinco de octubre del año dos mil veintiuno


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohem
Coordinadora




Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva, PhD
Decano



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

Vo.Bo.

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. MARÍA ALEXANDRA SALAZAR ARRIOLA 201500497 3001453490101
2. ARMANDO DAVID BAUTISTA OROZCO 201512699 3302569391202

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**TRATAMIENTO DE ELECCIÓN EN PACIENTES DE 1 A 18 AÑOS
CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME NEFRÓTICO
CORTICORRESISTENTE Y CORTICODEPENDIENTE SEGÚN
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

El cual ha sido revisado y aprobado por el Dr. Melvin Fabricio López Santizo, profesor de esta Coordinación, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veinticinco de octubre del año dos mil veintiuno.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

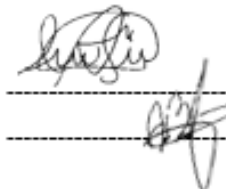
Guatemala, 25 de octubre del 2021

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotros:

1. MARÍA ALEXANDRA SALAZAR ARRIOLA
2. ARMANDO DAVID BAUTISTA OROZCO



Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**TRATAMIENTO DE ELECCIÓN EN PACIENTES DE 1 A 18 AÑOS
CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME NEFRÓTICO
CORTICORRESISTENTE Y CORTICODEPENDIENTE SEGÚN
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Del cual el asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. Mynor Giovanni Patzán Vicente



Dr. Mynor Giovanni Patzán
MSc. Nefrología
Colegiado 16 490

Revisor: Dra. Vivian Karina Linares Leal



Dr. Vivian Karina Linares Leal MSc.
Medicina Interna
Col. # 7867

Reg. de personal 960539



De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio y otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

DEDICATORIAS

A Dios

Por su amor perfecto, sus incontables bendiciones, por acompañarnos a lo largo de estos años y ayudarnos a cumplir nuestras metas y anhelos.

A nuestros padres

Por ser nuestro sostén y acompañarnos con sus oraciones y sus enseñanzas a lo largo de nuestra vida, sin ustedes esto no sería posible.

A nuestros hermanos

Por su apoyo y ejemplo a lo largo de nuestra carrera universitaria.

A nuestros abuelos

Por todas las enseñanzas y consejos que nos han dado a lo largo de los años, por sus cuidados constantes y sus oraciones diarias.

A nuestra familia

Por su apoyo en los momentos necesarios y tendernos una mano cuando los necesitábamos.

A nuestros amigos

Por todo lo que hemos compartido juntos, sus palabras de aliento y su compañía a lo largo de estos años.

María Alexandra Salazar Arriola

Armando David Bautista Orozco

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

Por permitirnos cumplir nuestro sueño en esta casa de estudios y brindarnos todos los conocimientos necesarios para poder desempeñar nuestra profesión de una manera responsable y eficaz con el fin de poder servir a la población guatemalteca.

A la Facultad de Ciencias Médicas

Por todos los catedráticos que nos apoyaron con paciencia y dedicación en nuestra formación de conocimientos básicos, éticos y de investigación, los cuales nos ayudaron en el desempeño de nuestra práctica hospitalaria. Así como aquellos doctores que nos acompañaron a lo largo de los últimos tres años de carrera, brindándonos los conocimientos necesarios para ser profesionales responsables.

Al Hospital Roosevelt

Por abrirnos las puertas durante nuestras prácticas de externado y Ejercicio Profesional Supervisado Hospitalario, tiempo en el cual fueron una fuente de conocimiento constante, por medio del personal médico y pacientes.

A los doctores Viviana Karina Linares Leal, Mynor Giovanni Patzán Vicente y Melvin Fabricio López Santizo

Por guiarnos y acompañarnos durante toda la elaboración de la presente monografía.

María Alexandra Salazar Arriola

Armando David Bautista Orozco

ÍNDICE GENERAL

Introducción	i
Planteamiento del problema.....	iii
Objetivos.....	iv
Métodos y técnicas	v
Contenido Temático	1
Capítulo 1 Generalidades del riñón	1
Capítulo 2 Síndrome nefrótico en pacientes menores de 18 años	17
Capítulo 3 Patrones histopatológicos del síndrome nefrótico en pacientes menores de 18 años	29
Capítulo 4 Tratamiento del síndrome nefrótico en pacientes menores de 18 años	36
Capítulo 5 Análisis.....	52
Conclusiones	63
Recomendaciones	64
Referencias bibliográficas	65
Anexos.....	74

PRÓLOGO

La presente monografía tiene como finalidad compilar información sobre el tratamiento de elección de los pacientes de 1 a 18 años con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente y corticodependiente según sus características clínicas. Para esto, se caracterizó a los pacientes, se describió el patrón histopatológico obtenido por biopsia renal más frecuente y los efectos adversos de los fármacos ahorradores de esteroides empleados en el síndrome nefrótico dependiente y resistente a los esteroides.

Esta se encuentra dividida en cinco capítulos. El capítulo uno describe las generalidades del riñón, entre las cuales se desglosan la anatomía, fisiología e histología renal. El capítulo dos describe las generalidades del síndrome nefrótico en pacientes menores de 18 años, las cuales incluyen su definición, epidemiología, clasificación, fisiopatología y diagnóstico. En el capítulo tres se describen los principales patrones histopatológicos observados en pacientes menores de 18 años con síndrome nefrótico. En el capítulo cuatro se describen uno a uno los distintos tratamientos que se pueden utilizar en el síndrome nefrótico corticosensible, corticodependiente y corticorresistente, así como sus mecanismos de acción, dosis, ventajas y efectos adversos. El capítulo cinco es un análisis de la información presentada en los capítulos anteriores, el cual abarca las principales características clínicas y epidemiológicas de los pacientes de 1 a 18 años con síndrome nefrótico dependiente y resistente a los esteroides, los principales hallazgos histopatológicos y varios estudios efectuados con los fármacos ahorradores de esteroides en esta población.

La elaboración de este trabajo monográfico es el producto de la búsqueda, lectura y análisis de la información bibliográfica actualizada sobre la problemática planteada. En esta los autores expresan su opinión personal, formada a través de la revisión de la bibliografía, lo que les permitió plantear sus conclusiones y recomendaciones.

El siguiente documento, fue llevado a cabo basándose en principios éticos y apegándose a la verdad, utilizando información con fundamentos científicos, la cual fue obtenida a través de artículos de investigación, estudios con diversos tipos y diseños, revisiones sistemáticas, libros de texto, entre otros, siempre respetando la autoría de las fuentes utilizadas. Para la obtención de dicha información, se utilizaron tanto bibliotecas físicas, como virtuales, con colecciones numerosas y variadas, que permitieron obtener información actualizada y relevante, según los criterios guía, para la realización del estudio.

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico es la glomerulopatía más común en pediatría. Su incidencia es de 2 a 6 casos por cada 100,000 niños menores de 16 años y su prevalencia es de 16 por cada 100,000 pacientes. Sus principales manifestaciones clínicas son proteinuria, edema e hiperlipidemia. El síndrome nefrótico puede clasificarse según la respuesta al tratamiento con esteroides como corticosensible, corticodependiente y corticorresistente. En el caso del primero, debido a la dependencia a los esteroides, los pacientes presentan muchos efectos adversos relacionados con estos fármacos; y, en el caso del segundo, no todos los pacientes responden adecuadamente a los fármacos ahorradores de esteroides y la mayor parte de estos medicamentos poseen efectos adversos severos. El 50% de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente progresan a insuficiencia renal crónica. Por lo antes expuesto, es necesario estudiar las alternativas de tratamiento, así como los distintos efectos adversos de cada uno y determinar cuál sería el tratamiento más adecuado para cada paciente. Actualmente, en Guatemala se han realizado pocos estudios sobre el manejo de pacientes pediátricos con estas patologías. La revisión más actualizada respecto al tema es la tesis “Respuesta clínica al tratamiento de corticoesteroides y hallazgos histopatológicos de pacientes con síndrome nefrótico en el Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt”, realizada en el 2013. Además, en Guatemala no existe un protocolo de manejo de estos pacientes, por lo que realizar un estudio sobre los distintos tratamientos para el tratamiento del síndrome nefrótico corticodependiente y corticorresistente, sus principales efectos adversos y los beneficios de cada uno es necesario, todo esto para prevenir el incremento de pacientes pediátricos que progresan a enfermedad crónica.

Previo a la elaboración del presente estudio, se realizó la selección del tema y se planteó el principal problema a resolver, así como las limitaciones encontradas en estudios previos y el contexto actual. Posteriormente, se procedió a redactar el guion preliminar monográfico. Luego, se buscaron las fuentes bibliográficas en los buscadores médicos como la Biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, PubMed, HINARI, Clinical Key, Google Académico, Medscape, Cochrane Library con por lo menos con 5 años de antigüedad desde su publicación. Seguido, se realizó un proceso de lectura, interpretación y análisis de la información obtenida con relación al tratamiento de elección en los pacientes de 1 a 18 años con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente y corticodependiente. Se concluyó con la redacción de la información más relevante y concisa para poder dar respuesta a los objetivos propuestos.

La presente monografía está constituida por los siguientes elementos: planteamiento del problema, que describe el problema, lo delimita y plantea las preguntas de investigación, presentando la situación actual y la importancia del estudio del mismo. Los objetivos, que surgen de las preguntas de investigación y que establecen que el objetivo general es determinar el tratamiento de elección de los pacientes de 1 a 18 años con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente y corticodependiente según sus características clínicas. Para alcanzar este objetivo general se caracterizó a los pacientes según su epidemiología, etiología y hallazgos clínicos, se describe el patrón histopatológico más frecuente obtenido por biopsia renal en estos pacientes y se describen los uno a uno la terapéutica farmacológica del síndrome nefrótico. Métodos y técnicas, descritos en el párrafo anterior. El contenido temático es la parte sustancial de la monografía, desarrollada a lo largo de cinco capítulos, que se listan a continuación: generalidades del riñón, generalidades del síndrome nefrótico en pacientes menores de 18 años, patrones histopatológicos, tratamiento del síndrome nefrótico y análisis de la información recopilada. Las conclusiones, originadas de la labor investigativa y del análisis de la información, incluyendo una crítica constructiva de la propia investigación y de los estudios analizados. En las recomendaciones se expresan limitaciones e ideas identificadas que podrían utilizarse para estudios posteriores. Referencias bibliográficas y anexos.

Con respecto a los procedimientos metodológicos, se realiza una operacionalización de los constructos clave, es decir, las definiciones de los elementos que forman la investigación. Posteriormente, se describen los criterios de elegibilidad, con respecto a los tipos de estudio para cada uno de los capítulos. Finalmente, se detallan las estrategias de búsqueda, incluidas en los anexos, donde se plasma la matriz de datos de buscadores y términos utilizados para las búsquedas y la matriz de tipos de artículos utilizados según tipo de estudio.

Al finalizar el estudio, se concluyó que el tratamiento de elección en pacientes de 1 a 18 años con diagnóstico de síndrome nefrótico corticodependiente son la ciclofosfamida y los inhibidores de la calcineurina acompañado de dosis de glucocorticoides; sin embargo, debido a los efectos adversos severos que estos presentan, se prefiere el uso de otros ahorradores de esteroides como el levamisol y el mofetil micofenolato que; aunque al discontinuar su uso se observen recaídas frecuentes, los pocos efectos adversos que presentan permiten su administración prolongada. En relación al síndrome nefrótico corticorresistente, los inhibidores de la calcineurina son el primer paso del tratamiento y en el caso del rituximab se puede utilizar en el síndrome nefrótico refractario a tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome nefrótico es la glomerulopatía más común en pacientes de edad pediátrica. Presenta una incidencia en menores de 16 años de aproximadamente 2 a 7 casos por cada 100,000 niños en un año y una prevalencia de casi 16 por cada 100,000 pacientes pediátricos. Se presenta más frecuentemente entre los 2 a 8 años y predomina en el sexo masculino. Esta patología se caracteriza por la presencia de edema, hiperlipidemia y proteinuria intensa, la cual contribuye al desarrollo de la hipoalbuminemia. El síndrome nefrótico puede clasificarse de muchas formas. Según su patrón histopatológico puede clasificarse como enfermedad de cambios mínimos y enfermedad no de cambios mínimos. La enfermedad de cambios mínimos frecuente en niños de 1 a 10 años y generalmente responde bien al tratamiento con corticoesteroides. El síndrome nefrótico de no cambios mínimos ocurre posterior a una patología preexistente y su respuesta al tratamiento convencional es variable. También puede clasificarse según su respuesta al tratamiento, como síndrome nefrótico corticosensible, corticorresistente y corticodependiente. Es fundamental conseguir una remisión de la enfermedad, principalmente en los últimos dos, ya que el 50% de pacientes progresan a insuficiencia renal crónica. Debido a que el síndrome nefrótico corticorresistente y corticodependiente no responde correctamente al tratamiento con corticoesteroides, es necesario estudiar las alternativas de tratamiento y determinar cuál sería el tratamiento de elección según las características clínicas del paciente. Actualmente, en Guatemala, existe poca información en relación con el manejo de los pacientes pediátricos con los diagnósticos mencionados con anterioridad. La última revisión sobre el tema se realizó en el 2013, en la tesis para obtener el grado de Maestra en Ciencias en Pediatría denominada "Respuesta clínica al tratamiento con corticoesteroides y hallazgos histopatológicos de pacientes con síndrome nefrótico en el Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt. Además, en Guatemala no existe un protocolo de manejo de pacientes pediátricos diagnosticados con síndrome nefrótico corticorresistente y corticodependiente, por lo que realizar un estudio sobre las distintas opciones de tratamiento y la mejor alternativa según las características clínicas del paciente se vuelve necesario, todo esto con el objetivo de obtener la remisión de la enfermedad, para así evitar el incremento de los casos de pacientes que progresan a insuficiencia renal crónica. ^{1,2,3,4}

La presente monografía abarcará los distintos tratamientos para los pacientes de 1 a 18 años con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente y corticodependiente y determinará el tratamiento de elección según las características clínicas de cada paciente, según la medicina basada en la evidencia.

OBJETIVOS

General

Describir el tratamiento de elección de los pacientes de 1 a 18 años con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente y corticodependiente según sus características clínicas.

Específicos

1. Caracterizar a los pacientes de 1 a 18 años con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente y corticodependiente según su epidemiología, etiología y hallazgos clínicos.
2. Describir los principales patrones histopatológicos del síndrome nefrótico corticorresistente y corticodependiente en pacientes de 1 a 18 años.
3. Describir la terapéutica farmacológica en pacientes de 1 a 18 años con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente y corticodependiente.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Tipo de estudio

Monografía de compilación

Diseño del estudio

Descriptivo

Descriptores

- Se utilizó el sitio “decs2020.bvsalud.org” para estandarizar los descriptores en español: “Síndrome nefrótico”
- Se utilizó el sitio “www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh” para estandarizar los descriptores en inglés: “Nephrotic Syndrome”

Selección de las fuentes de información

Se utilizó la base de datos de la Biblioteca y Centro de Documentación “Dr. Julio de León Méndez” de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, la Biblioteca Virtual en Salud, PubMed, Medscape, Google Académico, HINARI, Clinical Key y Cochrane Library, con el fin de buscar fuentes primarias de información como artículos, tesis de grado y libros, así como fuentes secundarias de información a través de la bibliografía encontrada en las fuentes primarias

Selección del material a utilizar

- **Idiomas de búsqueda:** español, inglés
- **Años de publicación:** Del 2016 al 2021.
- **Diseño de los estudios:** artículo de revista, ensayos clínicos fase I a la IV, guía de práctica clínica, estudio clínico, estudio comparativo, estudio longitudinal, serie de casos, revisiones sistemáticas, guías clínicas,
- **Unidad de Estudio:** Pacientes de 1 a 18 años con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente y corticodependiente.

Contenido Temático

CAPÍTULO 1 GENERALIDADES DEL RIÑÓN

SUMARIO

- Anatomía renal
- Fisiología renal
- Histología renal

1.1. Anatomía Renal

Los riñones son un par de órganos localizados en el espacio retroperitoneal. Estos se encuentran ubicados a cada lado de la columna vertebral. En relación a la altura a la que se encuentran según otras estructuras del cuerpo, el polo superior está localizado a nivel de duodécima vértebra dorsal; mientras que el polo inferior se encuentra a nivel de la tercera vértebra lumbar. El riñón izquierdo se encuentra más arriba que el derecho.^{5,6}

En un hombre adulto, cada riñón pesa aproximadamente de 125 a 170 gramos, mientras que, en el sexo femenino a esa edad, el riñón tiene un peso de 115 a 155 gramos. En relación a el tamaño de estos órganos, cada riñón mide de 11 a 12 centímetros de longitud, de 5 a 7.5 centímetros de ancho y de 2.5 a 3 centímetros de grosor.⁵

El hilio es una hendidura localizada en la superficie cóncava de cada riñón, en la cual la pelvis renal, la arteria y vena renal, los vasos linfáticos y un plexo nervioso entran al seno del órgano. Una cápsula fibrosa, delgada y dura rodea a cada riñón.⁶

Los riñones se dividen en dos regiones: la corteza y la médula. La corteza es la región más externa del órgano, tiene un grosor de aproximadamente 1 centímetro, cubre la base de cada pirámide renal y se extiende entre estas para formar las columnas renales de Bertin. Esta corteza contiene los glomérulos, los túbulos contorneados proximales y distales y los túbulos colectores. La médula es la región interna, que contiene los segmentos rectos de los túbulos, las asas de Henle, los vasos rectos descendentes y ascendentes y los túbulos colectores terminales. Esta región se divide en la médula interna y la médula externa y la última, a su vez, se divide en una franja externa y una interna.^{5,6,7}

La médula contiene de 8 a 18 pirámides renales. Estas pirámides tienen forma de cono, cuya base se encuentra entre la unión de la corteza y la médula y la punta se extiende hacia la pelvis renal para formar una papila. En el extremo de cada papila están los extremos distales de los túbulos colectores, los cuales se observan como aperturas pequeñas formando así el área cribosa. Los radios medulares de Ferrein son elementos longitudinales que se encuentran en la

unión corticomedular y se extienden desde la base de la pirámide renal hasta la corteza. El lóbulo renal se forma por la unión de una pirámide renal y su corteza correspondiente.^{5,6,7}

La pelvis renal se encuentra tapizada por epitelio de transición. Los cálices mayores se extienden desde el extremo superior dilatado de la pelvis renal hacia afuera. Estos cálices se extienden hacia las papilas de las pirámides los cálices menores, los cuales drenan la orina formada por cada unidad piramidal.⁵

En la porción inferior de la pelvis renal se originan los uréteres en la unión pieloureteral. Estos descienden de 28 a 34 centímetros hasta el fondo de la vejiga urinaria. Los uréteres tienen un grosor de aproximadamente 1.8 milímetros y una anchura máxima normal de 3 milímetros. La papila, las paredes de los cálices, la pelvis y los uréteres contienen músculo liso que se encarga de la propulsión de orina hacia la vejiga.⁵

1.1.1. Estructura del riñón

El riñón se encuentra constituido por las nefronas, los conductos colectores y la vascularización especializada del órgano, ya mencionada en el apartado anterior.⁷

1.1.1.1. Nefrona

La nefrona es la unidad funcional de los riñones. Cada uno de estos órganos contiene aproximadamente un millón de nefronas, las cuales contienen glomérulos y túbulos asociados. El número total de nefronas se encuentra establecido durante la etapa prenatal, entre la semana 34 y 36 de gestación y luego del nacimiento, no se pueden desarrollar nuevas nefronas y la pérdida de estas estructuras no puede reponerse. En el ser humano, puede haber entre 200,000 y 1.8 millones de nefronas por cada riñón.^{5,6,7}

La nefrona consiste en el corpúsculo renal conectado a un sistema de túbulos que finalmente drenan en los túbulos conectores. La porción tubular de la nefrona consiste en un túbulo proximal y un túbulo distal, conectado al asa de Henle. Según la localización del corpúsculo, se pueden distinguir tres tipos de nefronas: superficiales, mesocorticales y yuxtamedulares. Las primeras dos poseen asas de Henle más cortas, que se unen cerca de la franja interna de la médula externa e incluso algunas no entran en la médula. Las últimas, tienen asas de Henle largas, con segmentos de la rama ascendentes cortos y ascendentes largos que entran a la médula interna.^{6,7}

Junto con la nefrona, la barrera de filtración glomerular es responsable de la filtración selectiva de sangre que proviene de la arteriola aferente a través del espacio de Bowman. La barrera de filtración glomerular incluye 3 capas: el epitelio glomerular, la membrana basal

glomerular (MBG) y los diafragmas de la hendidura, que se forman por los procesos pediculares de los podocitos. A su vez, la nefrona posee distintas subsecciones: ^{6,7,8}

1.1.1.1.1. Glomérulo

También conocido como corpúsculo renal, comprende una red de capilares especializados unidos al mesangio, ambos situados dentro de la cápsula de Bowman. El diámetro aproximado del glomérulo renal en el ser humano es de 200 μm . El cantidad y tamaño de los glomérulos varían con la edad, sexo, peso al nacer y salud renal de cada persona. El volumen aproximado del glomérulo es de 3 a 7 millones de μm^3 . La función principal del glomérulo es la ultrafiltración del plasma. ^{5,7}

En el glomérulo, tanto los capilares y el mesangio se encuentran cubiertos por células epiteliales conocidas como podocitos, los cuales forman el epitelio visceral de la cápsula de Bowman. En el polo vascular, estas células se reflejan formando el epitelio parietal. La capa parietal se continúa con el epitelio del túbulo proximal en el polo urinario. ^{5,7}

La MBG es una capa localizada entre los capilares glomerulares y el mesangio por un lado y la capa de podocitos por el otro. El espacio urinario, también llamado espacio de Bowman, es una cavidad estrecha entre ambas capas epiteliales, el cual se continúa como la luz tubular en el polo urinario. ^{5,6,7}

Al ingresar al glomérulo, la arteriola aferente se divide en varios capilares primarios, cada uno de los cuales forman una red capilar de anastomosis que representan el lóbulo glomerular. Por el contrario, la arteriola eferente se crea por la confluencia de esta red de capilares primarios de cada lóbulo. Por lo tanto, la arteriola eferente tiene un importante segmento intraglomerular localizado en el tallo del glomérulo. ^{6,7}

Los capilares glomerulares son vasos sanguíneos únicos, revestidos por células endoteliales que poseen citoplasma delgado y múltiples fenestraciones. La franja exterior del tubo colinda directamente con el mesangio, la mayor parte sobresale hacia el espacio urinario y se encuentra cubierto por la membrana basal glomerular y la capa de podocitos. Esta porción periférica de la pared capilar representa el área de filtración, la cual es de aproximadamente 0.203 mm^2 en el ser humano. ^{5,6,7}

1.1.1.1.1.a. Membrana basal glomerular

La membrana basal glomerular es el esqueleto del filtrado glomerular. Esta membrana es un saco doblado complejo con una apertura en el hilio glomerular. La porción externa de la membrana se encuentra cubierta completamente por los podocitos mientras que su interior está

lleno de capilares y el mesangio. Por lo antes expuesto, la porción interna está en contacto directo con los capilares y el mesangio.⁵

Los ángulos mesangiales es el lugar donde la MBG cambia de un curso pericapilar convexo a un curso perimesangial cóncavo. La MBG presenta tres capas: la lámina densa central, la lámina rara interna y la lámina rara externa. Las últimas dos tienen un grosor de aproximadamente 10-40 nm. La primera, es una lámina electrodensa y la segunda, se encuentra entre la lámina densa y las células endoteliales. La tercera, se encuentra localizada entre la lámina densa y las células epiteliales.^{5,6,7}

La MBG está conformada principalmente por colágeno tipo IV, laminina, entactina/nidógeno y proteoglicanos sulfatados. La carga negativa de la MBG proviene en primer lugar por la presencia de proteoglicanos polianiónicos. Los mayores proteoglicanos de la MBG son los heparán sulfato, incluyendo el perlecano y agrina. Las moléculas de proteoglicano se unen para formar una malla que se encuentra bien hidratada por moléculas de agua atrapadas en el intersticio de la matriz.^{5,7}

1.1.1.1.1.b. Mesangio

Existen tres tipos principales de células dentro del glomérulo que tienen contacto directo con la MBG: las células mesangiales, las células endoteliales y los podocitos. Las células mesangiales junto con la matriz que las rodea forman el mesangio. Las primeras, tienen forma irregular, posee un núcleo denso y varios procesos que se extienden desde el cuerpo celular hacia la membrana basal glomerular. En estos procesos se encuentran conjuntos de microfilamentos formados por α -actina de músculo liso, miosina y α -actinina. Los procesos se unen a la MBG a través de la interposición de las microfibrillas. Las uniones entre las células mesangiales y la MBG son especialmente prominentes en los ángulos mesangiales, aunque pueden observarse en toda la superficie de la unión entre el mesangio y la membrana.^{5,7}

Las células mesangiales están rodeadas por la matriz mesangial, la cual, es más fibrilar y menos electrodensa que la MBG. Existen varios receptores de superficie celular de la familia de β -integrina como $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 3\beta 1$ y el receptor de fibronectina $\alpha 5\beta 1$. Estas integrinas contribuyen en la adherencia de las células mesangiales a las moléculas de la matriz mesangial y en la unión de la matriz al citoesqueleto. La matriz se encarga del llenado de los espacios irregulares dejados por los procesos de las células mesangiales, anclándolas a la MBG. La matriz se encuentra formada por colágeno tipo IV, V y VI, fibrilina y glicoproteínas, principalmente la fibronectina.^{5,7}

Las células mesangiales pueden fagocitar y apoyan en la eliminación de macromoléculas del mesangio. Además, intervienen en la síntesis y el metabolismo de la matriz mesangial. Estas

células participan en la intercomunicación con las células endoteliales y con los podocitos para controlar y mantener la función del glomérulo.⁵

La MBG representa la estructura efectora de la contracción mesangial. El patrón de plegado de esta membrana es retado por las fuerzas expansivas de la alta presión de perfusión intraglomerular. La contracción centrípeta del mesangio balancea las fuerzas expansivas. Por lo tanto, este patrón se mantiene gracias a las células mesangiales. Estas células contienen diversos receptores para angiotensina II, vasopresina, péptido natriurético auricular, prostaglandinas, entre otros.⁷

1.1.1.1.c. Endotelio

Las células endoteliales glomerulares consisten en un cuerpo celular y placas citoplasmáticas altamente fenestradas unidas a la periferia. Estas células poseen un núcleo junto al mesangio, mientras que el resto de la célula se encuentra adelgazado alrededor de la luz del capilar. Estas células son la barrera inicial para el paso de elementos de la sangre hacia el espacio de Bowman. Los poros del endotelio glomerular carecen de diafragmas, los cuales se encuentran únicamente en el endotelio localizado al final de las tributarias de la arteriola eferente. Estos poros redondos y ovalados poseen un diámetro aproximado de 50 a 100 nm.^{5,7}

Las células endoteliales sintetizan glucosaminoglicanos polianiónicos y glucoproteínas, lo que forma el glucocálix. Una capa con carga negativa en la unión con la membrana y el glucocálix cubre toda la superficie luminal, incluyendo los poros endoteliales. Las células del endotelio participan activamente en la regulación de la coagulación y la inflamación. Estas células poseen receptores para el factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG), angioproteínas y el factor de crecimiento transformante β (TGF β -1), los cuales se encargan de la síntesis y liberación del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-B), endotelina-1, el factor de relajación derivado del endotelio (EDRF), entre otros. El VEFG es sintetizado por los podocitos, aumenta la permeabilidad del endotelio y estimula formación de las fenestraciones endoteliales.^{5,7}

1.1.1.1.d. Epitelio visceral

El epitelio visceral se encuentra conformado por células altamente diferenciadas, los podocitos. Estas células son incapaces de replicarse, por lo que, no pueden reemplazarse en la edad adulta. Los podocitos tienen una arquitectura celular única, que consiste en un cuerpo celular arborizado, procesos primarios y secundarios y procesos pediculares terciarios. El cuerpo celular es voluminoso y flota dentro del espacio urinario, se encuentra separado de la MBG por el espacio subpodocitario. Los cuerpos celulares dan lugar a expansiones citoplasmáticas largas, los procesos primarios. Estas expansiones primarias dan lugar a las expansiones secundarias y

terciarias y finalmente a los pedículos individuales, o pedicelos, que contactan con la lámina rara externa de la MBG, uniendo los podocitos a los capilares. Algunos de procesos pediculares pueden nacer directamente del cuerpo celular.^{5,7,8}

La distancia que existe entre los procesos pediculares adyacentes cerca de la MBG debe ser de 25 a 60 nm. Esta separación se conoce como hendiduras de filtración o poro hendido. Estas hendiduras de filtración se encuentran puenteadas por los diafragmas de las hendiduras, los cuales se localizan a 60 nm de la MBG. Los diafragmas pueden observarse como variaciones de las uniones adherentes y se ha observado a la proteína de la unión intracelular hermética, ZO-1, en el lugar de adherencia a la membrana plasmática de los procesos pediculares. Dentro de estos diafragmas se observan un filamento central continuo que mide 11 nm de diámetro, el cual se encuentra conectado con la membrana celular de los pedicelos adyacentes por medio de puentes transversales, lo que da forma de cremallera al diafragma. Estos se encuentran formados por las proteínas transmembrana: nefrina, NEPH1-3, podocina, FAT1, VE-cadherinas y P-cadherinas.^{5,7,8,9}

Los dos principales componentes del diafragma son la nefrina y neph-1, los cuales forman dos compartimentos con tamaños distintos. El primero mide aproximadamente 45 nm y el segundo 23 nm. Los compartimentos se encuentran uno sobre otro, lo que forma una estructura de varias capas.¹⁰

El cuerpo celular de los podocitos contiene al núcleo y a la mayor parte del citoplasma, así como el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi desarrollado. Además, la maquinaria para endocitar y autofagocitar se encuentra dentro de este. Se observan lisosomas que reflejan la captación de proteínas y de otros componentes del ultrafiltrado. El citoplasma de los procesos celulares posee muy pocos organelos; sin embargo, hay microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios, y filamentos de actina.^{5,7,9}

La actina es el componente principal de los procesos pediculares de los podocitos, en comparación de los procesos primarios y secundarios. Esto podría explicar la razón por la cual únicamente los pedículos se encuentran implicados en la filtración glomerular. La actina forma el citoesqueleto de los procesos, pero también se encarga de anclar al podocito a su alrededor. Debajo de la membrana plasmática de los pedículos, la red de actina cortical se une con las proteínas especiales del diafragma de la hendidura que se verán más adelante, en puntos específicos. Además, la adhesión de estos complejos interactúa con la MBG para unir a los podocitos a la estructura del glomérulo y previenen su separación.⁸

Además, la actina tiene un rol importante en el transporte de la célula, con proteínas motoras basadas en actina, las cuales se utilizan para movilizar material a través de todo el proceso pedicular. Por ejemplo, la proteína motora Myo1c facilita el transporte de la proteína de los diafragmas de hendidura NPH1 hacia la membrana podocitaria.⁸

En relación a la nefrina, esta es una proteína transmembrana que interactúa con otras nefrinas tanto dentro como fuera de las células. Es una proteína de adhesión glomerular que se expresa en los podocitos durante su diferenciación. Además del rol estructural importante, la nefrina se encuentra relacionada con las señales de los podocitos.⁸

El citoesqueleto de estas células es muy sofisticado, y se encarga de seguir la compleja forma de los podocitos. Los microtúbulos y filamentos intermedios de vimentina y desmina dominan en el cuerpo celular y los procesos primarios. Junto con los procesos pediculares, los microfilamentos de β -actina forman uniones en "U" prominentes en el eje longitudinal de dos procesos pediculares sucesivos en un patrón sobrelapado. Además, los límites de estas uniones se adhieren a los microtúbulos de los procesos primarios. En la periferia, estas uniones terminan en citoplasma denso que forma parte del sistema de anclaje de los procesos pediculares a la MBG.^{5,7,9,10}

La membrana luminal contiene una amplia variedad de receptores y junto con la superficie luminal de los diafragmas de las hendiduras se encuentra cubierto por un "abrigo" de superficie ancho, rico en sialoglicoproteínas, incluyendo la podocalixina y podoendina, sumando para la alta carga negativa de la superficie podocitaria. La membrana celular abluminal comprende una banda estrecha de la membrana celular lateral, que se extiende desde los diafragmas de las hendiduras hasta la MBG. Un complejo sistema de anclaje conecta el citoesqueleto de los procesos pediculares a la MBG.⁷

Los diafragmas de las hendiduras se encargan del filtrado de las macromoléculas y conecta el citoesqueleto del podocito a las proteínas transmembrana y los receptores; además, regulan la plasticidad de los procesos pediculares. Así mismo, esta estructura media la interacción célula-célula y posiblemente se relaciona con el estímulo de señalización extracelular. Los podocitos contienen una gran variedad de receptores de superficie y canales iónicos, muchos de los cuales se cierran hacia los diafragmas de las hendiduras. Estos incluyen receptores para GMP cíclico, receptores para AMP cíclico y receptores de Ca^{2+} .^{7,9}

Los receptores para GMP cíclico son estimulados por el péptido natriurético auricular y péptido natriurético cerebral y péptido natriurético tipo C y óxido nítrico. Los receptores de AMP cíclico se estimulan por prostaglandinas E2, dopamina, el factor de crecimiento endotelial

vascular (VEGF), isoproterenol, hormona paratiroidea (PTH), péptidos relacionados con la PTH. Finalmente, los receptores de Ca^{2+} son estimulados por numerosas ligandinas, incluyendo la angiotensina II, acetilcolina, PGF₂, vasopresina arginina (AVP) adenosin trifosfato (ATP), endotelina e histamina.⁷

Entre los canales catiónicos de receptores de potencial transitorio se encuentran los TRPC5 y TRPC6. El principal objetivo de estas señales es el citoesqueleto. Otros receptores como el TGB- β , el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-2) y otras citoquinas y quimiocinas se han relacionado con funciones de síntesis de los componentes de la MBG o en el desarrollo de enfermedades podocitarias. Además, los podocitos, por señales paracrinas y autocrinas, regulan la interacción con las células endoteliales y mesangiales. Durante el desarrollo estas células son responsables de construir el glomérulo. Las angioproteínas, VEGF y el PDGF son de crucial importancia para mantener la homeostasis del glomérulo.⁷

1.1.1.1.1.e. Epitelio parietal

El epitelio parietal conforma la pared externa de la cápsula de Bowman que se continúa con el epitelio visceral en el polo vascular. El epitelio parietal consiste en células epiteliales escamosas que descansan sobre la membrana basal. Sin embargo, en el polo urinario existe una transición a células cúbicas más altas del túbulo proximal, con la presencia de un borde en cepillo. Estas células se encuentran llenas de uniones de filamentos de actina en todas las direcciones. En contraste a la MBG, la membrana basal parietal comprende varias capas de proteoglicanos que, junto con el colágeno tipo IV, contienen colágeno tipo XIV. El proteoglicano predominante de la membrana basal parietal es el proteoglicano condroitina sulfato.^{5,7}

1.2. Fisiología del riñón

Los riñones son órganos esenciales que, además de funcionar como un filtro eliminando productos que se han ingerido o producido por el metabolismo, participan en el control del líquido extracelular manteniendo un equilibrio electrolítico entre ingresos y salidas de estos. Además, son esenciales para el equilibrio ácido-básico ya que el riñón es uno de los amortiguadores del líquido corporal junto al pulmón mediante la excreción de ácidos, siendo este el único medio por el cual se pueden eliminar ácidos como el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico. Es importante mencionar la función endocrina del riñón, ya que mediante él se producen hormonas como el calcitriol, la cual es esencial para el depósito normal de calcio en el hueso y la reabsorción de calcio en el aparato digestivo. En relación con la eritropoyetina, su función se basa en la estimulación de la producción de eritrocitos por células madre hematopoyéticas. Además, se

debe mencionar que el riñón tiene una acción regulando la presión arterial mediante estimulación hormonal por parte de la renina.^{11,12}

Como ocurre con el resto del organismo humano, la fisiología renal está ligada a la estructura del aparato excretor renal, diseñada para mantener un flujo unidireccional. Este flujo hará que la orina, que inicia su formación en los riñones, órganos principales del sistema, pase a través de los uréteres a la vejiga urinaria para su almacenamiento, para que posteriormente pueda ser eliminada a través de la uretra. Para que esta actividad se lleve a cabo, los riñones cuentan con una vascularización muy significativa, a pesar de su pequeño tamaño, reciben aproximadamente un 20% del gasto cardiaco. Además, una destacada inervación por fibras nerviosas simpáticas la cual regula entre otras actividades la liberación de renina, el flujo sanguíneo renal o la reabsorción de sodio (Na⁺) en las células tubulares.^{11,12}

1.2.1. Formación de orina

La formación de orina da inicio en el momento que una gran cantidad de líquido, que no contiene proteínas, se filtra desde los capilares glomerulares a la cápsula de Bowman. La intensidad con que se da la formación de orina ocurre mediante tres procesos renales: Filtración glomerular, reabsorción de sustancias de los túbulos renales a la sangre y la secreción de sustancias desde la sangre a los túbulos renales.¹²

1.2.1.1. Filtración glomerular

El primer paso en la formación de la orina se da mediante filtración de grandes cantidades de líquido a través de los capilares glomerulares a la capsula de Bowman. A continuación, se mencionará los componentes de la membrana basal glomerular y determinantes importantes del filtrado glomerular.¹²

1.2.1.1.1. Membrana basal glomerular

Esta membrana constituye una barrera que evita el paso al túbulo renal de células y de la mayor parte de las proteínas plasmáticas, generando un “ultrafiltrado” compuesto fundamentalmente por agua y elementos de pequeño tamaño circulantes en la sangre. Para realizar esta función, se cuenta con una membrana capilar glomerular, la cual es similar a otros capilares, con ciertas variantes. La MBG posee tres capas principales en lugar de dos, como ocurre en la mayoría de los endotelios, los tres componentes se puede hacer mención: 1) el endotelio capilar; 2) membrana basal glomerular; 3) y una capa de células epiteliales también conocida como podocitos.¹¹

La elevada filtración por parte de esta membrana glomerular se debe a características específicas de cada uno de sus componentes. El endotelio capilar está formado por múltiples agujeros, los cuales también se han denominado “fenestraciones”. Aunque su tamaño es relativamente grande, estas células endoteliales poseen una elevada cantidad de carga negativa, lo que dificulta el paso de sustancias con cargas y masa molecular elevadas. Alrededor del endotelio se encuentra la MBG, la cual está formada principalmente por redes de colágeno tipo IV y V. Ésta presenta un grosor de aproximadamente de 240 a 320 nm, así como proteoglucanos como el heparán sulfato; lo que hace que, al igual que las fenestraciones presentes, una alta carga electronegativa asociada principalmente a los proteoglucanos.^{11,12}

Por último, se puede mencionar la capa de células epiteliales que recubren la superficie del glomérulo, las cuales no son continuas. Estas células están separadas por un espacio denominado poros en hendidura, además tienen prolongaciones largas, parecidas a pies, por lo que se denominan podocitos. Estas células poseen nula capacidad mitótica, pero sintetizan cantidades significativas de colágeno tipo IV, fibronectina, laminina, importantes para mantener las cargas electronegativas. Su principal función es restringir, aún más, el paso de sustancias, como las proteínas plasmáticas.^{11,12}

Un factor importante que hace diferente a la membrana glomerular renal de otros capilares es principalmente la alta selectividad que posee. Esto se debe a la presencia de poros que aumentan el paso de líquido, y a la presencia de podocitos que poseen una alta carga electronegativa, lo que conlleva a un menor paso de las sustancias por ambas características, el tamaño y la carga eléctrica. Como, por ejemplo, aunque la albúmina mide solo unos 6 nm, y los poros de la membrana glomerular miden 8 nm, esta proteína no se filtra, ya que la albumina posee una alta carga negativa, por lo que la membrana glomerular genera repulsión por sus altas cargas electronegativas asociadas a proteoglucanos de la pared.¹¹

1.2.1.1.2. Determinantes y control fisiológico del filtrado glomerular

La filtración glomerular es un proceso pasivo. De hecho, este proceso de filtración no tiene apenas gasto energético para el organismo, por lo que se podría considerar un proceso meramente mecánico en el que, la formación del filtrado glomerular depende del equilibrio de las fuerzas de Starling, que regulan el flujo de líquidos a través de la barrera de filtración. Durante este proceso las diferencias de presión entre las arteriolas aferentes y eferentes es fundamental. La presión hidrostática en los capilares glomerulares es de 60 mmHg, que es tres veces mayor que en la mayoría de los lechos capilares. Esta diferencia de presión es la que permite el paso del plasma mediante la filtración endotelial y epitelial. Es necesario el mantenimiento de la presión capilar, esto se debe a que las presiones arteriales reducidas disminuirán el filtrado glomerular,

así como una elevación de esta puede generar lesión y daño renal. La velocidad de filtración glomerular depende de la presión capilar glomerular, a la que se opone la presión hidrostática en el espacio de Bowman y la presión osmótica coloidal dentro de los capilares glomerulares. En pacientes sanos, la presión osmótica coloidal en el espacio de Bowman es insignificante, ya que, la MBG limita el paso de proteínas. La velocidad de filtración glomerular normal es de aproximadamente 180 litros al día. El filtrado glomerular se basa en un 20% del flujo sanguíneo total que llega al riñón, este porcentaje se denomina fracción de filtración.^{11,13}

Otro factor importante que determina en gran manera el filtrado glomerular, son los miocitos vasculares de las arteriolas aferentes y eferentes, las cuales poseen la capacidad dependiente de la presión de contraerse o relajarse. El efecto adrenérgico repercute en gran manera en el aumento de la diuresis, denominada como diuresis por presión, cuando la presión arterial está elevada. La estimulación α -adrenérgica leve constriñe la arteriola eferente, esto conlleva a la conservación de la velocidad de filtrado glomerular. La actividad α -adrenérgica intensa disminuye considerablemente el filtrado mediante la constricción de las arteriolas aferentes y eferentes para evitar una disminución de la velocidad de filtración glomerular provocada por el flujo. Esta es la razón por la que la administración de noradrenalina durante la septicemia puede conservar la diuresis. El riñón está relativamente desprovisto de receptores β 2, por lo que la liberación de adrenalina provoca una vasoconstricción predominante a través del receptor α o la activación de la angiotensina.¹³

1.2.1.1.3. Autorregulación del flujo sanguíneo renal

La autorregulación es un mecanismo innato del riñón por el cual el flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular permanecen constantes, independientemente de los cambios leves o notables de presión arterial. Como en otros órganos, la principal función de la autorregulación es mantener un reparto adecuado de oxígeno y nutrientes, además de lograr la extracción de productos de desecho. Es aquí donde nace la importancia de este proceso a nivel renal, ya que mediante esta autorregulación se permite mantener constante el filtrado glomerular y con ello la excreción de agua y solutos.¹¹

La autorregulación renal ocurre principalmente a nivel de las arteriolas aferentes y eferentes como resultado de 2 mecanismos:

- **Reflejo miogénico:**

Este ocurre mediante el aumento de la perfusión renal, estirando las arteriolas aferentes y eferentes, lo que genera la despolarización de las células del músculo liso y así la constricción de los vasos.¹⁴

- **Retroalimentación tubuloglomerular:**

Este proceso ocurre principalmente en la macula densa, en donde los cambios de concentración del cloruro de sodio generan una respuesta en los vasos aferentes y eferentes renales. Esta retroalimentación tiene dos componentes principales, el mecanismo arteriolar aferente de retroalimentación y el mecanismo arteriolar eferente de retroalimentación.¹⁴

Estos mecanismos dependen principalmente del complejo yuxtaglomerular. Este complejo está formado principalmente por células de la macula densa en el túbulo distal y las células yuxtaglomerulares en las paredes de las arteriolas aferentes y eferentes. Las células de la macula densa detectan los cambios en el volumen que llega al túbulo distal. Al disminuir el filtrado glomerular, existe un aumento en la absorción de iones sodio y cloruro en la rama ascendente de Henle, lo que disminuye el cloruro de sodio en la macula densa y estimula dos autorregulaciones para poder mantener el filtrado glomerular constante. El primer de estos mecanismos consiste en la disminución de la resistencia de las arteriolas aferentes, lo que generará un aumento de la presión hidrostática glomerular, favoreciendo la normalización del filtrado glomerular. El segundo mecanismo se basa en aumentar la liberación de renina, lo que generará la activación de la angiotensina 1 que se convertirá a angiotensina II y esta última generará una vasoconstricción de la arteria eferente, finalmente aumentando la presión hidrostática glomerular y manteniendo el filtrado glomerular.^{11, 14, 15}

1.3. Histología renal

En relación a la histología, el riñón se encuentra constituido por las nefronas y los conductos colectores. La nefrona es el corpúsculo renal conectado a un sistema de túbulos. El corpúsculo renal se encuentra conformado por estructuras histológicas mencionadas a continuación. Cada célula dentro del parénquima renal se especializa en mantener la homeostasis.^{6,7,16,17}

1.3.1. Nefrona

Como se mencionó anteriormente, la nefrona se compone por el glomérulo conectado al sistema de túbulos que finalmente drenan en los túbulos colectores.^{6,7}

1.3.1.1. Glomérulo

El glomérulo se encuentra conformado por un penacho de capilares rodeados por la cápsula de Bowman.¹⁷

1.3.1.1.1. Capilares glomerulares

Los capilares glomerulares se encuentran entre las arteriolas aferente y eferente, las cuales regulan la presión dentro de glomérulo. Estos capilares forman un penacho central localizado justo a la mitad del corpúsculo renal. Se encargan de la llegada de sangre y crean la superficie de filtración renal. Se encuentran especialmente optimizados para la filtración. Primero, el flujo sanguíneo se regula por rangos precisos de presión, lo que mantiene la tasa de filtración glomerular constante. La regulación ocurre a través de la localización de los capilares glomerulares entre ambas arteriolas. Segundo, los capilares presentan un área de superficie llena de poros. El endotelio de los capilares glomerulares contiene pequeños poros o fenestraciones transcelulares de aproximadamente 60 nm de diámetro, las cuales cubren aproximadamente del 20-50% de la superficie endotelial. La filtración de moléculas mayores de 100 nm es prevenida a pesar de que los poros sean grandes, esto debido a la carga electronegativa producida por el glucocálix que recubre la superficie luminal del endotelio. Finalmente, los capilares no se encuentran cubiertos por matriz extracelular y se mantienen relativamente libres dentro de la cápsula de Bowman.^{16,17}

1.3.1.1.2. Mesangio

El término mesangio se refiere tanto a las células mesangiales como a la matriz mesangial que las rodea. Las células mesangiales intraglomerulares son el soporte de los capilares glomerulares, ocupan los espacios intercelulares debajo de la MBG. Estas células se encuentran del lado opuesto que los podocitos, dentro del glomérulo. Los glomerulares capilares requieren una estructura de soporte única ya que no se encuentran rodeados por tejido intersticial. Las células mesangiales son relativamente pequeñas, tienen forma irregular, poseen escaso citoplasma y un núcleo indentado y heterocromático. La expansión de las células mesangiales en algunas enfermedades renales resultan en la reducción del área de filtración y la oclusión de los capilares glomerulares.¹⁶

Las células mesangiales también tienen funciones de contracción y fagocitosis. Existe alguna evidencia que indica que las células mesangiales pueden inducir la secreción de eritropoyetina (EPO), aunque es más aceptado que la secreción de esta hormona ocurre en las células peritubulares. La contractibilidad causa alteración en el diámetro de los capilares glomerulares en respuesta a las variaciones de presión, lo que resulta en tasas de filtración glomerular constantes. La función fagocítica remueve los agregados de proteínas, como los complejos inmunes. Debido que las células mesangiales secretan EPO en respuesta a la hipoxia, el daño también puede afectar la formación de glóbulos rojos y el hematocrito.¹⁶

1.3.1.1.3. Capas visceral y parietal

La cápsula de Bowman se encuentra compuesta por una capa parietal y una capa visceral. La capa visceral más interna contiene a los capilares glomerulares. Se encuentra compuesta por células epiteliales especializadas, los podocitos. Por el contrario, la capa parietal más externa es una sola "capa de epitelio simple escamoso". Justo en el espacio entre ambas capas ocurre la filtración urinaria.¹⁶

Los podocitos sirven tanto como soporte para los capilares glomerulares, como componente de la barrera de filtración glomerular. Son células alargadas con un núcleo eucromático. Estas células forman la capa parietal de la cápsula de Bowman con exposición al espacio urinario. Los procesos interdigitales secundarios de los podocitos, los pedicelos, cubren y encierran gran parte de la superficie de los capilares glomerulares. Debido a la actina contenida dentro de los pedicelos, es probable que estos tengan alguna actividad contráctil opuesta a la distensión de los capilares del glomérulo. Los espacios entre los procesos interdigitales forman poros de hendidura de aproximadamente 30-40 nm de ancho. Estos poros se encuentran cubiertos por diafragmas de hendidura. A pesar que los podocitos tienen una capacidad limitada de replicación, estos pueden generar más pedicelos.¹⁶

Los diafragmas de hendidura son uniones adherentes especializadas que originalmente se pensaba que formaban estructuras similares a un zipper, con pequeños poros del tamaño de una molécula de albúmina. Además de estos poros, el glucocálix con carga electronegativa, cubre los podocitos y los diafragmas de las hendiduras. Las cargas electronegativas también tienen una función de barrera importante y repelen proteínas con cara negativa como la albúmina.¹⁶

Originalmente, el ensamblaje de los diafragmas se describía como una estructura parecida a un zipper. Actualmente, mediante técnicas de microscopía crioelectrónica se ha demostrado que las dos estructuras principales del diafragma, a nefrina y el neph1, forman dos compartimentos distintos de diferentes tamaños.¹⁰

1.3.1.1.3.a. Receptores de glucocorticoides

Como se mencionó previamente, los receptores de glucocorticoides pertenecen a la familia de receptores nucleares de hormonas. Estos se dividen en 5 familias de proteínas: receptor de glucocorticoides α , β , γ , A y P, siendo los dos primeros los principales subtipos en el ser humano. El primero, se compone de 4 dominios funcionales: el dominio transactivación N-terminal independiente de ligando (NTD por su significado en inglés) con su función de activación 1 (AF-1), el dominio de unión al ADN (DBD por su significado en inglés), el dominio de unión a ligando (LBD por su significado en inglés) y la región flexible de bisagra (H).^{9,18}

El LBD contiene 12 hélices incluyendo el sitio de unión a ligando y el dominio AF-2. La unión de glucocorticoides (GC) al sitio hidrofóbico del LBD inicia un cambio conformacional, que expone el LBD del AF-2 y permite la unión del co-activador. Los dominios AF-1 y AF-2, activan la transcripción a través de su interacción con la maquinaria basal transcripcional y los co-activadores de transcripción.⁹

La señalización de los GC depende de la transcripción mediada por los receptores de glucocorticoides y la síntesis de proteínas. Cuando no hay estímulo hormonal, los receptores se encuentran en el citoplasma como parte de un complejo de múltiples proteínas incluyendo a las chaperonas. Cuando el ligando se une, los receptores se disocian de las chaperonas y se mueven hacia el núcleo, donde regulan la transcripción mediante diversos mecanismos de acción. Estos mecanismos se pueden dividir en homodímeros y heterodímeros.⁹

Como homodímeros, los receptores se unen a la respectiva secuencia de ADN que contiene elementos de respuesta a glucocorticoides (GREs por su significado en inglés), que activan la expresión genética. Más adelante, los monómeros de receptores de glucocorticoides unidos a ligandos se unen a regiones de respuesta a estas hormonas con otros factores de transcripción como los transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT por su significado en inglés), proteínas de unión al elemento de respuesta del AMP cíclico (CREB por su significado en inglés), lo que induce a la expresión de genes mediada por GC. Estos homodímeros también se unen a secuencias de CREs negativas, en la región promotora de genes diana y reprimen la transcripción. Finalmente, los monómeros de GC unidos al ligando pueden reprimir la transcripción a través de interacciones con otros reguladores como el factor nuclear KB y la proteína activadora 1. Además de la homodimerización, los receptores forman heterodímeros al interactuar con los receptores de mineralocorticoides y con los receptores de andrógenos.⁹

En relación a la cromatina, esta sufre una remodelación y por lo tanto la iniciación de la transcripción, cuando se reclutan diversos co-activadores incluyendo las enzimas modificadoras de histonas y los moduladores de la cromatina. Por el contrario, cuando se bloquea el reclutamiento de co-activadores y se activa el de co-represores, se altera la estructura de la cromatina y se inhibe la expresión genética.⁹

1.3.1.1.4. Membrana basal glomerular

La membrana basal glomerular es el tercer componente de la barrera de filtración, junto con el endotelio capilar y los podocitos. Esta es una membrana basal fusionada a los últimos dos y también sirven como soporte para los capilares glomerulares. La MBG tiene un grosor de

aproximadamente 240 a 270 nm, lo que la vuelve mucho más ancha que otras membranas basales capilares que miden 40 a 80 nm. La MBG es un material parecido a gel que contiene una red fibrosa que forma poros heterogéneos de 10 nm. Su componente primario es el colágeno tipo IV, aunque contienen otros componentes como laminina, heparán sulfato, agrina y perlecano. Este tipo de estructura y su carga negativa forman una barrera molecular, que previenen que las proteínas con alto peso molecular como la albúmina y la globulina abandonen la circulación. ¹⁶

CAPÍTULO 2. SÍNDROME NEFRÓTICO EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS

SUMARIO

- Definición
- Epidemiología
- Clasificación
- Etiología
- Fisiopatología
- Manifestaciones Clínicas
- Complicaciones
- Histopatología
- Diagnóstico

2.1. Definición

El síndrome nefrótico es la primera manifestación clínica de enfermedades glomerulares, el cual se caracteriza por la presencia de proteinuria intensa mayor a 3.5 gr/24 horas o con un cociente Proteínas/Creatinina mayor de 2. Esta es la glomerulopatía primaria más frecuente en la edad pediátrica. Se caracteriza clínicamente por una triada clínica. Además de la proteinuria intensa, la triada se manifiesta como resultado de la pérdida excesiva de proteínas. La hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia son las principales manifestaciones de este síndrome.^{19,20}

2.2. Epidemiología

En Estados Unidos, se reporta una incidencia de 7 a 10 casos por cada 100,000 niños menores de 16 años, la edad de aparición más frecuente entre los 2 a los 8 años. El sexo masculino es más afectado en comparación al sexo femenino.²⁰

Se ha reportado que el riesgo de resistencia a los esteroides es mayor en los pacientes de raza negra e hispánica en comparación al resto. Además, en estos pacientes se presentan con más frecuencia el patrón histopatológico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS).²¹

Un estudio de Nueva Zelanda encontró que la incidencia del síndrome nefrótico llegó a ser casi alrededor de 20 casos por millón de niños menores de 15 años. En poblaciones específicas, tales como las de origen finlandés o menonitas, el síndrome nefrótico congénito puede ocurrir en 1 de cada 10.000 o 1 de cada 500 nacimientos, respectivamente.²²

El síndrome nefrótico congénito, particularmente asociado a mutaciones genéticas, tienen menor tasa de respuesta a corticoides, de ahí que dependiendo de la respuesta a los corticoides en general.²²

Aproximadamente 90% de los niños con síndrome nefrótico son origen primario o idiopático y el restante 10% representa el síndrome nefrótico secundario, relacionado con infecciones, enfermedades sistémicas, tumores malignos y otras enfermedades glomerulares. Sin el tratamiento adecuado, la mortalidad es alta, dada en su mayoría por infecciones. Sin embargo, se reconoce que el 80% de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático responden de forma adecuada al manejo con corticoesteroides. Este último grupo, lo constituyen los pacientes con hallazgos en sus biopsias renales de enfermedad de cambios mínimos (ECM), pero en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente y corticodependiente se han encontrado hallazgos de GEFS o esclerosis mesangial difusa y constituyen un desafío, ya que de ellos el 50% progresan a Enfermedad Renal Terminal (ERT) en los próximos 15 años. La GEFS constituye el 80% de los reportes de biopsias en este grupo de pacientes y representa el 10% -20% de la ERT en niños. El International Study of Kidney Diseases in Childhood (ISKDC), encontró que el 76,6% de los niños con el síndrome nefrótico idiopático, tenía ECM en los hallazgos de la biopsia renal, con el 7% de los casos asociados con GEFS. El síndrome nefrótico corticorresistente en general, y específicamente la GEFS, está asociado con un 50% de riesgo de enfermedad renal terminal dentro de los 5 años del diagnóstico si los pacientes no logran una remisión parcial o completa.²²

2.3. Clasificación

El síndrome nefrótico posee diferentes clasificaciones entre las cuales se puede mencionar:

- Según su etiología se puede clasificar como:
 - o Síndrome nefrótico congénito: Este a su vez puede subdividirse en tres:
 - Inicio Precoz
 - Inicio en la niñez
 - Inicio en la adolescencia
 - o Síndrome nefrótico primario o idiopático: Este se define por la ausencia de enfermedad sistémica o fármacos etiológicos, este representa el 90% de los casos.
 - o Síndrome nefrótico secundario: Este se presenta secundario a enfermedades o procesos sistémicos causantes de lesión glomerular entre los cuales se pueden

mencionar: infecciones, fármacos, cáncer, trastornos inmunológicos.^{21,23}

- Según el patrón histopatológico:
 - o Enfermedad de cambios mínimos, la más frecuente en un 90% de los casos
 - o No enfermedad de cambios mínimo entre las cuales podemos mencionar los siguientes patrones histopatológicos en orden de frecuencia:
 - Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
 - Nefropatía membranosa
 - Glomerulonefritis membranosa tipo 1^{4,24}
- Según la respuesta a los esteroides:
 - o **Síndrome nefrótico corticosensible:** Sin presencia de proteinuria junto con la normalización de la albumina en un periodo de 8 semanas de tratamiento.
 - o **Síndrome nefrótico corticodependiente:** La presencia de más de 2 recaídas al disminuir la dosis de prednisona a días alternos o la presencia de recaída a las 2 semanas posterior a la finalización del tratamiento.
 - o **Síndrome nefrótico corticorresistente:** Persistencia del síndrome nefrótico clínico y bioquímico a pesar de 8 semanas de tratamiento.²⁰

2.4. Etiología

Como se mencionó anteriormente, según la etiología, el síndrome nefrótico puede clasificarse como idiopático o primario y secundario.^{21,23}

2.4.1. Síndrome nefrótico primario

El síndrome nefrótico primario (SNP) es la forma más frecuente de síndrome nefrótico en los niños. Se encuentra relacionado con enfermedades glomerulares propias en el riñón y no con alteraciones sistémicas. En Estados Unidos y Europa tiene una incidencia de 1 a 3 por cada 100,000 niños en un año. Además, su prevalencia es de 16 por cada 100,000 niños. El 90% de los casos se dan entre los 12 meses a 10 años.^{22,23}

Se cree que la patogenia de SNP se encuentra relacionada con la respuesta inmunitaria, aunque no se conoce completamente la respuesta y puede que varíe según cada fenotipo. Esto se confirma de cierta manera ya que los agentes inmunosupresores pueden causar la remisión completa de esta patología. Se cree que existen dos causas principales, un subgrupo de linfocitos T mal regulado y la expresión de un factor de permeabilidad glomerular circulante.²³

Dentro de las causas del síndrome nefrótico idiopático se encuentran los distintos tipos histopatológicos: enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulonefritis por C3 y nefropatía por IgA.²¹

2.4.2. Síndrome nefrótico secundario

El síndrome nefrótico secundario se relaciona con enfermedades extrínsecas del riñón. Como se mencionó anteriormente, se relaciona con infecciones, enfermedades sistémicas, tumores malignos y otras enfermedades glomerulares.²²

2.4.2.1. Infecciones

Dentro de las infecciones causantes de síndrome nefrótico secundario las más importantes son la hepatitis B y C, el virus de inmunodeficiencia humana, la sífilis congénita, toxoplasmosis, infección por citomegalovirus, rubeola, malaria y el virus de varicela zoster.^{21,22,25}

2.4.2.2. Enfermedades sistémicas

Dentro de las enfermedades las más importante son las relacionadas con la inmunidad como la púrpura de Henoch-Schönlein y el lupus eritematoso sistémico. También se pueden mencionar la granulomatosis de Wegener, síndrome Churg-Strauss, poliartritis nodosa, poliangeitis microscópica, glomerulonefritis postestreptocócica, diabetes mellitus, entre otras.^{21,22}

2.4.2.3. Malignidad relacionada con las células T

Se han relacionado la leucemia, timoma y los linfomas de Hodgkin con la aparición de síndrome nefrótico secundario.^{21,22,25}

2.4.2.4. Medicamentos

Existen diversos tipos de fármacos asociados a la aparición de síndrome nefrótico, tanto legales como no legales. El uso de drogas como la heroína puede causar síndrome nefrótico. A continuación, se mencionan algunos de los demás fármacos de este grupo.^{21,22}

2.4.2.4.1. Antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden causar lesión renal. Desde hace tiempo se ha reconocido la relación entre estos fármacos con el síndrome nefrótico. Entre los pacientes con síndrome nefrótico relacionada con AINEs, los hallazgos histopatológicos más comunes fueron la ECM y la nefropatía membranosa. Con relación a la ECM inducida por AINEs, los pacientes presentan por lo general una falla renal aguda severa acompañada por edema, proteinuria en rango nefrótico e hipoalbuminemia.^{25,26,27}

En las biopsias renales realizadas a este tipo de pacientes, se han encontrado características de una nefritis intersticial aguda inducida por drogas. Existe un infiltrado intersticial difuso compuesto por linfocitos T principalmente, acompañados de eosinófilos, macrófagos y células plasmáticas. Además, se ha observado un borramiento difuso de los procesos pediculares de los podocitos.²⁶

En la nefritis intersticial aguda inducida por AINEs, las manifestaciones extrarrenales que acompañan a esta misma patología inducida por antibióticos y otras drogas están ausentes. En comparación de la nefritis intersticial inducida por otras drogas, la inducida por AINES presentan mayores niveles de proteinuria, alcanzando un rango nefrótico en el 40% de los casos. Esto se cree que es por la disminución de la síntesis de prostaglandinas inducida por estos fármacos. Esta reducción puede aumentar la conversión de ácido araquidónico en leucotrienos, lo que activa a los linfocitos T auxiliares e induce a un daño difuso de los podocitos.²⁶

En el estudio de Radford *et al*, se tomó en cuenta a 125 pacientes con nefropatía membranosa temprana, con pequeños depósitos subepiteliales. El 7.2% de los pacientes (9) estaban tomando algún AINEs al momento del diagnóstico, y 13 de ellos llenaron los criterios de nefropatía membranosa inducida por AINEs.²⁶

En el estudio de CJASN, se describen los resultados de un estudio sistemático observacional de casos y controles sobre la asociación de AINEs y síndrome nefrótico. En el estudio de incluyeron 2,620 casos de pacientes con síndrome nefrótico y 10,454 controles de pacientes sin síndrome nefrótico. Los resultados se mencionarán a continuación. En comparación con el no uso de AINEs, el uso corriente de 15 a 28 días y mayor de 28 días presentó un mayor riesgo de presentar síndrome nefrótico. Además, el uso reciente, definido como omisión de AINES 1 a 2 meses antes del diagnóstico de síndrome nefrótico, y el uso pasado de estos fármacos, definido como omisión del medicamento de dos meses a menos de dos años previos al diagnóstico, pero no el uso pasado, definido como omisión del AINE más de dos años antes del diagnóstico ni el uso corriente menor a 15 días, se relacionó un riesgo mayor de síndrome nefrótico, así como el uso pasado de un inhibidor selectivo de la COX-2. En todos los casos, el riesgo desapareció luego de dos años de discontinuar el medicamento.^{26,27}

En el mismo estudio de CJASN, los AINEs derivados del ácido acético y los derivados del ácido propiónico, se asociaron con un mayor riesgo de síndrome nefrótico. En conclusión, el uso convencional de estos fármacos se relacionó con un mayor riesgo de síndrome nefrótico luego de por lo menos dos semanas de exposición, así como su uso reciente o pasado menor a dos años antes del diagnóstico.^{26,27}

2.4.2.4.2. Bifosfonatos

Los bifosfonatos se utilizan como tratamiento de primera línea en la osteoporosis y en la hipercalcemia maligna ya que actúa al inhibir a los osteoclastos, por lo que reduce la reabsorción en la matriz ósea. Actualmente, el pamidronato es el más asociado a síndrome nefrótico. Las principales manifestaciones clínicas en estos pacientes son el edema periférico, hipoalbuminemia, proteinuria, hipercolesterolemia y daño renal. El hallazgo histopatológico más común en estos pacientes es la GEFS.^{21,25,28}

2.4.2.4.3. Rifampicina

Junto con la isoniazida, la rifampicina se utiliza como tratamiento de elección en la tuberculosis. La rifampicina se ha relacionado especialmente con diversos efectos adversos nefrotóxicos. Aunque únicamente se conocen cuatro casos de ECM con falla renal aguda inducida por este fármaco, es importante monitorizar la función renal y proteinuria en pacientes bajo tratamiento con este medicamento.^{25, 29,30}

2.4.2.4.4. Ustekinumab

El ustekinumab es un anticuerpo IgG1 kappa, que se une a la subunidad p40 de las interleucinas 12 y 23, bloqueando la vía de activación de las células natural killer y los linfocitos T. En el año 2019 se presentó un caso de síndrome nefrótico inducido por ustekinumab. Los hallazgos histopatológicos fueron una GEFS.³¹

2.4.2.4.5. Mercurio

La exposición prolongada al mercurio podría causar glomerulonefritis, principalmente ECM seguida por nefropatía membranosa y GEFS. En la actualidad, la enfermedad renal asociada al mercurio ha disminuido en los países desarrollados, mientras que la exposición a este es frecuente en países en vías de desarrollo.^{25,32,33}

2.4.2.4.6. Otros fármacos

La exposición a penicilamina, litio y sulfazalacina se asocia a síndrome nefrótico.²⁵

2.5. Fisiopatología

El síndrome nefrótico surge como consecuencia del deterioro de la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular, la cual se encuentra conformada por tres importantes componentes: el endotelio fenestrado, la membrana basal glomerular y los podocitos con sus respectivos procesos podocitarios. Estos actúan impidiendo el paso selectivamente de proteínas

y macromoléculas debido a las altas cargas electronegativas presentes en esta barrera de filtración, responsable de su alta selectividad. Por lo que, la alteración o lesión de los componentes de la barrera, aumentaran la permeabilidad de proteínas generando la proteinuria característica.²⁰

A continuación, se describirá los mecanismos fisiopatológicos, descritos para cada clasificación del síndrome nefrótico.²⁰

2.5.1. Síndrome nefrótico congénito

Los defectos estructurales heredados, representan la principal causa de la fisiopatología del síndrome nefrótico congénito, además de asociarse a una alta tasa de resistencia a los corticoesteroides. Los defectos ocurren secundario a alteraciones o deleciones de proteínas importantes en los procesos podocitarios y la integridad de la membrana basal glomerular. Se han descrito variedades de mutaciones, siendo las principales las mutaciones en los genes NPHS1, NPHS2, CD2AP responsables de la síntesis de proteínas como la nefrina, podocina y proteínas asociadas al CD2, estas son de gran importancia en la estructura de la hendidura diafragmática.²³

2.5.1.1. Síndrome nefrótico congénito de inicio precoz

El gen implicado en la fisiopatología del síndrome nefrótico de inicio precoz es el gen NPSH1, asignado a la banda de cromosomas 19q131. Esta mutación causa la ausencia de la nefrina. Esta proteína transmembrana contribuye a la estructura de los poros de la barrera de filtración, además de ser responsable de la gran selectividad en la hendidura podocitaria. Se ha reportado en síndrome nefrótico de tipo finlandés (CNF), el cual, como su nombre lo indica, ocurre en Finlandia con una incidencia de 1 por 8200 nacidos vivos. Este se caracteriza por proteinuria masiva al momento de nacer, hidronefrosis y anasarca. Otros genes alterados asociados al síndrome nefrótico de inicio precoz es el 1 del tumor de Wilms (WT1).²³

2.5.1.2. Síndrome nefrótico congénito de inicio en la niñez

El síndrome nefrótico infantil aparece entre los 4 a 12 años. Se asocia a mutaciones en el gen NPSH2, el cual es responsable de codificar la proteína del podocito llamada podocina. Esta proteína se encarga de formar un complejo proteico de membrana que une a la hendidura podocitaria con su citoesqueleto. Al igual que la de inicio precoz, presenta una alta tasa de resistencia a los corticoesteroides, progresando a enfermedad renal crónica terminal en los primeros años de vida.²³

2.5.1.3. Síndrome nefrótico congénito de inicio tardío

El síndrome nefrótico en la adolescencia se encuentra asociado a mutaciones del gen NPSH2, específicamente en el alelo p.R22290. Esta es la principal causa de síndrome nefrótico corticorresistente en pacientes europeos.²³

2.5.2. Síndrome nefrótico primario y secundario:

La fisiopatología del síndrome nefrótico primario aún no está clara en su totalidad, pero se ha asociado a una pérdida de la regulación de un subgrupo de Linfocitos T. Esta pérdida de la regulación estimula la liberación de citocinas, quienes aumentan la permeabilidad de la barrera de filtrado glomerular. Esto se cree debido a la respuesta que tiene esta patología al tratamiento con esteroides. Estos fármacos aumentan la secreción del factor nuclear kappa B (NF-kB), el cual inhibe la producción de citocinas y la producción y liberación de citoquinas proinflamatorias.²¹

En pacientes adultos se ha visto una asociación entre la presencia de niveles plasmáticos del receptor soluble de urokinasa y la GEFS. Es por esto que, en los pacientes tratados con inmunosupresores, se observa una disminución de los niveles plasmáticos del receptor, lo que lleva a una disminución de la proteinuria.²¹

En relación al desarrollo de la proteinuria en los pacientes con síndrome nefrótico idiopático, un factor de circulación puede estar ligado. Esto se puede observar en la recurrencia de proteinuria en pacientes que han sido trasplantados y su mejoría después del tratamiento con la plasmaféresis ²

Los factores asociados a la circulación son los siguientes:

- Interleucina 2,4,12,13,15,18
- Interferón gamma (IFN- γ)
- Factor de necrosis tumoral (TNF alfa)
- Factor de permeabilidad vascular
- Receptor de IL-2 ^{22,34}

2.6. Manifestaciones clínicas

A continuación, se mencionan las principales manifestaciones clínicas del síndrome nefrótico:

2.6.1. Hipoalbuminemia

La hipoalbuminemia ocurre secundaria a las grandes pérdidas urinarias de proteínas. Debido a estas pérdidas, el hígado responde con el aumento de la síntesis de albumina. Sin embargo, este mecanismo compensador disminuye progresivamente en el síndrome nefrótico. En algunos pacientes aparecen las líneas de Muerhcke, que son líneas blanquecinas en las uñas, las cuales son indicativas de hipoalbuminemia. El aumento de síntesis de proteínas en respuesta a la proteinuria no es selectivo. La falta de selectividad conlleva a que las proteínas de alto peso molecular no se pierdan en la orina y se mantienen en el plasma. Por el contrario, aunque las proteínas de bajo peso molecular se sintetizan en exceso, estas sí se pierden en la orina, es por esto por lo que en estos pacientes presentan hipercoagulabilidad por pérdida de factores de coagulación e hiperlipidemia.^{19,24}

2.6.2. Edema

El edema es el síntoma más frecuente en la edad pediátrica, aunque algunos lo consideran como el signo universal del síndrome nefrótico. El edema se asocia a las dos causas fisiopatológicas mencionadas a continuación:

2.6.2.1. Hipótesis hipovolémica

Debido a la proteinuria en rango nefrótico, el porcentaje de proteínas plasmáticas disminuye significativamente, al igual que la presión oncótica intravascular. Esto favorece el paso del agua del espacio intravascular al intersticial debido a un desequilibrio en las fuerzas de Starling. Este paso de agua al espacio intersticial, disminuye el volumen plasmático circulante, lo que genera la activación hormonal renal, activando el sistema renina angiotensina-aldosterona. La activación del sistema genera la retención de agua y sal aumentando el edema. Este edema aparece con mayor frecuencia en pacientes con ECM.^{19,24,34}

2.6.2.2. Hipótesis hipervolémica

El síndrome nefrótico se asocia principalmente a la retención de sodio primaria. Secundario a esta retención, se genera expansión de volemia, el exceso de esta genera un desequilibrio en las fuerzas de Starling. El desequilibrio aumenta la presión hidrostática vascular y disminuye la presión oncótica vascular por proteinuria intensa. La retención de sodio primaria se debe principalmente por la activación del canal de sodio epitelial.^{19,24}

2.6.3. Hiperlipidemia

El mecanismo por el cual ocurre la hiperlipidemia analítica radica en el aumento de síntesis de proteínas plasmáticas a nivel hepático en compensación de la proteinuria intensa. Con la compensación hepática aumentan considerablemente la producción de LDL, VLDL y lipoproteínas secundarias a la hipoalbuminemia. Además, en estos pacientes se ha visto una disminución de la acción de la lipoproteína lipasa. Otro factor importante son las pérdidas urinarias de HDL generando lipiduria. Por el aumento significativo de estas proteínas, los pacientes con síndrome nefrótico poseen un alto riesgo cardiovascular.^{19,24,35}

2.7. Complicaciones

2.7.1. Hipercoagulabilidad

El 10% de pacientes adultos y el 2% de pacientes pediátricos sufren episodios de tromboembolismo. El riesgo de sufrir trombosis no se basa en los factores de coagulación, si no se basa en el valor de albumina sérica. Si el valor de albúmina en sangre es menor de 2 g/dL aumenta el riesgo de tromboembolismo. La fisiopatología se basa en el aumento compensador hepático proteínas, aumentando los factores de coagulación, fibrinógeno y plaquetas. Esto genera un estado protrombótico. Además, ocurre una pérdida de los factores anticoagulantes antitrombina II, proteína S, aumento de agregación plaquetaria y hemoconcentración por hipervolemia. Este estado de hipercoagulación sobreagregado a la hiperlipidemia, aumenta el riesgo cardiovascular en estos pacientes.^{19,24}

2.7.2. Infecciones

Los pacientes con síndrome nefrótico son más propensos a adquirir infecciones bacterianas. La peritonitis bacteriana espontánea asociada a neumococo es característica en estos pacientes. Los principales agentes etiológicos se asocian a estreptococo betahemolítico y Gram negativos. Esta complicación ocurre mayormente en niños debido a que los pacientes mayores de 20 años han desarrollado anticuerpos contra neumococo.^{19,24,25}

La fisiopatología es múltiple. Debido a la colección prolongada de fluidos es propenso al crecimiento bacteriano. Además, la piel se torna frágil, lo que genera un ambiente de entrada fácil bacteriano. El edema generalizado diluye los celulares humorales, y, por último, en la excreta urinaria se observan pérdidas significativas de IgG y proteínas de complemento.^{19,24,25}

2.7.3. Falla renal aguda

Estos pacientes tienen alto riesgo de presentar falla renal aguda, principalmente por depleción de volumen y sepsis. Esto genera en los pacientes falla renal prerrenal y necrosis tubular aguda. La trombosis de la vena renal es una de las complicaciones agudas que debutan

con falla renal aguda. El uso de diuréticos con hemoconcentración y depleción del volumen intravascular predispone a falla renal.^{19,24,25}

2.8. Diagnóstico

Como se había mencionado con anterioridad el diagnóstico del síndrome nefrótico se puede determinar por medio de clínica más criterios analíticos, este se caracteriza por la presencia de los siguientes criterios:

- Proteinuria en rango nefrótico: Mayor o igual de 40 mg/m²/hora o una relación proteinuria/creatinina mayor de 2 mg/mg.
- Albumina sérica menor a 25 g/L o 2.5 mg/dL
- Edema
- Hiperlipidemia

Además de estos criterios analíticos se debe realizar un examen físico completo en el cual se debe buscar la presencia o ausencia de los siguientes signos clínicos, parámetros:

- Parámetros clínicos:
 - o Dolor abdominal
 - o Taquicardia
 - o Manos y pies fríos
 - o Oliguria
 - o El edema es característico en esta patología por eso es importante describir el lugar donde se ubique el mismo, el cual puede ser peri orbitaria, pretibial, genitales, ascitis, edema intestinal, presencia de derrame pleural, edema pulmonar o anasarca.
 - o También puede presentar síntomas que nos puedan indicar enfermedades sistémicas como lo son fiebre, erupción cutánea, purpura y artritis.

El examen físico inicial es de valiosa importancia ya que a través de este nos puede ayudar a conocer si la etiología es de origen primaria o secundaria.¹

2.8.1. Indicaciones de biopsia

Las indicaciones de biopsia renal en el síndrome nefrótico podemos dividirla en previo a recibir el primer tratamiento y posterior a recibir el tratamiento.

Entre las indicaciones previo al tratamiento tenemos:

- Debut de la enfermedad antes del año o mayor de los 12 años.
- Hematuria macroscópica inicial
- Hipertensión persistente y/o hematuria microscópica y/o complemento bajo principalmente C3.
- Si se asocia a etiología secundaria
- Síndrome Nefrótico asociado a síndromes.
- Insuficiencia renal no relacionada con hipovolemia.

Indicaciones posteriores al tratamiento:

- Resistencia a los esteroides.¹

CAPÍTULO 3. PATRONES HISTOPATOLÓGICOS DEL SÍNDROME NEFRÓTICO EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS

SUMARIO

- Enfermedad de cambios mínimos
- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
- Nefropatía membranosa

3.1. Enfermedad de cambios mínimos

Denominada también como nefrosis lipídica o de lesión mínima, es el patrón histopatológico más común en niños con un 80%, mientras que en los adultos se presenta en un 20% de los casos de síndrome nefrótico. La enfermedad de cambios mínimos presenta una alta remisión posterior al uso de esteroides.³⁶

3.1.1. Epidemiología

La incidencia de enfermedad de cambios mínimos en pediatría es de 1.2 a 7 casos por 100000, con una relación de 2 a 1 con predominio en el sexo masculino. En estudios de la ISKDC se reportó que, de 471 pacientes pediátricos, el 77% (363 pacientes) presentaron síndrome nefrótico con enfermedad de cambios mínimos. El 94% de estos pacientes eran menores a 6 años, mientras que en niños mayores decrece la proporción de enfermedad de cambios mínimos, siendo el 50% de los casos.³⁶

3.1.2. Fisiopatología

La fisiología se describe por una alteración en la regulación de las células T, lo que genera un aumento de liberación de citoquinas y finalmente ocasiona una lesión glomerular. Debido a esta lesión, disminuye la producción de polianiones, los cuales son responsables de brindar una carga electronegativa a la barrera de filtración glomerular. Se han estudiado citoquinas responsables de la fisiopatología en la ECM, siendo la interleucina 12 y la interleucina 4 responsables de la fisiopatología, las cuales permiten el aumento de la permeabilidad vascular por las células T. Un factor importante de la respuesta a los esteroides en la ECM es la sinaptopodina, una proteína asociada a la actina presente en los podocitos. La expresión de esta proteína se asocia a una mejor respuesta a los esteroides.³⁷

3.1.3. Histopatología

Los hallazgos en microscopia de luz fueron los que le dieron el nombre a este tipo histopatológico, debido a pequeños cambios o ninguna anomalía presente en esta microscopia. En ocasiones se observa un ligero aumento de la matriz mesangial e hiper celularidad. Aunque en jóvenes adultos se puede observar esclerosis glomerular, en algunos

pacientes puede observarse una lesión tubular característica por gotas de lípidos generadas por aumento de reabsorción por las células epiteliales.^{36,38}

Por medio de inmunofluorescencia se pueden hallar depósitos de inmunoglobulinas y de complemento. Aunque no es un hallazgo frecuente, en ocasiones se puede observar únicamente en el mesangio, siendo la inmunoglobulina M la que se encuentra con mayor frecuencia. Mientras que por microscopia electrónica puede hallarse la fusión de los procesos podocitarios, hallazgo característico en la enfermedad de cambios mínimos.³⁶

3.1.4. Manifestaciones clínicas

El edema es la principal manifestación clínica, puede ser leve asociado únicamente a astenia o disnea severa en casos de anasarca, ascitis, derrame pleural. El edema se debe por la pérdida de la presión oncótica y el aumento de reabsorción de sodio, la presión arterial se encuentra normal en estos pacientes. Además, puede presentar náuseas, vómitos, el dolor sordo se encuentra en estos pacientes principalmente por la ascitis y a la hipoperfusión intestinal, este dolor resuelve a la administración de albumina. En los adultos puede presentar xantomas y xantelasmas.^{36,38}

3.2. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria es un patrón histopatológico de lesión glomerular, caracterizada por la presencia de lesiones de esclerosis o hialinosis que afecta a un porcentaje variable de glomérulos es por esto por lo que se denomina focal y sólo a una parte de estos por lo cual también recibe el nombre de segmentaria.³⁹

3.2.1. Epidemiología

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria se observa en un 10% de biopsias renales para evaluar proteinuria, se observa con mayor frecuencia entre las personas de 18 a 45 años, en niños se observa 7-10% de biopsias renales de estos pacientes, presentando una alta resistencia a la terapia con esteroides y ciclofosfamida. Se observa en un 20-30% con mayor frecuencia en hombres, predominando en jóvenes de raza negra y blanca.⁴⁰

Se reportan 0.2-1.8 casos por 100000, siendo 5 casos por millón en raza blanca con relación a 24 casos por millón en raza negra. La frecuencia de glomeruloesclerosis aumenta en pacientes adictos a la heroína en un 30%, por el riesgo a desarrollar VIH.⁴⁰

3.2.2. Etiología

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria se clasifica en primaria o idiopática en los casos que no se identifica la etiología o secundaria a diferentes factores. Entre las causas secundarias se pueden mencionar:

- 1) Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria Primaria o idiopática
- 2) Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria Secundaria
 - a. Mutaciones Genéticas
 - i. Nefrina
 - ii. Podocina
 - iii. Actina
 - iv. WT1
 - b. Infecciones Virales
 - i. VIH
 - ii. Parvovirus B-19
 - iii. CMV
 - iv. Virus de la Hepatitis C
 - c. Tóxicos
 - i. Heroína
 - ii. Interferón
 - iii. Esteroides
 - d. Respuesta Renal Adaptativa
 - i. Obesidad
 - ii. Hipertensión arterial³⁹

3.2.3. Fisiopatología

La alteración de la estructura y función podocitaria conlleva a la aparición de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria. La mutación en genes como la podocina y nefrina desempeña un papel importante principalmente en niños y adultos jóvenes, se han propuesto factores de permeabilidad que son liberados e inducen lesión podocitaria, uno de estos es el receptor soluble de activador de plasminógeno. En relación a fármacos, infecciones virales o agresión hemodinámica generan un daño directo en los podocitos.³⁹

3.2.4. Histopatología

Según la clasificación de Columbia para glomeruloesclerosis focal y segmentaria puede clasificarse de la siguiente manera:

3.2.4.1. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria clásica

Es la forma más común de la enfermedad, siendo un diagnóstico por exclusión, esta se caracteriza por acumulación de matriz extracelular lo que genera oclusión de los capilares glomerulares, generando solidificación de este. Puede observarse hialinosis, la cual se define como la infiltración plasmática de material vítreo en la membrana basal glomerular. Además, se pueden observar células espumosas, una membrana basal glomerular arrugada. También es posible observar adherencias a la capsula de Bowman, mientras que las células epiteliales aparecen hinchadas.^{41,42}

3.2.4.2. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria variante perihiliar

Esta variante se caracteriza por hialinosis y esclerosis perihiliar que envuelve el 50% del glomérulo con lesión segmental. Puede ocurrir en la glomeruloesclerosis focal y segmentaria idiopática o primaria, pero es más frecuente en las formas secundarias. También puede observarse hipertrofia glomerular y borramiento relativo de los procesos podocitarios.⁴¹

3.2.4.3. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria variante celular

Esta variante se caracteriza por hiper celularidad endocapilar, los capilares glomerulares están ocluidos segmentariamente por infiltrado leucocitarios, células espumosas, restos carriorecticos y hialinos. El borramiento de los procesos podocitarios es severo.⁴¹

3.2.4.4. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria variante colapsante

Esta variante se define por al menos un glomérulo con colapso segmentario o global e hipertrofia, además de hiperplasia de células epiteliales viscerales. El hallazgo de la hiperplasia celular visceral es frecuente en la variante celular y colapsante, pero poseen una distinción, en la variante colapsante no se observa hiper celularidad endocapilar. En esta variante se ha observado anomalías tubulointersticiales entre las cuales se han descrito atrofia tubulointersticial, fibrosis intersticial, edema intersticial. Esta variante es frecuente en la glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria, pero se ha descrito en el tipo secundaria principalmente por infecciones virales.⁴¹

3.2.4.5. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria variante tip

Esta variante se define por la presencia de una lesión que involucra el penacho glomerular, también se evidencia adherencia entre el penacho glomerular y la capsula de Bowman. Además, se observa confluencia de podocitos hinchados con células epiteliales parietales.^{41,42}

3.2.5. Manifestaciones clínicas

La característica clínica más frecuente en la glomeruloesclerosis focal y segmentaria es la proteinuria, que puede aparecer sola o asociada a micro hematuria, hipertensión arterial y disminución del filtrado glomerular, además de la sintomatología característica del síndrome nefrótico. No obstante, en algunos casos la proteinuria puede ser menor en rango nefrótico. La Hipertensión arterial es más frecuente en adultos, pero siempre se ha reportado en pacientes pediátricos.³⁹

3.3. Nefropatía membranosa

La nefropatía membranosa es una de las causas más comunes del síndrome nefrótico en adultos no asociada a Diabetes Mellitus, puede presentarse raramente en niños principalmente en un 5%. Puede ser idiopática o secundaria, la nefropatía membranosa primaria se caracteriza por el desconocimiento del antígeno que produce la enfermedad a diferencia del tipo secundaria que se relaciona con enfermedades de base o uso de fármacos.^{43,44}

3.3.1. Epidemiología

La nefropatía membranosa primaria es más frecuente en adultos entre 40-50 años a diferencia a la de origen secundario la cual es más frecuente en niños asociada principalmente a infecciones virales. La nefropatía membranosa es más frecuente en el sexo masculino predominando con una relación 2:1. En Estados Unidos las biopsias revelan que esta glomerulopatía aparece en el 25% de adultos con síndrome nefrótico. En la población pediátrica, la nefropatía membranosa es rara pero grave, los casos de esta glomerulopatía representan el 3% de biopsias en los pacientes pediátricos, el pronóstico de esta glomerulopatía a largo plazo es reservado debido a que el 50% progresan a enfermedad renal crónica.^{43,45}

El curso de estos pacientes es variable y pueden subdividirse en 3 grupos:

- a. Remisión completa espontanea
- b. Proteinuria persistente grado variable
- c. Enfermedad renal progresiva⁴³

3.3.2. Fisiopatología

La nefropatía membranosa es una enfermedad mediada por inmunocomplejos depositados en el espacio subepitelial. La endopeptidasa neutra es un antígeno podocitario diana para el depósito de anticuerpos en pacientes con nefropatía membranosa prenatal. Otro antígeno importante es el receptor de fosfolipasa A2 (PLA2R) es uno de los principales antígenos diana en la nefropatía membranosa idiopática en adultos. El antígeno identificado como dominio de trombospodina tipo 1 que contiene 7, este aparece en la nefropatía membranosa idiopática, este antígeno se ha reportado en algunos casos de carcinoma de vesícula biliar, es por esto por lo que se ha asociado a la nefropatía membranosa en algunas neoplasias específicas.⁴³

Con relación a la nefropatía membranosa infantil los pacientes presentan elevados anticuerpos circulantes de anti-albumina sérica bovina y albumina sérica bovina catiónica. Esta albumina está presente en la leche de vaca y proteína de la carne de res, por lo que puede ingresar a nivel intestinal y generar anticuerpos dirigidos contra la membrana basal glomerular.⁴³

3.3.3. Histopatología

3.3.3.1. Microscopía de luz

El glomérulo y el intersticio se observa normal, el diagnóstico se realiza principalmente por inmunohistopatología. En algunos pacientes puede observarse un hallazgo característico en la nefropatía membranosa el cual es cambios podocitarios y en la membrana basal glomerular sin asociación de hiperplasia glomerular.⁴⁵

3.3.3.2. Inmunohistología

La principal característica de la nefropatía membranosa es la tinción de inmunoglobulina G glomerular, además de la presencia de depósitos subepiteliales de esta inmunoglobulina. La subclase predominante de IgG es la IgG4, también puede observarse IgG1, IgG3, IgA, IgM, complemento principalmente C3, el complemento está presente principalmente en casos activos de la patología. Se han descrito hallazgos característicos para diferenciar entre nefropatía membranosa primaria o secundaria, siendo este la presencia de tinción de anticuerpos contra el receptor de fosfolipasa A2.⁴⁵

3.3.3.3. Microscopía óptica

Por medio de microscopía óptica se distinguen 4 patrones histopatológicos de nefropatía membranosa:

- Tipo 1: Se observa depósito de inmunocomplejos, pero la pared capilar es normal,

- Tipo 2: Se observa engrosamiento de la pared capilar y “púas” o “spikes” características aparecen.
- Tipo 3: Se observan prolongaciones de la membrana basal las cuales rodean inmunocomplejos y las paredes capilares muestran claro engrosamiento.
- Tipo 4: Se reporta como una esclerosis avanzada.⁴⁴

3.3.4. Manifestaciones clínicas

El 80 % de los casos de nefropatía membranosa debuta como síndrome nefrótico, el resto de los casos únicamente se detectan proteinuria no en rango nefrótico y el diagnostico puede retrasarse por la ausencia de síntomas. En algunos casos la microhematuria es frecuente y la aparición de HTA suele relacionarse con progresión a ERC.⁴⁶

CAPÍTULO 4. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS

SUMARIO

- Tratamiento del síndrome nefrótico corticosensible
- Tratamiento del síndrome nefrótico corticodependiente
- Tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente

El primer paso en el tratamiento del síndrome nefrótico es la terapia con GC. Como se mencionó anteriormente, según la respuesta a este primer paso en el tratamiento, el síndrome nefrótico puede clasificarse como corticosensible, corticorresistente y corticodependiente. Los objetivos de este tratamiento con fármacos es inducir la remisión completa de la enfermedad y mejorar los síntomas, como reducir la proteinuria a rangos fisiológicos, desaparecer los edemas y normalizar los niveles de albúmina.^{20,21}

4.1. Tratamiento del síndrome nefrótico corticosensible

Los glucocorticoides son la primera línea de tratamiento del síndrome nefrótico en la infancia en los casos donde la biopsia renal no se encuentra indicada al inicio. Los pacientes en los que no se encuentra indicada inicialmente la biopsia renal presentan las siguientes características: edades entre 1 a 12 años, función renal conservada, sin presencia de hematuria macroscópica, sin síntomas de enfermedad sistémica, niveles de complemento normales, anticuerpos antinucleares negativos, pruebas virales negativas y sin historia de enfermedad renal familiar.^{21,23,25}

4.1.1. Glucocorticoides

Los glucocorticoides median la fisiología y farmacología de los receptores de glucocorticoides como factores de transcripción dependiente de ligandos. La síntesis y liberación de los GC naturales se encuentran reguladas por el eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales. Los GC sintéticos imitan las acciones de los GC naturales. Los GC sintéticos son la terapia estándar inicial para proteinuria y el síndrome nefrótico y actúan a través de su unión a los receptores de glucocorticoides. Los GC son fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores.^{9,47}

4.1.1.1. Principales efectos de los glucocorticoides en los podocitos

En los podocitos humanos se expresan tanto los receptores de glucocorticoides como los cofactores de transcripción de estos receptores. Los principales efectos de los glucocorticoides se pueden clasificar como mecanismos genómicos y no genómicos. Los primeros, implican la

activación o represión de genes codificantes de proteínas proinflamatorias y antiinflamatorias. Debido al tiempo que toma la transcripción y la traducción, los mecanismos genómicos se caracterizan por un inicio de acción tardío. Por el contrario, los mecanismos no genómicos no se relacionan con la expresión de genes, tienen un inicio de acción rápido y un efecto de corta duración.⁴⁷

En relación a los mecanismos genómicos de los glucocorticoides, estas hormonas son moléculas lipofílicas que pueden difundir a través de la membrana celular y unirse a los receptores de glucocorticoides citoplasmáticos. En este momento de forma el complejo receptor de glucocorticoides-glucocorticoides y, por lo tanto, el complejo proteína chaperona-receptor de glucocorticoides se disocia y el primer complejo se traslada hacia el núcleo. Al entrar al núcleo, el complejo interactúa con complejos co-activadores. Los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores son causados por el aumento de la expresión de genes antiinflamatorios y la supresión de genes pro-inflamatorios. Más adelante, el complejo puede interactuar directa o indirectamente con el NF-kB y el AP-1 y reducir su actividad.^{9,47}

En relación a los mecanismos no genómicos, los GC afectan las propiedades de la membrana celular, ya sea directamente o al unirse a los receptores de glucocorticoides. Esto inhibe función inflamatoria celular. Además, los GC estabilizan los filamentos de actina presentes en los podocitos y previenen la apoptosis de estas células.^{9,47}

4.1.1.2. Prednisona y prednisolona

La terapia estándar inicial es el uso de glucocorticoides por lo menos de 4 a 6 semanas. Los dos glucocorticoides más utilizados son la prednisona y la prednisolona. La prednisona es un pro-fármaco de la prednisolona y es activado por la enzima 11 β -deshidrogenasa hidroxisteroidea (11 β -HSD). No es sino hasta que se convierte en la prednisolona en el metabolismo hepático que la prednisolona, por sí misma, tiene efectos biológicos. La conversión de prednisona a prednisolona ocurre rápidamente y el pico de concentración máximo de ambas es alcanzado luego de 30 minutos a 3 horas de la administración de la primera.^{1,20,21,25,48}

En el pasado otros glucocorticoides se utilizaban para el tratamiento del síndrome nefrótico; por ejemplo, el deflazacort, dexametasona, betametasona y la metilprednisolona. Sin embargo, no existen estudios controlados aleatorizados que demuestren su eficacia.¹

La prednisona oral se inicia a una dosis diaria de 60 mg/m²/día o 2 mg/kg/día por 4 a 6 semanas. Luego, se cambia a dosis en días alternos de 40 mg/m²/día o 1.5 mg/kg/día por 2 a 5 meses. Cuando el paciente entra en remisión se retira el fármaco progresivamente. La remisión se define como trazas de albúmina urinaria negativa en una tira de orina o proteinuria menor a 4

mg/m²/hora o la “tasa de creatinina:proteína mayor a 200 mg/g en 3 días consecutivos. En una revisión de Cochrane del 2020, los pacientes pediátricos con su primer episodio de síndrome nefrótico solo requirieron dos o tres meses con prednisona ya que su uso más prolongado no redujo el riesgo de recaídas o recaídas frecuentes.^{1,25,48}

El horario de administración de la prednisona puede influir en el desarrollo de supresión suprarrenal. La administración en la mañana y en dosis única son menos supresoras que por la noche o en dosis múltiples. Además, un estudio realizado en 1994 demostró que los niños cuya administración de la prednisona oral era la mañana y en dosis única presentaban efectos adversos que aquellos cuya administración era en dosis múltiples. Además, la eficacia de mantenimiento de la remisión en niños era la misma al comparar las dosis únicas con las dosis múltiples.¹

Los efectos terapéuticos de ambos fármacos dependen tanto de la farmacocinética como de la farmacodinámica de estos. La farmacodinámica depende según el tipo de GC usado, las enfermedades y las características del individuo. Estas diferencias se deben al número distinto de receptores de glucocorticoides por podocito, la afinidad de la unión de los GC al receptor, la diversidad de receptores, factores regulatorios que controlan la transcripción y transducción.⁴⁷

Los principales efectos adversos de ambos medicamentos son más frecuentes en pacientes que reciben una dosis alta de GC o que la reciben por largo tiempo. Entre los principales efectos adversos se encuentran la fragilidad de la piel, ganancia de peso, características cushingformes, estrías, aumento del riesgo de infecciones y fracturas, úlcera péptica. Dentro de los efectos musculoesqueléticos se encuentran la osteoporosis y la necrosis avascular de la cabeza del fémur por alteraciones del metabolismo óseo. Dentro de los efectos cardiovasculares y metabólicos se pueden mencionar hipertensión, hiperglicemia y dislipidemia.^{25,47,49}

4.1.2. Levamisol

El levamisol es un agente antihelmítico inmunomodulador. Este fármaco se ha considerado como el agente ahorrador de esteroides menos tóxico y menos costoso para prevenir las recaídas en el síndrome nefrótico idiopático corticosensible. Gruppen et al, determinaron que en pacientes que sufren recaídas en el síndrome nefrótico idiopático corticosensible, el levamisol prolonga el tiempo de las recaídas y previene la recurrencia durante un año en comparación de la prednisona sola. Se hablará más a detalle de este fármaco en el apartado de síndrome nefrótico de recaídas frecuentes.⁵⁰

4.2. Tratamiento del síndrome nefrótico corticodependiente

Aproximadamente del 20 al 50% de los niños con síndrome nefrótico sensible a los esteroides sufren de recaídas frecuentes o dependencia a los esteroides durante o después de las terapias con inmunosupresores. Existen tres conceptos importantes que se deben mencionar previo a continuar con el tratamiento: recaída, síndrome nefrótico de recaídas frecuentes y síndrome nefrótico corticodependiente. Las recaídas se definen como la presencia de albúmina urinaria +3 o +4 o proteinuria mayor a 40 mg/m²/hora o la relación creatinina:proteína urinaria mayor a 200 mg/g por 3 días consecutivos. El síndrome nefrótico de recaídas frecuentes es aquel que presenta dos o más recaídas en los primeros 6 meses o más de 4 recaídas en los primeros 12 meses de la presentación inicial. El síndrome nefrótico corticodependiente se define como aquel que presenta dos recaídas consecutivas mientras se da tratamiento en días alternantes con esteroides o en las primeras dos semanas luego de la omisión de los esteroides.^{25,49,50,51,52}

El tratamiento estándar, tanto para el síndrome nefrótico de recaídas frecuentes, como el síndrome nefrótico corticodependiente, son los agentes inmunosupresores, incluidos la ciclofosfamida, ciclosporina, tacrolimus y levamisol.⁵²

4.2.1. Síndrome nefrótico de recaídas frecuentes

Aproximadamente el 80% de los niños con síndrome nefrótico presentan un hallazgo histopatológico de enfermedad de cambios mínimos en la biopsia renal, la mayoría de los cuales responde a los esteroides adecuadamente. Sin embargo, el 50% de los niños con síndrome nefrótico corticosensible desarrollan síndrome nefrótico de caídas frecuentes. Este último se define como más de cuatro recaídas en un año o más de 2 recaídas en los primeros 6 meses luego de la presentación clínica inicial.^{25,49,51,52}

Las alergias y las infecciones pueden detonar el apareamiento de recaídas del síndrome nefrótico. En relación a las alergias, se ha demostrado que el tratamiento con restricciones alimentarias, desensibilización de la piel, uso de estabilizadores de mastocitos pueden prevenir las recaídas. Por el contrario, algunos estudios han sugerido que las recaídas pueden reducirse si se administra prednisolona en los primeros 5 a 7 días al inicio de una infección respiratoria aguda.^{25,49}

En pediatría, el primer paso en el tratamiento de síndrome nefrótico de recaídas frecuentes es el mantenimiento de dosis bajas o dosis en días alternos de esteroides. Generalmente se deja la dosis más baja posible o la dosis justo por encima de la asociada con la última recaída.²⁵

En los pacientes pediátricos donde las dosis bajas de esteroides en días alternantes fallan o en quienes desarrollan muchos efectos adversos pueden utilizarse agentes ahorradores de

glucocorticoides. Entre este tipo de tratamiento se encuentran el levamisol, la ciclofosfamida, los inhibidores de la calcineurina como la ciclosporina y el tacrolimus, el micofenolato y el rituximab. La elección del tratamiento depende de la eficacia del fármaco, los efectos adversos, la condición del paciente, disponibilidad del medicamento en la región y la preferencia del médico.^{25,49}

4.2.1.1. Glucocorticoides

El tratamiento de las recaídas basado en esteroides debe de tener una duración más corta que en la presentación inicial. En pediatría debe iniciarse prednisona a 60 mg/m²/día o 2 mg/kg/día hasta la remisión seguida por prednisona a 40 mg/m²/día en días alternos por 4 semanas. Se debe utilizar la dosis más baja posible para mantener la remisión, con la menor cantidad de efectos adversos y puede utilizarse dosis diaria si la dosis en días alternos es ineficaz.^{25,49}

Los pacientes con síndrome nefrótico de recaídas frecuentes reaccionan rápido al tratamiento con glucocorticoides y el pronóstico relacionado con la función renal a largo plazo es muy bueno; sin embargo, los pacientes sufren de recaídas constantes y deben de ser tratados repetidamente. Por lo anterior, podrían presentar los efectos adversos de los esteroides mencionados con anterioridad, como infecciones, hipertensión arterial, dislipidemia, supresión adrenal, entre otras.⁴⁹

4.2.1.2. Levamisol

El levamisol es un agente antihelmíntico derivado del imidazotiol que, aunque no es inmunosupresor, posee características inmunomoduladoras y presenta muy pocos efectos adversos. Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud; sin embargo, se cree que este fármaco aumenta la respuesta inmune mediada por linfocitos Th-1 y disminuye la respuesta inmune mediada por linfocitos Th-2. Es probable que esto lo haga al inducir la transcripción de varios genes y la activación e inducción de células dendríticas. Además, el levamisol, potencia las funciones de los monocitos y los macrófagos, incluyendo la fagocitosis y la “quimioprolifaxis” y aumenta el movimiento, adherencia y “quimioprolifaxis” de los neutrófilos. Finalmente, este medicamento induce la expresión de los receptores de los glucocorticoides en los linfocitos y activa su señalización.^{25,49,53,54}

La dosis recomendada es de 2 a 2.5 mg/kg en días alternos por 12 a 24 meses, con la monitorización del recuento de leucocitos cada 3 a 4 semanas. Se han utilizado otras dosis en relación a la dosis total administrada, como 35 mg/m²/mes y 20 mg/m²/mes y en relación a la frecuencia de administración, como dosis en días alternos y 2 días consecutivos de 7 días.^{46,54}

En el síndrome nefrótico de recaídas frecuentes, el levamisol redujo la tasa de recaídas y la dosis acumulativa de esteroides, por lo que se recomienda en estos pacientes. En la mayoría de los casos el levamisol no causó efectos adversos severos.^{53,54}

Los efectos adversos del levamisol incluyen síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y cólicos, pirexia, rash, fiebre, elevación de enzimas hepáticas, neutropenia y trombocitopenia, efectos adversos dermatológicos como erupciones fijas y necrosis cutáneas, leucoencefalopatía, hiponatremia, síndrome coronario agudo, hipertensión pulmonar, granulomatosis con poliangitis y piodermia gangrenosa. En un estudio retrospectivo los principales efectos adversos del levamisol fueron cefalea y artralgia.^{22,50,53,54,55}

4.2.1.3. Ciclofosfamida

Es el agente ahorrador de glucocorticoides más común y es efectivo en el síndrome nefrótico de recaídas frecuentes y síndrome nefrótico corticodependiente. Este fármaco se introdujo como agente ahorrador de esteroides en 1967. Los metabolitos de este fármaco interfieren con el crecimiento anormal celular al unirse a las bases de purina del ADN y por lo tanto inhiben la trascricpción. No tiene especificidad por ninguna fase del ciclo celular y posee una actividad inmunosupresora potente.^{25,56}

La dosis recomendada es de 2 a 3 mg/kg día por 8 a 12 semanas, con un máximo de dosis máxima de 100 mg en una dosis al día junto con la reducción de la dosis de prednisona en días alternos hasta omitirse.^{25,57}

Debido a que la ciclofosfamida es un medicamento citotóxico, puede desencadenar efectos adversos que causan morbilidad a largo plazo. Dentro de sus efectos a corto plazo se encuentran la cistitis hemorrágica, leucopenia, aumento del riesgo de infecciones y alopecia temporal. Algunos de los efectos adversos a largo plazo incluyen toxicidad gonadal. En el caso de los hombres durante la pubertad puede producirse azoospermia con dosis acumulativas de 100 a 300 mg/kg. En el género femenino se ha documentado infertilidad, aunque es menor que en hombres, ocurre a dosis acumulativas de 300 mg/kg. Además, la ciclofosfamida puede producir mielosupresión y disfunción hepática.^{56,57,58}

4.2.1.4. Ciclosporina

La ciclosporina pertenece a la familia de los inhibidores de la calcineurina. Es efectivo tanto para el síndrome nefrótico de recaídas frecuentes como para el síndrome nefrótico dependiente de esteroides. Actúa al inhibir la inmunidad celular y humoral, principalmente los linfocitos T.^{25,59}

La ciclosporina posee varias especificaciones a tomar en cuenta. Es importante hacer controles de la concentración sérica de ciclosporina por lo menos 2 horas luego de su administración a través de los niveles del fármaco o niveles de C2. Además, la dosis dependerá según su concentración en el sitio objetivo, la cual deberá permanecer entre 60 a 100 ng/ml de ciclosporina o 300-700 ng/ml de C2. Sin embargo, estos rangos de concentración objetivo varían con cada país. Por ejemplo, en Japón, los primeros 6 meses de tratamiento se tiene un rango de concentración objetivo de 80 a 100 ng/ml y en los siguientes 18 meses de 60 a 80 ng/ml. En cambio, en Estados Unidos el rango ha sido reportado desde 5 a 100 ng/ml.²⁵

Además, no se ha consensuado la duración del tratamiento ya que en varios estudios al omitir el fármaco los pacientes pediátricos sufren de recaídas frecuentemente.²⁵

Entre sus principales efectos adversos se encuentra la nefrotoxicidad, principalmente luego de 2 años de tratamiento, la cual puede desarrollar fibrosis intersticial renal y enfermedad renal crónica. Otros efectos adversos reportados son la “hipertricosis”, hipertrofia gingival, hirsutismo, cefalea, convulsiones, entre otros. Al igual que los demás inhibidores de la calcineurina, la ciclosporina podría empeorar la hipertensión arterial y potenciar el desarrollo de encefalopatía reversible.^{25,59}

4.2.1.5. Tacrolimus

El tacrolimus pertenece a los fármacos inhibidores de la calcineurina. Inicialmente estaba indicado en la prevención o tratamiento del rechazo en pacientes trasplantados. Además, en la práctica clínica, este medicamento debe considerarse cuando no se puede utilizar la ciclosporina debido a sus efectos adversos para tratamiento de síndrome nefrótico.^{22,60}

Este fármaco actúa al inhibir la activación de los factores de transcripción en los linfocitos T, lo que disminuye la producción de citocinas como el IFN- γ y la interleucina 2. Además, el tacrolimus puede inhibir la actividad fosfatasa específica del podocito, estabilizar el esqueleto de actina y reducir la proteinuria.⁶⁰

En relación con la dosis, generalmente se inicia a 0.1 mg/kg/día. Las concentraciones en su sitio objetivo se han reportado rangos de 5 a 8 ng/ml. Las concentraciones persistentes mayores de 8 ng/ml se han asociado con mayor riesgo de nefrotoxicidad. Hao et al, determinaron que la farmacocinética del tacrolimus puede verse afectada por el peso y el genotipo CYP3A5.^{25,60}

Entre sus principales efectos adversos se encuentran a nefrotoxicidad acompañado del desarrollo de fibrosis intersticial renal y enfermedad crónica y el posible inicio de diabetes.

Además, podría empeorar la hipertensión arterial y potenciar el desarrollo de síndrome encefalopático reversible.^{25,58}

4.2.1.6. Mofetil Micofenolato

El mofetil micofenolato pertenece a los fármacos ahorradores de esteroides. Es un éster 2-etil derivado del ácido micofenólico, que *en vivo* al quitar el éster forma un metabolito con actividad inmunosupresora. Está indicado principalmente en el tratamiento de síndrome nefrótico de recaídas frecuentes y dependiente a esteroides debido a su ausencia de nefrotoxicidad en comparación con los inhibidores de la calcineurina.^{25,58,61}

El ácido micofenólico puede actuar selectivamente en los linfocitos B y T, provocando inmunosupresión. Además, el efecto inhibitorio del micofenolato en las citocinas puede retrasar la progresión de la enfermedad.⁵⁸

En un estudio aleatorizado, multicéntrico realizado en el 2012, se comparó el tratamiento con mofetil micofenolato versus la ciclosporina en 60 pacientes pediátricos con síndrome nefrótico de recaídas frecuentes. Se reportó que los pacientes tratados con micofenolato tuvieron más recaídas al año en comparación con los tratados con ciclosporina. En un estudio francés se concluyó que el mofetil micofenolato podría reducir el número de recaídas y dosis de esteroides; sin embargo, se sugirió el uso de este medicamento previo al tratamiento con ciclofosfamida o ciclosporina.²⁵

La dosis recomendada de mofetil micofenolato es de 1200 mg/m². Sin embargo, debido a la variabilidad de la concentración, es necesario realizar mediciones del ácido micofenólico, el metabolito activo del mofetil micofenolato y las dosis deben de ajustarse con el fin de optimizar los resultados clínicos. Mantener un área debajo de la curva de concentración-tiempo por arriba de 45 mg*h/L podría asociarse con menores tasas de recaídas.^{25,61}

En relación a los efectos adversos, Xian et al encontraron algunos graves como infecciones severas y agranulocitosis y otros no tanto como citosis y diarrea. Algunos efectos adversos relacionados con altas dosis de mofetil micofenolato incluyen dolor abdominal, diarrea y citopenia.^{58,61}

Dos estudios clínicos aleatorizados, realizados en el 2008 y 2013, compararon la eficacia entre el micofenolato y la ciclosporina, en el tratamiento de niños con síndrome nefrótico de recaídas frecuentes, y concluyeron que la ciclosporina era más eficiente en prevenir las recaídas.⁶¹

4.2.1.7. Rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que se desarrolló originalmente para tratar a los pacientes con linfoma no Hodgkin. Actualmente se utiliza como tratamiento de enfermedades autoinmunes como granulomatosis de Wegener, artritis reumatoide y poliangeitis microscópica. Además, es empleado para reducir o discontinuar el uso de esteroides y otros agentes ahorradores de esteroides en el síndrome nefrótico.^{25,51,52}

Con relación a su mecanismo de acción, el rituximab se une al antígeno CD20 expresado en los linfocitos pre-B y en los linfocitos B inmaduros, maduros y de memoria, pero no en células plasmáticas. Esto causa apoptosis de los linfocitos B, citotoxicidad y fagocitosis dependiente de anticuerpos, inhibición de las interacciones entre los linfocitos B y T, lo que lleva a una depleción de los linfocitos B. Este mecanismo de acción podría prevenir las recaídas en el síndrome nefrótico.^{51,62}

Inicialmente la dosis de rituximab estaba basada en el tratamiento de los linfomas y se administraba a 375 mg/m² una vez a la semana por 4 semanas. Este protocolo se modificó en algunas instituciones a 750 mg/m² dos veces a la semana más dosis de mantenimiento a intervalos regulares. En la mayoría de los estudios se utiliza la primera dosis, mientras que en otros utilizan una única dosis de rituximab en infusión. La dosis óptima aún debe de estudiarse.^{62,63}

Generalmente el rituximab es seguro y bien tolerado en la mayoría de los pacientes pediátricos. En pacientes con síndrome nefrótico sensible al tratamiento con glucocorticoides el rituximab ha tenido efectos positivos en el peso y la progresión de la enfermedad. Sin embargo, se han visto efectos adversos severos, entre los cuales se encuentran los linfocitos B persistentemente bajos y falla en su regeneración, depleción de los linfocitos B de memoria y riesgo de hipogammaglobulinemia. Entre los efectos adversos reportados raramente, se encuentran la reactivación del virus de la hepatitis B que induce a una hepatitis fatal, leucoencefalopatía multifocal progresiva, fibrosis pulmonar, miocarditis fulminante, neumonía, colitis ulcerativa mediada por inmunidad y agranulocitosis.^{25,51,52,62}

4.2.2. Síndrome nefrótico corticodependiente

Los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible pueden desarrollar dependencia a los esteroides. El síndrome nefrótico corticodependiente se define como aquel que presenta dos recaídas consecutivas mientras se da tratamiento en días alternantes con esteroides o en las primeras dos semanas luego de la omisión de los mismos. Su tratamiento es parecido al síndrome

nefrótico de recaídas frecuentes; es más, el 50 al 60% de los niños con síndrome nefrótico de recaídas frecuentes cumplen la definición de síndrome nefrótico corticodependiente.^{25,51}

4.2.2.1. Glucocorticoides

En niños con recaídas en síndrome nefrótico, un estudio pequeño demostró que el uso de deflazacort mantuvo 66% más de niños con síndrome nefrótico corticodependiente en remisión durante el tratamiento, en comparación con la prednisona dada con la misma dosis.¹

Al igual que en el síndrome nefrótico de recaídas frecuentes, se recomienda iniciar con prednisona a 2 mg/kg/día en una matutina única hasta que el paciente ya no tenga proteinuria por 3 días consecutivos. Luego de la remisión de la proteinuria, debe de reducirse la dosis de prednisona a 1.5 mg/kg/día en días alternos y luego ir disminuyendo por 3 o más meses.²¹

Debido a que el riesgo de toxicidad aumenta con el uso prolongado o a múltiples “cursos” de esteroides, se debe de cambiar a una terapia con agentes ahorradores de esteroides una vez se haya alcanzado la remisión de la proteinuria.²¹

4.2.2.2. Levamisol

Como se mencionó en el apartado de síndrome nefrótico de recaídas frecuentes, el levamisol es el agente ahorrador de esteroides con menos efectos adversos. En diversos estudios se ha demostrado que el levamisol reduce la tasa de recaídas y la dosis acumulativa de esteroides, por lo que se recomienda en los pacientes con síndrome nefrótico dependiente de esteroides. En la mayoría de los casos el levamisol no causa efectos adversos severos.^{49,53,54}

4.2.2.3. Ciclofosfamida

Como se mencionó anteriormente, la ciclofosfamida es el ahorrador de esteroides más común y se utiliza con frecuencia en el síndrome nefrótico corticodependiente. La dosis recomendada es de 2 a 3 mg/kg día por 2 a 3 meses. La dosis máxima al día es de 100 mg.^{25,56}

Según Tan et al, en su metaanálisis que comparaba la eficacia y aceptabilidad de los agentes inmunosupresores en pacientes pediátricos, la ciclofosfamida podría ser la mejor opción como tratamiento inicial en niños con síndrome nefrótico corticodependiente y de recaídas frecuentes. Sin embargo, es importante limitar la dosis máxima de la ciclofosfamida y estar pendiente de los efectos adversos de la misma durante el tratamiento, como la toxicidad gonadal.^{56,58,64}

La dosis recomendada es de 2 a 3 mg/kg día por 8 a 12 semanas, con un máximo de dosis máxima de 100 mg en una dosis al día junto con la reducción de la dosis de prednisona en

días alternos hasta omitirse. La dosis oral acumulativa total es de aproximadamente 168 mg/kg. Se puede administrar otro curso de ciclofosfamida luego de un año si los pacientes continúan con recaídas. Más del 80% de los pacientes alcanzan la remisión a largo plazo luego de este segundo curso, aunque la dosis acumulativa total es de 336 mg/kg, lo que puede asociarse a mayores efectos adversos.^{25,56,57}

En relación a la mejor vía de administración de la ciclofosfamida en el síndrome nefrótico corticodependiente aún no se ha establecido. La administración intravenosa de la ciclofosfamida es tan efectiva como su administración por vía oral en inducir la remisión y posee menos efectos adversos debido a una menor dosis acumulativa total.⁵⁷

4.2.2.4. Ciclosporina

El inhibidor de la calcineurina, la ciclosporina, se utiliza para el tratamiento del síndrome nefrótico corticodependiente. Inhibe la inmunidad celular y la inmunidad humoral a través de los linfocitos T. En relación a la duración del tratamiento, aun no se ha llegado a un consenso ya que al discontinuar el fármaco los pacientes vuelven a sufrir de recaídas.^{25,59}

Además de la nefrotoxicidad, los pacientes pueden presentar hipertricosis, hipertrofia gingival, hirsutismo, cefalea y convulsiones. Kasap-Demit et al, determinaron que la ciclosporina no era responsable de la pérdida de la audición permanente en niños con síndrome nefrótico, por lo que no existe evidencia suficiente que se deba de monitorizar la audición en los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico que reciben tratamiento con este fármaco.^{25,58,65}

4.2.2.5. Tacrolimus

Al igual que la ciclosporina, el tacrolimus es un inhibidor de la calcineurina. Esta familia de fármacos son la primera línea de tratamiento de los agentes ahorradores de esteroides en los niños con síndrome nefrótico corticodependiente. Sin embargo, la eficacia del tratamiento depende de las características del paciente.^{25,66}

Además, los inhibidores de la calcineurina son potencialmente nefrotóxicos, neurotóxicos y diabetogénicos y requieren monitorización constante durante el tratamiento.⁶⁶

4.2.2.6. Mofetil micofenolato

El mofetil micofenolato es un fármaco antimetabolito que inhibe la monofosfato inosina deshidrogenasa de forma selectiva y reversible, lo que disminuye la síntesis de purina intracelular. Es un éster 2-etil derivado del ácido micofenólico. Se encuentra indicado en el tratamiento del síndrome nefrótico corticodependiente y de recaídas frecuentes.^{25,67,68}

Además, el mofetil micofenolato posee otros efectos beneficiosos. Por ejemplo, en niños con síndrome nefrótico dependientes a esteroides y ciclofosfamida que ya presentaban nefrotoxicidad, el micofenolato fue eficaz en inducir y mantener la remisión de la proteinuria durante los 25 meses que recibieron el tratamiento, sin ningún efecto adverso.⁶⁸

Hettiarachchi et al, determinaron que el micofenolato redujo la tasa de recaídas en niños con síndrome nefrótico corticodependiente en comparación a la frecuencia de las recaídas en el año previo y el año posterior a la administración del fármaco. Sin embargo, se encontraron diversos efectos adversos como dolor abdominal, diarrea, constipación, úlceras gastrontestinales, taquicardia, hipertensión, tos, insomnio, alopecia, rash, entre otros.⁶⁸

Como se mencionó previamente, Xiang et al, en su metaanálisis para determinar la eficacia y seguridad del mofetil micofenolato en el tratamiento de síndrome nefrótico corticodependiente o de recaídas frecuentes concluyeron que en ambos casos redujo el número de recaídas y la dosis acumulada de prednisona en un año en comparación de los inhibidores de la calcineurina y el levamisol.⁵⁸

En un estudio aleatorizado multicéntrico retrospectivo, se recolectaron datos clínicos, biológicos y farmacocinéticos de pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente tratados con mofetil micofenolato asociado con o sin esteroides. El principal hallazgo del estudio fue la asociación entre la exposición al ácido micofenólico y la frecuencia de recaídas en niños con síndrome nefrótico idiopático. La proporción de pacientes sin recaídas fue significativamente mayor cuando el área debajo de la curva concentración-tiempo era mayor a 45 mg*h/L; es más, en los pacientes donde el área debajo de la curva concentración-tiempo era mayor a 50 mg*h/L la tasa de recaídas se redujo considerablemente. Por lo tanto, la monitorización del medicamento lleva a individualizar la dosis del micofenolato, lo cual podría asociarse con menores tasas de recaídas en niños con síndrome nefrótico corticodependiente y síndrome nefrótico de recaídas frecuentes.⁶¹

4.2.2.7. Rituximab

Como se mencionó en el apartado de síndrome nefrótico de recaídas frecuentes, el rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20. En el síndrome nefrótico dependiente de esteroides, el rituximab ha reducido el uso de GC e incluso a discontinuado su uso de este u otros fármacos ahorradores de GC.^{25,51,52}

El rituximab ha demostrado no ser inferior a los esteroides en mantener en remisión a los pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente nunca antes expuestos a inhibidores de la calcineurina o que no hayan recibido micofenolato o ciclofosfamida en los 6 meses previos.²⁵

4.3. Tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente

El 10 al 20% de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático no alcanzan a remisión completa luego de la terapia inicial con corticoesteroides. Es importante asegurarse que los pacientes tengan buena adherencia al tratamiento y descartar la presencia de infecciones. El síndrome nefrótico corticorresistente se define como la persistencia de proteinuria luego de 8 semanas de tratamiento con 60 mg/m²/día o 2 mg/kg/día con prednisona. La Asociación Italiana de Nefrología Pediátrica lo define como la falta de remisión a pesar de 4 semanas de tratamiento con prednisona a 60 mg/m²/día, seguida por pulsos de metilprednisolona a 500 mg/m² y otras dos semanas de prednisona a 60 mg/m²/día.^{25,51,69}

Los pacientes que no responden tardíamente son aquellos que eran sensibles a los esteroides pero que luego de un episodio de remisión después de 4 semanas con corticoesteroides desarrollaron proteinuria persistente.⁵¹

En cuanto a los patrones histopatológicos, el más común en estos pacientes es el GEFS, seguido por ECM, glomerulonefritis mesangial proliferativa, esclerosis mesangial difusa y nefropatía membranosa.⁵¹

4.3.1. Inhibidores de la calcineurina

Los inhibidores de la calcineurina como la ciclosporina y el tacrolimus se recomiendan como la terapia inicial en niños con síndrome nefrótico corticorresistente.^{22,25,70}

4.3.1.1. Ciclosporina

La ciclosporina es un inmunosupresor utilizado en el trasplante de órganos y en el tratamiento de varias enfermedades inmunológicas. Se ha demostrado que los pacientes bajo tratamiento con ciclosporina alcanzan una mejor remisión parcial o completa en comparación con el placebo. En casos extremos, puede asociarse este fármaco con pulsos de GC para alcanzar la remisión completa. Esta puede inducir la remisión en el 20 al 70% de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente.^{25,69,71}

En relación a la duración, las guías KDIGO recomiendan que esta sea de por lo menos un año, aunque pueden extenderse hasta dos.²⁵

Li et al, en su metaanálisis encontraron que el tratamiento con ciclosporina aumenta la remisión completa, definida como proteinuria menor a 4 mg/m²/hora por más de 3 días no consecutivos y la remisión parcial, que definieron como proteinuria menor a 40 mg/m²/hora por tres días no consecutivos diferentes. Además, redujo la proteinuria, los niveles de creatinina séricos y el colesterol en plasma. En relación a los efectos adversos, encontraron que la

ciclosporina no aumentó la tasa de infecciones o hipertensión, pero si incremento la hiperplasia gonadal.⁷¹

4.3.1.2. Tacrolimus

Junto con la ciclosporina, son inhibidores de la calcineurina. Sin embargo, presentan varias diferencias fundamentales. El tacrolimus tiene mayores efectos inmunosupresores que la ciclosporina; ya que el primero tiene mayor afinidad por su sitio de acción. Además, el tacrolimus tiene una mayor acción como un agente anti linfocítico y disminuye la proteinuria al inhibir la redistribución de nefrina en el diafragma de la hendidura, lo que restaura la integridad de los podocitos. Este fármaco en combinación con dosis bajas de GC puede inducir la remisión en 20 al 70% de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente.^{25,72}

En los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente refractario que presentan resistencia a la ciclosporina y al mofetil micofenolato, el tacrolimus podría ser una buena opción como alternativa al tratamiento con rituximab debido a su menor costo y mejor disponibilidad, principalmente en países en vías de desarrollo.⁷²

4.3.2. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II

Dos estudios controlados aleatorizados demostraron que el tratamiento con enalapril y fisonopril reducen la proteinuria en niños con síndrome nefrótico corticorresistente. Se recomiendan como coadyuvantes para retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica al bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona.^{25,70}

4.3.3. Ciclofosfamida

En comparación con los inhibidores de la calcineurina, la ciclofosfamida es más barata, de más fácil acceso y tiene mejores resultados, podría ser una buena opción para el tratamiento de síndrome nefrótico corticorresistente. Según el “Estudio Internacional del Riñón en Niños”, no se han encontrado beneficios en el uso de ciclofosfamida oral en niños con síndrome nefrótico corticorresistente.^{25,70}

Algunos estudios han demostrado que la ciclofosfamida induce la remisión del síndrome nefrótico resistente a esteroides en el 25 a 30% de los pacientes pediátricos.⁷²

Se pueden utilizar cursos de ciclofosfamida intravenosa y un inhibidor de la calcineurina como mantenimiento, aunque varios estudios no recomiendan el uso del primero debido a su toxicidad gonadal y el aumento del riesgo de infecciones.⁷⁰

4.3.4. Mofetil micofenolato

La remisión de pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente tratados con mofetil micofenolato es baja. Un estudio clínico aleatorizado comparó el uso de micofenolato asociado a dexametasona y el uso de ciclosporina en pacientes con GEFS. No encontraron diferencias en alcanzar la remisión en un año entre ambos esquemas de tratamiento. Se cree que el micofenolato puede inducir la remisión en el 20 a 70% de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistentes.^{25,72}

Algunos estudios recomiendan el uso de mofetil micofenolato en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente que sufrieron una recaída luego del tratamiento con inhibidores de la calcineurina. Además, puede combinarse con una dosis alta de esteroides o únicamente el último.⁷⁰

4.3.5. Rituximab

El síndrome nefrótico corticorresistente refractario es aquel que, la combinación de esteroides y otros agentes inmunosupresores, incluyendo los inhibidores de la calcineurina, no provocan la remisión de la enfermedad. Este corresponde del 1 al 3 % de pacientes con síndrome nefrótico idiopático. Como se mencionó anteriormente, el rituximab es un anticuerpo anti-CD20 monoclonal que actúa al disminuir los linfocitos B. Esto podría inducir la remisión en el síndrome nefrótico corticorresistente refractario.^{52,63,72}

En el 2007, Bagga et al, reportaron que el rituximab era efectivo en el tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente refractario. Sin embargo, en otros estudios este fármaco no provocó la remisión de la enfermedad. La GEFS podría asociarse a altas posibilidades de no respuesta al tratamiento con este fármaco.^{25,51,52}

Ahn et al, determinaron que el rituximab fue efectivo en el tratamiento de síndrome nefrótico de difícil manejo. Una sola dosis del fármaco aumentó el tiempo de la remisión, redujo la necesidad de GC e inhibidores de la calcineurina, tanto la dosis como la frecuencia de administración, e indujo la remisión en más de un tercio de los pacientes con síndrome nefrótico dependiente de fármacos. En este estudio una sola dosis del tratamiento fue tan efectiva como las múltiples dosis y provocaba menos efectos adversos.⁶³

El rituximab parece ser más útil en el tratamiento de síndrome nefrótico de recaídas frecuentes y dependiente de esteroides que en el corticorresistente. Chaki et al, determinaron la efectividad de rituximab en pacientes con síndrome nefrótico resistente a esteroides. En el estudio se concluyó que el rituximab es un fármaco efectivo en el tratamiento de síndrome nefrótico resistente a GC ya que ayudó a inducir y mantener la remisión; sin embargo, el estudio se realizó

en un único centro hospitalario, por lo que es necesario investigar más. No se recomienda como tratamiento inicial debido a la falta de estudios sobre este fármaco.^{62,70,73}

CAPÍTULO 5. ANÁLISIS

El síndrome nefrótico es la glomerulopatía primaria más frecuente en menores de 18 años, caracterizada por edema, hiperlipidemia e hipoalbuminemia. Se ha descrito que los corticoides por vía oral es el tratamiento de primera línea para esta patología. El síndrome nefrótico sensible a los esteroides ocurre en el 77.6% al 90.0% de los pacientes durante su tratamiento inicial, mientras que el 10% al 22.4% restante presentan resistencia a los esteroides. Sin embargo, del 80% al 90% de los respondedores iniciales recaen durante el tratamiento posterior, estos pacientes presentan síndrome nefrótico dependiente a los esteroides.⁷⁴

Se ha reportado que el riesgo de resistencia a los esteroides es mayor en los pacientes de raza negra e hispánica en comparación al resto. El síndrome nefrótico congénito, particularmente asociado a mutaciones genéticas, tienen menor tasa de respuesta a corticoides. Es por esto por lo que la edad de presentación de la resistencia a los esteroides dependerá de los defectos que ocurren secundario a alteraciones o deleciones de proteínas importantes en los procesos podocitarios y la integridad de la membrana basal glomerular. Por lo que la edad de presentación variará de 0 a 3 meses conocido como síndrome nefrótico de inicio precoz, 4 meses a 12 años de inicio en la niñez, y de 12 años en adelante como de inicio en la adolescencia predominando el sexo masculino con mayor frecuencia de aparición.^{19,20,21}

Entre todos los pacientes registrados en el Registro PodoNet, se identificó que el 6% de los pacientes pediátricos presentaron síndrome nefrótico congénito, el 7% se manifestó como síndrome nefrótico infantil temprano o precoz de 0 a 11 meses, el 51% a 1 a 5 años, el 23% a 6 a 11 años, y 13% a la edad de 12 años o más. Mientras que la hipoalbuminemia fue más pronunciada en el síndrome nefrótico congénito (albúmina sérica media 17 g/L) y menos marcada en la enfermedad de inicio en la adolescencia (26 g/L). Asimismo, la hipertensión en el momento del diagnóstico fue más prevalente en los adolescentes (28%) en comparación con el 14% en los lactantes. A una pequeña fracción de los pacientes (8.7%) se les diagnosticó proteinuria no nefrótica, pero evolucionaron a un síndrome nefrótico completo durante el seguimiento. Kapoor et al, en un estudio observacional retrospectivo reportó que los pacientes adolescentes con síndrome nefrótico resistente a los esteroides presentaron hematuria macroscópica al inicio de la enfermedad.^{75,76}

La histopatología que se reporta con mayor frecuencia en biopsias de pacientes con el diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente es la glomerulosclerosis segmentaria y focal (GESF), con distintos tipos morfológicos y grados de esclerosis, hialinosis segmentaria, depósitos de IgM y fusión de pedicelos podocitarios en diferentes momentos de evolución de la enfermedad. Mientras que los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible, cuya lesión subyacente en

más del 80 % de los casos es enfermedad de cambios mínimos (ECM) y el diagnóstico es clínico.⁷⁷

Trauman et al, realizaron un registro denominado PodoNet con el objetivo de explorar la demografía y los fenotipos de las formas genéticas, manejo clínico del síndrome nefrótico corticorresistente. Mediante este registro pudo observarse que el diagnóstico histopatológico predominante fue la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) en el 56% de todos los pacientes con PodoNet, seguido de nefropatía de cambios mínimos (ECM) con 20% y glomerulonefritis mesangioproliferativa (MesPGN) con 11%. El predominio de GEFS se ve relacionada con variaciones de composición étnica, políticas de indicación de biopsia y duración de la enfermedad en el momento de la biopsia. El 12% de los pacientes de PodoNet recibieron una segunda biopsia renal durante el curso de la enfermedad. Dos tercios de los pacientes re-biopsiados previamente diagnosticados con enfermedad de cambios mínimos o glomerulonefritis mesangioproliferativa mostraron GEFS en la segunda biopsia, y el 10% de aquellos con FSGS progresaron a glomeruloesclerosis global (GGS).⁷⁵

En relación con el síndrome nefrótico corticodependiente, Indamar et al, realizaron un estudio observacional retrospectivo con el fin de caracterizar el patrón histopatológico más frecuente en el síndrome nefrótico en pediatría. Como hallazgos reportan que veinticinco niños fueron sometidos a biopsia renal en el período de estudio. Diecisiete (68%) eran hombres en comparación con 8 (32%) mujeres. Trece (52%) de los pacientes biopsiados mostraron enfermedad de cambios mínimos, 6 (24%) tenían glomeruloesclerosis segmentaria focal y 3 (14%) pacientes mostraron nefropatía IgA mientras que 1 paciente tenía glomerulonefritis mesangioproliferativa, nefropatía IgM y NS tipo finlandés cada uno. Además, como se mencionó con anterioridad, del 80% de los pacientes que responden adecuadamente a la corticoterapia, una proporción de ellos presentan recaídas frecuentes o dependencia a los esteroides, por lo cual la enfermedad de cambios mínimos se asocia con mayor frecuencia a síndrome nefrótico corticodependiente.^{74,78}

Según la respuesta al tratamiento, el síndrome nefrótico puede clasificarse como síndrome nefrótico corticosensible, corticodependiente y corticorresistente. El primero es aquel que, luego del tratamiento con prednisona, normaliza la albúmina y ya no presenta proteinuria. El segundo, se define como la presencia de dos o más recaídas al disminuir la dosis de GC en días alternos o la presencia de recaídas a las 2 semanas posterior a la finalización del tratamiento. Finalmente, el tercero, es la persistencia del síndrome nefrótico clínico y bioquímico a pesar de las 8 semanas de GC.²⁰

La mayoría de los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico idiopático son sensibles a los esteroides. Siete de cada diez niños que responden a los GC pueden experimentar más de una recaída. El 50% de estos niños presentan recaídas frecuentes o presentan dependencia al tratamiento con GC. Los primeros, los niños con síndrome nefrótico de recaídas frecuentes, son aquellos que presentan dos o más recaídas en los primeros 6 meses o más de 4 recaídas en el primer año. Los segundos, los niños con síndrome nefrótico corticodependiente, son aquellos que presentan dos recaídas consecutivas durante la reducción de los esteroides o en los primeros 14 días luego de la omisión.^{25,50,51}

Del 50 al 60% de los niños con síndrome nefrótico corticodependiente, también se encuentran dentro del grupo de los pacientes con recaídas frecuentes. Del 10 al 20 % de los niños con síndrome nefrótico idiopático presentan resistencia a los esteroides. En el caso del síndrome nefrótico dependiente de esteroides, al igual que en el de recaídas frecuentes, el tratamiento de elección son los GC a dosis bajas o en días alternos. Sin embargo, debido a que los glucocorticoides presentan múltiples efectos adversos como aumento de peso, síndrome de Cushing, aumento del riesgo de infecciones, fracturas, entre otros, se han buscado terapias basadas en agentes ahorradores de esteroides, los cuales se mencionarán a continuación.^{25,47,49,51}

El levamisol es un antihelmíntico que se utiliza como inmunomodulador. Este actúa al aumentar la respuesta de los linfocitos Th-1 y disminuye la respuesta de los linfocitos Th-2. Así mismo, contribuye con la fagocitosis y la quimiostaxis de los monocitos, macrófagos y neutrófilos. Este disminuye a tasa de recaídas y la dosis acumulativa de esteroides en los pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente y de recaídas frecuentes.^{49,53,54}

Gruppen et al, realizaron un estudio clínico aleatorizado multicéntrico internacional, controlado por placebo y doble ciego. El estudio se realizó con el fin de identificar la eficacia y la seguridad del tratamiento por un año del levamisol en niños con síndrome nefrótico con recaídas frecuentes. El estudio incluyó 103 niños entre 2.25 y 5.75 años de 6 países distintos. Concluyeron que la adición del levamisol al tratamiento con esteroides en el síndrome nefrótico de recaídas frecuentes, extendió el tiempo de recaídas y previno la recurrencia durante un año de tratamiento en comparación de la prednisona sola. Sin embargo, debido a que el principal efecto adverso encontrado en los pacientes durante el tratamiento fue la neutropenia asintomática moderada, es importante el seguimiento con laboratorios durante la administración del fármaco.⁵⁰

Kúzma-Mroczkowska et al, realizaron un estudio retrospectivo con 72 pacientes entre 1.9 y 5.6 años, 41 masculinos y 31 femeninos con diagnóstico de síndrome nefrótico de recaídas frecuentes y síndrome nefrótico corticodependiente tratados con levamisol entre 1984 y 2011. El

levamisol se inició en caso de dependencia a los esteroides con terapia a largo plazo o en pacientes que presentaban efectos adversos como obesidad, retardo del crecimiento, hirsutismo e hipertensión arterial. Iniciaron levamisol a 2.5 mg/kg/48 horas el primer mes y 2.5 mg/kg dos veces a la semana. Concluyeron que el levamisol es efectivo en reducir el número de recaídas en pacientes con síndrome nefrótico de recaídas frecuentes y corticodependiente y que la recaída temprana con proteinuria en los pacientes tratados con levamisol sugería una baja eficacia del tratamiento posterior.⁵⁴

García et al, realizaron un estudio descriptivo retrospectivo sobre la población con síndrome nefrótico corticodependiente a dosis altas de esteroides que recibieron levamisol. Se administró el levamisol a 18 pacientes, 10 femeninos y 8 masculinos comprendidos entre 2 y 6 años. Doce pacientes respondieron al tratamiento; 5 respondieron completamente, es decir que no tuvieron recaídas durante los siguientes dos años, y 7 lo hicieron de forma parcial, es decir que tuvieron 2 o menos recaídas en los siguientes 2 años.⁵³

Kalra et al, realizaron un estudio retrospectivo sobre la seguridad del tratamiento con levamisol en niños con síndrome nefrótico. Se incluyeron pacientes de 1 a 18 años con diagnóstico de síndrome nefrótico de recaídas frecuentes y síndrome nefrótico corticodependiente que habían recibido el fármaco por lo menos durante 6 meses o en quienes se inició el medicamento, pero tuvo que ser omitido porque presentaron algún efecto adverso en los primeros 6 meses de tratamiento. Los principales efectos adversos en el estudio fueron cefalea y artralgia. En comparación con la dosis en días alternos, la dosis diaria no aumentó la incidencia de efectos adversos. Todos los efectos adversos encontrados desaparecieron al omitir el fármaco.⁵⁵

Se cree que el levamisol es menos efectivo comparado con la ciclofosfamida y el micofenolato; sin embargo, la menor cantidad de efectos adversos observados en este fármaco es beneficiosa para los pacientes.⁴⁹

Los efectos adversos del levamisol incluyen síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y cólicos, pirexia, rash, fiebre, elevación de enzimas hepáticas, neutropenia y trombocitopenia. En pocos casos se han observado alteraciones intestinales y leucopenia. Además, el levamisol puede ocasionar efectos adversos dermatológicos como erupción lichenóica, erupciones fijas, úlceras en piernas y necrosis cutánea. En todos los casos, los efectos adversos paraban al omitir la terapia con levamisol. Existen el reporte de casos aislados de leucoencefalopatía, necrosis de la piel, hiponatremia, síndrome coronario agudo, hipertensión pulmonar, granulomatosis con poliangeitis y "piodermia gangrenosa. En un estudio retrospectivo los principales efectos adversos del levamisol fueron cefalea y artralgia.^{22,50,53,54,55}

La ciclofosfamida es el fármaco ahorrador de esteroides más común. En relación a su mecanismo de acción, los metabolitos del fármaco se unen a las bases de purina del ADN e inhiben la transcripción. Se utiliza principalmente en el síndrome nefrótico de recaídas frecuentes y corticodependiente.^{50,56,57}

Tan et al, realizaron un metaanálisis de estudios controlados aleatorizados sobre la eficacia y aceptabilidad de los agentes que causan inmunosupresión como ciclofosfamida, clorambucil, levamisol y rituximab en el síndrome nefrótico de recaídas frecuentes y corticodependiente. En este metaanálisis se recopiló la información de 26 estudios controlados aleatorizados y se comparó la eficacia de los agentes ahorradores de esteroides vs no tratamiento o placebo. Se determinó que la ciclofosfamida podría preferirse como tratamiento inicial de los niños con síndrome nefrótico corticodependiente y de recaídas frecuentes.⁶⁴

En relación a la vía de administración, Abeyagunawardena et al, compararon los pulsos intravenosos vs la ciclofosfamida oral en el síndrome nefrótico corticodependiente. Se administró ciclofosfamida a 127 niños con síndrome nefrótico corticodependiente que presentaron toxicidad por los esteroides. En ambos casos se administró prednisolona hasta alcanzar la remisión. Luego que el paciente alcanzaba la remisión con esteroides, se administró ciclofosfamida por vía oral a 3 mg/ kg dosis única por ocho semanas a 55 pacientes entre 2.6 y 14.2 años. Por el contrario, los pulsos de ciclofosfamida intravenosa se administraron a 500 mg/m² al mes por 6 meses a 72 pacientes entre 2.3 y 13.5 años. Luego del seguimiento por 5 años, concluyeron que los pulsos de ciclofosfamida intravenosa y la ciclofosfamida oral son igualmente efectivas en relación al mantenimiento de la remisión en el síndrome nefrótico corticodependiente. Sin embargo, los efectos adversos graves del fármaco fueron menos habituales en los pacientes que recibieron los pulsos intravenosos. Además, la dosis acumulativa total del tratamiento oral fue de 168 mg/kg y la dosis acumulativa intravenosa fue de 110 a 134 mg/kg, lo que podría permitir una segunda administración de los pulsos intravenosos, siempre y cuando la dosis acumulativa se mantenga menor a 300 mg/kg para reducir la toxicidad gonadal.⁵⁷

En relación a la ciclofosfamida como tratamiento en el síndrome nefrótico corticorresistente, Shah et al, realizaron un estudio control aleatorizado donde comparaban la eficacia entre la administración de ciclofosfamida intravenosa vs la oral. El estudio fue realizado en pacientes entre 1 y 15 años con síndrome nefrótico resistente a los esteroides, en cuyas biopsias renales se determinó tanto enfermedad de cambios mínimos como no enfermedad de cambios mínimos. Tanto en los pacientes que recibirían la ciclofosfamida IV como oral, se administraron esteroides previamente para alcanzar la remisión. El estudio demostró que la ciclofosfamida es moderadamente efectiva en el manejo de síndrome nefrótico corticorresistente

en niños de la India e indujo la remisión en la mitad de los pacientes y un cuarto de ellos mantuvo esta remisión por un año. La eficacia y la seguridad en ambas formas de administración, la oral y la intravenosa, fueron similares en ambos grupos.⁶⁹

Algunos estudios han demostrado que la ciclofosfamida induce la remisión del síndrome nefrótico resistente a esteroides en el 25 a 30% de los pacientes pediátricos.⁷²

Los principales efectos adversos de la ciclofosfamida se clasifican según su tiempo de presentación como a corto y largo plazo. Dentro de los efectos adversos a corto plazo se pueden mencionar cistitis hemorrágica, leucopenia, aumento del riesgo de infecciones y alopecia temporal. La toxicidad gonadal es su principal efecto a largo plazo. Además, la ciclofosfamida puede producir “mielosupresión” y disfunción hepática.^{56,57,58}

La ciclosporina es un fármaco inhibidor de la calcineurina. Inhibe la inmunidad celular y humoral, principalmente a través de los linfocitos T. Puede ser útil en el tratamiento de síndrome nefrótico de recaídas frecuentes y dependiente a esteroides.^{25,59}

Li et al, realizaron un metaanálisis de 7 estudios controlados aleatorizados relacionados con el síndrome nefrótico corticorresistente y la ciclofosfamida, 3 estudios de ciclofosfamida vs placebo y 2 estudios de ciclofosfamida vs tacrolimus, con el fin de determinar la eficacia de la ciclosporina en el tratamiento del síndrome nefrótico resistente a los GC. Concluyeron que el tratamiento con este fármaco aumenta la remisión completa y la remisión parcial, reduce la proteinuria, los niveles de creatinina y colesterol en sangre. El tratamiento no aumento los efectos adversos serios como las infecciones o la hipertensión arterial; sin embargo, los pacientes si presentaron hiperplasia gonadal. En relación con la ciclofosfamida, la ciclosporina presentaba mayor remisión completa y parcial. En cuanto al tacrolimus, la ciclosporina no tuvo diferencias en relación a las tasas de remisión completa, remisión parcial o efectos adversos.⁷¹

Rahman et al, realizaron un estudio controlado aleatorizado en un hospital de tercer nivel con el fin de comparar la eficacia y seguridad de la ciclosporina y el mofetil micofenolato en 60 pacientes menores de 18 años con síndrome nefrótico de recaídas frecuentes. Estos pacientes se dividieron en dos grupos, ambos recibieron prednisolona. El grupo A recibió mofetil micofenolato a 1200 mg/m²/día cada 12 horas por un año; mientras que, el grupo B, recibió ciclosporina de 3 a 5 mg/kg/día cada 12 horas por un año. La dosis del segundo era ajustada según la su concentración en el sitio objetivo de 50 a 150 µg/L para prevenir la nefrotoxicidad. A todos los pacientes del grupo B se les realizó biopsia renal. En el estudio concluyeron que la ciclosporina es más efectiva en la prevención de las recaídas en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente que el mofetil micofenolato, aunque el último es menos nefrotóxico. No hubo

diferencias significativas en relación al tiempo de hospitalización o el tiempo de remisión entre ambos grupos.^{25,79}

En relación a los efectos adversos, Rahman et al, encontraron que la hipertensión arterial era más frecuente en los pacientes tratados con ciclosporina, además de presentar hipertricosis, hipertrofia gingival y “tremor”. La diarrea fue más común en los pacientes tratados con mofetil micofenolato, además de otros efectos adversos gastrointestinales como dolor abdominal y vómitos.⁷⁹

Hodson et al, realizaron un meta-análisis en el cual incluyeron estudios control aleatorizados de niños de 3 meses a 18 años con síndrome nefrótico corticorresistente a quienes ya se les había realizado una biopsia renal, en la cual presentaban ECM, GEFS, glomerulonefritis mesangio proliferativa y nefropatía por IgM. Determinaron que los inhibidores de la calcineurina aumentan la tasa de remisión parcial y completa comparada con el placebo, el no tratamiento e incluso la ciclofosfamida.⁸⁰

Liu et al, realizó un metaanálisis con el fin de evaluar los beneficios y riesgos de las distintas intervenciones utilizadas en niños con síndrome nefrótico idiopático que no alcanzan la remisión luego de cuatro semanas o más de tratamiento con GC. En este se incluyeron 25 estudios con 1063 niños de 3 meses a 18 años. Determinaron que la ciclosporina, en comparación con el placebo o el no tratamiento, aumentó la cantidad de participantes que alcanzó la remisión completa o parcial por 6 meses. Se desconoce si este fármaco empeora la hipertensión o reduce la probabilidad de enfermedad renal crónica.⁸¹

El principal efecto adverso de la ciclosporina es la nefrotoxicidad, el cual se presenta luego de dos años de tratamiento. Este puede desencadenar la fibrosis intersticial renal y finalmente enfermedad renal crónica. Además, se han reportado la hipertricosis, hipertrofia gingival, hirsutismo, cefalea y convulsiones.^{25,58}

El tacrolimus es un fármaco inhibidor de la calcineurina. Este inhibe la activación de factores de transcripción en los linfocitos T y así reduce la producción de citocinas. Además, En la práctica, el tacrolimus puede utilizarse como alternativa para la ciclosporina cuando esta última presenta muchos efectos adversos.^{25,60}

Basu et al, realizaron un estudio controlado aleatorizado con 20 pacientes de 3 a 16 años con síndrome nefrótico corticodependiente. El objetivo era comparar la eficacia entre el tacrolimus y el rituximab en estos pacientes. Se dividieron dos grupos. El primero, recibió tacrolimus a 0.2 mg/kg/día con el fin de alcanzar niveles de 5 a 7 ng/ml junto con prednisolona en días alternantes hasta disminuir la dosis por completo, por 12 meses. El segundo grupo, los niños recibieron de

dos a cuatro infusiones de rituximab en intervalos semanales a dosis de 375 mg/m² con terapia alternante con prednisolona por 4 semanas. Concluyeron que, el rituximab es más efectivo que el tacrolimus luego de un período de 12 meses en mantener la remisión de la enfermedad y minimizar la exposición a GC. Además, el primero mostró una buena tolerabilidad y bajos efectos adversos, por lo que debería de considerarse como uno de los fármacos ahorradores de esteroides de primera línea en niños con síndrome nefrótico corticodependiente.⁶⁶

En relación al síndrome nefrótico multidrogorresistente refractario, Mostafa-Ahmed, realizó un estudio para evaluar la eficacia del tacrolimus en estos casos. Se incluyeron 130 niños con síndrome nefrótico idiopático entre 1 y 14 años de edad a quienes se les administró prednisolona a 2 mg/kg/día por 8 semanas. Los pacientes que no alcanzaron la remisión luego de las 8 semanas se les realizó biopsia renal y se clasificaron como síndrome nefrótico resistente a los esteroides. El primer paso del tratamiento con estos niños fue administrar ciclosporina a 150 mg/m²/día y prednisolona a 1 mg/kg/día por 6 meses. Si la remisión se alcanzaba el tercer mes, el esteroide se omitía. El segundo paso del tratamiento se siguió en los pacientes que no alcanzaron la remisión en el primer paso. A estos se les administró ciclosporina a la misma dosis junto con mofetil micofenolato a 1200 mg/m²/día por 6 meses más prednisolona a 0.5 mg/kg/día en días alternos por 6 meses. El tercer paso se enfocó en los niños que no alcanzaron la remisión con este régimen, en el cual se administró tacrolimus a 1 mg/kg/día con dosis ajustadas según su concentración sérica y prednisolona a mg/kg/día en días alternos por 6 meses más. En el estudio concluyeron que el tacrolimus es efectivo en el tratamiento del síndrome nefrótico refractario multidrogorresistente y presenta resultados favorables. En relación a las biopsias renales realizadas a los niños que recibieron tacrolimus, se encontró que ocho pacientes presentaban ECM, cinco tenían GEFS y dos pacientes presentaban glomerulonefritis mesangio proliferativa.⁷²

Liu et al, determinaron que el tacrolimus en comparación con la ciclosporina, no presentaba diferencias significativas en el mantenimiento de la remisión completa o parcial, o en el empeoramiento de la hipertensión. En comparación con mofetil micofenolato, el primero puede aumentar la cantidad de pacientes que responden completa o parcialmente al tratamiento por 12 meses.⁸¹

Al igual que la ciclosporina, su principal efecto adverso es la nefrotoxicidad, que se acompaña de fibrosis intersticial renal y finalmente, enfermedad renal crónica. Además, es neurotóxico y diabetogénico.^{25,58,66}

El mofetil micofenolato es un éster 2-etil derivado del ácido micofenólico que tiene actividad inmunosupresora. Actúa al interactuar con los linfocitos B y T y debido a su efecto inhibitorio de citocinas retrasa la progresión de la enfermedad.^{58,61}

Xiang et al, realizaron un metaanálisis para determinar la eficacia y seguridad del mofetil micofenolato en el tratamiento de niños con síndrome nefrótico corticodependiente y el síndrome nefrótico de recaídas frecuentes. Se incluyeron 620 estudios, en los cuales se incluyeron 5 estudios controlados aleatorizados y un estudio de cohorte con 447 niños. Los resultados demostraron que, en comparación con otros fármacos ahorradores de esteroides, el mofetil micofenolato tiene ciertas ventajas en la reducción del número de recaídas y la dosis acumulativa de prednisona en el primer año. En relación a la tasa supervivencia sin recaídas, el micofenolato fue superior al levamisol, pero menor a los inhibidores de calcineurina.⁵⁸

Tellier et al, realizaron un estudio multicéntrico retrospectivo en el cual incluyeron 95 niños con síndrome nefrótico corticodependiente tratados con mofetil micofenolato, acompañado con o sin esteroides. Concluyeron que la monitorización terapéutica del fármaco podría mejorar la eficacia de este en el síndrome nefrótico dependiente de esteroides.⁶¹

Karunamoorthy et al, realizaron un estudio retrospectivo en un centro médico que incluyó pacientes de 1 a 8 años con síndrome nefrótico corticodependiente tratados con mofetil micofenolato. Determinaron que, el mofetil micofenolato es relativamente seguro y eficaz como tratamiento de segunda línea en el tratamiento del síndrome nefrótico corticodependiente. Sin embargo, todos los pacientes sufrieron de recaídas unos meses después de omitir el medicamento. En el estudio concluyen que, aunque esto haya sucedido, el fármaco puede ser utilizado por largos periodos de tiempo comparado con otros inmunosupresores de segunda línea.⁶⁷

Hettiarachchi et al, realizaron un estudio retrospectivo en un único centro médico que incluyó pacientes entre 1 a 18 años de edad con síndrome nefrótico corticodependiente que habían sido tratados con mofetil micofenolato durante por lo menos un año. Determinaron que el micofenolato redujo la tasa de recaídas en niños con síndrome nefrótico corticodependiente en comparación a la frecuencia de las recaídas en el año previo y el año posterior a la administración del fármaco. Sin embargo, se encontraron diversos efectos adversos como dolor abdominal, diarrea, constipación, úlceras gastrontestinales, taquicardia, hipertensión, tos, insomnio, alopecia, rash, entre otros.⁶⁸

En relación al síndrome nefrótico corticorresistente tratados con mofetil micofenolato, la remisión es baja. Se cree que el mofetil micofenolato puede inducir la remisión en el 20 al 70% de estos pacientes.^{25,71}

Liu et al, compararon la eficacia del mofetil micofenolato con dexametasona y la ciclosporina. Determinaron que ambos tratamientos no presentaban diferencias significativas en la tasa de remisión parcial o completa, ni en la tasa de mortalidad.⁸¹

Xiang et al, encontraron efectos adversos graves como infecciones severas y agranulocitosis y efectos adversos no tan graves como citosis y dolor abdominal. Otros efectos adversos relacionados con altas dosis de mofetil micofenolato incluyen dolor abdominal, diarrea y citopenia.^{58,61}

El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que, como su nombre lo indica, se une al antígeno CD20 de los linfocitos pre-B inmaduros, maduros y de memoria, pero no en células plasmáticas. Por lo anterior, ocurre la muerte de los linfocitos B, la citotoxicidad y la fagocitosis dependiente de anticuerpos.^{25,51}

Ahn et al, realizaron un estudio control aleatorizado multicéntrico en Corea, en donde determinaron la eficacia y seguridad del rituximab en los niños con síndrome nefrótico dependiente de esteroides e inhibidores de la calcineurina y síndrome nefrótico resistente a los esteroides e inhibidores de la calcineurina. Determinaron que el rituximab fue efectivo en el tratamiento de síndrome nefrótico de difícil manejo. Una sola dosis del fármaco aumentó el tiempo de la remisión, redujo la necesidad de GC e inhibidores de la calcineurina e indujo la remisión en más de un tercio de los pacientes con síndrome nefrótico dependiente de fármacos. En este estudio una sola dosis del tratamiento fue tan efectiva como las múltiples dosis y provocaba menos efectos adversos.⁶³

Topaloğlu1 et al, realizaron un estudio retrospectivo con el fin de determinar los efectos del rituximab en los resultados de la enfermedad y crecimiento de los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico corticosensible y corticorresistente. En el estudio se incluyeron 41 pacientes, 21 con síndrome nefrótico sensible a GC y 20 con corticorresistencia entre 1 a 20 años de edad. Determinaron que, la tasa de respuesta al rituximab en los pacientes sensibles a los esteroides era mejor, tanto en los resultados como en el crecimiento, que en los pacientes con resistencia.⁶²

Chaki et al, realizaron un estudio retrospectivo con el fin de determinar la eficacia del rituximab en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico corticorresistente. En el estudio se incluyeron 7 pacientes, 4 masculinos y 3 femeninos, entre 3 y 12 años. Determinaron que el rituximab es un fármaco seguro y prometedor en el tratamiento de niños con esta patología ya

que ayuda a la inducción y mantenimiento de la remisión. Sin embargo, los pacientes con ECM presentaron una mejor respuesta.⁷³

En relación al costo de este fármaco, Guisado-Gil et al, llevaron a cabo un análisis de minimización de costes en pacientes con diagnóstico de vasculitis asociada a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos tratados con rituximab. El objetivo del estudio era comparar los costes de los esquemas de tratamiento. El estudio reporta que el precio aproximado de una dosis de 500 mg de rituximab es de 950.09 €, lo que en quetzales equivale a aproximadamente Q8,700.00.⁸²

Aunque es un fármaco bastante bien tolerado, se han visto efectos adversos severos, entre los cuales se pueden mencionar los linfocitos B persistentemente bajos y falla en su regeneración, depleción de los linfocitos B de memoria y riesgo de hipogammaglobulinemia. Algunos efectos adversos reportados raramente son la reactivación del virus de la hepatitis B que induce a una hepatitis fatal, leucoencefalopatía multifocal progresiva, fibrosis pulmonar, miocarditis fulminante, neumonía, colitis ulcerativa mediada por inmunidad y agranulocitosis.^{25,51,52,62.}

Conclusiones

El tratamiento de elección en pacientes de 1 a 18 años con diagnóstico de síndrome nefrótico corticodependiente son la ciclofosfamida y los inhibidores de la calcineurina acompañado de dosis de glucocorticoides; sin embargo, debido a los efectos adversos severos que estos presentan, se prefiere el uso de otros ahorradores de esteroides como el levamisol y el mofetil micofenolato que; aunque al discontinuar su uso se observen recaídas frecuentes, los pocos efectos adversos que presentan permiten su administración prolongada. En relación al síndrome nefrótico corticorresistente, los inhibidores de la calcineurina son el primer paso del tratamiento y en el caso del rituximab se puede utilizar en el síndrome nefrótico refractario a tratamiento.

Los pacientes de 1 a 18 años con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente son predominantemente hombres, de raza negra o hispana y se asocia con el síndrome nefrótico congénito; mientras que los pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente son predominantemente hombres menores de 6 años, mientras que en niños mayores decrece la proporción de la enfermedad. La hipoalbuminemia y la hipertensión arterial son las principales características clínicas en estos pacientes.

Sin embargo, los estudios utilizados para conocer las características epidemiológicas de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente y corticodependiente se realizaron en los países asiáticos y europeos, por lo que la caracterización epidemiológica puede variar en los países latinoamericanos. Además, es importante mencionar la escasa cantidad de artículos de características epidemiológicas en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico corticodependiente.

El patrón histopatológico más frecuente obtenido por biopsia renal en pacientes de 1 a 18 años con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente es la glomerulosclerosis focal y segmentaria y en el síndrome nefrótico corticodependiente es la enfermedad de cambios mínimos.

Los principales tratamientos utilizados en el síndrome nefrótico corticorresistente y corticodependiente en pacientes de 1 a 18 años son el levamisol, ciclofosfamida, inhibidores de la calcineurina como ciclosporina y tacrolimus, el mofetil micofenolato y el rituximab.

Recomendaciones

Realizar más estudios epidemiológicos en pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome nefrótico corticodependiente y corticorresistente en el país, para identificar los factores de riesgo para desarrollar resistencia o dependencia a los esteroides.

Documentar los resultados de las biopsias renales realizadas en pacientes pediátricos con diagnóstico clínico de síndrome nefrótico corticodependiente y corticorresistente, para comparar los patrones histopatológicos encontrados en la bibliografía de otros continentes con los encontrados en estos pacientes a nivel nacional.

Realizar más estudios en Guatemala sobre el uso de levamisol en pacientes de 1 a 18 años con diagnóstico de síndrome nefrótico corticodependiente, con el fin de determinar la eficacia para prolongar el tiempo de recaídas en los pacientes con las características epidemiológicas del país.

Referencias bibliográficas

1. 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. *Ital J Pediatr* [en línea]. 2017Abr [citado 26 Jun 2021]; 43:41. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0356-x>
2. Eknoyan G, Lamiere N, Wheeler D, Jadoul M, Winkelmayer W, Arici M, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney IntSuppl* [en línea]. 2021 Oct [citado 1 Oct 2021]; 100 (4): S1-S276. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
3. Buitrón Vera AM. Respuesta al tratamiento inmunosupresor en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente del servicio de nefrología del hospital pediátrico baca Ortiz en el periodo de enero del 2015 a diciembre del 2018 [tesis Pediatría en línea]. Ecuador: Pontifica Universidad Católica de Ecuador, Facultad de Medicina; 2019 [citado 10 Mar 2021]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/16743/TRABAJO%20DE%20TITULO%20LACI%20c3%92N.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
4. Patzán M. Compendio de nefrología pediátrica. Guatemala: Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación; 2020.
5. Fenton R, Praetorius J. Anatomía del riñón. En: Skorecki K, Chertow G, Marsden P, Taal M, Yu A. Brenner y rector: el riñón. 10 ed. Barcelona: Elsevier; 2020: p 42-80
6. Nehus E. Introducción a las enfermedades glomerulares. En: Kliegman R, Geme J, Blum N, Shah S, Tasker R, Wilson K. Nelson: tratado de pediatría. 21 ed. Barcelona: Elsevier; 2020: p. 2714-2720
7. Kriz W, Elger M. Renal anatomy. En: Freehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson R. *Comprehensive clinical nephrology*. 6 ed. China: Elsevier; 2019: p. 1-14
8. Garg P. A review of podocyte biology. *Am J Nephrol* [en línea]. 2018Mayo [citado 15 Jun 2021]; 47 (1): 3-13. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/481633>
9. Zhao X, Hwang D, Kao H. The role of glucocorticoid receptors in podocytes and nephrotic syndrome. *Nucl Receptor Res* [en línea]. 2018 Abr [citado 15 Jun 2021]; 5: 1-25. doi: <https://dx.doi.org/10.11131%2F2018%2F101323>
10. Assady S, Wanner N, Skorecki K, Huber T. New insights into podocyte biology in glomerular health and disease. *J Am SocNephrol* [en línea]. 2017 Jun [citado 16 Jun 2021]; 28 (6): 1707-1715. doi: <https://dx.doi.org/10.1681%2FASN.2017010027>

11. Hall J. Guyton y Hall: Medical physiology [en línea]. Barcelona: Elsevier; 2021. Capítulo 27, Glomerular filtration, renal bloodflow, and their control; [citado 13 Mayo 2021]; p. 331-342. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323597128000278>
12. Nefrología al día [en línea]. Madrid: Sociedad Española de Nefrología; 2020 [citado 13 Mayo 2021]. Fisiología Renal. [aprox. 6 pant.]. Disponible en: <https://nefrologiaaldia.org/es-articulo-fisiologia-renal-3354>
13. Pino RM, Sonny A. Anatomía, fisiología y farmacología del riñón, y evaluación de su función. En: Gropper M, Miller RD, Cohen NH, Eriksson MD, Fleisher MD, Leslie MB, et al. Miller, Anestesia. 9 ed. Madrid: Elsevier; 2021. p. 444-461.
14. Bailey M, Unwin R. Renal physiology. En: Freehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson R. Comprehensive clinical nephrology. 6 ed. China: Elsevier; 2019: p. 15-28
15. Dalal R, Bruss ZS, Sehdev JS. Physiology, renal blood flow and filtration. En: StatPearls [en línea] Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021 [citado 13 Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482248>
16. Murray U, Paolini M. Histology, kidney and glomerulus. En: StatPearls [en línea] Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021 [citado 19 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554544/>
17. Madrazo-Ibarra A, Vaitla P. Histology, nephron. En: StatPearls [en línea]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020 [citado 20 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554411/?report=reader>
18. Liang Y, Chen Y, Chen Y, Gong Y. Role of the glucocorticoid receptor in the recurrence of primary nephrotic syndrome. ExpTherMed [en línea]. 2015 Oct [citado 20 Jun 2021]; 10 (4): 1556-1562. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4578096/>
19. Erika E. Síndrome nefrótico. En: Kliegman R, Blum N, Shah S, Geme J, Tasker R, Wilson K, et al. Nelson tratado de pediatría. 21 ed. España: Elsevier; 2020: vol.2 p. 2752-2757
20. Zúñiga V, Rodríguez N. Síndrome nefrótico en pediatría. Revista médica sinergia [en línea]. 2020 Feb [citado 15 de Jun 2021]; 5 (3): 1-10. doi: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i3.392>
21. Lane J, Langman C, Spitzer A, Finber L, Windle M. Pediatric Nephrotic Syndrome [en línea]. Illinois: Medscape; 2020 Mar [citado 15 Jun 2021]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/982920-overview>
22. Hoz IR, Santana MM. Síndrome nefrótico resistente a los corticoides en pediatría, actualización. [tesis Pediatría en línea]. Colombia: Universidad Libre Seccional Barranquilla, Facultad de ciencias de la salud; 2016. [citado 17Jun 2021]. Disponible en:

<https://repository.unilibre.edu.co/bitstream/handle/10901/10226/44190034.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

23. Bakkaloglu S, Schaefer F. Enfermedades del riñón y del tracto urinario en niños. En: Skorecki K, Chertow G, Marsden P, Taal M, Yu A, Wasser W. Brenner y rector: el riñón. 10 ed. España: Elsevier; 2018: p 2308-2364.
24. Feehally J, Floege J. Introduction to glomerular disease: clinical presentations. En: Feehally J, Floeger J, Tonelli M, Jhonson R. Comprehensiveclinicalnephrology [en línea]. 6 ed. España: Elsevier; [2019 citado 15 Jun 2021]; p 184-198. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es#!/content/book/3-s2.0-B9780323479097000159?scrollTo=%23hl0000714>
25. Noone D, Lijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. Lancet [en línea]. 2018 Jul [citado 15 Jun 2021]; 392: 61-74. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es#!/content/journal/1-s2.0-S0140673618305361>
26. Mérida E, Praga M. NSAIDs and nephrotic síndrome. CJASN [en línea]. 2019 Sep [citado 16 Jun 2021]; 14: 1280-1282. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.08090719>
27. Bakhriansyah M, Souverein P, van de Hoogen M, Boer A, Klungel O. Risk of nephrotic syndrome for non-steroidal anti-inflammatory drug users. CJASN [en línea]. 2019 Sep [citado 16 Jun 2021]; 14: 1355-1362. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.14331218>
28. Montezuma G, Dermarchi R. Drug-induced nephrotoxicity. RevAssocMedBras [en línea]. 2020 [citado 17 Jun 2021]; 66 (1): s82-s90. doi: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.82>
29. Kim J, Kim K, Choi E. Minimal change disease related to rifampicin presenting with acute renal failure during treatment for latent tuberculosis infection. Medicine [en línea]. 2018 Jun [citado 17 Jun 2021]; 97 (22): e10556. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000010556>
30. Sathi S, Kumar A, Kumar M, Singh S, Vohra D. Rifampicin-associated secondary minimal change disease presenting with nephrotic syndrome in a pulmonary tuberculosis patient. Case RepNephrol [en línea]. 2021 Abr [citado 17 Jun 2021]; 2021: 5546942. doi: <https://dx.doi.org/10.1155%2F2021%2F5546942>
31. Fernández M, Piteiro A, Peña J, Blasco A, Moreno I, Mancha J, et al. Síndrome nefrótico en relación con tratamiento con ustekinumab. Nephrol [en línea]. 2019 Feb [citado 18 Jun 2021]; 39 (1): 84-109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.06.003>
32. Qin A, Su T, Wang S, Zhang F, Zhou F, Zhao M. Mercury-associated glomerulonephritis: a retrospective study of 35 cases in a single Chinese center. BMC Nephrol [en línea]. 2019 Jun [citado 17 Jun 2021]; 20:228. doi: <https://dx.doi.org/10.1186%2Fs12882-019-1413-z>

33. Qin A, Yu X, Wang S, Zhou F, Zhao M. Unveiling the features of mercury-associated minimal change disease: comparison with primary minimal change disease. *KidneyDis* [en línea]. 2021 Sep [citado 17 Jun 2021]; 7: 156-165. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/510877>
34. Wang C, Greenbaum L. Nephrotic Syndrome. *PediatrClinicof North America* [en línea]. 2018 Feb [citado 15 Jun 2021]; 66 (1): 73-85. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0031395518301305>
35. Rivera F, Anaya S, Romera A, Rivera I, Vozmediano C. Síndromes clínicos en nefrología. *Nefrología al día* [en línea]. 2020 Ene [citado 15 Jun 2021]. 1: [aprox. 5 pant]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-sindromes-clinicos-nefrologia-258>
36. Fuentes G, Garin E, Johnson R, Floege J. Minimalchangedisease. En: Feehally J, Floeger J, Tonelli M, Johnson R. *Comprehensiveclinicalnephrology* [en línea]. 6 ed. España: Elsevier; 2019 [citado 15 Jun 2021]; p 209-218. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323479097000172>
37. Mansur A, Georgescu F, Lew S, Talavera F, Lederer E, Batuaman V, et al. Minimal-changediseases [en línea]. New York: Medscape; 2021 [citado 15 Jun 2021]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/243348-overview#showall>
38. Mansur A, Georgescu F, Lew S, Talavera F, Lederer E, Batuaman V, et al. Minimal-changediseaseworkup [en línea]. New York: Medscape; 2021 [citado 15 Jun 2021]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/243348-workup#c7>
39. Segarra A. Glomerulosclerosis focal y segmentaria. *Nefrología al día* [en línea]. 2018 Mar [citado 25 Jun 2021]. 1: [aprox. 7 pant]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-glomerulosclerosis-focal-segmentaria-166>
40. Rao S, Talavera F, Lederer E, Batuaman V, Magnuz E, Soman A. Focal segmentalglomerulosclerosis [en línea]. New York: Medscape; 2020 [citado 15 Jun 2021]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/245915-overview>
41. Appel G, D'Agati V. Primary and secondary (non-genetic) causes of focal and segmental glomerulosclerosis. En: Feehally J, Floeger J, Tonelli M, Johnson R. *Comprehensiveclinicalnephrology* [en línea]. 6 ed. España: Elsevier; 2019 [citado 15 Jun 2021]; p 219-231. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323479097000184?scrollTo=%23hI0000836>
42. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am SocNephrol* [en línea]. 2017 Mar [citado 25 Jun 2021];12(3):502-517. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.05960616>

43. Mansur A, Talavera F, Singh A, Vatuman B, Sondheimer J. Glomerulonefritis membranosa [en línea]. New York: Medscape; 2019 [citado 25 Jun 2021]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/239799-overview#showall>
44. Terente M. Nefropatía membranosa. Nefrología al día [en línea]. 2020 Feb [citado 30 Jun 2021]. 1: [aprox. 8 pant]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-nefropatia-membranosa-167>
45. Salant D, Cattran D. Membranous nephropathy. En: Feehally J, Floeger J, Tonelli M, Jhonson R. Comprehensiveclinicalnephrology [en línea]. 6 ed. España: Elsevier; 2019 [citado 25 Jun 2021]: p 240-252. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323479097000202>
46. Mansur A, Talavera F, Singh A, Vatuman B, Sondheimer J. Examen de glomerulonefritis membranosa [en línea]. New York: Medscape; 2019 [citado 25 Jun 2021]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/239799-workup#showall>
47. Schijvens A, Heine R, Wildt S, Schreuder M. Pharmacology and pharmacogenetics of prednisone and prednisolone in patients with nephrotic syndrome. *PediatrNephrol* [en línea]. 2018 Mar [citado 26 Jun 2021]; 34: 389-401. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3929-z>
48. Hahn D, Samuel SM, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane DatabaseofSystematicReviews* [en línea]. 2020 [citado 26 Jun 2021] 8: CD001533. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001533.pub6/epdf/abstract>
49. Mühlrig A, Young J, Kemper M, Kronbichler A, Won J, Lee J, et al. Levamisole in children with idiopathic nephrotic syndrome: clinical efficacy and pathophysiological aspects. *J ClinMed* [en línea]. 2019 Jun [citado 26 Jun 2021]; 8 (6): 860 doi: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm8060860>
50. Gruppen M, Bouts A, Weide M, Merkus M, Zurowska A, Maternik M, et al. A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney International* [en línea]. 2017 Oct [citado 26 Jun 2021]; 93: 510-518. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.08.011>
51. Iijima K, Sako M, Nozu K. Rituximab for nephrotic syndrome in children. *ClinExpNephrol* [en línea]. 2016 Jul [citado 27 Jun 2021]; 21 (2): 193-202. doi: <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs10157-016-1313-5>

52. Iijima K, Sako M, Kamei K, Nozu K. Rituximab in steroid-sensitive nephrotic syndrome: lessons from clinical trials. *PediatrNephrol* [en línea]. 2017 Jul [citado 27 Jun 2021]; 33 (9): 1449- 1455. doi: <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs00467-017-3746-9>
53. García L, Miranda P, Vintimilla J, Gómez M, Fernández P. Levamisole in the treatment of Nephrotic syndrome. *AnPediatr* [en línea]. 2020 Mar [citado 27 Jun 2021]; 92 (3): 168-169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.04.010>
54. Kuźma-Mroczkowska E, Skrzypczyk P, Pańczyk-Tomaszewska M. Levamisole therapy in children with frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome: a single-center experience. *Cent Eur J Inmmunol* [en línea]. 2016 Oct [citado 27 Jun 2021]; 41(3): 243-247. <https://doi.org/10.5114/ceji.2016.63122>
55. Kalra S, Kanitkar M, Tiewsoh K. Use of levamisole in children with nephrotic syndrome: a retrospective study to examine adverse effects in children with nephrotic syndrome. *J Mar MedSoc* [en línea]. 2018 Feb [citado 27 Jun 2021]; 19: 87-90. Disponible en: <https://www.marinemedicalsociety.in/article.asp?issn=0975-3605;year=2017;volume=19;issue=2;spage=87;epage=90;aulast=Kalra>
56. Medscape [en línea]. New York: WebMD LLC; 2021 [citado 27 Jun 2021]; Cyclophosphamide (rx); [aprox. 4 pant.]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug/cytoxan-cyclophosphamide-342214#0>
57. Abeyagunawardena S, Jayaweera A, Thalgahagoda R, Karunadasa U, Abeyagunawarderena A. Intravenous pulsed vs oral cyclophosphamide therapy in steroid-dependent Nephrotic syndrome. *Sri Lanka J of Child Health* [en línea]. 2017 Dic [citado 28 Jun 2021]; 46(4): 317 – 321. doi: <http://doi.org/10.4038/sljch.v46i4.8377>
58. Xiang X, Qui S, Wang M. Mycophenolate mofetil in the treatment of steroid-dependent or frequently relapsing nephrotic syndrome in children: a meta-analysis. *Front Pediatr* [en línea]. 2021 Jun [citado 28 Jun 2021]; 9:671434. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.671434>
59. Medscape [en línea] New York: WebMD LLC; 2021 [citado 27 Jun 2021]; Cyclosporine (rx); [aprox. 4 pant]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug/neoral-sandimmune-cyclosporine-343196#0>
60. Hao G, Huang X, Zhang D, Zheng Y, Shi H, Li Y, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in children with nephrotic syndrome. *Br J ClinPharmacol* [en línea]. 2018 Abr [citado 28 Jun 2021]. doi: <https://dx.doi.org/10.1111%2Fbcp.13605>
61. Tellier S, Dallochio A, Guignon V, Sain-Marcoux F, Llanas B, Ichay L, et al. Mycophenolic acid pharmacokinetics and relapse in children with steroid-dependent idiopathic nephrotic

- syndrome. CJASN [en línea]. 2016 Oct [citado 28 Jun 2021]; 11 (10): 1777-1782. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.00320116>
62. Topaloğlu R, Gülhan B, Çelegen K, İnözü M, Hayran M, Düzova A, et al. Rituximab for children with difficult-to-treat nephrotic syndrome: its effects on disease progression and growth. Front Pediatr [en línea]. 2019 Jul [citado 08 Jul 2021]. 7 (1): 313 doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00313>
63. Ahn Y, Seong K, Kyoung H, Hyun C, Heeyeon C, Jung L, et al. Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome: a multicenter open-label trial in Korea. Medicine [en línea]. 2018 Nov [citado 08 Jul 2021]; 97 (46): e13157. Disponible en: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2018/11160/Efficacy_and_safety_of_rituximab_in.30.aspx
64. Tan L, Shaojun L, Yang H, Zou Q, Wan J, Li Q. Efficacy and acceptability of immunosuppressive agents for pediatric frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. Medicine Baltimore [en línea]. 2019 Mayo [citado 28 Jun 2021]; 98(22): e15927. doi: <https://dx.doi.org/10.1097%2FMD.00000000000015927>
65. Kasap-Demir B, Özmen D, Günay K, Dogan E, Soylu A, Serbetcioglu B, et al. Cyclosporine causes no hearing defect in paediatric patients with nephrotic syndrome. Inter J Audio [en línea]. 2017 Mayo [citado 28 Jun 2021]; 56(9): 701-705, doi: <https://doi.org/10.1080/14992027.2017.1329556>
66. Basu B, Sander A, Roy B, Preussler S, Barua S, Mahapatra T, et al. Efficacy of rituximab vs tacrolimus in pediatric corticosteroid-dependent nephrotic syndrome. JAMA Pediatr [en línea]. 2018Ago [citado 29 Jun 2021]; 172 (8) 757-764. doi: <https://dx.doi.org/10.1001%2Fjamapediatrics.2018.1323>
67. Karunamoorthy S, Thanigachalam D, Jeyachandran D, Ramanathan S, Natarajan G, Thoppalan B. The safety and efficacy of mycophenolate mofetil in children and adolescents with steroid-dependent nephrotic syndrome: a single-centre study. ClinKidney J [en línea]. 2019 Jun [citado 29 Jun 2021]; 13 (2): 179-183. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz061>
68. Hettiarachchi H, Raja M, Karunadasa U, Thalgahagoda R. Efficacy and side effects of mycophenolate mofetil therapy in children with steroid dependent nephrotic syndrome in a tertiary paediatric nephrology centre in Sri Lanka. Sri Lanka Journal of Child Health [en línea]. 2019 Mar [citado 30 Jun 2021]; 48 (1): 53-58. doi: <http://doi.org/10.4038/sljch.v48i1.8652>
69. Shah KM, Ohri AJ, Ali US. A randomized controlled trial of intravenous versus oral cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome in children. IndianNephrol J [en línea]. 2017 Nov [citado 07 Jul 2021]; 27 (6) 430-434. Disponible en:

<https://www.indianjephrol.org/article.asp?issn=0971-4065;year=2017;volume=27;issue=6;spage=430;epage=434;aulast=Shah>

70. Hoz I, Santana M, Espitaleta Z, Parga C. Síndrome nefrótico resistente a corticoides en pediatría: actualización. *Biociencias* [en línea]. 2016 Dic [citado 7 Jul 2021]; 11 (2): 17-28. Disponible en: <https://revistas.unilibre.edu.co/index.php/biociencias/article/view/2538/1965>
71. Li H, Zhang X, Zhou T, Zhong Z, Zhong H. Efficacy and safety of cyclosporine for patients with steroid-resistant nephrotic syndrome: a meta-analysis. *BMC Nephrol* [en línea]. 2019 Oct [citado 07 Jul 2021]. 20: (384) 1-8. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1575-8>
72. Mostafa-Ahmed H. Tacrolimus can induce remission in cyclosporine (csa) and mycophenolate mofetil (MMF) resistant pediatric onset nephrotic syndrome. *Iranian J KidneyDis* [en línea]. 2019Sep [citado 08 Jul 2021]. 13 (5): 322-327. Disponible en: <http://www.ijkd.org/index.php/ijkd/article/view/4469/1097>
73. Chaki A, Rahman F, Arju J, Mamun A, Jesmin T, Haque S, et al. Rituximab in steroid resistant nephrotic syndrome. *PaediatrIndones* [en línea]. 2019 Jul [citado 08 Jul 2021]; 59 (4): 175-182. doi: <http://dx.doi.org/10.14238/pi59.4.2019.175-82>
74. Chan H, Lee H, Yang X, et al. Relationships between the clinical phenotypes and genetic variants associated with the immunological mechanism in childhood idiopathic nephrotic syndrome: protocol for a prospective observational single-centre cohort study. *BMJ* [en línea]. 2019 Ago [citado 5 Jul 2021];9(8):1-8. doi:<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028717>
75. Trautmann A, Lipska-Ziętkiewicz BS, Schaefer F. Exploring the clinical and genetic spectrum of steroid resistant nephrotic syndrome: the podonet registry. *Frontiers in pediatrics* [en línea]. 2018 Jul [citado 5 Jul 2021];6 (1):1-15. Doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00200>
76. Kapoor K, Saha A, Dubey NK, Batra VV, Upadhyay AD. Clinical and histopathological profile of adolescent onset idiopathic nephrotic syndrome in north indian children. *Saudi J KidneyDisTranspl* [en línea] 2021 Jun [citado 5 Jul 2021]; 32:204-208. Disponible en: <https://www.sjkdt.org/text.asp?2021/32/1/204/318525>
77. Ortiz E, Oteiza S. Síndrome nefrótico corticorresistente, genético y familiar. *Nefrología al día* [en línea]. 2020 Ene [citado 5 Jul 2021]; 1: [aprox. 6 pant]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-sindrome-nefrotico-corticorresistente-genetico-familiar-262>
78. Inamdar P, Patil M, Majeed A. Spectrum of renal biopsy finding in idiopathic nephrotic syndrome in children: An 18-month retrospective analysis at a tertiary care pediatric

- nephrology center in North Karnataka, India. Journal of the scientific society (Belgaum) [en línea]. 2017 Oct [citado 5 Jul 2021]; 44(2):80-82. Disponible en: <https://www.jscisociety.com/text.asp?2017/44/2/80/216497>
79. Rahman A, Muinuddin G, Rahman H, Roy R, Begum A, Huque S, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine in children with frequent relapse nephrotic syndrome. J PedNephrol [en línea]. 2018 Mayo [citado 09 Jul 2021]; 6 (1): doi: <https://doi.org/10.22037/jpn.v6i1.20904>
80. Hodson EM, Wong SC, Willis NS, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children (review). Cochrane Database of Systematic Reviews [en línea]. 2016 Oct [citado 12 Jul 2021]; 10: CD003594. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003594.pub5>
81. Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews [en línea]. 2019 Nov [citado 12 Jul 2021]; 11: CD003594. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003594.pub6>
82. Guisado-Gil AB, Muñoz-Burgos M, Ortega-Eslava A, García-Hernández FJ, Santos-Ramos B. Minimización de costes del mantenimiento con rituximab a intervalos fijos o individualizados en vasculitis por anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos. FarmHosp [en línea]. 2020 Sep [citado 12 Jul 2021]; 44(2):46-50. Disponible: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432020000200004&script=sci_arttext&tlng=es
83. Ríos-Guzmán R. ¿Cómo elaborar una monografía? Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2021.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

Tabla 1.1. Matriz del tipo de artículos utilizados.

Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
Todos los artículos revisados	----	156
Artículos utilizados	----	82
Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados	nephrotic syndrome AND pediatrics	2
Carta al editor	nephrotic syndrome AND pediatrics	1
Estudios de prevalencia	nephrotic syndrome AND pediatrics	1
Consensos	nephrotic syndrome AND pediatrics	1
Reporte de caso	nephrotic syndrome AND rifampicin OR ustekinumab	3
Estudio retrospectivo	nephrotic syndrome AND pediatrics	11
Estudio observacional prospectivo	nephrotic syndrome AND pediatrics	1
Casos y controles	nephrotic syndrome AND pediatrics	3
Ensayos clínicos	nephrotic syndrome AND pediatrics	2
Estudio clínico aleatorizado	nephrotic syndrome AND pediatrics	2
Meta-análisis	nephrotic syndrome AND pediatrics	2
Literatura gris		
Artículo de revisión	síndrome nefrótico AND pediatría	31
Capítulos de libros	síndrome nefrótico AND pediatría nephrotic syndrome AND pediatrics	12

Tesis	síndrome nefrótico AND pediatría	2
Páginas Web	nephrotic syndrome AND pediatrics	8

Fuente: elaboración propia con datos del documento ¿Cómo elaborar una monografía? ⁸³

Tabla 1.3 Matriz de datos de los buscadores y términos utilizados

Buscadores	Español	Inglés
Biblioteca y Centro de Documentación la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala	síndrome nefrótico AND pediatría	
	corticorresistente AND pediatría	
	síndrome nefrótico	
	síndrome nefrótico corticodependiente AND pediatría	
HINARI	síndrome nefrótico AND pediatría	nephrotic syndrome AND pediatrics
	síndrome nefrótico corticorresistente AND pediatría	steroid-resistant nephrotic syndrome AND pediatrics
	síndrome nefrótico corticodependiente AND pediatría	steroid-dependent nephrotic syndrome AND pediatrics
		nephrotic syndrome AND pediatrics AND cyclophosphamide
		nephrotic syndrome AND pediatrics AND cyclosporine
		nephrotic syndrome AND pediatrics AND tacrolimus
		nephrotic syndrome AND pediatrics AND mycophenolate mofetil
		nephrotic syndrome AND pediatrics AND rituximab
Google Académico	síndrome nefrótico AND pediatría	nephrotic syndrome AND pediatrics
	síndrome nefrótico corticorresistente AND pediatría	steroid-resistant nephrotic syndrome AND pediatrics
	síndrome nefrótico corticodependiente AND pediatría	steroid-dependent nephrotic syndrome AND pediatrics
		nephrotic syndrome AND pediatrics AND cyclophosphamide
		nephrotic syndrome AND pediatrics AND cyclosporine
		nephrotic syndrome AND pediatrics AND tacrolimus
		nephrotic syndrome AND pediatrics AND mycophenolate mofetil

		nephrotic syndrome AND pediatrics AND rituximab
PUBmed		nephrotic syndrome AND pediatrics
		steroid-resistant nephrotic syndrome AND pediatrics
		steroid-dependent nephrotic syndrome AND pediatrics
		nephrotic syndrome AND pediatrics AND cyclophosphamide
		nephrotic syndrome AND pediatrics AND cyclosporine
		nephrotic syndrome AND pediatrics AND tacrolimus
		nephrotic syndrome AND pediatrics AND mycophenolate mofetil
		nephrotic syndrome AND pediatrics AND rituximab
Medscape		nephrotic syndrome AND pediatrics
		steroid-resistant nephrotic syndrome AND pediatrics
		steroid-dependent nephrotic syndrome AND pediatrics
		nephrotic syndrome AND pediatrics AND cyclophosphamide
		nephrotic syndrome AND pediatrics AND cyclosporine
		nephrotic syndrome AND pediatrics AND tacrolimus
		nephrotic syndrome AND pediatrics AND mycophenolate mofetil
		nephrotic syndrome AND pediatrics AND rituximab
Clinical Key	síndrome nefrótico AND pediatría	nephrotic syndrome AND pediatrics
		steroid-resistant nephrotic syndrome AND pediatrics
		steroid-dependent nephrotic syndrome AND pediatrics
Cochrane Library		nephrotic syndrome AND pediatrics

		steroid-resistant nephrotic syndrome AND pediatrics
		steroid-dependent nephrotic syndrome AND pediatrics

Fuente: elaboración propia con datos del documento ¿Cómo elaborar una monografía? ⁸³