

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE LICENCIATURA EN FARMACIA

**ANÁLISIS DE LA MEJOR CONDUCTA TERAPÉUTICA
DEL SÍNDROME NEFRÓTICO, DESDE EL PUNTO DE
VISTA DE BIOSEGURIDAD Y EFICACIA EN NIÑOS
ENTRE 2 Y 12 AÑOS, EN EL CONTINENTE
AMERICANO**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA
EN FARMACIA**

MARCOS VARGAS VILLALOBOS

TUTOR:

DR. HONORIO PÉREZ MARTÍNEZ

LECTOR:

DR. EDGAR HERNÁNDEZ MORA

SAN JOSÉ, COSTA RICA

Marzo de 2018



Universidad Internacional de las Américas

Código de Ética

El suscrito **Marcos Andrés Vargas Villalobos** graduado de la carrera de **Farmacia** de la Universidad Internacional de las Américas, se compromete a cumplir, durante el ejercicio profesional, con el Código de Ética de la Institución, que se rige por los siguientes principios:

PROBIDAD: Actuar siempre con rectitud y honradez.

PRUDENCIA: Actuar con pleno conocimiento de la materia sometida a su consideración.

JUSTICIA: Permanente disposición hacia las funciones de la profesión, bajo los lineamientos legales que debe respetar todo profesional.

RESPONSABILIDAD: Cumplir con los deberes, tanto en calidad como en oportunidad.

DISCRECIÓN: Guardar respeto sobre los hechos o informaciones de los que tenga conocimiento con motivo del ejercicio profesional, sin que esto perjudique las funciones y responsabilidades.

INDEPENDENCIA DE CRITERIO: No involucrarse o comprometerse con situaciones, intereses o actividades contrarias a la moral, a la sana crítica y que, por ley, sean incompatibles con las funciones profesionales correspondientes.

Agradecimientos

Primero que todo, agradecer a Dios, que siempre camina junto a mí, guiándome por el sendero correcto, brindándome la salud y fuerza necesaria para poder cumplir todos mis anhelos.

A mis padres, por todo el amor que me brindan, por creer siempre en mí, apoyarme y ser mi soporte en todo momento.

A Fernanda y Camila, por todo el apoyo y ánimo que siempre me brindaron, tenerlas a ustedes me hace querer ser mejor día con día.

A Carlos, por los consejos que siempre me brindó y ser tan gallo.

A Daniela, por ser uno de mis soportes más fuertes durante esta etapa.

A mis amigos y profesores, quienes me ayudaron a cumplir este sueño.

Dedicatoria

Este proyecto se lo dedico a Dios, a mi familia, pero principalmente a tres personas que son la base más importante para mí, el primero de ellos Don Toño el cual es mi gran ejemplo a seguir y el hombre que más amo, posteriormente Don Carlos el cual desearía tener en vida para poder disfrutar de este momento con él, y para finalizar con broche de oro mi primer amor, Doña Nuria la mujer que siempre ha creído en mí y ha construido un molde de lo que quiero para mi vida.

Pensamiento

“Un día mi abuelo me dijo que hay dos tipos de personas; las que trabajan y las que buscan el mérito. Me dijo que tratara de estar en el primer grupo: hay menos competencia ahí.”

Indira Gandhi

Contenido

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	19
Planteamiento del Problema	19
Objetivo General	21
Objetivos Específicos.....	21
Justificación	22
Antecedentes	24
Internacionales	25
Nacionales.....	29
Proyecciones	31
CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL	32
Síndrome nefrótico.....	32
Fisiopatología.....	34
Tipos	41
Etiología.....	43
Incidencia a Nivel Nacional.....	47
Incidencia a Nivel Internacional	47
Manifestaciones clínicas	48
Complicaciones.....	52
Factores de Riesgo	57
Diagnóstico	60
Tratamiento farmacológico.....	63
Sintomático	64

	15
Cortico-sensible	69
Cortico-dependiente	72
Cortico-resistente	74
Recaídas	79
Mecanismo de Acción.....	82
Dosis	84
Reacciones adversas.....	87
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	91
Enfoque	91
Diseño	91
Fuentes de información.....	92
Criterios de Inclusión y Exclusión.....	92
Categorías de Análisis.....	93
Procedimiento de recolección o análisis de datos.....	97
Fase 1.	97
Fase 2.	97
Fase 3.	97
Fase 4.	98
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS	99
Características y Diferencias del Tratamiento del Síndrome Nefrótico	99
Reacciones Adversas más comunes del Tratamiento del Síndrome Nefrótico.....	112
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	116
Conclusiones	116
Recomendaciones	119

Referencias..... 121

Contenido de Tablas

Tabla 1. Lesiones presentes en los pacientes con Síndrome Nefrótico y sus respectivos porcentajes.....	42
Tabla 2. Medicamentos Nefrotóxicos más comunes.....	59
Tabla 3. Tratamiento farmacológico del edema.....	66
Tabla 4. Medicamentos y dosis empleadas en el tratamiento del Síndrome Nefrótico.....	85
Tabla 5. Categorías de Análisis correspondientes al objetivo 1.....	93
Tabla 6. Categorías de Análisis correspondientes al objetivo 2.....	95
Tabla 7. Categorías de Análisis correspondientes al objetivo 3.....	96
Tabla 8. Comparación del Tratamiento Farmacológico en el Síndrome Nefrótico Cortico-Sensible.....	101
Tabla 9. Comparación del Tratamiento Farmacológico en recaídas en el Síndrome Nefrótico...	104
Tabla 10. Comparación del Tratamiento Farmacológico en Recaídas Frecuentes y en Cortico-Dependencia en el Síndrome Nefrótico.....	106
Tabla 11. Tratamiento Farmacológico en el Síndrome Nefrótico Corticosensible.....	109
Tabla 12. Efectos Adversos del uso prolongado de Corticosteroides en el Síndrome Nefrótico.....	113

Contenido de Figuras

Figura 1. Mecanismo Fisiopatológico del Síndrome Nefrótico.....	33
Figura 2. Mecanismo de formación del edema en el Síndrome Nefrótico.....	40
Figura 3. Clasificación del Síndrome Nefrótico.....	44
Figura 4. Clasificación según su etiología.....	45
Figura 5. Protocolo del tratamiento del Síndrome Nefrótico Sensible a Esteroides.....	71
Figura 6. Evolución de la proteinuria durante el tratamiento con Mofetil Micofenolato.....	79
Figura 7. Tratamiento Farmacológico del Síndrome Nefrótico.....	81
Figura 8. Número de recaídas por año antes y después del uso de Rituximab.....	111

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

En el presente trabajo de investigación se aborda el tema del síndrome nefrótico y su mejor conducta terapéutica, tomando en cuenta la biodisponibilidad, bioseguridad y eficacia de los fármacos empleados para tratar dicha patología en niños, el cual está fundamentado principalmente en el número de casos reportados en el país y el poco conocimiento, por parte de la población, sobre las consecuencias más relevantes de esta enfermedad si no se trata a tiempo.

En Costa Rica, la incidencia de casos de Síndrome nefrótico en niños se encuentra en aumento. Especialistas del Hospital Nacional de Niños informan continuamente sobre esta patología y el desconocimiento que puede presentarse en la población en general, principalmente sobre su sintomatología, ya que es considerada una enfermedad de causa desconocida, y hay muy poca difusión de cómo se manifiesta.

Velásquez (2014), médico Nefrólogo del Hospital Infantil de México, menciona que aproximadamente de 1-3 niños por cada 100.000 se ven afectados por esta patología anualmente, con una prevalencia significativa en el género masculino. Cabe destacar que aproximadamente entre un 80-90% de estos niños responden al tratamiento con corticoesteroides, por lo que el 10% restante se considera resistente al tratamiento con estos fármacos. (p. 316).

La gran mayoría de los casos comienza entre los 2 y 10 años, correspondiendo este grupo a SN idiopático (SNI) o primario. Quedan fuera del alcance de esta guía los menores de un año, que en su gran mayoría son de causa genética” (Hevia et al., 2015, p. 292).

Diversos autores clasifican la patología según su resistencia y respuesta al tratamiento farmacológico empleado, en síndrome nefrótico cortico-resistente y síndrome nefrótico cortico-sensible, siendo la primera más grave que la segunda, ya que al haber resistencia al tratamiento farmacológico de elección, hay mayor probabilidad de presentar complicaciones. (Corona et al., 2016, p. 146).

Román (2014), manifiesta que el uso de corticoesteroides representa la terapia de primera elección en el tratamiento del síndrome nefrótico; sin embargo, un porcentaje de esta población presenta resistencia a este grupo farmacológico; por lo tanto, se debe recurrir a alternativas menos favorables que pueden afectar indirectamente la salud del paciente (p. 292).

A partir de esta información surgen ciertas interrogantes tales como: ¿Se administra el tratamiento farmacológico adecuado para el paciente? ¿En qué se basan para elegirlo? ¿En qué se diferencia y como se afecta la calidad de vida de los pacientes, al presentar resistencia al tratamiento con corticosteroides? Debido a que se trata de una población infantil y el tratamiento farmacológico empleado puede definir la supervivencia de los pacientes, surge una pregunta principal: ¿Cuál es la conducta terapéutica del síndrome nefrótico, basado en bioseguridad y eficacia en niños entre 2 y 12 años en el continente americano?

Objetivo General

Analizar la conducta terapéutica del síndrome nefrótico, basado en bioseguridad y eficacia en niños entre 2 y 12 años en el continente americano.

Objetivos Específicos

Mencionar las principales características y tratamientos del síndrome nefrótico en niños entre los 2 y 12 años.

Destacar los efectos adversos más comunes del tratamiento farmacológico empleado en el síndrome nefrótico en niños entre los 2 y 12 años.

Diferenciar el tratamiento elegido en pacientes que presentan síndrome nefrótico cortico-sensible y síndrome nefrótico cortico-resistente.

Justificación

Esta patología representa un problema de salud pública importante para la población infantil, y a pesar de no poseer una elevada incidencia a nivel nacional o mundial, sí es una enfermedad que puede desencadenar complicaciones importantes en los pacientes que la padecen, desde afectaciones importantes que impiden la adecuada función renal, hasta la muerte de los pacientes, por lo que es de suma importancia tener claro cuál es el tratamiento farmacológico más apropiado.

Así mismo, Hevia, et al. (2015) mencionan “es la glomerulopatía más frecuente en la infancia, afecta a 1-3/100 mil niños menores de 16 años y se presenta con más frecuencia entre los 2 y 10 años” (p. 291); sin embargo, no significa que esta enfermedad no pueda afectar a personas no comprendidas entre los años mencionados.

La incidencia de esta enfermedad es aún menos común en adultos, ya que se presentan 2 casos por cada millón de habitantes adultos, en países grandes con un importante número de habitantes como Estados Unidos y México, en comparación con países más pequeños. Por estas características de la enfermedad, se puede decir que el síndrome nefrótico es, mayoritariamente, un mal que se presenta en la etapa infantil de la vida de una persona.

Con este trabajo de investigación se pretende investigar y determinar, con base en aspectos farmacocinéticos, cómo influyen estos a la hora de elegir o seleccionar una apropiada terapia farmacológica, con el fin de obtener una mayor eficacia y bioseguridad a la

hora de tratar esta patología, buscando así evitar efectos adversos, interacciones u otras complicaciones que afecten la calidad de vida del paciente.

Es realmente trascendental que la información acerca de lo que es el síndrome nefrótico, sus principales características, consecuencias, tratamiento e incidencia en las personas sea actualizada, ya que en Costa Rica no se presentan actualizaciones sobre dicha patología en niños desde el año 2005, con el fin de tener una visión más clara de qué tan peligrosa es esta enfermedad, y poder orientar a los especialistas sobre cuál es el tratamiento farmacológico más apropiado según la fisiología de cada paciente, esto con el propósito de lograr disminuir de manera significativa los casos reportados de esta nefropatía y garantizarles a los pacientes una mejor calidad de vida.

Esta investigación pretende beneficiar a los médicos, especialistas, pacientes y población en general, brindándoles información actualizada sobre esta patología en niños y su tratamiento más eficaz y seguro, según Hevia et.al. (2015), ya que esta patología posee una mortalidad de entre el 40-60% en pacientes que no reciben tratamiento farmacológico (p. 292). Asimismo, se busca elaborar un manual para que el sector salud pueda tener a mano toda esta información y, de esta forma, poder considerar la relación beneficio-riesgo que existe al utilizar otras alternativas de elección farmacológica en pacientes cortico-resistentes.

Con la información recolectada se espera solucionar una problemática real que afecta a un porcentaje importante de niños a nivel nacional, con el fin de expandir conocimientos y buscar tratar lo más pronto posible esta enfermedad, y así evitar que este trastorno empeore y

que esto lleve a la afectación no solo del sistema renal, sino que también afecte el sistema circulatorio, debido a que el síndrome nefrótico causa que los niveles de colesterol en la sangre aumenten y de esta manera se puedan obstruir las arterias, provocando un riesgo importante en la vida del paciente.

Así mismo, con resultados a obtener en este proyecto, se pretende tener una visión más clara sobre la mejor elección farmacológica para esta patología, teniendo en cuenta tanto el tratamiento para el síndrome nefrótico corto-sensible, como para el síndrome nefrótico cortico-resistente y sus alternativas más frecuentes. También se busca dar a conocer el tratamiento a utilizar en pacientes que sufren recaídas y el manejo a seguir en casos en que el paciente presente complicaciones más severas.

El objetivo final de la investigación es brindarle a la población un tratamiento eficaz y seguro para los diferentes tipos de síndrome nefrótico, con el propósito de facilitarles y proporcionarles a los pacientes una alternativa igualmente efectiva. Bustillo, Madera, Vizcaíno y Polo (2013) mencionan: “La mayor parte (85-90%) de los niños con síndrome nefrótico idiopático responden a los esteroides” (p. 80). Sin embargo, hay un sector de esta población que requiere una alternativa viable que le permita preservar la calidad de vida.

Antecedentes

Para este proyecto de investigación se buscó en bases de datos como EBSO Host, la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social, la Biblioteca Nacional de Medicina de los

Estados Unidos, La Universidad Latina, Universidad de Costa Rica, Universidad de Ciencias Médicas, Universidad Internacional de las Américas y Universidad de Iberoamérica. Se encontraron 10 antecedentes internacionales y 1 antecedente nacional, los cuales se describen a continuación.

Internacionales

Niaudet, en el año 2009, estudió el “Síndrome Nefrótico en el niño” mediante la descripción de los distintos factores que afectan al síndrome nefrótico y el tratamiento farmacológico más empleado en niños con esta patología. La publicación no cuenta con resultados ni conclusiones como tal; se enfoca principalmente en la definición y mención de la parte teórica de este tema, lo que genera un aporte muy valioso de conocimientos al realizar este proyecto de investigación.

Bustillo, Madera, Vizcaíno y Polo publicaron en el año 2013 un estudio llamado “Eficacia del Rituximab en el Síndrome Nefrótico Idiopático Corticorresistente o Corticodependiente en menores de 18 años en Barranquilla entre los años 2010 y 2013” El objetivo fue evaluar la eficacia del rituximab en el síndrome nefrótico idiopático corticorresistente en pacientes menores de 18 años, realizando un ensayo clínico multicéntrico en pacientes con esta patología y que, además, no presentan una buena respuesta a inmunosupresores. Como resultados se obtiene que un 93% de los pacientes logran remisión en un periodo de 12 meses, concluyendo que este medicamento resulta efectivo en estos pacientes. Este artículo es una fuente importante de información, ya que

brinda una alternativa terapéutica a los pacientes que poseen resistencia a los tratamientos convencionales.

Atehortúa, et al. proponen describir las características clínicas del síndrome nefrótico y su epidemiología en niños mediante una publicación realizada en Colombia en el año 2013, llamada “Evolución a largo plazo de los niños con diagnóstico de síndrome nefrótico atendidos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, entre enero de 1960 y diciembre de 2009”. El método utilizado fue un estudio descriptivo retrospectivo. Los resultados demuestran que un porcentaje muy alto de los pacientes responden al tratamiento con corticoesteroides. Como conclusiones, se menciona que el seguimiento a largo plazo de esta patología es fundamental para ofrecer el mejor tratamiento disponible. Según lo descrito anteriormente se ve reflejado que la información proporcionada en este artículo se asemeja a nuestros objetivos propuestos.

Velásquez realizó la publicación “Tratamiento del Síndrome Nefrótico Idiopático en Niños” en el año 2014 en Ciudad de México. Consiste en una revisión bibliográfica sobre diversos estudios realizados, los cuales evalúan la respuesta terapéutica de los pacientes ante la presencia de uno u otro medicamento, mediante el análisis de información actualizada y la posibilidad de realizar un trasplante de riñón. Recalca las ventajas de utilizar medicamentos con otras indicaciones terapéuticas en el síndrome nefrótico, y concluye mencionando que, aunque los pacientes evolucionan favorablemente, un 30% de estos recaen en la enfermedad después del trasplante.

El Comité de Nefrología, Sociedad Argentina de Pediatría, busca definir de forma clara y concisa el síndrome nefrótico, así como ciertos conceptos relacionados con esta patología, esto gracias a una revisión bibliográfica publicada en el año 2014, la cual tiene como nombre “Consenso de tratamiento del síndrome nefrótico en la infancia”. El método que se utilizó fue sistemático. Al ser una revisión bibliográfica no se cuenta con resultados, y sus principales conclusiones manifiestan las causas más comunes de esta patología y el tratamiento farmacológico más empleado.

Corona, et al. Publicó en la Ciudad de México “Diferencias en los dermatoglifos en niños con síndrome nefrótico de acuerdo a su respuesta a esteroides” en el año 2014. El estudio tuvo como objetivo evaluar la existencia de diferencias en los patrones de impresión en huellas digitales entre los niños con síndrome nefrótico resistente y no resistente a los esteroides; para esto se estudió la morfología de las huellas dactilares en 60 niños con síndrome nefrótico cortico-resistente y 60 niños con síndrome cortico-sensible. En los resultados se observaron diferencias en las formas de las huellas dactilares, obteniendo mayor número de verticilos digitales en niños con sensibilidad a esteroides; se concluyó que sí existen diferencias importantes pero que se requiere más estudio.

En el año 2015 Hevia, Nazal, Quiróz, Alarcón, Márquez y Cuevas publicaron un estudio llamado “Síndrome Nefrótico Idiopático: recomendaciones de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría en Santiago de Chile”. Este se enfocaba en brindar recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico que podía ser utilizado y sus regímenes de dosificación. No realizaron un estudio como tal, sino que brindaron recomendaciones y

actualizaron conocimientos sobre la patología y factores que influyen en esta, lo cual brindó información valiosa para esta investigación.

El Boletín Médico del Hospital Infantil de México realizó una publicación sobre un estudio realizado por Liern, Cordianni y Vallejo en la ciudad de Buenos Aires en Argentina en el año 2016, llamado “Estudio comparativo entre el esquema convencional y tratamiento prolongado con esteroides en el síndrome nefrótico cortico-sensible primario en Pediatría”, el cual se enfocaba en el estudio de diversos parámetros sobre el tratamiento utilizados en Síndrome nefrótico sensible a corticoides, y la evaluación del beneficio de utilizar esteroides u otros tratamientos farmacológicos, tal como se espera en esta investigación. La metodología se realizó mediante el estudio de una parte de la población tratada con metilprednisolona y otro utilizando placebo. En los resultados se evaluó el número de recaídas que sufrió el paciente y se concluyó que el uso de este medicamento disminuyó el número de recaídas.

En la ciudad de Managua, en Nicaragua, Silva, Sandoval, Pérez y Navarrete publicaron en el año 2017 el artículo “Efectividad del tratamiento del Síndrome Nefrótico Corticorresistente en Pediatría”. Éste se enfocaba en el estudio de medir la efectividad de dos esquemas medicamentosos en sesenta pacientes con resistencia a los corticoesteroides; el método consistió en un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal. Se obtuvieron resultados favorables en ambos grupos farmacológicos, sobresaliendo uno sobre el otro. Se concluye que la prevalencia de la patología es mayor en niñas que en niños y que el esquema 2 obtiene mejor respuesta terapéutica que el primero. Este estudio aporta

información valiosa sobre alternativas medicamentosas en pacientes resistentes a esteroides, así como datos estadísticos sobre la prevalencia de esta enfermedad.

Selewski, et al. realizaron una publicación en Estados Unidos en el año 2017, titulada “Capacidad de respuesta de las medidas de PROMIS® a los cambios en el estado de la enfermedad entre pacientes con síndrome nefrótico pediátrico: un estudio del consorcio de nefrología pediátrica de Midwest” (Responsiveness of the PROMIS® measures to changes in disease status among pediatric nephrotic Syndrome patients: a Midwest pediatric nephrology consortium study) El objetivo de este estudio fue validar longitudinalmente las medidas PROMIS en el síndrome nefrótico pediátrico; el método se basó en un estudio prospectivo de cohortes en pacientes con esta enfermedad, obteniendo como resultado que la medición PROMIS requiere ajustarse mejor a las condiciones de los pacientes que padecen esta enfermedad.

Nacionales

Fernández, Carranza y Madrigal publicaron en el año 2005 “Síndrome Nefrótico Primario en niños de Costa Rica: Correlación clínico-patológica”. El objetivo fue describir los hallazgos histopatológicos en las biopsias renales de pacientes con síndrome nefrótico primario y su correlación con las características clínicas y respuesta al tratamiento. Para esto se realizó una revisión retrospectiva en dos periodos de 5 años en pacientes de nefrología del Hospital Nacional de Niños entre los años 1993 y 2002 para un total de 67 pacientes. Se obtuvo como resultados que la mayor incidencia (55%) eran hombres, con edades medias entre los 4,8 y 3,4 años, el 31% fue resistente a los esteroides, los cuales se trataron con

medicamentos citotóxicos, causando graves efectos adversos como eosinofilia. Se concluye que el síndrome nefrótico resistente es más frecuente en varones.

Proyecciones

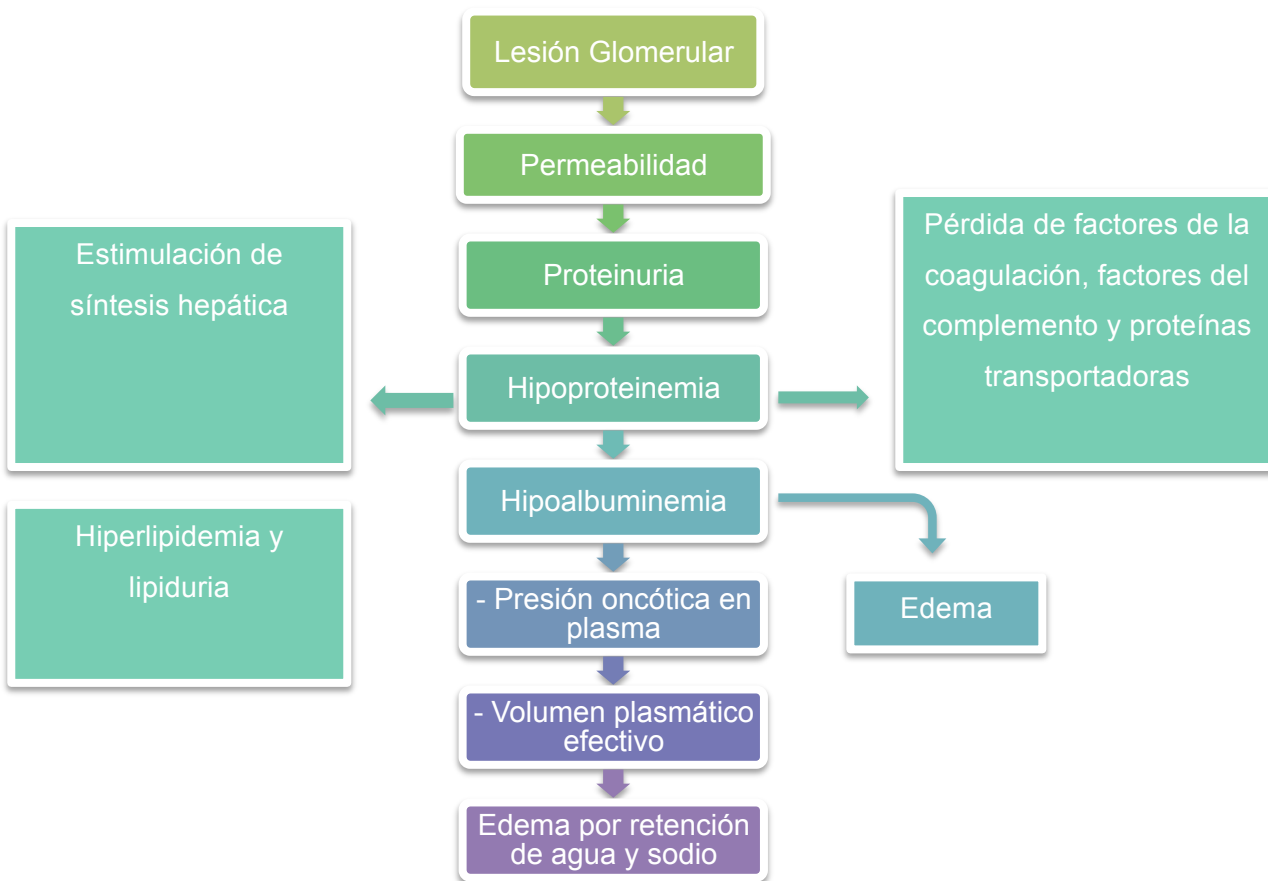
Con este trabajo de investigación se pretende recopilar la información necesaria, para posteriormente realizar una publicación y un manual sobre la mejor conducta terapéutica del síndrome nefrótico en niños, el cual pueda servir de base para futuras investigaciones sobre el tema o relacionados con este.

CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL

En el siguiente capítulo se expondrán los temas principales de esta investigación, mediante la fundamentación de los conceptos que permiten una mejor comprensión de este. Se expondrá la información teórica recopilada sobre esta patología analizada y su tratamiento farmacológico más eficaz y seguro en niños, así como otras consideraciones que deben contemplarse en la patología en estudio.

Síndrome nefrótico

Rozman (2012) define el Síndrome Nefrótico como: “la consecuencia clínica del aumento de la permeabilidad glomerular, que se traduce en proteinuria masiva e hipoalbuminemia y que se acompaña de forma variable de edema, hiperlipemia y lipiduria.” (p. 804). Es decir, el Síndrome Nefrótico es en realidad un conjunto de mecanismos fisiopatológicos a nivel renal, que conforman esta enfermedad, los cuales se observan en la figura 1.



Fuente: Elaboración propia según la información obtenida del Manual CTO de Medicina y Cirugía (2014).

Rozman (2012) además explica: “el síndrome nefrótico es patognomónico de enfermedad glomerular y representa un factor de mal pronóstico en la evolución de la lesión renal, con excepción de los casos que muestren buena respuesta al tratamiento glucocorticoide.” (p. 804), lo que nos indica que la presencia de estos mecanismos, se deben principalmente a un fallo en la filtración glomerular y, si no es tratado a tiempo, puede tener un desenlace fatal.

Por otra parte, el Síndrome Nefrótico es descrito por el Manual CTO de Medicina y Cirugía (2014) como una consecuencia clínica de la pérdida de proteínas de origen

glomerular por la orina, que se debe a alteraciones en la permeabilidad de la membrana basal. Además, cabe mencionar que se considera proteinuria en rango nefrótico cuando es superior a 3-3,5g/24 h en adultos y 40mg/h/m² en niños. (p. 40).

Igualmente, Nelson (2009) comenta que “el síndrome nefrótico se considera sobre todo un trastorno pediátrico, ya que su frecuencia es 15 veces superior en los niños que en los adultos, y la mayor parte de estos niños afectados responde al tratamiento esteroideo.” (p. 2190). Significa entonces que el tratamiento más utilizado en niños es el esteroideo, pero deben haber alternativas para pacientes con síndrome nefrótico cortico-resistente.

Se puede decir, entonces, con base en lo indicado por los autores mencionados, que el Síndrome Nefrótico es un conjunto de mecanismos en los cuales se presenta pérdida de proteína por medio de la orina, provocada por una deficiencia glomerular, que impide filtrar adecuadamente el flujo sanguíneo que llega al riñón, provocando de esta manera una disminución de la cantidad de proteínas en plasma, principalmente de albúmina, causando problemas fatales a los niños que lo presentan.

Fisiopatología

Para una mejor comprensión de esta patología, es importante mencionar los mecanismos que conforman el Síndrome Nefrótico, iniciando con la filtración glomerular. La tasa de filtración glomerular se define, según Fox (2011), como: “el volumen de filtrado

producido por ambos riñones en una unidad de tiempo” (p. 582). Esto lo que indica, a grandes rasgos, es la capacidad del riñón de filtrar adecuadamente la sangre, liberándola de sustancias de desecho del organismo, sin provocar la pérdida de sustancias importantes para el adecuado funcionamiento fisiológico.

Diversos mecanismos renales intervienen en la formación del filtrado glomerular, los cuales conllevan a la formación de orina, la cual contiene sustancias de desecho. Así lo indica Fox (2011), quien explica:

Todos los solutos plasmáticos disueltos pasan con facilidad a través de las tres barreras de filtración potenciales e ingresan al interior de la cápsula glomerular, sin embargo, las proteínas plasmáticas resultan masivamente excluidas del filtrado debido a su gran tamaño y carga negativa neta. (p. 580).

Igualmente, el mismo autor indica que la albúmina, principal proteína plasmática, ingresa en baja cantidad al filtrado glomerular, pero que esta es posteriormente reabsorbida, y transportada a través de los túbulos contorneados hasta el torrente sanguíneo. La reabsorción es definida por el autor previamente mencionado, como un proceso por el cual se reintegran el agua y otros componentes vitales para el organismo, al flujo sanguíneo.

En el caso de pacientes con Síndrome Nefrótico, se presenta una pérdida de la capacidad de los glomérulos de filtrar adecuadamente el flujo sanguíneo; es decir, las proteínas plasmáticas no son reabsorbidas o reincorporadas al plasma desde los túbulos

renales, por lo que se provoca la liberación de éstas en el filtrado glomerular, generando una pérdida de proteínas del organismo mediante la orina, disminuyendo sus niveles en plasma. (Rozman, 2012, p. 805).

Cuando lo mencionado anteriormente ocurre, se puede afirmar que se está ante la presencia de proteinuria, la cual es definida por Fox (2011) como: “la pérdida que puede experimentar una persona, de más de 300mg de proteínas al día, una excreción mayor a 3.5g por día es característica del Síndrome Nefrótico” (p. 606); por lo tanto, la proteinuria es secundaria a la pérdida de la capacidad glomerular de realizar una adecuada filtración plasmática.

Rozman (2012) señala que la fisiopatología del síndrome nefrótico está acompañada de distintas alteraciones, las cuales comprometen considerablemente la función renal del paciente. Una de estas es la proteinuria, la cual podría producirse por una pérdida de la electronegatividad de la barrera de filtración o por una desestructuración de esta que condicione un aumento del tamaño de los poros.

Es de suma importancia mencionar que cuando la lesión estructural de la barrera de filtración glomerular es mayor, como ocurre en esta nefropatía, se pierden proteínas de forma no selectiva, no solo por su carga, sino por el tamaño, y se aprecian alteraciones morfológicas con microscopía óptica en la barrera de filtración. (Rozman, 2012, p. 804).

La proteinuria, sin embargo, conlleva a más afectaciones a nivel renal. Así lo manifiestan diversos autores, ya que la presencia de proteinuria es el pilar para la aparición de otras patologías.

Cuando la proteinuria y el catabolismo tubular renal de la albúmina filtrada superan la tasa de síntesis hepática de esta proteína, se produce hipoalbuminemia [albúmina sérica inferior a 3g/dL (30g/L)]. La gravedad de la hipoalbuminemia se correlaciona con la magnitud de la proteinuria, variando según edad, estado nutricional, capacidad de síntesis hepática de albúmina y la lesión renal, por lo que puede haber pacientes con proteinuria muy elevada pero no desarrollan hipoalbuminemia. (Rozman, 2012, p. 804).

El mismo autor menciona que ante la presencia de hipoalbuminemia, el hígado aumenta la síntesis de proteínas plasmáticas, pero que esta no se limita a la albúmina, sino que también produce otras proteínas como IgA, IgM, IgE y fibrinógeno, y al ser de alto peso molecular, no se pierden de forma tan masiva, como sí le ocurre a la albúmina.

En el caso del Síndrome Nefrótico, se presenta una pérdida importante de albúmina principalmente y el hígado no es capaz de compensar esta deficiencia, por lo que la hipoalbuminemia es un fenómeno inevitable en pacientes con Síndrome Nefrótico. (Rozman, 2012, p. 804). Todo lo anterior se puede resumir según Rozman (2012), quien manifiesta:

El fenómeno fisiopatológico central del síndrome nefrótico radica en la alteración de la barrera de filtración glomerular, que condiciona la pérdida de proteínas por la orina y, como consecuencia, la hipoalbuminemia, la cual se considera como la responsable de las restantes alteraciones producidas por esta patología. (Rozman, 2012, p. 804).

El edema es el signo clínico más llamativo y que hace encender las alarmas en los padres de los niños con Síndrome Nefrótico, principalmente porque ocurre en zonas como los pies o la región sacra. Igualmente puede presentarse en zonas donde la perfusión sanguínea es menor, por ejemplo en la zona peri-orbital; es decir, alrededor de los ojos. (Rozman, 2012, p. 805).

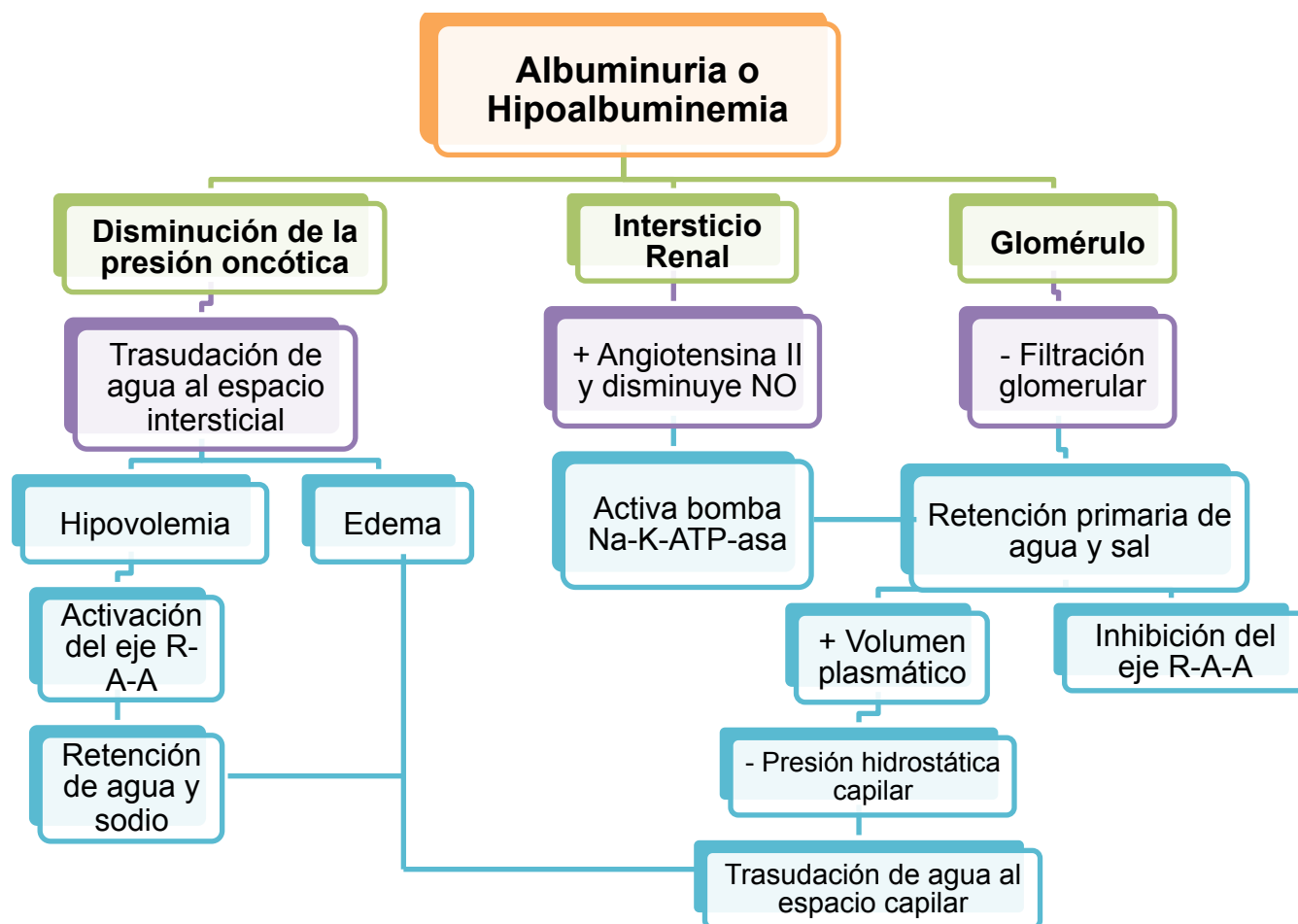
En casos donde la hipoalbuminemia es grave, puede presentarse ascitis, la cual se define por Medline Plus (2017) como: “la acumulación de líquido en el espacio que existe entre el revestimiento del abdomen y los órganos abdominales” (párr. 1); pero también puede presentarse derrame pleural. Este se define, por Medline Plus, como: “una acumulación de líquido entre las capas de tejido que recubren los pulmones y la cavidad torácica” (Medline Plus, 2017, párr. 1).

Rozman (2012) explica la aparición del edema mediante dos posibles mecanismos. El primero, llamado ‘hipovolemia’, ocurre en hipoproteinemia muy intensa, ya que se presenta una disminución de la presión oncótica, activando así el sistema renina-angiotensina-

aldosterona, que propiciaría un aumento de la retención de sodio y por ende de agua, generando edema. (p. 805).

El segundo mecanismo ‘por expansión de volumen’ es el más común de acuerdo con el autor previamente mencionado. Indica que el edema aparece principalmente por una retención primaria de sodio a nivel de glomérulo, específicamente por un aumento de la reabsorción de sodio en los transportadores presentes en los túbulos renales; sin embargo, se desconoce el mecanismo con mayor detalle. (Rozman, 2012, p. 805).

Figura 2. Mecanismo de formación de edema en el Síndrome Nefrótico



Fuente: Elaboración propia con la información obtenida de Rozman (2012).

Estos mecanismos se observan con mayor detalle en la figura 2, donde se muestra paso a paso el proceso de aparición del edema producto de la hipoalbuminemia. Tal como se observa en la imagen, el mecanismo de la derecha corresponde al edema ‘por expansión de volumen’, el cual se dice que es el más común, mientras que el mecanismo de la izquierda representa el mecanismo del edema por ‘hipovolemia’.

Finalmente, se debe mencionar la presencia de hiperlipemia y lipiduria. El aumento de los lípidos sanguíneos se debe, según Nelson (2009) por dos motivos: “En primer lugar, la hipoalbuminemia estimula la síntesis generalizada de proteínas en el hígado, incluyendo las lipoproteínas” (p. 2190) Es decir, el aumento de lípidos a nivel plasmático, en este mecanismo, es considerado secundario a la hipoalbuminemia.

El segundo mecanismo se debe, según Nelson (2009), a: “una reducción del catabolismo lipídico como consecuencia de la disminución del nivel plasmático de lipoproteína lipasa debido al aumento de la eliminación urinaria de esta enzima” (p. 2192). Por lo tanto, inevitablemente, los pacientes con Síndrome Nefrótico contarán con la presencia de alteraciones lipídicas.

Tipos

El Síndrome Nefrótico se encuentra clasificado en las diversas fuentes consultadas según dos criterios; el primero es según su etiología y el segundo es según la respuesta que esta patología presente a la terapia farmacológica utilizada en esta enfermedad. En este apartado se hablará de la clasificación según su respuesta a la terapia farmacológica, y más adelante se abordará la clasificación según la etiología de esta enfermedad.

Entonces, el Síndrome Nefrótico se clasifica según su respuesta a la terapéutica empleada en: Síndrome Nefrótico resistente a corticosteroides y Síndrome Nefrótico sensible

a corticosteroides, ya que las fuentes bibliográficas indican que el tratamiento de elección en esta patología es el esteroideo; sin embargo, cuando se presenta resistencia a estos, debe recurrirse a terapias alternativas, lo cual puede complicar el panorama de los pacientes.

Velásquez (2014) indica que el Síndrome Nefrótico sensible a esteroides presenta lesiones mínimas a nivel glomerular, y para determinar esto, se realizan análisis histológicos al tejido glomerular, de modo que se pueda administrar el tratamiento esteroideo sin empeorar la condición del paciente, mientras que el Síndrome Nefrótico resistente a esteroides, requiere una Biopsia del tejido glomerular, para analizar el tipo de lesión que este presenta, pero la forma más común es la glomerulosclerosis focal y segmentaria. Igualmente, deben administrarse esteroides por 8 semanas para confirmar la resistencia. (pp. 318, 319).

A nivel histológico, el Síndrome Nefrótico se clasifica en cuatro categorías, las cuales se observan en la tabla 1. En esta, se puede observar el porcentaje de niños que se encuentran en alguna de éstas clasificaciones en Colombia, según lo establecido por Atehortúa (2012). En el estudio se indica que un 87,9% de los pacientes fue sensible a los corticosteroides, mientras que el restante 12,1% presentó corticoreistencia. (p. 127).

Tabla 1. Lesiones presentes en los pacientes con Síndrome Nefrótico y sus respectivos porcentajes

Lesión	Porcentaje
Síndrome Nefrótico de Cambios Mínimos	43,6%
Glomerulosclerosis Focal y Segmentaria	37,3%
Glomerulonefritis Proliferativa Endocapilar	8,6%
Glomerulonefritis Membranoproliferativa	7,5%
Nefropatía Membranosa	3,0%

Fuente: Elaboración propia, según información de Atehortúa (2012).

Como se puede observar en la tabla, se poseen cinco tipos de glomerulonefritis, pero no se puede afirmar que un paciente va a presentar resistencia o sensibilidad a los esteroides según el tipo de lesión renal que se presente. En el estudio se habla de una mayor sensibilidad a los fármacos corticoides cuando se presenta Síndrome Nefrótico de cambios mínimos y una mayor resistencia a esteroides cuando, por el contrario, se presenta Glomerulonefritis proliferativa endocapilar. (Athortúa, 2012, pp. 218 y 219).

Etiología

La causa del Síndrome Nefrótico no se sabe con exactitud, sin embargo diversos autores plantean posibles causas. La Sociedad Argentina de Nefrología (2014) plantea: “la etiología del SNP es desconocida; sin embargo, la teoría inmunológica explicaría la mayoría de los casos de SNP, excepto en los dos primeros años de la vida, en los cuales debe considerarse la causa genética.” (p. 277).

En la figura 3 se presenta una tabla obtenida de la Asociación Española de Pediatría (2008), donde se mencionan las causas del Síndrome Nefrótico y su clasificación según la etiología. Se puede observar que las posibles causas de esta patología son diversas, desde causas idiopáticas o desconocidas, hasta enfermedades neoplásicas e incluso algunos medicamentos.

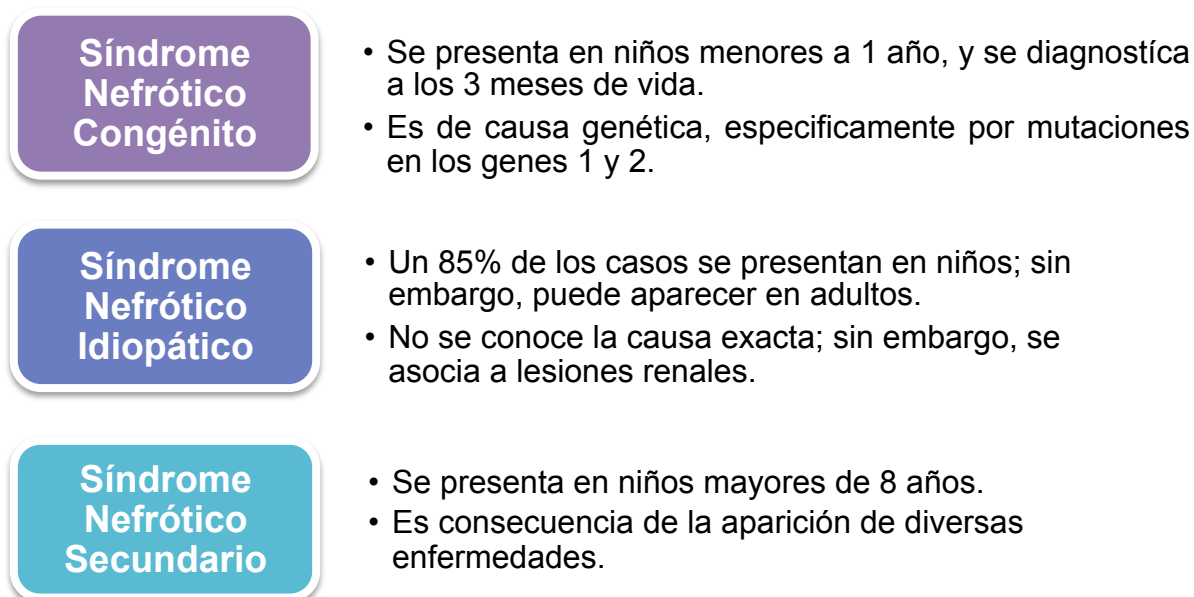
Figura 3. Clasificación del Síndrome Nefrótico

<p>SN Primario</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idiopático • Del 1er año de vida: <ul style="list-style-type: none"> – Congénito: aparición en los primeros 3 meses. – Infantil: de aparición entre los 3 y 12 meses. 	<p>SN secundario a enfermedades infecciosas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis B. • Citomegalovirus, • Infecciones de shunt ventriculoatrial, • Malaria • HIV.
<p>SN secundario a enfermedades sistémicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vasculítis, • Lupus eritematoso, • Púrpura de Schönlein Henoch, • Amiloidosis, • Síndrome hemolítico-urémico, • Diabetes Mellitus, • Poliarteritis nodosa, • Artritis reumatoide, • Granulomatosis de Wegener 	<p>SN secundarios a drogas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sales de oro, • D-penicilamina, mercurio • Captoril • Antinflamatorios no esteroideos
	<p>SN secundarios a neoplasias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hodking • Linfomas

Fuente: Asociación Española de Pediatría (2008).

Es importante considerar que el síndrome nefrótico se ha clasificado por diversos autores según su etiología, por lo que se posee información sobre su causa, o al menos los causantes de algunos tipos de síndrome nefrótico. Nelson (2009) clasifica el Síndrome Nefrótico de acuerdo con la etiología de la patología, la cual varía según la edad a la que se diagnostica esta enfermedad, tal como se muestra en la figura 4.

Figura 4. Clasificación del Síndrome Nefrótico según su etiología



Fuente: Elaboración propia, con base a la información obtenida de Nelson (2009).

De acuerdo con Nelson (2009) el Síndrome Nefrótico Congénito se presenta principalmente en niños de 3 meses de vida, pero puede aparecer en cualquier momento desde los 0 a los 12 meses de edad. Los principales indicadores de la presencia de este padecimiento son la proteinuria masiva, la cual es detectada en algunos casos desde el útero; también se presenta una placenta aumentada de tamaño y edema. (p. 2195).

El autor menciona además: “La prematuridad, la dificultad respiratoria y la separación de las suturas craneales son otras características clínicas de este síndrome” (p. 2195). Sin embargo, también se menciona la presencia de edema persistente, infecciones recurrentes e

insuficiencia renal progresiva, la cual conduce a la muerte del niño alrededor de los 5 años de vida. La presencia de infecciones en la madre durante el embarazo, tales como sífilis, toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, así como VIH o Sida son causantes de la presencia de este síndrome en los niños también. (Nelson, 2009, p. 2195).

En los pacientes con síndrome nefrótico congénito no hay respuesta a los corticosteroides; en algunas ocasiones el uso de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores de angiotensina II, proporciona una mejoría en la proteinuria y el estado nefrótico en general. Es necesario un adecuado soporte nutricional, diálisis crónica, y en algunos casos trasplante. (Nelson, 2009, p. 2195).

En el Síndrome Nefrótico Idiopático, se produce por la presencia de alguna de las lesiones mencionadas en la tabla 1, las cuales se producen por causas que se desconocen, pero que se asocian a una respuesta inmunológica del organismo; su incidencia se presenta mayormente en niños, pero se reportan casos aislados en adultos, y la presencia de esta patología es mayormente común en niños que en niñas. (Nelson, 2009, p. 2192). El Síndrome Nefrótico Idiopático será el estudiado en este proyecto de investigación.

El Síndrome Nefrótico Secundario, como su nombre lo dice, se produce producto de afectaciones de diversa naturaleza en los riñones. Nelson (2009): “en algunas partes del mundo las causas del síndrome nefrótico son la malaria y la esquistosomiasis” (p. 2194),

aunque también se debe a la presencia de glomerulonefritis postinfecciosa, nefritis lúpica, nefritis Scönlein-Henoch, entre otros. (Nelson, 2009, p. 2194).

Incidencia a Nivel Nacional

La información a nivel nacional es limitada; sin embargo, según la Doctora Sara Fernández Rojas, Directora del Departamento de Nefrología en el Hospital Nacional de Niños, el número de pacientes atendidos con síndrome nefrótico por mes en esta misma localidad es de 2 a 4 casos aproximadamente. Es importante mencionar también que esta patología presenta una incidencia mayor en varones de 1 a 3 años, y que se ha reportado una herencia genética del 3% en hermanos.

Incidencia a Nivel Internacional

A nivel mundial, el total de casos reportados de pacientes con síndrome nefrótico varían de una fuente a otra, pero se mantienen dentro de un rango de similitud. El diario *crhoy* (2013) refiere datos de la OMS, los cuales establecen que entre un 0,5% y 2% de la población mundial sufren de este padecimiento, de los cuales la mayoría son varones, aunque también mujeres, de edades que van desde 1 a los 16 años, aunque también se han reportado casos en adultos.

Román (2014) indica que el Síndrome Nefrótico es la glomerulopatía más frecuente en pediatría. Igualmente menciona:

El SN idiopático constituye el 90% de los SN en niños entre 2 y 12 años. La incidencia en población pediátrica menor de 16 años es 2-7 nuevos casos por 100 000 niños por año, siendo la prevalencia 15 casos por 100 000 niños. Se presenta preferentemente entre 2-8 años con máxima incidencia 3-5 años. En niños es dos veces más frecuente en varones, diferencia que no existe en adolescentes y adultos. (Román, 2014, p. 284).

Manifestaciones clínicas

La enfermedad presenta diferentes manifestaciones, de acuerdo con la literatura. Sin embargo, las principales manifestaciones son la aparición de edema, hiperlipidemia, hipercolesterolemia y proteinuria. Niaudet (2009) indica que el edema es el principal síntoma del Síndrome Nefrótico, el cual se localiza principalmente a nivel de piernas y tobillos. “Son edemas blancos, blandos, indoloros, en los que queda una huella o fovea a la presión” (Niaudet, 2009, p. 2).

El Manual CTO (2014) por su parte se refiere al edema: “Debido a la hipoalbuminemia, existe una disminución de la presión oncótica que favorece la salida de agua y de sodio al espacio extravascular con la aparición de los edemas” (p. 42). Este edema puede presentarse desde pequeñas zonas como párpados o miembros inferiores, hasta la presencia de anasarca. Se empieza a notar la aparición del edema cuando la retención es igual o superior a los 2 litros. (Manual CTO, 2014, p. 42).

Otros autores también se refieren al edema. Nelson (2009) indica:

La enfermedad suele debutar en los niños con la aparición de un edema moderado en la región periocular y en las extremidades inferiores. Debido a la presencia del edema periorbitario que disminuye a lo largo del día, en ocasiones el síndrome nefrótico puede confundirse inicialmente con un proceso alérgico. (Nelson, 2009, p. 2192).

El hecho de que se confunda el edema con eventos alérgicos, provoca que en algunas ocasiones el diagnóstico de la enfermedad sea tardío, por lo que no se tiene un diagnóstico certero de la patología hasta que se realizan los exámenes respectivos. En el caso específico del edema, al inicio es ocasional y en algunas zonas del cuerpo (peri-orbital y extremidades); sin embargo, con el paso del tiempo se va generalizando hasta formar ascitis, derrame pleural y edema en órganos genitales (Nelson, 2009, p. 2192).

Por otro lado, la hiperlipidemia y la lipiduria se presentan en gran medida en pacientes con Síndrome Nefrótico. Farreras y Rozman (2012) indican que la hipercolesterolemia se presenta en un 85% de los pacientes con esta enfermedad y se correlaciona de forma inversa con la hipoalbuminemia, es decir, los pacientes con elevados niveles de colesterol en sangre, tienden a presentar menor hipoalbuminemia y viceversa. (Farreras y Rozman, 2012, pp. 805-807).

En el caso de la hipertrigliceridemia es diferente; esta se manifiesta cuando los niveles de albumina sérica se encuentran por debajo de 1-2g/Dl. Además, la hiperlipidemia nefrótica

se caracteriza por el incremento en el LDL, VLDL, IDL y lipoproteína alfa. En general, las HDL no suelen afectarse. (Farreras y Rozman, 2012, p. 807).

El Manual CTO explica “Se debe al aumento de la síntesis de proteínas en el hígado, descenso en el catabolismo de la apolipoproteína B y disminución de la lipoproteinlipasa.” (p. 43). Así mismo, el autor también indica el aumento de otras lipoproteínas “Hay aumento del colesterol y triglicéridos con incremento de las VDL y VLDL, y puede haber exceso de HDL.” (Manual CTO, 2014, p. 43).

Nelson (2009) explica esto de una forma más sencilla; el autor indica que el aumento de los niveles séricos de triglicéridos y colesterol se encuentran elevados por dos razones; primero porque la hipoalbuminemia estimula la síntesis generalizada de proteínas en el hígado, incluyendo las lipoproteínas. En segundo lugar, se da una reducción del catabolismo lipídico como consecuencia de la disminución del nivel plasmático de lipoproteína lipasa, la cual se pierde en gran medida por la eliminación urinaria de esta enzima. (Nelson, 2009, p. 2192).

La proteinuria es la última parte de la triada de manifestaciones clínicas presentes en el Síndrome Nefrótico. Ocurre cuando se tienen niveles superiores a los 40 mg/h/m² en el caso de los niños, o de 3-3,5 g/24 h en adultos. De acuerdo con los autores, “el Síndrome Nefrótico es la consecuencia clínica de la pérdida de proteínas de origen glomerular por la orina” (Manual CTO, 2014, p. 40).

El Manual CTO (2014) indica igualmente que la proteinuria normal de una persona sana debe ser inferior a 150 mg/24H, la cual se compone de β -globulina y albumina en pequeñas cantidades y debe ser tubular. En el caso de los pacientes con Síndrome Nefrótico la proteinuria puede ser de dos formas:

Glomerular: se debe a alteraciones de la permeabilidad de la membrana basal donde predomina la albúmina. Se denomina proteinuria “selectiva” cuando más del 90% son proteínas de bajo peso molecular, fundamentalmente albúmina; y no selectiva cuando el glomérulo permite el filtrado de todo tipo de proteínas.

Tubular: está producida por la secreción de proteinuria de origen tubular como, por ejemplo, las β -microglobulinas o la lisozima. (Manual CTO, 2014, p. 40)

Nelson (2009) menciona que el aumento de la permeabilidad capilar conduce a la pérdida de proteínas plasmáticas de forma masiva, así como una importante hipoalbuminemia. (p. 2190) Por su parte Farreras y Rozman (2012) explican que la proteinuria puede producirse por una pérdida de la electronegatividad en la barrera de filtración o la destrucción de esta, lo que podría permitir un aumento en el tamaño del poro. (p. 804).

La pérdida de proteínas por medio de la orina puede desencadenar serios problemas para la salud del paciente, los cuales se abordarán más adelante, dentro de las complicaciones. Como parte de las proteínas perdidas en la orina tenemos las

inmunoglobulinas IgA e IgG, así como algunos factores de la coagulación, proteínas transportadoras e incluso algunas células sanguíneas. (Niaudet, 2009, p. 3).

Niaudet (2009) enlista los principales signos presentes en el síndrome nefrótico, además de los previamente mencionados, dentro de los cuales encontramos: natriuresis baja, hipoproteinemia, natremia normal o disminuida, potasemia normal o aumentada, fibrinógeno aumentado, antitrombina III disminuida, hemoglobina y hematocrito aumentados. (Niaudet, 2009, p. 3). La presencia de estos signos va de la mano con las posibles complicaciones que pueda presentar el paciente, ya que pueden desencadenar otras patologías y otros daños en la salud de este.

Complicaciones

La aparición del Síndrome Nefrótico y su cuadro clínico característico, acarrearán una serie de complicaciones en la salud del paciente, llegando a ser fatales en algunos casos. La literatura difiere entre cuál de las complicaciones puede ser peor para los pacientes, destacando entre las más graves la presencia de infecciones bacterianas o la posible aparición de cuadros trombóticos, pero todos coinciden en que, de no ser manejados a tiempo, pueden llevar a la muerte del niño.

La Guía Colombiana del manejo de Niños con Síndrome Nefrótico indica que los pacientes presentan básicamente tres complicaciones principales, las cuales son: infecciones por sepsis bacteriana o peritonitis espontánea, trombosis vascular e insuficiencia renal aguda,

pero igualmente pueden aparecer otras complicaciones. (Lammoglia y Gastelbondo, 2016, párr. 1).

De acuerdo con lo especificado por Lammoglia y Gastelbondo (2016), las infecciones “son la primera causa de muerte antes que la uremia, cualquier infección demostrada debe ser tratada de forma agresiva, de acuerdo con la resistencia microbiana de cada lugar” (párr. 2). Además, se indica que las infecciones de las vías respiratorias merecen especial atención, ya que aproximadamente el 48% de los pacientes se infecta con Neumococo, sumado a que la primera infección presente en un paciente nefrótico es a nivel respiratorio por la ausencia de IgA. (Lammoglia y Gastelbondo, 2016, párr. 1).

Asimismo, Naudet (2009) indica: “las infecciones bacterianas son frecuentes en pacientes que presentan Síndrome Nefrótico. Éstas pueden aparecer al comienzo de la enfermedad.” (p. 4) Igualmente hace referencia a que, a diferencia de lo que indicaron los autores previamente citados, la infección más frecuente es la peritonitis casi siempre por Neumococo, pero también pueden intervenir otros microorganismos como Escherichia coli, estreptococo del grupo B, Haemophilus influenzae y otros gérmenes gram negativo. (Niaudet, 2009, p. 4).

Lammoglia y Gastelbondo (2016) también se refieren a la trombosis vascular como un cuadro cuyo manejo debe ser mayormente preventivo, evitando posibles cuadros de deshidratación que pueden provocar hemoconcentración y reposo prolongado innecesario, de

modo que cuando se presenten cuadros de trombosis vascular, se deben tratar de inmediato (párr. 2).

Niaudet (2009) indica que la presencia de cuadros tromboticos se da en mayor medida a nivel venoso y no tanto a nivel arterial; aproximadamente un 23% de los casos son a nivel arterial, mientras que un 77% de los accidentes vasculares ocurren en venas. El autor justifica la aparición de estos cuadros mencionando: “varios factores explican este riesgo acrecentado: hipercoagulabilidad, hipovolemia (favorecida por la prescripción de diuréticos), inmovilización e infección. (Niaudet, 2009, p. 4).

Igualmente, el autor menciona:

Se han descrito numerosas alteraciones de la hemostasis asociadas al Síndrome Nefrótico: aumento del número de plaquetas y de su agregabilidad, aumento de la concentración de fibrinógeno y de los factores V, VII, VIII, X y XIII; en cambio la concentración de antitrombina III, cofactor de la heparina, de la proteína C, de la proteína S y factores XI y XII está disminuido. También hay aumento del sistema fibrinolítico, del activador del plasminógeno y del inhibidor 1 del activador del plasminógeno. (Niaudet, 2009, p. 4).

El Manual CTO de Medicina y Cirugía, por su parte, indica que la incidencia de casos tromboticos en pacientes con Síndrome Nefrótico es del 50%, lo que ensombrece el pronóstico para los pacientes, pudiendo llegar a ser fatal. “Existen trombosis en múltiples

territorios, pero la entidad más importante es la trombosis de la vena renal. Aparece en un 8-20% de los pacientes con SN” (Manual CTO, 2014, p. 42).

Por otro lado, podemos mencionar como complicación importante la presencia de Insuficiencia Renal Aguda. Niaudet (2009) refiere: “habitualmente la función renal es normal, pero es posible observar una reducción de la filtración glomerular secundaria a una hipovolemia a un accidente séptico o tromboembólico” (p. 3). Además, agrega que hay una disminución de la filtración glomerular; sin embargo es transitoria, pero que la insuficiencia renal aparece por una trombosis de venas renales. (Niaudet, 2009, p. 3).

Lammoglia y Gastelbondo (2016), por su parte, mencionan que la insuficiencia renal aguda ocurre por el uso indiscriminado de diuréticos en los niños, la deshidratación y restricción hídrica innecesaria, por lo que puede ser prevenible. Si el caso se agrava puede llevar al niño a un problema más severo, requiriendo diálisis o soporte nutricional. (Lammoglia y Gastelbondo, 2016, párr. 3).

El Manual CTO indica: “la insuficiencia renal puede desarrollarse por diversos motivos: fracaso renal agudo prerrenal por disminución del volumen intravascular, necrosis tubular por efecto tóxico de la albúmina y necrosis tubular secundaria al uso de AINE, IECA o diuréticos” (p. 42). Coincidiendo así con lo establecido en las guías colombianas, los medicamentos utilizados en algunos casos para tratar la enfermedad pueden llevar a un deterioro importante de la función renal.

Sin embargo, se pueden presentar otro tipo de complicaciones, las cuales surgen a partir de las manifestaciones clínicas características de los pacientes con Síndrome Nefrótico, donde podemos encontrar la desnutrición, la cual se justifica por la pérdida de importantes cantidades de proteína a través de la orina.

Niaudet (2009) menciona:

Es frecuente observar un retraso del crecimiento estatural en los niños que presentan un síndrome nefrótico prolongado. Este trastorno de crecimiento se debe en parte a la pérdida por la orina de algunas hormonas. La pérdida urinaria de proteínas yodadas provoca un hipotiroidismo, que se puede corregir con un tratamiento sustitutivo. La pérdida de proteínas portadoras también explica las bajas concentraciones del factor de crecimiento tipo insulina 1 y 2 (IGF1 e IGF2). (Niaudet, 2009, p. 3).

El Manual CTO se refiere a la pérdida de proteínas transportadoras, cuya principal función es el transporte de vitaminas, iones y hormonas importantes para el adecuado desarrollo de los niños en su etapa de crecimiento, lo que puede llevar a un déficit importante en este aspecto, así como la aparición de fragilidad cutánea en pelo y uñas, (Manual CTO, 2014, p. 43).

Factores de Riesgo

El síndrome Nefrótico posee un importante factor genético; sin embargo, Velásquez (2014) menciona que la mayoría de casos de niños con Síndrome Nefrótico poseen antecedentes de infecciones en las vías respiratorias de causa viral; no obstante, hay otros factores desencadenantes como cuadros de alergia al polen, leche de vaca, polvo o picadura de abejas, de los cuales no se conoce con exactitud el mecanismo por el cual producen esta enfermedad.

Igualmente, el autor indica que medicamentos como la ampicilina, trimetadiona o antiinflamatorios no esteroideos coinciden como antecedentes en los casos registrados de pacientes con Síndrome Nefrótico. Se dice que algunas inmunizaciones, como la vacuna contra la difteria, tétanos y tosferina, también son antecedentes que se consideran como precipitantes de ésta enfermedad, pero no tienen una importante relación causa-efecto. (Velásquez, 2014, p. 316).

La ampicilina es considerada un medicamento nefrotóxico. El Drug Information Handbook (2016) indica que el medicamento solo o en combinación con sulbactam afecta en gran medida a nivel renal, principalmente porque su excreción es aproximadamente entre un 75% y un 85% por orina (p. 142). Morales (2010) expresa sobre la ampicilina: “Estos medicamentos pueden provocar toxicidad tubular directa, como lo hacen los aminoglucósidos; pueden afectar la hemodinamia renal como ocurre con los AINES y los inhibidores ECA” (p. 624).

Morales (2010) menciona: “El único modo de eliminación de los AG es la vía renal dado que los AG son libremente filtrados en el glomérulo y excretados sin experimentar modificaciones.” (p. 624). Por esta razón se acumulan con más facilidad a nivel de túbulos renales o de glomérulos, pudiendo afectar en gran medida la función de estos. El uso incorrecto de alguno de estos medicamentos en combinación con un componente genético de Síndrome Nefrótico puede propiciar la aparición de la enfermedad.

Es importante considerar los principales medicamentos que pueden desencadenar en una afección renal como el Síndrome Nefrótico, dentro de los cuales encontramos los medicamentos presentes en la tabla 2, los cuales, según Morales (2010), son los principales grupos medicamentosos nefrotóxicos que pueden desencadenar esta patología, mas no son los únicos.

Además, Morales (2010) indica sobre el daño renal que:

Las manifestaciones de daño renal se pueden manifestar por alteraciones del equilibrio ácido-base y electrolitos, proteinuria, piuria, hematuria, y disminución de la filtración glomerular. En este caso, los estudios funcionales y la biopsia contribuyen a definir el tipo de enfermedad renal provocada por las sustancias o fármacos. (Morales, 2010, p. 624).

Como se indica más adelante en el diagnóstico del Síndrome Nefrótico, la indicación de biopsia renal no es estrictamente necesaria en caso de esta patología; sin embargo, puede realizarse como diagnóstico diferencial con otras enfermedades renales, o para obtener un mejor criterio para el tratamiento.

Tabla 2. Medicamentos Nefrotóxicos más comunes

Grupo Medicamentoso	Medicamentos
Antibióticos	Ampicilina, Ampicilina-Sulbactam, Cefaclor, Cefazolina, Cefotaxime, Ceftazidima, Cefuroxime, Ciprofloxacino, Eritromicina, Gentamicina, Imipenem, Levofloxacino, Metronidazol, Penicilina G, Piperacilina, Vancomicina, Tazobactam, Amphotericina.
Analgésicos	Acetaminofén, Acetoaminofén + codeína, Hidrocodone, Ketorolaco, Meperidina, Sulfato de Morfina, Oxycodone + Acetaminofén, Propoxifeno, Ácido Acetil Salicílico, AINEs.
Cardiovasculares	Atenolol, bumetanida, Captopril, Digoxina, Enalapril, Hidralacina, Hidroclorotiazida, Lisinopril, Sotalol, Espironolactona, Quinapril, Amiodarona
Hipoglucemiantes orales	Glipizide, Glyburide, Metformina
Antifúngicos	Fluconazol

Neurotrópicos	Litio, Midazolam
Otros	Alopurinol, Colchicina, Famotidina, Sucralfato

Fuente: Elaboración propia según la información obtenida de Morales (2010).

Diagnóstico

Para el estudio integral del niño con sospecha de Síndrome Nefrótico se deben realizar pruebas de proteínas séricas, especialmente albúmina, colesterol y triglicéridos, presencia de eventos infecciosos y creatinina y proteínas en orina, las cuales deben obtenerse mediante prueba de orina de 24 horas, muestra única de orina cuantitativa, prueba de tira reactiva, electrolitos séricos, química sanguínea y examen de orina. (México, 2013, p. 13).

Nelson (2009) explica que el síndrome nefrótico se caracteriza por la presencia de proteinuria intensa, la cual es mayor a 3,5 g/24h en adultos y mayor a 40mg/m²/h en niños, hipoalbuminemia, con niveles igual o inferiores a 2,5g/dL, edema e hiperlipemia, por lo que el diagnóstico de esta enfermedad se va a basar en la determinación mediante pruebas de laboratorio, de los indicadores mencionados. (Nelson, 2009, p. 2190).

Vásquez (2014) menciona que los principales exámenes se realizan a nivel de laboratorio; realizando pruebas de orina se determina:

La proteinuria masiva se observa reducción de los niveles de albúmina en el suero, a < 2.5 g/dl (25 g/l) y con frecuencia <1g/dl (10g/l). El estudio de la concentración de las inmunoglobulinas (Ig) muestra una reducción importante de la IgG en el suero, con menor disminución de IgA y aumento de IgM (Vásquez, 2014, p. 316).

Igualmente, el mismo autor menciona la presencia de hiperlipidemias: “El metabolismo de los lípidos, habitualmente se observa un aumento de la concentración de colesterol en suero (valores superiores a 250mg/dl o 6.4 mmol/l) y de triglicéridos (valores superiores al percentil 95 para la edad del paciente).”(Vásquez, 2014, pp. 316-317).

Así mismo, Vásquez (2014) explica:

En el examen de orina, además de la proteinuria, puede presentarse hematuria microscópica hasta en la quinta parte de los casos. A diferencia de otras glomerulopatías, como la nefropatía IgA o la púrpura de Henoch-Schönlein, la hematuria microscópica no es persistente y remite en las primeras semanas de iniciado el tratamiento. (Vásquez, 2014, p. 317).

Nelson (2009) indica así mismo que, a pesar de que en algunos casos los médicos pensarían en realizar una biopsia, suele resultar innecesaria, ya que, con la presencia de proteínas elevadas en la orina, así como de albúmina, trigliceridemia e hiperlipemia, se puede determinar la presencia de Síndrome Nefrótico en el niño. (Nelson, 2009, p. 2193).

Igualmente, México (2013) recomienda que una vez realizado el diagnóstico de Síndrome Nefrótico en el niño, se deben realizar pruebas adicionales con el fin de valorar el estado del paciente, principalmente la función renal en forma integral, de modo que se recomienda determinar niveles de creatinina, urea, electrolitos séricos, depuración de creatinina, excreción de proteínas y un examen general de orina. (México, 2013, p. 14).

Por otro lado, México (2013) “recomienda el diagnóstico diferencial en caso de sospecha de Síndrome Nefrótico cuando se encuentra ante la presencia de otros signos además del edema como: artritis, adenopatías generalizadas, eritema malar, hepatomegalia, pérdida de peso, etcétera.” (p. 8). Además, se debe considerar la posibilidad de que el

Síndrome Nefrótico sea secundario a alguna patología, lo que requiera la búsqueda de la causa de esta. (México, 2013, p. 8)

Diversa literatura consultada descarta la necesidad de realizar biopsias renales o estudios genéticos para el diagnóstico del Síndrome Nefrótico; sin embargo, Román (2014) indica: “El estudio genético está indicado en el SN congénito, corticorresistente y familiar. La biopsia renal no es indispensable para el diagnóstico pero ofrece información pronóstica valiosa en casos seleccionados.” (Román, 2014, pp. 288-289).

Es importante realizar el diagnóstico diferencial del Síndrome Nefrótico con patologías como la Nefritis. De acuerdo con Medline Plus, los síntomas de la Nefritis y el Síndrome Nefrótico coinciden en muchos aspectos. La nefritis es definida por Medline (2015) como “un trastorno renal en el cual los espacios entre los túbulos renales resultan hinchados (inflamados). Esto puede causar problemas con la forma como funcionan los riñones.” (párr. 1).

La importancia de la diferenciación entre ambas enfermedades radica principalmente en que ambas pueden ser causadas por medicamentos como antibióticos, AINE, entre otros, aunque igualmente posee un trasfondo autoinmune en ambos casos. Así mismo, se presenta una sintomatología similar a primera vista, los pacientes se observan hinchados, con erupciones en la piel y presencia de proteínas o sangre en la orina; así mismo hay hipertensión arterial, entre otros síntomas similares. (Medline, 2017, párr. 2-8).

Medline (2015) explica sobre las principales complicaciones de la Nefritis: “La acidosis metabólica se puede presentar debido a que los riñones no pueden eliminar suficiente ácido. Este trastorno puede llevar a que se presente insuficiencia renal aguda o enfermedad renal terminal.” (párr. 13). Sin embargo, también menciona que rara vez se presentan complicaciones; en general la nefritis es un trastorno de corta duración que ocurre por una reacción alérgica en la mayoría de los casos, de modo que no llega a causar complicaciones fatales, como si lo hace el Síndrome Nefrótico. (Medline, 2015, párr. 10-13).

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de la patología va a depender de diversos factores, principalmente de la resistencia de los pacientes al tratamiento corticosteroide, pero también de la aparición de patologías secundarias a la enfermedad. La Sociedad Argentina de Pediatría (2014) indica sobre el objetivo del tratamiento:

Lograr la inducción de la remisión para obtener una mejoría sintomática, es decir: proteinuria en rango fisiológico, recuperación de la diuresis, desaparición de los edemas y normalización de la albuminemia y, en segundo lugar, minimizar los efectos adversos secundarios a los inmunosupresores. (Sociedad Argentina de Pediatría, 2014, p. 279).

Por otro lado, Hevia, et al (2015) menciona:

El objetivo de la terapia del SNI es lograr remisión de la enfermedad, minimizando así los riesgos secundarios a la proteinuria, tales como dislipidemia, infecciones bacterianas invasivas, eventos tromboembólicos y desnutrición. La mortalidad se ha reducido de un 40-60% a un 0,7% después de la aparición de los antibióticos y la introducción de la terapia esteroideal. (Hevia, et al., 2015, p. 292).

En ambos casos, los autores coinciden en que el tratamiento farmacológico debe ir enfocado a la disminución de los síntomas que surgen a partir del inicio de la enfermedad, como es el caso de la proteinuria o las dislipidemias, entre otras. Lo principal es tratar estos síntomas antes de que se conviertan en una complicación grave para la salud del paciente.

La Guía Clínica del Síndrome Nefrótico (2014) indica: “Se tratará la causa desencadenante si ha sido identificada. Se intensificará el control metabólico de la diabetes si existe, se retirarán fármacos que consideremos nocivos, se realizará tratamiento específico de las infecciones y de las enfermedades neoplásicas coexistentes como mieloma y linfoma” (párr. 19).

Sintomático

Como se mencionó previamente, es importante tratar directamente los síntomas presentes, principalmente cuando pueden agravar la salud del paciente. La Guía Mexicana de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico en Niños (2013) establece que antes de

iniciar un tratamiento específico se debe atender el peso y el volumen de orina del niño. La guía indica que la dieta de los niños debe aportar las calorías necesarias para la edad y mantener el equilibrio entre carbohidratos, lípidos y proteínas. (Guía Mexicana de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico en Niños, 2013, p. 9).

La Guía Clínica del Síndrome Nefrótico (2014) especifica: “Se intentará la reducción gradual del edema, para ello se recomienda la monitorización del peso diario, se debe evitar la pérdida de más de 0,5-1 kg/día.” (párr. 22). Esto refleja una similitud con lo estipulado en la guía mexicana citada en el párrafo anterior; el peso del niño y el edema deben monitorearse de cerca, y manejarse de forma gradual, evitando que se produzca un impacto grande en la salud del menor.

Esta misma guía menciona: “Los niños con Síndrome Nefrótico primario, generalmente necesitan restricción en el aporte de líquidos y sodio; en caso de anasarca se repondrán solo las pérdidas insensibles” (p. 9). Se indica, además, que el aporte de sodio y líquidos debe ser individualizado, mas no se recomienda una ingesta diaria mayor a 1.5-2g. (Guía Mexicana de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico en Niños, 2013, p. 9).

La Guía Clínica y Terapéutica (2016) establece una serie de pasos en cuanto al tratamiento de los niños con Síndrome Nefrótico, donde establece como parte de la nutrición del niño que este debe cumplir un régimen sin sal agregada así como “No hacer ninguna restricción hídrica (riesgo de trombosis debido a hipercoagulabilidad). Si el edema es muy

severo los aportes hídricos pueden restringirse inicialmente (p.ej. 75% del aporte habitual), controlando a un tiempo la diuresis” (p. 240).

Otro síntoma importante de tratar, antes de iniciar el respectivo tratamiento terapéutico, es el edema. La Guía Mexicana de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico en Niños (2013) indica que “La base del tratamiento del edema es: diuréticos y restricción moderada de sodio en la dieta (1.5-2g de sodio en 24 horas).” En la tabla 3 se muestran los diferentes diuréticos y cuáles son más comunes en cada caso de edema.

Tabla 3. Tratamiento farmacológico del Edema

Medicamento	Principal uso
Diuréticos tiazídicos + espironolactonas.	Edema de moderado a grave.
Furosemida (diuréticos de asa).	Compromiso respiratorio con edema pulmonar, o cuando Diuréticos tiazidicos + espironolactonas no ha funcionado.
Expansores del plasma (albúmina al 20-25%).	Edema refractario al tratamiento con esteroides.

Fuente: Elaboración propia con la información obtenida de Guía Mexicana de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico en Niños.

Niaudet (2009) menciona sobre el edema:

No se deben prescribir diuréticos, salvo en caso de síndrome edematoso importante y mal tolerado, después de corregir una posible hipovolemia. En este caso, se puede recurrir a la furosemida (1-2 mg/kg), la espironolactona (2-10 mg/kg), o la amilorida (0,2-0,5 mg/kg). (Niaudet, 2009, p. 4).

La proteinuria es otro factor importante a considerar en el Síndrome Nefrótico. La Guía Clínica del Síndrome Nefrótico (2014) indica: “la disminución de la proteinuria y de la presión glomerular enlentece la progresión de la enfermedad renal” (párr. 23). De modo que al disminuir la proteinuria, aumentan las posibilidades de mejorar la salud del paciente, y su estado renal en general, pudiendo evitar posibles complicaciones más graves.

Niaudet (2009) explica: “La hipovolemia relacionada con la pérdida rápida de proteínas, puede agravarse con la prescripción de diuréticos. Esta complicación requiere un tratamiento de urgencia que incluye una perfusión de albúmina al 20% bajo control estricto de la presión arterial.” De modo que al intentar solucionar un problema, como el edema, podemos afectar otros sectores de la salud del paciente, como la proteinuria.

En la mayoría de los casos y de acuerdo con la Guía Clínica del Síndrome Nefrótico (2014), el tratamiento de elección en casos de proteinuria, y a su vez de hipertensión arterial, son los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) y los Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA II). El Enalapril es el medicamento más utilizado, en un rango de dosis de entre 2,5 y 20 mg/24horas. (Guía Clínica del Síndrome Nefrótico, 2014, párr. 23-24).

Las lipidemias, como se mencionó anteriormente, van de la mano con la proteinuria.

Niaudet (2009) expresa:

Las anomalías lipídicas secundarias al síndrome nefrótico son reversibles cuando desaparece la proteinuria, como ocurre con la corticoterapia en la nefrosis corticosensible. El tratamiento de la hiperlipidemia en caso de síndrome nefrótico persistente es controvertido. El régimen dietético tiene poco efecto. Algunos autores proponen el uso de estatinas. (Niaudet, 2009, p. 4).

La Guía Clínica y Terapéutica (2016) hace referencia a la importancia de tratar los síntomas infecciosos, utilizando antibióticos cuando sea necesario, mas no de modo profiláctico. Así mismo se destaca la importancia de inmunizar al niño con las vacunas requeridas, tales como “la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo B, la vacuna neumocócica conjugada y, en zona endémica, la vacuna conjugada contra el meningococo.” (p. 243).

Sin embargo, la Guía Mexicana de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico en Niños (2013) explica que en algunos casos, por ejemplo cuando se indica inmunosupresión, está contraindicada la aplicación de vacunas, pero es sumamente importante que sus familiares se encuentren inmunizados contra el sarampión, paperas, rubeola, varicela y rotavirus. (p. 11). Así que la inmunización es algo que deberá valorarse de acuerdo con cada caso.

Cortico-sensible

La Asociación Española de Pediatría (2008) define el Síndrome Nefrótico cortico-sensible como: “cuando la respuesta a la prednisona administrada según protocolo, es la remisión completa del síndrome clínico y bioquímico.” (p. 156). Esto básicamente nos indica que si el niño logra la remisión o la desaparición de la proteinuria únicamente con el tratamiento de prednisona, se considera como Síndrome Nefrótico sensible a corticosteroides.

Velásquez (2014) menciona: “El tratamiento con corticosteroides se indica después de que se ha descartado la presencia de infecciones, o cuando ya se realizó el tratamiento satisfactorio de las mismas sí estuvieron presentes.” (p. 317), lo que resulta realmente importante, porque tal como se mencionó anteriormente, y como se explicará con más detalle en los efectos secundarios de los medicamentos, el uso de corticosteroides funciona como inmunosupresor en el organismo.

La Guía Clínica y Terapéutica (2016) muestra, mediante un esquema, los pasos a seguir para el tratamiento del Síndrome Nefrótico. Inicialmente, la opción que se emplea es prednisolona o prednisona vía oral, indistintamente una de otra. En las dosis mostradas en la tabla 4 se dice que la dosis inicial de prednisolona es 2 mg/kg/día, durante la mañana. Luego de una semana de tratamiento se deben tomar muestras de orina para determinar proteinuria (p. 242).

Tal como menciona la guía, luego de 1 o 2 semanas de tratamiento, la proteinuria desaparece; si luego de 4 semanas no lo hace, la guía indica “administrar metilprednisolona

IV: 20 mg/kg o, en su defecto, dexametasona IV: 5 mg/kg en días alternos, 3 dosis en total (D1, D3, D5).” (p. 242). A partir de este punto vuelven a existir dos opciones, si luego de 7 días de tratamiento la proteinuria cesa, se vuelve a la dosis de prednisolona inicial por 4 o 6 semanas máximo; de lo contrario se considerará al paciente como resistente a esteroides. (Guía Clínica y Terapéutica, 2016, p. 242).

La Sociedad Argentina de Pediatría (2014) explica: “Descenso de la proteinuria a valores fisiológicos ($< 5 \text{ mg/kg/d}$ o $< 4 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ o un índice PrU/CrU $< 0,20$) o una tirilla reactiva en orina negativa, durante 3 días consecutivos.” (p. 279). Así mismo, indica que el 80% de los pacientes presenta remisión luego del tratamiento inicial con corticoides. (Sociedad Argentina de Pediatría, 2014, p. 279). Sin embargo, existe el 20% de los pacientes que no responden al tratamiento esteroide, el cual se mencionará con mayor detalle más adelante.

Como parte de las indicaciones establecidas por la Sociedad Argentina de Pediatría (2014), el tratamiento inicial se asemeja al de la Guía citada anteriormente, donde se administra prednisona 2 mg/kg/día por 4 o 6 semanas en las mañanas; sin embargo, el tratamiento continúa durante otras 4 o 6 semanas con prednisona 1,5 mg/kg/día administrado en días alternos (p. 280). La guía indica que luego de esta secuencia de tratamiento, se observan buenos resultados.

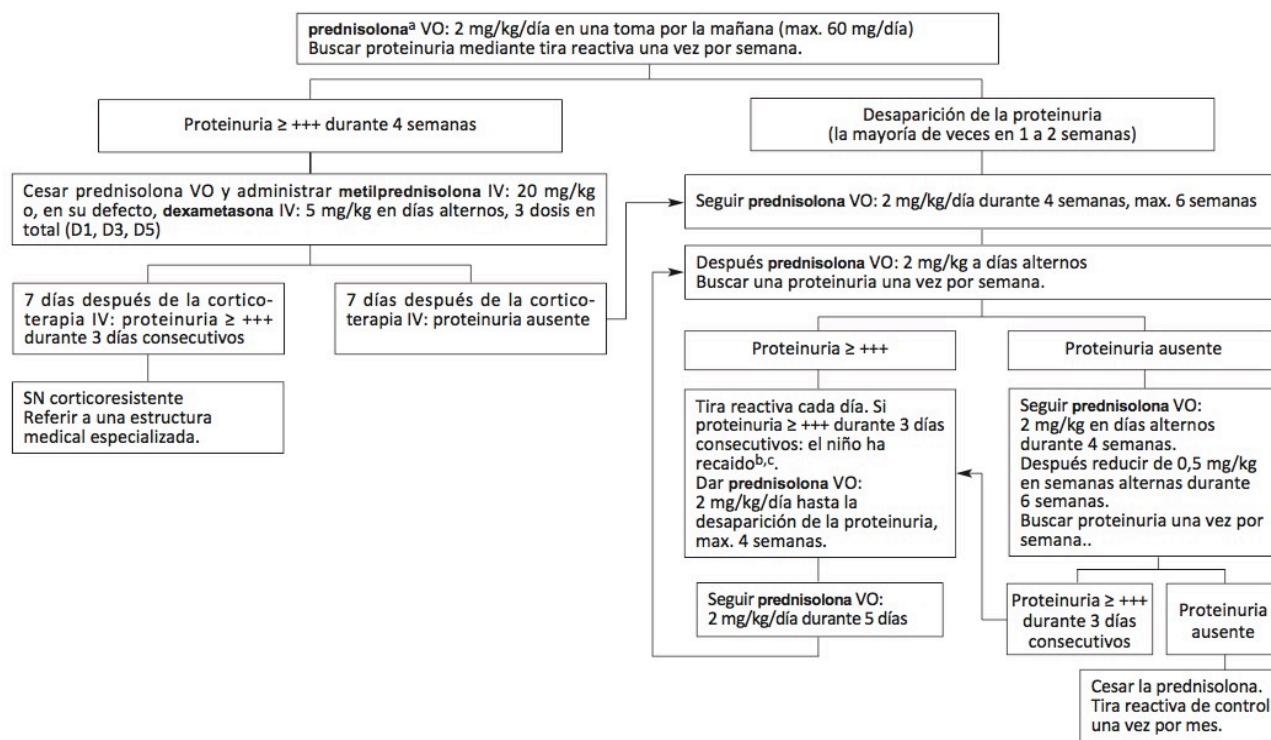
La Sociedad Argentina de Pediatría indica:

La ventaja del tratamiento más largo, 6 semanas de continuo y 6 semanas en días alternos, es la disminución del número de recaídas dentro de los 12 y los 24 meses del debut de la enfermedad, sin aumentar los efectos adversos

relacionados con una mayor dosis acumulativa de prednisona. (Sociedad Argentina de Pediatría, 2014, p. 280).

Por su parte, Velásquez (2014) coincide con el tratamiento estipulado por la Sociedad Argentina de Pediatría, y explica que el tratamiento debe ser prednisona en dosis de 2 mg/kg/día por 6 semanas una vez al día, y posteriormente prednisona 1,5 mg/kg/día por 6 semanas. Además, indica: “Además se aconseja indicar el tratamiento en días alternos durante un periodo de 2 a 5 meses, reduciendo progresivamente la dosis” (p. 317). El autor indica que esto disminuye significativamente la aparición de posibles recaídas por año.

Figura 5. Protocolo de tratamiento del Síndrome Nefrótico Sensible a Esteroides



Fuente: Guía Clínica y Terapéutica (2016).

La Guía Mexicana de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico en Niños (2013) plantea la posible aparición de infecciones durante el inicio del tratamiento esteroide; de hecho menciona la posibilidad de iniciar con el tratamiento inmunosupresor, el cual es de elección en pacientes con Síndrome Nefrótico resistente a esteroides. (p. 66). Sin embargo, esto se desarrollará con mayor detalle más adelante.

Para una mejor comprensión, en la figura 5 se presenta el protocolo de tratamiento en pacientes con sensibilidad a esteroides, con la respectiva dosis de medicamento empleada. Es importante, además, resaltar que el tratamiento del Síndrome Nefrótico no ha variado en los últimos 10 años. La literatura consultada abarca fechas desde 2008 hasta el 2018; sin embargo, en esos años el protocolo de tratamiento es el mismo.

Cortico-dependiente

Es importante comprender la diferencia del Síndrome Nefrótico resistente a esteroides y el Síndrome Nefrótico dependiente de esteroides. La Sociedad Argentina de Pediatría (2014) define la corticodependencia: “Dos recaídas consecutivas al descender los corticoides o dentro de las 2 semanas siguientes a la suspensión de estos.” (p. 279). Es decir, luego de que se descende la dosis de esteroide y cuando ya se tienen bajos niveles de proteinuria, si se presentan al menos 2 recaídas seguidas, se habla de corticodependencia.

Al comprender la diferencia de ambos conceptos, se comprende que la manera de tratar la resistencia o la dependencia a corticoides debe ser distinta. La Sociedad Argentina de Pediatría (2014) indica: “Más del 80% de los pacientes presentan recaídas en la evolución de la enfermedad.” (p. 279). De modo que es importante considerar las diversas maneras de abordarlas. Sin embargo, las recaídas se desarrollarán más adelante.

La corticodependencia se trata, según Cisneros (2018):

Prednisona 2 mg/Kg/día (máximo 60 mg/día) hasta remisión completa por > 3 días, seguido 1,5 mg/Kg/día (máximo 40 mg/día) en días alternos, por al menos 4 semanas. Finalmente, disminuir prednisona progresivamente; y mantener la dosis diaria más baja (0.25 mg/Kg/diaria o 0.48 mg/Kg/interdiaria) para mantener remisión sin importantes efectos adversos. (Cisneros, 2018, p. 60).

Velásquez (2014) por su parte, define el Síndrome Nefrótico Corticodependiente: “cuando dos recaídas consecutivas ocurren durante el tratamiento con corticosteroides en días alternos o dentro de las 2 semanas de haber suspendido el tratamiento.” (p. 317). Dicha definición coincide con la establecida por la Sociedad Argentina de Pediatría. Ambas fuentes bibliográficas coinciden en el tratamiento de elección para esta enfermedad.

De acuerdo con lo mencionado por el autor anterior, la administración de prednisona debe ser de 2-1,5 mg/kg/día hasta que la proteinuria cese; posteriormente deberá

administrarse 0.25-0.48 mg/Kg/de día por medio durante 12-18 meses. De acuerdo con Velásquez (2014): “Con este esquema se ha observado que, aparentemente, no se afecta la velocidad de crecimiento de los niños” (p. 317). Así mismo, el autor indica que si no se mantiene la remisión, se debe considerar administrar prednisona diariamente en la dosis más baja posible hasta remisión por al menos 3 meses. (Velásquez, 2014, p. 317).

Sin embargo la Guía Mexicana de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico en Niños (2013) indica que el clorambicil y la ciclofosfamida se utilizan como agentes inmunosupresores en niños que han desarrollado dependencia a los esteroides (p. 38), lo que representa una importante alternativa cuando el uso de prednisona definitivamente no logra resolver la condición de salud del paciente con Síndrome Nefrótico.

Cortico-resistente

La Asociación Española de Pediatría (2008) define el Síndrome Nefrótico cortico-resistente como: “cuando persiste el síndrome nefrótico clínico y/o bioquímico tras la corticoterapia administrada según protocolo.” (p. 156). Cuando al iniciar el protocolo de tratamiento, y luego de la administración recurrente de corticosteroides, si aún se observan los síntomas principales, en este caso la proteinuria, se habla de Síndrome Nefrótico resistente a esteroides.

Por otro lado, tal como lo explica la figura 4, la cortico resistencia se produce cuando no hay disminución de la proteinuria al administrar prednisona, prednisolona,

metilprednisolona o dexametasona a un paciente con Síndrome Nefrótico, de modo que debe recurrirse a métodos alternativos. La literatura consultada valora diferentes opciones para el tratamiento del Síndrome Nefrótico cuando se presenta resistencia a esteroides; algunos autores mencionan los inmunosupresores, anticuerpos monoclonales, entre otros.

La Sociedad Argentina de Pediatría (2014) menciona: “Alrededor de un 10% de los niños con síndrome nefrótico primario son resistentes a los corticoides y requieren la indicación de terapias alternativas” (p. 281). Como parte de éstas alternativas, Cisneros (2018) indica: “Los inhibidores de anticalcineurínicos son la terapia inicial recomendada en SNCR, por al menos 12 meses, si se logra una remisión parcial o completa a los 6 meses.” (p. 60) De acuerdo con Gutiérrez (2010):

Los anticalcineurínicos son fármacos inmunosupresores que inhiben el gen de la calcineurina y, por tanto, la producción de citoquinas. La más importante de éstas es la interleucina (IL)-2 que interviene en la activación del linfocito T. La eficacia de estos fármacos en el tratamiento del síndrome nefrótico se ha demostrado en múltiples estudios aleatorizados controlados. (Gutiérrez, 2010, p. 16).

Los anticalcineurínicos (ICN) más utilizados y mencionados en la literatura son la ciclofosfamida como primera opción, seguidos del clorambicil. Pero diversas fuentes mencionan alternativas cuando los pacientes no responden adecuadamente a estos fármacos.

De acuerdo con la Sociedad Argentina de Pediatría (2014): “Ciclofosfamida 2 mg/kg/d (no más de 90 días y una dosis máxima acumulativa de 180 mg/ kg) y prednisona en días alternos 1,5 mg/kg con descenso progresivo y lento de prednisona.” (p. 281).

Velásquez (2014) menciona: “La ciclofosfamida y el clorambicil se han utilizado con efecto favorable en niños con SNI de recaídas frecuentes o corticodependiente, que desarrollan efectos colaterales importantes con el tratamiento prolongado con corticosteroides” (p. 317) Así mismo el autor menciona que la dosis administrada de ciclofosfamida es de 2 mg/kg/d en una sola toma, durante 8-12 semanas, con dosis máxima acumulativa de 168 mg/kg. (Velásquez, 2018, p. 317).

Por su parte, la Guía Mexicana de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico en Niños (2013) indica que ambos, la ciclofosfamida y el clorambicil, generan periodos de remisión más largos que otros medicamentos inmunosupresores; además, cita que en un ensayo clínico controlado con seguimiento a los 6 y 12 meses comparó el uso de estos fármacos contra el efecto de la prednisona y un placebo, mostrando la reducción en un 65% de las recaídas en los pacientes que utilizaban ciclofosfamida y clorambicil. (Guía Mexicana de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico en Niños, 2013, p. 35).

Cisneros (2018) aclara: “Suspender ICN a los 6 meses si no se ha logrado remisión parcial o completa de la proteinuria.” (p. 60), de modo que el uso prolongado de estos medicamentos no es recomendado. Sin embargo, si este medicamento no funciona en ese periodo de 6 meses, debe recurrirse a alguna alternativa que conduzca a la remisión de la

enfermedad. Cisneros (2018) menciona también: “Es importante administrar inhibidores de enzima convertidora de angiotensina 1 o bloqueadores de receptores de angiotensina en niños con SNCR (síndrome nefrótico corticorresistente).” (Cisneros, 2018, p. 60).

La Guía Mexicana de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico en Niños (2013) afirma: “el tratamiento con ciclofosfamida o clorambicil es más efectivo en niños con SN con recaídas frecuentes que en los que presentan dependencia a los esteroides.” (p. 36). Igualmente indica que de acuerdo con estudios realizados, la administración de ciclofosfamida debe realizarse por 8 semanas y no por 2 semanas, como indican algunos autores, con el fin de obtener mejores resultados. (Guía Mexicana de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico en Niños, 2013, p. 36).

Por otro lado, y a diferencia de lo mencionado previamente, la Sociedad Argentina de Pediatría (2014) indica sobre la ciclosporina: “Actualmente, en la mayoría de los centros nefrológicos del mundo, exceptuando nuestro país, es la droga de primera elección en el paciente corticorresistente en lugar de la ciclofosfamida.” (p. 282).

Velásquez (2014) afirma: “En estudios realizados tanto en niños como en adultos, se ha demostrado que el tratamiento con ciclosporina asociada con prednisona tiene una eficacia mayor en la inducción de la remisión que la ciclosporina sola” (p. 319). El efecto de ambos medicamentos puede suponer una excelente alternativa en caso de resistencia a esteroides; sin embargo, al utilizar dos medicamentos simultáneamente, se puede incrementar a su vez la presencia de efectos adversos en los pacientes.

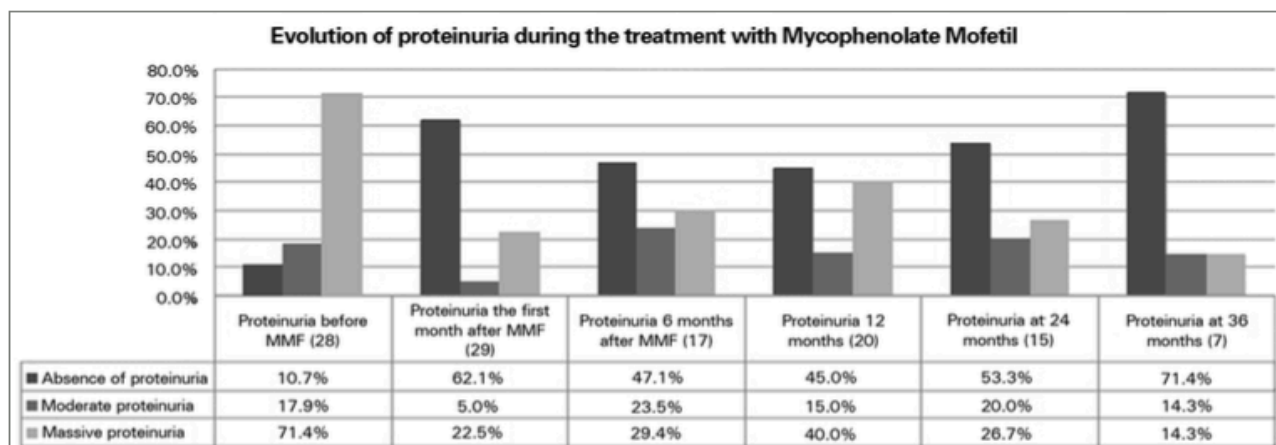
La Sociedad Argentina de Pediatría (2014) menciona, además:

Otras recomendaciones para el tratamiento de pacientes que no responden a la ciclofosfamida son ácido micofenólico, tacrolimus y rituximab. En este sentido, solo hay experiencias con muy poco número de pacientes. (Sociedad Argentina de Pediatría, 2014, p. 282).

Vélez, et al. (2013) citan a la KDIGO (Kidney Disease, Improving Global Outcomes), donde mencionan que las guías KDIGO, recomiendan el uso de inhibidores de la calcinurina como primera línea en niños con SNCR. Sin embargo estas drogas se asocian con importantes efectos nefrotóxicos, especialmente en niños, más que todo al compararlo con medicamentos como la ciclosporina. Indican, además, que el Mofetil Micofenolato no posee los efectos nefrotóxicos que sí poseen los otros medicamentos, por lo que sugieren su preferencia como primera opción si el tratamiento convencional no responde. (Vélez, et al., 2013, p. 204).

Así mismo, los autores mencionan que en su experiencia, el tratamiento con mofetil micofenolato muestra efectos positivos como la disminución en la frecuencia de las recaídas, disminución de la proteinuria, reducción de la dosis de esteroides administrados sin afectar las tasas de filtración glomerular; sin embargo, también indican que se requiere de más estudios para comprobar su eficacia y seguridad en otros aspectos, así como la dosis óptima que se deba administrar. (Vélez, et al., 2013, p. 204).

Figura 6. Evolución de la proteinuria durante el tratamiento con Mofetil Micofelonato



Fuente: Vélez, et al., 2013.

Recaídas

Velásquez (2014) se refiere a los pacientes con recaídas:

Se califica a un paciente con síndrome nefrótico de recaídas frecuentes cuando presenta dos o más recaídas en 6 meses, o cuatro o más recaídas en un año; y corticodependiente cuando dos recaídas consecutivas ocurren durante el tratamiento con corticosteroides en días alternos o dentro de las 2 semanas de haber suspendido el tratamiento. (Velásquez, 2014, p. 317).

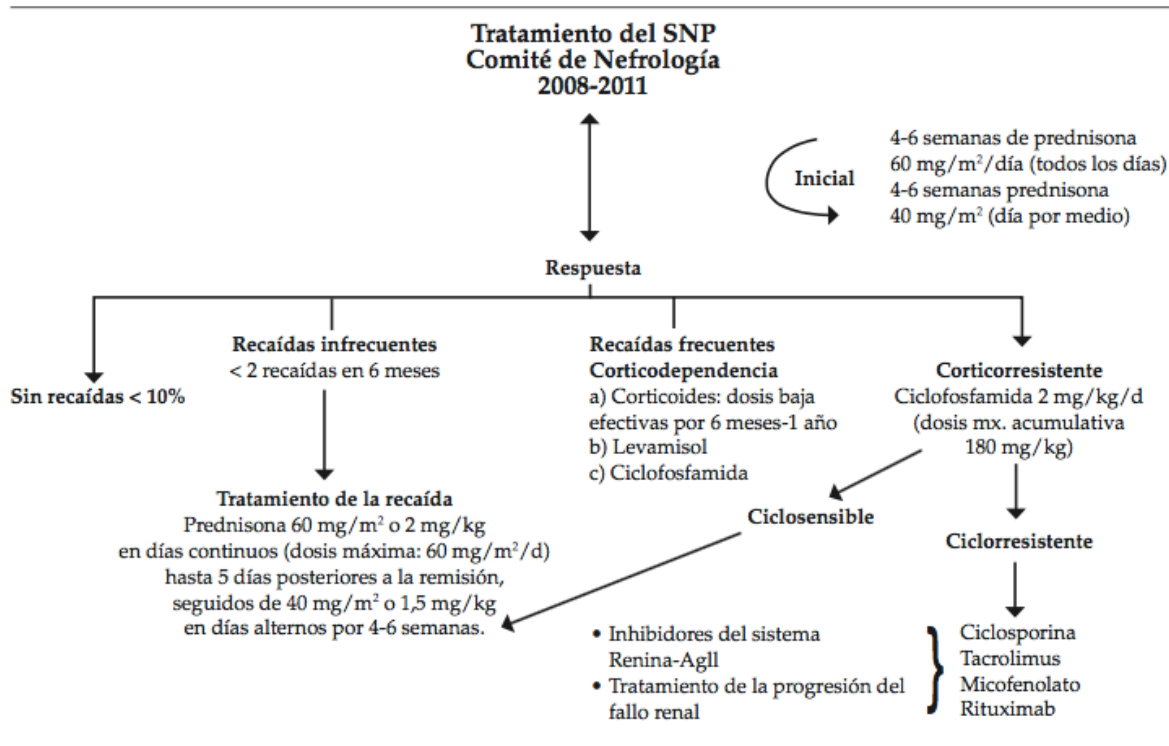
Como parte del esquema de tratamiento en caso de recaídas, Velásquez (2014) indica que las dosis de prednisona debe ser “2 mg/kg/d (máximo 60 mg) en una sola dosis, hasta 3 días después de que ha remitido la proteinuria, seguido por 4 semanas de prednisona 1.5 mg/kg/d (máximo 40 mg) en una sola toma, en días alternos” (p. 317). Sin embargo, la Guía

Mexicana de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico en Niños (2013) sugiere que el clorambicil y la ciclofosfamida serán usados como agentes inmunosupresores en niños con recaídas frecuentes (p. 37).

En la figura 7 se muestra el tratamiento de elección por parte de la Sociedad Argentina de Pediatría en caso de haber recaídas, se puede observar que solo un 10% de los pacientes con Síndrome Nefrótico no presentan recaídas, de modo que tener diversas opciones de tratamiento para estas es importante. El 90% restante de los pacientes puede dividirse entre los que presentan recaídas infrecuentes, recaídas frecuentes, en caso de haber corticodependencia, y pacientes corticorresistentes.

Así mismo, las recaídas infrecuentes ocurren cuando se presentan al menos 2 recaídas en un periodo de 6 meses, y el tratamiento de elección es prednisona en dosis de 2mg/kg/día todos los días, hasta obtener un período de remisión; posteriormente el tratamiento debe continuar por 5 días más antes de poder suspenderse. Luego se deberá disminuir la dosis a 1,5 mg/kg en días alternos por 4 o 6 semanas.

Figura 7. Tratamiento del Síndrome Nefrótico



Fuente: Sociedad Argentina de Pediatría (2014).

Como se puede observar en la figura 7, el panorama más complejo al que se enfrenta un paciente con Síndrome Nefrótico ocurre cuando la corticorresistencia no cede, conduciendo al uso de diferentes tratamientos con medicamentos de diversos tipos como el micofenolato o el rituximab, además de acompañarse de medicamentos IECA o ARA-II, con el fin de disminuir el posible fallo renal que pueda presentar el paciente.

Cisneros (2018) incluye además al levamisol como posible alternativa en caso de presentarse recaídas durante el tratamiento, mas no se utiliza con gran frecuencia; usualmente se prefieren otros medicamentos como la ciclosporina, el clorambucilo o la ciclofosfamida.

Mecanismo de Acción

Cisneros (2018) indica sobre el mecanismo de acción de los esteroides en el tratamiento del Síndrome Nefrótico:

El principal efecto es a través de la regulación de la expresión de genes de citoquinas (expresión de genes antiinflamatorios y supresión de genes proinflamatorios) a través del receptor de glucocorticoides, suprimiendo la función de células T y estabilización del citoesqueleto del podocito. (Cisneros, 2018, p. 59).

La Sociedad Argentina de Pediatría (2014) menciona sobre la ciclosporina: “Además de su efecto inmunosupresor, la ciclosporina tiene una acción hemodinámica (vasoconstrictora de la arteriola aferente), que, al reducir la presión intraglomerular, disminuye la proteinuria.” (p. 282). Asimismo, indica que su efecto disminuyendo la proteinuria se debe también a la acción no inmunológica directa que ejerce sobre los podocitos al evitar la degradación de la actina. (Sociedad Argentina de Pediatría, 2014, p. 282).

Velásquez (2014) detalla el mecanismo de acción del rituximab en el Síndrome Nefrótico, mencionando: “El rituximab es un anticuerpo monoclonal murino-humano dirigido contra el antígeno CD20 presente en los linfocitos pre-B y B.” (p. 318). A pesar de que este medicamento se utiliza principalmente para el tratamiento de neoplasias hematológicas, ha

mostrado resultados favorables en cuanto a la disminución de la proteinuria. (Velásquez, 2014, p. 318).

Durán (2010) agrega que el rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal IgG1 k quimérico de origen murino/humano dirigido contra el receptor de superficie CD20 de las células B. La unión de rituximab a CD20 induce la apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y toxicidad dependiente del complemento. Estos efectos depletantes de células B se ha convertido rápidamente en un atractivo agente, y su uso aumenta día a día. (Durán, 2010, p. 8).

La Sociedad Peruana de Dermatología (2003) explica el mecanismo de acción de los inhibidores de la calcineurina:

Durante la activación de células T, los antígenos se ligan a receptores de membrana específicos de estas células T, lo cual resulta en el incremento de calcio intracelular. Este Ca^{++} intracelular se liga a una proteína, la calmodulina, con la cual forma un complejo que va a activar a la fosfatasa de calcineurina. La actividad de la calcineurina se inhibe cuando los medicamentos se acoplan al receptor. (Sociedad Peruana de Dermatología, 2003, párr. 7).

Por otro lado, Reyes y Madeiros (2007) detalla el mecanismo de acción del tacrolimus, indicando que este inhibe la activación de los linfocitos-T al unirse a la proteína intracelular FKBP12 (proteína fijadora de FK 12). Se forma un complejo tacrolimus-FKBP12, calcio, calmodulina y calcineurina que subsecuentemente inhibe la actividad

fosfatasa de la calcineurina y previene la fosforilación y translocación del factor nuclear de células T activadas (NFAT), un componente nuclear que inicia la transcripción de genes de linfocinas tales como interleucina 2 (IL-2) e interferón gama. (Reyes y Madeiros, 2007, 277).

En cuanto a la ciclosporina, el mecanismo de acción es explicado por Durán (2010), quien indica que este actúa mediante la supresión selectiva de la inmunidad celular al inhibir la activación y proliferación de los linfocitos T. Menciona que este puede considerarse un profármaco, ya que requiere la unión a su ligando citoplasmático, la proteína ciclofilina, para ejercer su efecto inmunosupresor. (Durán, 2010, p. 4).

Durán (2010) explica, además, que la ciclosporina posee dos mecanismos por los que disminuye la proteinuria: el primero es la acción inmunológica dirigida al factor de permeabilidad glomerular secretado por los linfocitos T, y el segundo se debe a una disminución en la velocidad de filtración glomerular y a la reducción de la permeabilidad de la albúmina por la pared capilar del glomérulo. (Durán, 2010, p. 5).

Dosis

En la tabla 4 se muestran los principales medicamentos utilizados para el tratamiento del Síndrome Nefrótico como tal, excluyendo el tratamiento sintomatológico. Se especifica la dosis administrada, la cual coincide con las diferentes fuentes bibliográficas consultadas, así como su intervalo de dosificación y la dosis máxima administrada.

Tabla 4. Medicamentos y dosis empleadas en el tratamiento del Síndrome Nefrótico

Medicamento	Dosis Administrada	Intervalo de Dosificación	Dosis Máxima Terapéutica
Tratamiento Cortico-sensible			
Prednisolona	2 mg/kg/día.	Una vez al día, por las mañanas.	60 mg/día.
Metilprednisolona	20 mg/kg/día.	3 dosis, una por día en días alternos.	80 mg/día.
Dexametasona	5 mg/kg/día.	3 dosis, una por día en días alternos.	80 mg/día.
Tratamiento en Recaídas			
Prednisona	2-1.5 mg/kg/día.	Una sola dosis por 4-5 días. Luego disminuir por 4 semanas.	60 mg/kg/día.
Ciclofosfamida	2 mg/kg/día.	Una sola toma, durante 8-12 semanas.	Acumulativa máxima de 180 mg/kg.

Clorambicil	0.1-0.2 mg/kg/d.	8 semanas.	Acumulativa máxima de 11.2 mg/kg.
Rituximab	375 mg/m ²	Usualmente en 2 o 4 tomas.	1g máximo por semana.
Levamisol	12,5 mg/kg.	Días alternos por al menos 12 meses	--
Tratamiento Cortico-resistente			
Ciclofosfamida	2 mg/kg/día.	Una sola toma, durante 8-12 semanas.	Acumulativa máxima de 180 mg/kg.
Clorambicil	0.1-0.2 mg/kg/d.	8 semanas.	Acumulativa máxima de 11.2 mg/kg.
Ciclosporina+ prednisona	5 mg/kg/día en 2 tomas + 1mg/kg/día respectivamente.	Diariamente por 4-6 semanas; si hay respuesta adecuada se disminuye el la ciclosporina a	Niveles séricos de ciclosporina recomendados: 100 y 150 ng/mL.

		3mg/kg/día por 1 año.	
Tacrolimus	0,1 mg/kg/día.	Cada 12 horas, por 12-24 meses.	Suspender a los 6 meses, o disminuir al mínimo.
Micofenolato	30 mg/kg/día en 2 dosis.	12-24 meses, disminuir progresivamente hasta suspender en 3 a 6 meses.	Suspender cuando los leucocitos desciendan a 4000.
Rituximab	375 mg/m ²	Usualmente en 2 o 4 tomas.	1g máximo por semana.

Fuente: Elaboración propia con la información extraída de Velásquez (2014), Sociedad Argentina de Pediatría (2014), Hevia, et al. (2015), Guía Clínica y Terapéutica (2016).

Velásquez (2014) destaca la baja nefrotoxicidad que presenta el tacrolimus en comparación con los demás medicamentos analizados; además, indica que es muy importante administrar este medicamento durante al menos 12 meses, ya que pueden presentarse recaídas a lo largo del tratamiento.

Reacciones adversas

Los efectos adversos de los fármacos empleados para tratar esta patología son serios y de importante consideración, principalmente porque muchos pueden repercutir en el niño mucho más que en un adulto. Como se mencionó previamente, el tratamiento de elección del Síndrome Nefrótico es el tratamiento corticosteroide; específicamente el uso de prednisona, prednisolona, metilprednisolona y dexametasona.

El uso de corticosteroides en general genera efectos adversos muy similares entre sí. Cisneros (2018) menciona como efectos secundarios de la prednisona: “Deterioro del crecimiento, hipertensión arterial, desarrollo de cataratas, ganancia de peso, obesidad, osteoporosis, necrosis avascular de la cabeza de fémur, trastorno de conducta (ansiedad, depresión y conducta agresiva).” (p. 61).

Velásquez (2014) describe las reacciones adversas de la ciclofosfamida: “La toxicidad de la ciclofosfamida incluye leucopenia, cistitis hemorrágica y alopecia. Sin embargo, la toxicidad a largo plazo puede manifestarse con neoplasias malignas, fibrosis pulmonar, fibrosis ovárica y esterilidad, esta última de mayor riesgo en varones.” (p.317). Sin duda alguna, los efectos adversos de la ciclofosfamida son realmente peligrosas, tanto o más que el Síndrome Nefrótico como tal.

La Guía Mexicana de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico en Niños (2013) describe los efectos adversos del uso de fármacos inmunosupresores o inhibidores de la calcineurina, entre los cuales destacan la reducción de la fertilidad en los niños varones principalmente, aumento del riesgo de infecciones, disfunción renal e hipertensión arterial; además, cabe mencionar que son mucho más caros que la prednisona. (Guía Mexicana de

Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico en Niños, 2013, p. 34).

Igualmente, menciona que los pacientes que presentan buena respuesta a inmunosupresores presentan una mejora en su tasa de crecimiento, reducen el índice de masa corporal, disminuye el efecto cushingoide y en general se ve una reducción de los efectos adversos que se presentan en los corticoides. (Guía Mexicana de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico en Niños, 2013, p. 35).

La Sociedad Argentina de Pediatría (2014) explica sobre los efectos adversos de la ciclosporina en el tratamiento del Síndrome Nefrótico: “La toxicidad renal es el efecto adverso más grave e importante de esta droga.” (p. 282). Explica que la toxicidad ocurre en un 30-40% de los pacientes y puede deberse a cambios en la composición histológica de los túbulos intersticiales y vasculares, sobre todo cuando se encuentran expuestos al medicamento por más de 12 meses.

Por su parte, Velásquez (2014) explica que al utilizar rituximab se puede presentar:

El rituximab puede asociarse con el desarrollo de diversos efectos colaterales como hipotensión arterial, fiebre, erupción cutánea, diarrea y broncospasmo. Asimismo, los pacientes pueden desarrollar infecciones graves a consecuencia de la leucopenia y/o la hipogammaglobulinemia. También se ha reportado que un paciente con síndrome nefrótico falleció a consecuencia del desarrollo de fibrosis pulmonar y otro requirió trasplante cardiaco debido a un cuadro de miocarditis grave (Velásquez, 2014, p. 318).

Hevia, et al. (2015) describen los efectos adversos del uso de micofelonato en niños: “depresión medular (controlar perfil hematológico mensual al principio y luego cada 3 meses: si leucocitos < 4000, suspender transitoriamente), diarrea y meteorismo (mejoran al fraccionar la dosis cada 8 horas)” (p. 296). Si se comparan los efectos adversos de éste medicamento con los esteroides o la ciclosporina, es mucho más ligero el micofelonato que los demás.

No es mucha la información que se tiene sobre los efectos adversos del tacrolimus; sin embargo, Hevia, et al. (2015) enumeran: “hipertensión arterial, nefrotoxicidad, hiperglucemia, y rara vez neurotoxicidad (cefalea, convulsiones).” (p. 295). Sin embargo, Cisneros (2018) agrega a los efectos adversos mencionados, la posible aparición de Diabetes Mellitus, así como un elevado costo económico, que no es una reacción adversa, pero puede interferir al momento de elegir el tratamiento. (Cisneros, 2018, p. 61).

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

El objetivo del presente capítulo consiste en el planteamiento del tipo de investigación realizada, mencionando las fuentes de información empleadas, los criterios de inclusión y exclusión de la información utilizada y el análisis de los datos. La información utilizada en el análisis se basa en un estudio con orientación cualitativa.

Enfoque

Según Hernández, Fernández y Baptista (2014) un enfoque cualitativo es el que “utiliza la recolección de análisis de datos para afinar preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación.” (p. 7).

El enfoque de esta investigación se considera cualitativo, debido a que se pretende evaluar la conducta terapéutica del Síndrome Nefrótico, basado en su bioseguridad y eficacia, en niños entre los 2 y 12 años en el continente americano.

Diseño

Se realizara un revisión bibliográfica, la cual se basa en un diseño fenomenológico; este consiste en explorar, describir y comprender las experiencias de las personas con respecto a un fenómeno y describir los elementos que tienen en común sus experiencias vividas. En este diseño se debe tomar en cuenta la individualidad de los elementos participantes y los investigadores trabajan directamente con las unidades (Hernández, Fernández y Baptista, 2014, p. 493).

Fuentes de información

Para este proyecto se realizará una revisión bibliográfica, obteniendo información de diferentes bases de datos, las cuales proporcionan información reciente y confiable. Estas son: la base de datos EBSCO Host, Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social, Universidad de Ciencias Médicas, Universidad Internacional de las Américas y Universidad de Iberoamérica, Universidad Latina, Universidad de Costa Rica, la revista costarricense Medicina Legal de Costa Rica-Scielo, Pubmed, Elsevier México y Chile, entre otros.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Se tomarán en cuenta los artículos y ensayos clínicos publicados entre el año 2012 y 2017 en países de América Latina, en los cuales se mencionen la fisiopatología del Síndrome Nefrótico, el tratamiento farmacológico empleado y los criterios en los cuales se basan para administrar uno u otro medicamento, así como la edad de los pacientes que padecen el Síndrome Nefrótico. Se incluye, además, artículos que hagan mención a la incidencia tanto a nivel nacional como a nivel mundial, sin importar su fecha de publicación, ya que sobre esta patología no se posee mucha información a nivel nacional principalmente.

Por otro lado se incluyeron también los artículos que hablaban del Síndrome Nefrótico pero que se encontraban fuera del rango establecido de 5 años, ya que se carece de información a nivel nacional sobre esta enfermedad. Igualmente, se toman en cuenta los artículos que fueron publicados en Europa, pero que hablan de la fisiopatología o terminología importante, ya que esta no varía entre publicaciones americanas y europeas.

No se toman en cuenta los artículos publicados fuera del continente americano para la realización del análisis de los resultados obtenidos; es decir, no se contempla la información sobre tratamiento obtenida de publicaciones europeas. Igualmente, no se toman en cuenta los artículos que hablan del Síndrome Nefrótico en edades diferentes a las mencionadas, ya que en niños menores a 1 año, se trata de un Síndrome Nefrótico de causas diferentes a las estudiadas en esta investigación.

Por otro lado, se excluyen los estudios clínicos y artículos científicos que no tengan año, fecha o lugar de publicación definidos que puedan comprometer la credibilidad de la información obtenida. Esto implica a su vez que todos los ensayos o artículos utilizados se obtengan de bases de datos o revistas confiables, para garantizar la calidad de la información analizada.

Categorías de Análisis

Tabla 5. Categorías de análisis correspondientes al objetivo 1

Objetivo 1. Mencionar las principales características y tratamientos del Síndrome Nefrótico en niños entre los 2 y 12 años	
Categoría de Análisis	Definición
Características	Que da carácter o sirve para distinguir a alguien o algo de sus semejantes. (Real Academia Española, 2017).

Tratamiento	Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad. (Real Academia Española, 2017).
Síndrome Nefrótico	“Consecuencia clínica del aumento de la permeabilidad glomerular, que se traduce en proteinuria masiva e hipoalbuminemia y que se acompaña de forma variable de edema, hiperlipemia y lipiduria” (Rozman, 2012. p. 804).

Fuente: Elaboración Propia.

Tabla 6. Categorías de análisis correspondientes al objetivo 2

Objetivo 2. Destacar los efectos adversos más comunes del tratamiento farmacológico empleado en el Síndrome Nefrótico en niños entre los 2 y 12 años	
Categoría de Análisis	Definición
Efectos Adversos	RAM son efectos no deseados ni intencionados de un medicamento, incluidos los efectos idiosincrásicos, que se producen durante su uso adecuado. (OMS, 2017).
Tratamiento Farmacológico	Tratamiento con cualquier sustancia, diferente de los alimentos, que se usa para prevenir, diagnosticar, tratar o aliviar los síntomas de una enfermedad o un estado anormal. (Instituto Nacional del Cáncer, 2017).
Síndrome Nefrótico	“Consecuencia clínica del aumento de la permeabilidad glomerular, que se traduce en proteinuria masiva e hipoalbuminemia y que se acompaña de forma variable de edema, hiperlipemia y lipiduria” (Rozman, 2012, p. 804).

Fuente: Elaboración Propia.

Tabla 7. Categorías de análisis correspondientes al objetivo 3

Objetivo 3. Diferenciar el tratamiento elegido en pacientes que presentan Síndrome Nefrótico cortico-sensible y cortico-resistente	
Categoría de Análisis	Definición
Tratamiento	Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad. (Real Academia Española, 2017).
Pacientes	Persona que padece física y corporalmente, y especialmente quien se halla bajo atención médica (Real Academia Española, 2017).
Síndrome Nefrótico Cortico-Sensible	Consiste en un tipo de Síndrome Nefrótico que si responde al tratamiento de primera elección en esta patología, es decir, que responde adecuadamente al tratamiento con medicamentos corticosteroides. (Velásquez, 2014).
Síndrome Nefrótico Cortico-Resistente	Es, por el contrario, un tipo de Síndrome Nefrótico que no responde al tratamiento con medicamentos corticosteroides, por lo que requiere del uso de tratamientos alternativos. (Velásquez, 2014).

Fuente: Elaboración Propia.

Procedimiento de recolección o análisis de datos

A continuación se detallarán las fases de recolección y análisis de los datos empleados en la presente investigación

Fase 1.

Se recolectó información de diversas fuentes bibliográficas, tales como bases de datos, libros y publicaciones de Internet que hablaran sobre los temas de interés. Se realizó la lectura de la información obtenida, haciendo su respectivo análisis, sin perder la esencia de lo mencionado por el autor.

Fase 2.

Se analizó la información obtenida con el fin de cumplir los objetivos establecidos en esta investigación, de modo que se incluyeron los que aportaban información valiosa para el proyecto, y se excluyeron los que no representaban una fuente de peso, o no cumplían con los criterios.

Fase 3.

Se clasificó la información de acuerdo con el capítulo que se abordara, de forma que se obtuvieran las definiciones y generalidades de las variables a estudiar, así como los datos más específicos a abordar.

Fase 4.

Se estableció la información requerida para la realización de los capítulos III y VI de este proyecto de investigación, donde se establecieron los resultados obtenidos y las conclusiones respectivas a los objetivos de la investigación.

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS

En el presente capítulo se analizarán los resultados obtenidos en cuanto a las características y tratamiento del Síndrome Nefrótico, las reacciones adversas más comunes del tratamiento farmacológico y su impacto en el desarrollo de los niños, así como una diferenciación entre los posibles tratamientos farmacológicos que pueden recibir los niños; todo esto con el fin de responder los objetivos planteados de acuerdo con lo especificado en las categorías de análisis mencionadas en el capítulo III de esta investigación.

Características y Diferencias del Tratamiento del Síndrome Nefrótico

Tal como se mencionó en el capítulo dos, las características de la enfermedad limitan directamente la respuesta farmacológica a diferentes tratamientos. Como también se mencionó, los pacientes pueden ser sensibles a esteroides, resistentes a esteroides o dependiente de esteroides, pero el tratamiento no se limita a la enfermedad como tal, sino que también incluye el manejo de los síntomas.

Diversos autores indican cuál es la mejor opción farmacológica para el tratamiento del Síndrome Nefrótico. A grandes rasgos el tratamiento empleado coincide entre los autores consultados, sin importar la fecha de publicación de dicha información; sin embargo, hay ciertas diferencias entre lo establecido por uno u otro que son importantes de resaltar.

Para una mejor comprensión del tratamiento farmacológico utilizado, se clasificará el tratamiento farmacológico según sus diversas categorías en tratamiento para Síndrome Nefrótico resistente a esteroides, sensible a esteroides, dependiente de esteroides, recaídas y sintomático. En la tabla 8 se observan los diferentes criterios de los autores consultados respecto al tratamiento con esteroides para pacientes sensibles a estos.

Tabla 8. Comparación del tratamiento farmacológico en el Síndrome Nefrótico cortico-sensible

Medicamento	Esquema de dosificación	Autor
Prednisona	2 mg/kg en días continuos durante 4-6 semanas.	Halty y Caggiani (2010).
Prednisona	2 mg/kg en días continuos (máx. 60 mg/d) durante 4-6 semanas, seguido de 1,5 mg/kg días alternos durante 4-6 semanas.	Sociedad Argentina de Pediatría (2014).
Prednisona	- Diaria: 2 mg/kg durante 6 semanas al día (máximo 60 mg). - Días alternos: 1,5 mg/kg en días alternos, (máximo 40 mg) durante 6 semanas.	Hevia et al. (2015).

	Luego disminuir dosis de forma progresiva en 1 a 3 meses hasta suspender.	
Prednisona	2 mg/kg (máximo de 60 mg/día) por 4-6 semanas; luego 1,5 mg/kg (máximo 40 mg/día) en días alternos por 4-6 semanas. Finalmente, disminuir prednisona progresivamente.	Cisneros (2018).
Prednisona	2 mg/kg por 4-6 semanas. 1,5 mg/kg en días alternos por 4-6 semanas más.	ISKDC (2015).

Fuente: Elaboración propia.

De acuerdo con la literatura consultada, después de estos esquemas de dosificación debe presentarse remisión, debe disminuirse la proteinuria y aumentar la diuresis. En la tabla 8 se muestran los tratamientos de primera línea en el síndrome nefrótico. Tal como se

observa, la recomendación de diversos autores de América Latina indica el mismo medicamento con el mismo esquema de dosificación.

El tratamiento con esteroides se fundamenta principalmente en la disminución de los linfocitos T. Recordemos que la glomerulonefritis es el mecanismo fisiopatológico principal que afecta a los pacientes con Síndrome Nefrótico y que esta es la causante de la retención de líquido, así como la pérdida de proteínas plasmáticas y demás síntomas, causado por la acumulación de linfocitos T en los tejidos renales.

Se puede observar que al final de la tabla 8 se menciona a la ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children) la cual es una organización internacional dedicada al estudio de patologías renales. Dicha organización coincide con lo establecido en Latinoamérica con respecto al tratamiento del Síndrome Nefrótico, donde la prednisona es el fármaco de elección como primera opción en todos los casos.

Al observarse una similitud tal en las indicaciones de tratamiento, se puede pensar que es el tratamiento ideal para los pacientes y que conducirá a una exitosa remisión de la enfermedad; sin embargo, se cuenta con un porcentaje de pacientes que presentan recaídas o resistencia al tratamiento. Cisneros (2018) explica: “La mayoría de los niños con SN corticosensible presentan un episodio de recaída, y hasta el 50% presenta un SN recaedor frecuente o corticodependiente” (p. 55).

A partir de acá surgen diversas opiniones, ya que hay quienes piensan que administrar ciertos medicamentos puede impedir las recaídas o disminuirlas casi en su totalidad, mientras que otros autores indican que estos medicamentos no son tan beneficiosos y que, por el contrario, generan un número importante de reacciones adversas en los niños, de modo que recomiendan tratamientos farmacológicos diferentes, fundamentados en las reacciones adversas a presentarse.

La literatura sugiere que en caso de presentarse al menos dos recaídas en 6 meses, cuatro recaídas en un año, se debe recurrir a un régimen o medicamento distinto, ya que puede estarse hablando de una resistencia o dependencia al tratamiento corticosteroide. En la tabla 9 se muestran las opciones en caso de recaídas, de acuerdo con lo establecido por los autores analizados para esta investigación.

Tabla 9. Comparación del tratamiento farmacológico de las recaídas en el Síndrome Nefrótico

Medicamento	Esquema de dosificación	Autor
Prednisona	-2 mg/kg por 3 días. -Luego 1,5 mg/kg en días alternos por 4 semanas. Finalmente, disminuir progresivamente. En caso de recaídas frecuentes mantener en	Cisneros (2018).

	0.25 mg/Kg/diaria o 0.48 mg/Kg/interdiaria.	
	-2 mg/kg por 5 días. -Luego 1,5 mg/kg en días alternos por 4-6 semanas.	Sociedad Argentina de Pediatría (2014).
	-2 mg/kg por 3-5 días. -Luego 1,5 mg/kg en días alternos por 4 semanas. En caso de infección, es mejor dar 1,5 mg/kg por días seguidos y luego en días alternos.	Hevia et al. (2015).
	-2 mg/kg por 5 días. -Luego 1,5 mg/kg en días alternos hasta remisión (4 semanas).	Velásquez (2014).
	2mg/kg/día durante 4 semanas seguidos de 2 mg/kg/2 días por dos semanas, 1 mg/kg/2 días por 2 semanas y 0.5mg/kg/2 días por 2 semanas.	GARD (2014).

Fuente: Elaboración propia.

Las recaídas infrecuentes se tratan con prednisona, tal como se explica en la tabla 9; sin embargo, esto no siempre es efectivo. La literatura menciona que el 20% de los pacientes recaen con mayor frecuencia o se genera Síndrome Nefrótico Corticodependiente, de modo que se recurre a medicamentos alternos como ciclofosfamida, agentes alquilantes, levamisol, inhibidores de la calcineurina y micofenolato, entre otros.

Serna, et al. (2015) indica que el uso de corticosteroides, a pesar de ser el de elección en los últimos 50 años, siempre ha sido un reto para el sector médico. Entre el 40% y 60% de los pacientes recaen y del 10% al 20% no responden al tratamiento esteroideo y se comportan como córtico-resistentes o córtico-dependientes. Igualmente, afirma que la ciclosporina es el de elección en corticorresistencia, mientras que la ciclofosfamida es ideal en caso de corticodependencia.

A grandes rasgos, los medicamentos empleados en esta patología actúan inhibiendo los linfocitos T y sus mecanismos respectivos, dentro de los cuales interviene el calcio; por este motivo existen medicamentos que bloquean los receptores de calcineurina, los receptores de los linfocitos, entre otros. Los medicamentos más utilizados se mencionan a continuación, en la tabla 10.

Tabla 10. Comparación del tratamiento farmacológico de las Recaídas Frecuentes y Corticodependencia en el Síndrome Nefrótico

Medicamento	Esquema de dosificación	Autor
-------------	-------------------------	-------

Agentes Alquilantes		
Ciclofosfamida	1-3 mg/kg/día durante 8-12 semanas. Aumentar ingesta de agua durante el tratamiento. Disminuir prednisona gradualmente hasta suspender en 3 meses.	Hevia, et al. (2015).
Ciclofosfamida + Prednisona	Prednisona 2 mg/kg por 5 días posteriores a la remisión, seguido de 1,5 mg/kg en días alternos por 4 semanas. Disminuir el corticoide 25% de la dosis cada 15 días hasta alcanzar una dosis menor de 0,5 mg/kg en días alternos. Ciclofosfamida 2 mg/kg/día por 8-12 semanas.	Sociedad Argentina de Pediatría (2014).
Ciclofosfamida	2 mg/Kg/día, (dosis máxima 100 mg/día) por 8-12 semanas (dosis acumulativa 168 mg/Kg). Iniciar con remisión con corticoides.	Cisneros (2018).
Clorambucilo	0.1-0.2mg/kg/d durante 8semanas, con dosis acumulativa máxima de 11.2 mg/kg.	Velásquez (2014).
Levamisol		
Levamisol	2.5 mg/Kg en días alternos por al menos	Cisneros (2018).

	12 meses.	
Inhibidores Calcineurínicos		
Tacrolimus	Iniciar 0.1 mg/Kg/día en 2 dosis, cuando los efectos cosméticos de ciclosporina sean inaceptables. Niveles sanguíneos 5-10 ng/mL.	Cisneros (2018).
Ciclosporina A	Iniciar 4-5 mg/Kg/día en 2 dosis divididas. Niveles sanguíneos 80-100 ng/mL por los primeros 6 meses, seguido de 60-80 ng/mL.	Velásquez (2014).
Ahorradores de Esteroides		
Micofenolato mofetil	1200 mg/m ² /día en 2 dosis por al menos 12 meses.	Velásquez (2014).

Fuente: Elaboración propia.

El orden de los medicamentos utilizados difiere de un autor a otro; hay quienes indican que lo mejor es comenzar con ciclofosfamida, mientras otros prefieren la ciclosporina. En diversos estudios se ha observado que la ciclosporina puede reducir la incidencia de recaídas del 75 al 90% en los pacientes con síndrome nefrótico de recaídas frecuentes o corticodependiente, lo que la convierte en una excelente opción cuando los esteroides no logran la remisión deseada.

La ciclofosfamida y el clorambucilo son utilizados con regularidad; en general han demostrado buenos resultados en el tratamiento de recaídas o corticodependencia; sin embargo, se recomienda su utilización solo cuando ya ha cesado la proteinuria posterior a la administración de prednisona, Además, se han registrado efectos adversos muy graves como neoplasias, de modo que su utilización debe ser bajo observación estrecha y en concentraciones plasmáticas muy controladas.

En México, por ejemplo, el uso del clorambucilo o la ciclofosfamida se limita a Síndrome Nefrótico Corticorresistente, en un solo ciclo; no recomiendan su utilización en caso de recaídas frecuentes o de dependencia a la prednisona. Sin embargo, en Perú se recomiendan los agentes alquilantes como la ciclofosfamida o el clorambucilo en el niño con recaídas frecuentes y corticodependientes; no obstante, también recomienda solo un ciclo del medicamento.

Por otro lado, diversos estudios demostraron sobre el uso del mofetil micofenolato, que aunque los niños del grupo experimental presentaron menor frecuencia de remisión completa o parcial, tuvieron menor frecuencia de recaídas y mantuvieron en mayor proporción el estado de remisión a las 78 semanas de seguimiento. Mientras tanto, el Levamisol, de acuerdo con estudios realizados en Cuba, genera remisión de la enfermedad con ligeros efectos adversos, reducción significativa de las recaídas y un ahorro moderado de esteroides.

Así mismo, estudios realizados en Cuba indican que el Tacrolimus, en comparación con la Ciclosporina A, poseen efectos tóxicos similares; sin embargo, el Tacrolimus generó

remisión de un 90,9% de los pacientes analizados, mientras que la Ciclosporina A solo logró la remisión del 76% de estos.

Tabla 11. Comparación del tratamiento farmacológico en Síndrome Nefrótico Corticosenible

Medicamento	Esquema	Autor
Rituximab	Cuatro dosis de Rituximab de 375 mg/m ² /semana.	Serna, et al. (2014).
Ciclofosfamida + enalapril + prednisona	Ciclofosfamida= 750mg/m ² /IV/mes (6 dosis). Enalapril= 0,2mg/kg/VO (4 dosis). Prednisona= 0,125 mg/kg/VO (4 dosis).	Silva (2017).
Ciclosporina A + enalapril + prednisona	Ciclosporina A, 3-5mg/kg/VO (dosis). Enalapril 0,2mg/ kg/VO (dosis). Prednisona 0,125mg/kg/VO.	Silva (2017).

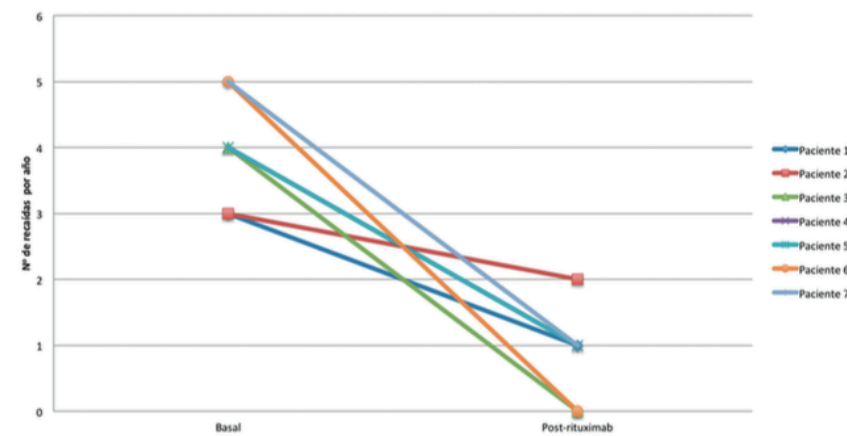
El Rituximab ha sido estudiado de manera individual como tratamiento en pacientes con Síndrome Nefrótico Corticoreistente, Corticodependiente y en caso de Recaídas Frecuentes. Se determinó que el número de recaídas por año disminuyó de manera

importante, tal como se muestra en la figura 7. Las recaídas luego de presentarse más de 2 recaídas ya se consideran como cualquiera de las categorías anteriores.

Un estudio evaluó la combinación de Ciclosporina, Enalapril y Prednisona, contra la combinación Ciclofosfamida, Enalapril y Prednisona; el resultado del análisis ha demostrado un 75% de eficacia en la remisión de los pacientes corticorresistentes, con el régimen de ciclofosfamida, en cambio el estudio de ciclosporina A solo logró remisión total en un 46% de los casos analizados.

Diversos estudios han demostrado una reducción de 95% en la tasa de recaídas y disminución de la dosis de esteroides al año de seguimiento; sin embargo, seis meses después de la primera infusión solo 27,2% estaban en remisión completa. Mientras que otros estudios compararon el uso de ciclosporina con el de micofenolato como terapia de mantenimiento después de una infusión única de rituximab, encontraron que el número de recaídas disminuyó, especialmente en el grupo con micofenolato, pero el tiempo de remisión fue más prolongado en el grupo tratado con ciclosporina.

Figura 8. Número de recaídas por año antes y después del uso de Rituximab



Fuente: Serna, et al. (2015).

Otro estudio realizado en Brasil comparó la efectividad del Mofetil Micofenolato dividiendo a los pacientes en 2 grupos. El primero fue tratado con ciclosporina o ciclofosfamida previo al uso del micofenolato, mientras que el segundo no fue tratado con ninguno de estos. Los resultados demostraron que el primer grupo obtuvo un 60% de remisión total luego del primer mes de tratamiento, mientras que el grupo 2 tuvo un 66% de remisión total en el primer mes, y el 33% restante remitió a los 2 meses de tratamiento, demostrando ser un medicamento bastante prometedor en el tratamiento de esta patología.

Igualmente, es importante considerar, tal como se mencionó anteriormente, que en el Síndrome Nefrótico no solo se trata la enfermedad como tal, sino una serie de síntomas que afectan la salud del paciente desde otras áreas; por ejemplo, los problemas que pueden presentarse en la coagulación, la pérdida de proteínas como la albúmina, la cual afecta directamente en los tratamientos farmacológicos utilizados, así como la aparición de lípidos en sangre, que pueden generar descompensaciones.

A pesar de que muchos autores coinciden en el tratamiento farmacológico para tratar el Síndrome Nefrótico, no siempre coinciden en los síntomas presentes en el paciente; hay quienes indican que estos desaparecerán cuando se compensen los síntomas renales, mientras que otros prefieren tratar al paciente desde sus síntomas antes de administrar esteroides o terapias inmunizantes según sea el caso.

Reacciones Adversas más comunes del Tratamiento del Síndrome Nefrótico

Hevia, et al. (2015) explican: “El pronóstico a largo plazo para la mayoría de estos pacientes es muy bueno, con preservación de la función renal. Por este motivo, es fundamental limitar los efectos adversos asociados al tratamiento, especialmente por uso prolongado de corticoides” (p. 293) Los principales efectos secundarios de los esteroides pueden ser retención de crecimiento lineal, cambios conductuales, obesidad, síndrome de Cushing, hipertensión arterial, cataratas, intolerancia a la glucosa y desmineralización ósea.

El uso prolongado de fármacos corticoesteroides afecta en diversas áreas la salud del paciente; sin embargo, sigue siendo el medicamento de elección en el tratamiento del Síndrome Nefrótico, ya que no se cuenta con ningún medicamento especializado para esta enfermedad. Además, no solo hay que regular la dosis administrada de prednisona, sino de cualquier medicamento que se administre, ya que al haber una importante disminución en las proteínas plasmáticas, y cambio en la volemia, hay más probabilidades de presentarse toxicidad.

La Sociedad Argentina de Pediatría (2014) explica: “La acción tóxica en los distintos órganos se debe a su uso prolongado; puede ocurrir tanto en el paciente corticodependiente como en el corticorresistente.” Estos síntomas, mostrados en la tabla 12, pueden o no afectar permanentemente al paciente; sin embargo, los mismos autores indican que cuando se presenta resistencia a los corticoides, las probabilidades de desarrollar daño renal terminal rondan el 40%.

Tabla 12. Efectos Adversos del uso prolongado de Corticosteorides en el Síndrome Nefrótico

Reacción adversa	Mecanismo por el que ocurre
Alteración de la mineralización ósea	Los corticoides causan aumento de la reabsorción ósea por estimulación directa de la actividad osteoclástica, reducen el número de osteoblastos y su función, por lo tanto, todos los pacientes bajo tratamiento con corticoides deben recibir calcio y vitamina D.
Retraso del crecimiento	Hay una relación directa entre la duración del tratamiento con corticoides y el retardo del crecimiento por un retraso de la pubertad. Conforme más tiempo se exponen los niños al medicamento, más comprometido se encuentra el crecimiento de

	<p>este, principalmente si hay recaídas.</p> <p>Sin embargo, los niños recuperan la velocidad del crecimiento si se suspende el tratamiento con corticoides antes de la pubertad.</p>
Obesidad	<p>Los pacientes que reciben glucocorticoides en exceso desarrollan el síndrome de Cushing (obesidad central e insulinoresistencia), debido a que los glucocorticoides incrementan la liberación de los ácidos grasos de los adipocitos por estimulación de la lipólisis.</p>
Hipertensión Arterial	<p>Los corticoides actúan elevando la sensibilidad vascular a la acción de Angiotensina-II endógena y de las catecolaminas. El aumento de la reabsorción de sodio y agua debido a su acción mineralocorticoidea también contribuye a la fisiopatología de la hipertensión.</p>

Fuente: Elaboración propia, según la información obtenida de la Sociedad Argentina de Pediatría (2014).

La necesidad de un tratamiento específico para esta patología es muy grande, Cisneros (2018) indica que esta es una patología frecuente en el área de pediatría, y las complicaciones que se generan en los niños cuando el Síndrome Nefrótico es tratado con corticosteroides, pueden afectarle por el resto de sus vidas, mientras que los niños que no poseen una respuesta

adecuada a este tipo de tratamiento, tienen grandes posibilidades de desarrollar complicaciones renales fatales que terminen en la pérdida de la vida.

La importancia de estudios recientes y actualizados en esta enfermedad y su tratamiento es vital; el hecho de que los medicamentos que estén disponibles para estas patologías generen efectos adversos tan negativos es realmente alarmante, aumenta la necesidad de un tratamiento específico que no genere reacciones adversas tan importante.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este capítulo se presentarán las conclusiones y recomendaciones con base en los objetivos específicos planteados en la presente investigación, y según los resultados obtenidos de la bibliografía científica.

Conclusiones

Mencionar las principales características y tratamientos del síndrome nefrótico en niños entre los 2 y 12 años.

Fue posible conocer con mayor detalle el tratamiento farmacológico del Síndrome Nefrótico, el cual se basa en suprimir las células T del organismo mediante el uso de inmunosupresores y esteroides, así como medicamentos novedosos, tal como el rituximab.

No se cuenta con un tratamiento farmacológico específico para tratar el Síndrome Nefrótico, de modo que se utilizan medicamentos como los esteroides, los cuales se utilizan en patologías de diversa naturaleza, con el fin de disminuir los posibles daños a nivel renal.

El Rituximab demostró efectos muy favorables en el tratamiento de la proteinuria, logrando en la mayoría de los casos la remisión completa de los pacientes; sin embargo, algunas mezclas también obtuvieron resultados favorables.

Destacar los efectos adversos más comunes del tratamiento farmacológico empleado en el síndrome nefrótico en niños entre los 2 y 12 años.

Las reacciones adversas que se pueden presentar con el uso de medicamentos, especialmente los corticosteroides, pueden provocar daños en la salud del niño que afecten por el resto de su vida.

El uso de medicamentos como el tacrolimus, han demostrado reacciones adversas graves como las neoplasias o diversos tipos de cáncer, así como daños hematológicos a largo plazo, que pueden llevar a la muerte del paciente.

Medicamentos como el Rituximab o el Mofetil Micofenolato, demuestran buenos resultados en el tratamiento de la patología con menores riesgos que los demás medicamentos, principalmente menor a la ciclofosfamida, el cual presenta los peores efectos adversos en el Síndrome Nefrótico.

Diferenciar el tratamiento elegido en pacientes que presentan síndrome nefrótico cortico-sensible y síndrome nefrótico cortico-resistente.

Los medicamentos empleados en el Síndrome Nefrótico Corticosensible y en Recaídas coinciden en todo el continente americano, así como con lo establecido con las guías europeas, mas no significa que sea una solución clara para el tratamiento de la enfermedad.

La monitorización del paciente, especialmente de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos, son esenciales para una terapia exitosa, la valoración de estos y los efectos adversos causados evitan deterioros graves de la calidad de vida del paciente.

La principal diferencia entre ambos tipos de Síndrome Nefrótico radica en la respuesta de los pacientes a los esteroides y en caso de presentarse resistencia a éstos fármacos, se puede esperar un peor pronóstico para la salud del paciente.

Recomendaciones

Se recomienda, a la Caja Costarricense del Seguro Social, la implementación de tratamientos diversos y novedosos, los cuales no se apegan estrictamente al uso de esteroides, para el tratamiento del Síndrome Nefrótico.

Se recomienda incentivar, a los colegios profesionales de farmacéuticos y médicos de Costa Rica, la implementación de programas y charlas de actualización a los profesionales de la salud, con el fin de aumentar la información disponible en este tipo de patologías.

Es importante recomendar al Hospital Nacional de Niños la importancia de la documentación de los casos que se presenten de esta patología, así como el estudio de los casos presentes en dicho centro de salud.

Igualmente cabe destacar la importancia de fomentar la investigación en las distintas universidades del país que imparten carreras de la salud, entre ellas Farmacia, de modo que permita la actualización de conocimientos

Así mismo, es importante informar a los padres de familia sobre algunas patologías que pueden presentar sus hijos, y el cuidado de no pasar por alto detalles importantes que puedan llevar a un diagnóstico temprano de la enfermedad.

Es importante continuar investigando a detalle los efectos de medicamentos como el Rituximab y el Micofenolato, los cuales mostraron mejores resultados en el tratamiento de esta patología.

Referencias

- Atehortúa, P., et al. (2013). Evolución a largo plazo de los niños con diagnóstico de síndrome nefrótico atendidos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, entre enero de 1960 y diciembre de 2009. *Iatreia*. 26 (2): 127-135.
- Bustillo, F., Madera, F., Vizcaíno, K., y Polo, A. (2013). Eficacia del rituximab en el Síndrome Nefrótico Idiopático Corticorresistente o Corticodependiente en menores de 18 años en Barranquilla entre los años 2010 y 2013. *Universidad Libre Seccional, Barranquilla Colombia*. 8 (1): 79-84.
- Cisneros, L. (2018). Síndrome Nefrótico en Niños: Rol del Pediatra y Nefrólogo Pediatra. *Revista Facultad de Medicina Humana*, 18 (1), 55-64.
- Corona, J., et al. (2014). Diferencias en los dermatoglifos en niños con síndrome nefrótico de acuerdo a su respuesta a esteroides. *Revista Médica Instituto Mexicano de Seguro Social. Ciudad de México* 54 (2): 146-50.
- Comité de Nefrología de la Sociedad Argentina de Nefrología (2014). Consenso de tratamiento del Síndrome Nefrótico en la infancia. *Argentina*. 112 (3): 277-284.
- Durán (2010). Tratamiento del Síndrome Nefrótico Idiopático. *Hospital Pediátrico Docente, La Habana, Cuba, Trabajo de Revisión*, (pp. 1-15).

Fox, S. (2011), Fisiología Humana. McGraw-Hill. Doceava Edición. México, Distrito Federal. (p. 584).

Fernández, S. Carranza, A., y Madrigal, G. (2005) Síndrome Nefrótico Primario en niños de Costa Rica: Correlación clínico-patológica. Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica.

Galán, Y., Sandoval, M., Pérez, M. y Navarrete, J. (2017) Efectividad del tratamiento del Síndrome Nefrótico Corticorresistente en Pediatría. Managua, Nicaragua. Revista Ciencias de la Salud y Educación Médica 1 (1): 16-20.

Genetic and Rare Disease-GADR (2014). Síndrome Nefrótico. Recuperado de: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12215/sindrome-nefrotico/cases/47806>

Guía Clínica y Terapéutica (2016). Para uso del personal sanitario cualificado en programas curativos en hospitales y dispensarios. Médecins Sans Frontieres. Paris, Francia, (pp.239-241).

Guía Clínica del Síndrome Nefrótico (2014). España. Recuperada de: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/sindrome-nefrotico/#2895>

Gutiérrez, E. (2010). Uso de anticalcineurínicos en glomerulonefritis primarias y secundarias. NefroPlus, 3 (1), 16-27.

Hevia, P., Nazal, V., Rosati, M., Quiroz, L., Alarcón, C., Márquez, S., Cuevas, K. (2015). Síndrome nefrótico idiopático: recomendaciones de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. Parte 1. Santiago de Chile. 86 (4): 291-298.

Hevia, P., Nazal, V., Rosati, M., Quiroz, L., Alarcón, C., Márquez, S., Cuevas, K. (2015). Síndrome nefrótico idiopático: recomendaciones de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. Parte 2. Santiago de Chile. 86 (5): 366-372.

Instituto Nacional del Cáncer (2017). Diccionario del Cáncer, definición de terapia farmacológica, Recuperado de: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=651195>

Lammoglia, J., Gastelbondo, R. (2016). Guía de Manejo en Niños con Síndrome Nefrótico. Revista Colombiana de Pediatría, 34: 3, párr. 1-3.

Liern, M., Codianni, P., Vallejo, G. (2016) Estudio comparativo entre el esquema convencional y el tratamiento prolongado con esteroides en el síndrome nefrótico cortico-sensible primario en Pediatría. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. Buenos Aires, Argentina. 73 (5): 309-317.

Medline Plus, Información de Salud para usted. (2015). Nefritis Intersticial. Recuperado de: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000464.htm>

Medline Plus, Información de Salud para usted. (2017). Derrame Pleural. Recuperado de:

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000086.htm>

Medline Plus, Información de Salud para usted. (2017). Ascitis. Recuperado de:

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000286.htm>

Medline Plus, Información de Salud para usted. (2017). Síndrome Nefrótico. Recuperado de:

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000490.htm>

Morales, J. (2010). Drogas Nefrotóxicas. Revista Médica Clínica Condes, 21 (4), 623-628.

Nelson (2009) Tratado de Pediatría. Barcelona, España: Elsevier, (p. 2190).

Niaudet, P. (2009). Síndrome Nefrótico en el niño. Servicio de Nefrología, París, Francia.

Elsevier Masson. 83 (10): 1-16.

Román, E. (2014). Síndrome Nefrótico Pediátrico. Valencia, España. 1: 283-301.

Secretaría de Salud de México (2013). Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico

Primario en niños. CENETEC, México, D.F.

Sociedad Peruana de Dermatología (2003). Inhibidores de la calcineurina: una alternativa en el tratamiento inmunosupresor. Recuperado de: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v13_n2/inhibidores.htm.

Sociedad Argentina de Pediatría (2014). Consenso de tratamiento del Síndrome Nefrótico en la infancia. Comité de Nefrología. 112 (3): 277-284.

Selewski, D., et al. (2017). La capacidad de respuesta de las medidas de PROMIS® a los cambios en el estado de la enfermedad entre los pacientes con síndrome nefrótico pediátrico: estudio del consorcio de nefrología pediátrica de Midwest. (Traducido del inglés). Hospital Infantil Mott. Michigan, Estados Unidos. Doi: 10.1186/s12955-017-0737-2.

Velásquez, L. (2014). Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático en niños. Boletín Médico del Hospital Infantil de México-Elsevier, 71 (5): 315-322.

Vélez, C., et al. (2013). Tratamiento Inmunosupresor en Niños con Síndrome Nefrótico Corticoresistente: Experiencia Monocéntrica (Traducido del Inglés). Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia (200-205). Antioquia, Colombia: J Bras Nefrol.