

Características evolutivas del síndrome nefrótico idiopático. Análisis de 70 casos

Dras. Margarita Halty ¹, Marina Caggiani ²

Resumen

El objetivo del estudio es conocer el perfil evolutivo de una población de niños con SNI controlados durante un período mínimo de un año en la Policlínica Nefrológica del Centro Hospitalario Pereira Rossell entre los años 2000 y 2006. Se analizaron retrospectivamente los datos clínicos, tratamientos empleados, respuesta a los mismos, complicaciones y situación al final del período de seguimiento. Se incluyeron 70 pacientes, con un predominio del sexo masculino en una relación de 1,8/1. El promedio de edad en el debut fue $4,33 \pm 0,41$ años, el tiempo de seguimiento fue $5,9 \pm 0,4$ años. El 80% eran córtico sensibles y el 20% córtico resistentes (CR); dentro del primer grupo, el 73% eran córtico dependientes o recaedores frecuentes (CDRF). La respuesta a la ciclofosfamida fue favorable en 62% de los pacientes CDRF y en 66% de los CR. La ciclosporina obtuvo buena respuesta en 62,5% de los CDRF y en 75% de los CR. Se realizó punción biopsica renal en 26 casos, 12 CDRF y 13 CR, predominando la hialinosis focal y

segmentaria en 67 y 69% de los casos respectivamente. Al final del seguimiento el 78% de los pacientes CDRF y el 64% de los CR se encontraban en remisión total; el 68% de los primeros y el 44% de los segundos aún recibían algún tratamiento inmunosupresor. El estudio del score Z para la talla se realizó en 50 niños encontrándose diferencias significativas entre el valor de la talla al inicio de la enfermedad, al año y al final del seguimiento. Las complicaciones infecciosas ocurrieron en 25,7% de los pacientes, un caso evolucionó a la insuficiencia renal crónica, no se registraron fallecimientos. Si bien se logró un elevado porcentaje de remisiones al final del seguimiento, la evolución fue prolongada, se requirieron múltiples asociaciones de inmunosupresores, se constataron complicaciones infecciosas y significativa repercusión sobre la talla.

Palabras clave: SÍNDROME NEFRÓTICO
AGENTES INMUNOSUPRESORES
-uso terapéutico
TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO

1. Prof. Adj. de Clínica Pediátrica C, Facultad de Medicina, UDELAR. Montevideo, Uruguay. Nefrólogo. Médico Intensivista de la Unidad de Cuidados Intensivos de Niños (UCIN) del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

2. Ex Profesor Adjunto de Clínica Pediátrica C. Nefrólogo. Docente Honorario Especializado de la Facultad de Medicina, UDELAR, Montevideo, Uruguay. Fecha recibido: 1° de junio de 2010.

Fecha aprobado: 9 de noviembre de 2010.

Summary

The aim of this study is to assess the follow-up profile of a population of children with Idiopathic Nephrotic Syndrome (INS) controlled for a minimum period of one year at the Nephrologic Service of the Pereira Rossell Hospital between 2000 and 2006. Clinical data, treatments, response to them, complications and situation at the end of follow-up were analysed retrospectively. 70 patients with a predominance of males in a ratio 1,8/1 were included. The average age at debut of the INS was $4,33 \pm$ years, the follow-up was $5,9 \pm 0,4$ years. 80% of the patients were Steroid Sensitive (SS) and 20% Steroid Resistant (SR); in the first group, 73% were Steroid Dependent or Frequent Relapsers (SDFR). Response to cyclophosphamide was favourable in 62% of the patients SDFR and in 66% of the SR.

Cyclosporine achieved a good response in 62.5% of the SDFR and in 75% of the SR. Renal biopsy was performed in 26 cases, 12 SDFR and 13 SR, predominating Focal Segmental Glomerulosclerosis in 67% and 69% respectively. At the end of the follow-up, 78% of the SDFR patients and 64% of the SR were in total remission; 68% of the first group and 44% of the second one were still receiving some immunosuppressive treatment. The Z score for height was carried out in 50 children and significant differences between height at the beginning of the disease, one year later and at the end of the follow-up were found. Infectious complications occurred in 25.7% of the patients, a patient developed chronic renal failure, no deaths were reported. Although a high percentage of remissions was achieved at the end of the follow-up, the course of the disease was prolonged, multiple immunosuppressive associations were required, infectious complications developed and significant impact on the growth was found.

Key words:

NEPHROTIC SYNDROME
IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS
-therapeutic use
GROWTH DISORDERS

Introducción

El síndrome nefrótico (SN) es un síndrome clínico y humoral caracterizado por edemas, proteinuria mayor de $40 \text{ mg/m}^2/\text{hora}$ o 50 mg/kg/día , índice proteinuria/creatininuria > 2 , proteinemia $< 5,5 \text{ g/dl}$ y albuminemia $< 2,5 \text{ g/dl}$ (ISKDC) ^(1,2).

El SN del niño mayor de 1 año es causado en un 90% por glomerulopatías (GP) primitivas y sólo el 10% por GP secundarias. Dentro del primer grupo se encuentra el síndrome nefrótico idiopático (SNI) que obedece a tres diferentes lesiones anatómo-patológicas: lesión glomerular mínima (LGM) (85%), hialinosis focal y segmentaria (HFS) (10%) y proliferación mesangial difusa (PMD) (5%) ⁽³⁾.

De acuerdo a la respuesta al tratamiento con corticoides (CC) podemos clasificar el SN como córtico sensible (CS) o córtico resistente (CR). La frecuencia de los SN CS es 78,1% y de CR es 21,9%, aunque el porcentaje varía según la etnia ⁽²⁾. Los SN CS pueden presentar un solo episodio, recaídas espaciadas, recaídas frecuentes (RF) o ser córtico dependientes (CD).

Entre los SN CS el 70%–90% tienen una o más recaídas; 10%–20% tienen recaídas espaciadas, 35%–60% evolucionan como RF o CD. El 80% de los pacientes no presentan más recaídas a los 8 años de evolución. A menor edad al inicio de la enfermedad, mayores son las posibilidades de recaídas ^(4,5).

La introducción de nuevos fármacos y pautas de tratamiento han modificado la evolución de estos pacientes con enfermedad crónica, debiendo evaluarse la respuesta a los mismos, fundamentalmente en los pacientes RF, CD y CR, que son los que presentan mayores dificultades terapéuticas.

La incidencia es variable en diferentes poblaciones, entre 1–3 cada 100.000 menores de 16 años en Europa, EE.UU. y Australia a 7,4 cada 100.000 en el sur de Asia ^(4,6,7).

Objetivo

Conocer el perfil evolutivo de un grupo de niños con síndrome nefrótico idiopático (SNI), controlados en la Policlínica Nefrológica del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Material y métodos

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de una población de niños con SNI controlados en la Policlínica Nefrológica del CHPR en el período comprendido entre los años 2000 y 2006 inclusive.

Se tomó como criterio de inclusión todos los pacientes con diagnóstico de SNI en el período de tiempo esta-

blecido y que hubieran tenido al menos un año de seguimiento.

Se registraron datos epidemiológicos y clínicos de cada uno de los pacientes:

- Edad de comienzo, sexo, tiempo de seguimiento.
- Tratamientos recibidos.
- Sensibilidad a los corticoides y respuesta a otras drogas inmunosupresoras.
- Complicaciones infecciosas y no infecciosas.
- Talla al inicio, al año de evolución y al último control, con cálculo de los score z correspondientes.
- Realización de punción biopsia renal (PBR), indicación y resultado anatómo-patológico.

Criterios clínicos

Se define la córtico sensibilidad cuando la proteinuria remite dentro de las 4 semanas de dosis plena de prednisona (2 mg/kg/día o 60 mg/m²/día), período que se prolonga hasta 6 semanas en caso de no remisión. De persistir la proteinuria con corticoides a esas dosis y en esos plazos se define la córtico resistencia.

La córtico dependencia se define luego de dos recaídas sucesivas durante el descenso o dentro de las dos semanas de suspensión de los corticoides. El recaedor frecuente es aquel que presenta dos o más recaídas en 6 meses luego de una respuesta inicial favorable o cuatro o más en el período de un año ⁽²⁾.

La población se divide de acuerdo a la respuesta a los corticoides: CS y CR. El primer grupo a su vez se subdivide en no recaedores (NO R), recaedores esporádicos (RE) y córtico dependientes y recaedores frecuentes (CDRF). Estos últimos son analizados en conjunto dadas las dificultades prácticas que ocurren habitualmente para diferenciarlos ya que no hay diferencias terapéuticas entre ambos grupos ⁽⁸⁾.

Se define la remisión parcial cuando la proteinuria es menor a 40 mg/m²/h o el índice Pu/Cr < 2 (tira reactiva ≤ 1+) y total si es menor a 4 mg/m²/h o índice Pu/Cr < 0,2 (o tira reactiva negativa por 3 días consecutivos).

Se considera recaída la reaparición de excreción proteica > 40 mg/m²/h o dipstick ≥ ++ durante 3 días consecutivos, habiendo logrado previamente la remisión ⁽⁴⁾.

La ciclofosfamida (CF) se indica en los CDRF que requieren altas dosis de CC (> 1 mg/kg en días alternos) para mantener la remisión. Se administra por vía oral en dosis de 2–3 mg/kg/día durante 2–3 meses. En algunos casos se administra por vía intravenosa a 500 mg/m² mensuales, en 3–6 dosis.

Se consideró respuesta favorable a la CF en los CDRF en que se pudo disminuir la dosis de CC y estuvieron un período mayor o igual a 6 meses postratamiento sin recaídas.

En los CR también se administró CF y la respuesta fue favorable si se obtenía la remisión total o parcial y/o córtico sensibilidad secundaria.

Se administró ciclosporina A (CyA) en algunos pacientes CDRF que persistieron con recaídas luego de la CF y en los CR, a una dosis de 5 mg/kg/día, tratando de mantener un nivel valle entre 80 y 150 ng/ml. Se evaluó la respuesta a los 4 meses de tratamiento. Se consideró respuesta favorable a la CsA en los casos en que se logró la reducción de la dosis de CC manteniendo un mayor período libre de recaídas en los CDRF y el descenso o la negativización de la proteinuria en los CR.

En caso de no respuesta a los inmunosupresores anteriores se administró micofenolato mofetil (MMF) a una dosis de 20–22 mg/kg/día y se evaluó la respuesta a los 4 meses. Se determinó el empleo de otros inmunosupresores y su respuesta.

Análisis estadístico

Se realiza análisis univariado y bivariado de las variables consideradas de interés. Se presentan medidas de tendencia central y de dispersión para resumir las variables cuantitativas.

Para el análisis de variables continuas se trabajó bajo el supuesto de aproximación a la normalidad verificándolo mediante test de Kolmogorov Smirnov o test de Levene. Se utilizó test de T para muestras dependientes para el análisis del score z en tres tiempos. Test de Chi cuadrado o de Fisher (según lo requiriesen los valores) para estudiar la asociación entre dos variables.

Se trabaja para un umbral de significación estadística, $\alpha = 0,05$.

Resultados

Fueron incluidos 70 pacientes, el 64,3% (n=45) son de sexo masculino, con una relación M/F de 1,8/1.

El promedio de edad de los pacientes al inicio de la enfermedad correspondió a 4,33 ± 0,41 años (EE), siendo su mediana 2,88 años.

En las niñas (n = 25), el promedio de edad correspondió a 4,67 ± 0,71 años; con un IC al 95% = [3,20; 6,13]. En los varones (n = 45), el promedio de edad correspondió a 4,15 ± 0,50 años; con un IC al 95% = [3,14; 5,16].

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos en cuanto a la edad de inicio de la enfermedad, valor p = 0,553.

La figura 2 muestra que el 50% de los varones tiene una edad de inicio más temprana que las niñas; las que tienen una distribución de edad al inicio con mayor simetría

Tabla 1. Edad de inicio para el conjunto de pacientes en estudio

Edad (años)	FA	F Rel (%)
1 ≤ x ≤ 3	37	52,9
3 < x ≤ 6	17	24,3
6 < x ≤ 9	8	11,4
9 < x ≤ 12	4	5,7
12 < x ≤ 15	4	5,7
Total	70	100

FA: frecuencia absoluta; F Rel: frecuencia relativa.

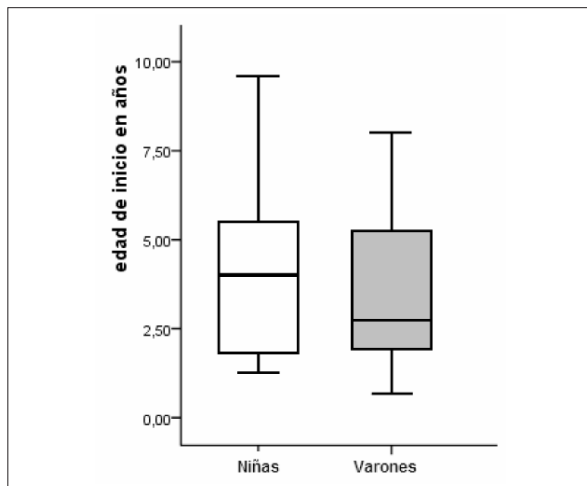


Figura 2. Edad de inicio discriminando según sexo

El tiempo promedio de seguimiento a los pacientes en estudio correspondió a $5,9 \pm 0,4$ años, con una mediana de 5 años.

El 80% (n=56) de los pacientes fue córtico sensible y el 20% (n=14) córtico resistente. Dentro de la población de los CS (n= 56) se distinguieron 3 subpoblaciones: No R (n= 7), RE (n =8) y CDRF (n= 41) (figura 3).

El promedio de edad al inicio para el grupo CR correspondió a $5,3 \pm 1,4$ años.

Para el grupo CS fue de $5,3 \pm 1,0$ años, dentro de éste los CDRF tuvieron un promedio de edad inicial de $3,3 \pm 0,3$ años, los RE de $5,9 \pm 1,3$ años y los No R de $6,6 \pm 1,4$ años. No existieron diferencias en relación a la edad de inicio según la respuesta a los CC, valor $p = 0,136$.

El 58,5% de los pacientes CDRF y el 71,5% de los CR recibieron otros inmunosupresores además de los CC.

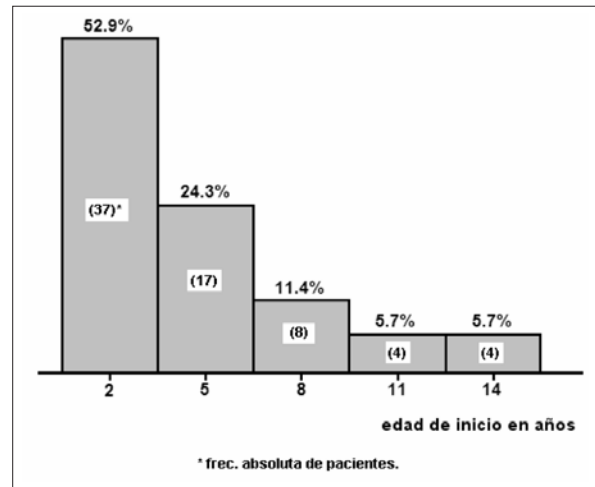


Figura 1. Edad de inicio de la enfermedad (años)

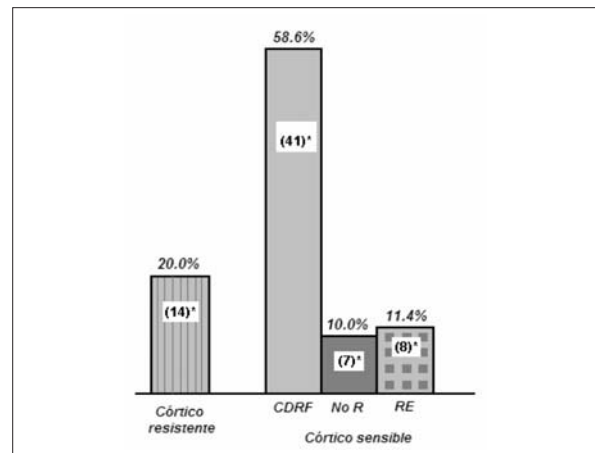


Figura 3. Grupos de pacientes según respuesta a los corticoides

En el grupo de CR, de los cuatro pacientes que sólo recibieron CC, tres presentaron una CS tardía y un paciente estaba proteinúrico durante el período de seguimiento, que fue de 16 meses para ese paciente.

En las figuras 4 y 5 se muestran las asociaciones de inmunosupresores, que fueron sucesivas, manteniendo generalmente una dosis mínima de CC.

Entre los pacientes CDRF, el 51,2% (n=21) fueron tratados con CF. De los tratados, el 62% (n=13) tuvieron una respuesta favorable, a 11 se les descendieron los CC y en dos casos se les suspendieron; logrando mantener la remisión total durante 6 a 12 meses en el 53,8% (n=7) y más de 12 meses en el 46,1% (n=6).

Se administró CF a seis de los 14 pacientes CR, de ellos, el 66% (n=4) tuvieron una respuesta favorable (en dos casos se logró remisión y en dos córtico sensibilidad secundaria).

Tabla 2. Anatomía patológica. n = 26

n = 26	LGM	PMD	HFS
RE n = 1		1	
CDRF n = 12	3 25%	1 8%	8 67%
CR n = 13	1 8%	3 23%	9 69%

LGM: lesión glomerular mínima; PMD: proliferación mesangial difusa; HFS: hialinosis focal y segmentaria.

Tabla 3. Estado de remisión de los pacientes en estudio al final del seguimiento.

	Remisión			Total
	Sí	Parcial	No	
CDRF	32	2	7	41
CR	9	2	3	14
No R	7	-	-	7
RE	8	-	-	8
Total	56	4	10	70

Tabla 4. Tratamiento al final del seguimiento en CDRF. Promedio de seguimiento: 6,5 años. Rango 1,1–15 años

n = 41	Pd < 0,5 mg/kg alterna	Pd 0,5-1 mg/kg alterna	Pd > 1 mg/kg alterna	Pd masiva diaria	CyA c/Pd s/Pd	MMF c/Pd	Sin trat
Remisión n = 32 78%	6	5	7		3 1		13
Remisión parcial n = 2 5%			2			1	
Empuje n = 7 17%			3	3	1		

Pd: prednisona; CyA: ciclosporina A; MMF: micofenolato mofetil.

Respecto al tratamiento con CyA, fue indicado en el 19,5% de los pacientes CDRF (n=8) y en 57,1% de los CR (n=8). En el 62,5% de los CDRF (n=5) y en el 75% de los CR (n=6) la respuesta fue favorable.

El micofenolato mofetil (MMF) se administró durante un período no menor a 4 meses a 5 pacientes CDRF, logrando un descenso de CC en uno de ellos (en quien no habían sido eficaces la CF ni la CyA). También se indicó a un paciente CR sin respuesta.

El levamisol se administró a dos CDRF, en uno se logró una buena evolución transitoria luego del fracaso con la CF; en el otro sin respuesta le fue administrado también CF y CyA con respuesta parcial.

El tacrolimus se indicó a un paciente CR pero al existir un cumplimiento muy irregular en cuanto a su administración, no pudo evaluarse la respuesta. Este paciente no había logrado la remisión con CF, CyA ni MMF, evolucionando a insuficiencia renal crónica.

La punción biopsica renal (PBR) se realizó en 26 casos. Los resultados se exponen en la tabla 2.

Se realizó PBR en dos niños CR en tratamiento con CyA durante más de 2 años y la anatomía patológica no mostró evidencias de nefrotoxicidad.

Al final del seguimiento, el 80% (n=56) de los pacientes se hallaban en remisión total y el 5,7% (n=4) en remisión parcial. Se detallan los datos en la tabla 3.

No se observaron diferencias en cuanto a la entrada en remisión para los 4 grupos de respuesta al tratamiento de CC, valor $p = 0,351$.

De los pacientes CDRF que se encuentran en remisión, el 40,6% (n=13) no recibe tratamiento, mientras que el 59,4% (n=19) aún recibe algún tipo de tratamiento (tabla 4).

De los nueve pacientes CR que se encuentran en remisión, el 55,6% (n=5) no recibe tratamiento. De los cuatro restantes, dos reciben sólo CC, uno sólo CyA y un paciente ambos fármacos.

Dos pacientes CR se encuentran en remisión parcial, uno de ellos con CC y CyA y el otro sin tratamiento. Otros tres pacientes CR no entraron en remisión, están proteinú-

Tabla 5. Análisis del score Z para la variable talla para todos los pacientes y según respuesta al tratamiento con CC

	Z al inicio ($\bar{X} \pm S$)*	z al año ($\bar{X} \pm S$)*	z final ($\bar{X} \pm S$)*
Todos	0,003 ± 0,15	- 0,12 ± 0,14	- 0,33 ± 0,15
No R	0,67 ± 0,25	0,61 ± 0,17	0,62 ± 0,32
RE	0,28 ± 0,67	- 0,14 ± 0,56	0,05 ± 0,46
CDRF	- 0,01 ± 0,19	- 0,08 ± 0,18	- 0,46 ± 0,21
CR	- 0,48 ± 0,32	- 0,66 ± 0,31	- 0,68 ± 0,24

*($\bar{X} \pm S$): Corresponde a media ± desvío muestral.

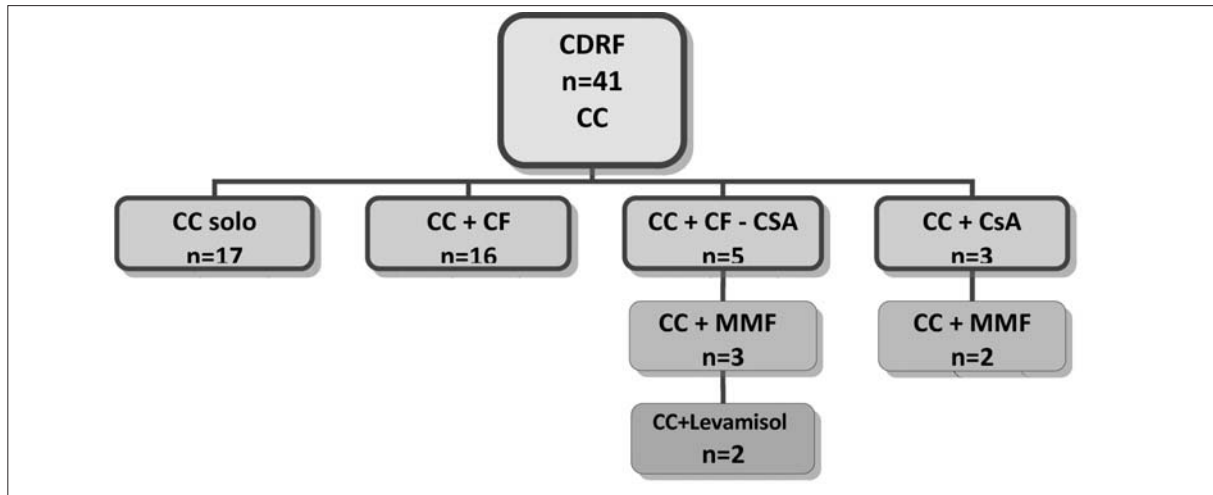


Figura 4. Tratamiento inmunosupresor en CDRF

ricos y reciben: uno CC, otro MMF y en el último se indicó tacrolimus, pero lo recibió durante un período corto e irregular lo que impide evaluar la respuesta.

En los pacientes CDRF, la administración de CC fue muy prolongada. El tiempo máximo de empleo continuado fue 13 años, con un promedio de $5,1 \pm 0,5$ años.

En los pacientes CR, el tiempo máximo de administración correspondió a 9,4 años, con un promedio de $3,7 \pm 0,7$ años.

Con respecto al análisis del score Z para la talla dado que existían datos incompletos para algunos pacientes, o el seguimiento no alcanzó un mínimo de 2 años para tener el tercer valor de talla, se realizó el análisis para un total de 50 pacientes de los que contábamos con las tres medidas Z (al inicio, al año y al final del estudio) pudiendo así realizar una comparación estadísticamente válida (tabla 5, figura 6).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas para la media del score Z entre el inicio y el valor al año, ($p = 0,04$); entre el valor al año y al final, ($p =$

$0,05$) y entre el inicio y el final, ($p = 0,002$); para el conjunto de la población de pacientes estudiada.

El estudio del score Z para la talla en la evolución de las diferentes poblaciones muestra un descenso, tanto para los CDRF como para CR y RE. No así para los pacientes No R.

En la población CDRF el cálculo se realizó en 32 de los 41 pacientes. En 6 de ellos se observó un descenso ≥ 1 en el score Z durante la evolución de la enfermedad. El promedio de tiempo de tratamiento con CC continuos en esos seis pacientes fue de 7,6 años (rango: 3,3–11,8), el del resto de la población CDRF fue de 5 años y el de los CR fue de 3,6 años.

Como otras complicaciones en el seguimiento, ocurrieron infecciones severas en 25,7% de todos los pacientes: éstas se observaron en los RE (25%), CDRF (29,2%) y CR (28,5%). Las infecciones consideradas severas fueron: ocho peritonitis, cinco neumonías, dos sepsis, dos celulitis, dos gastroenteritis graves y dos varicelas. Todas requirieron internación.

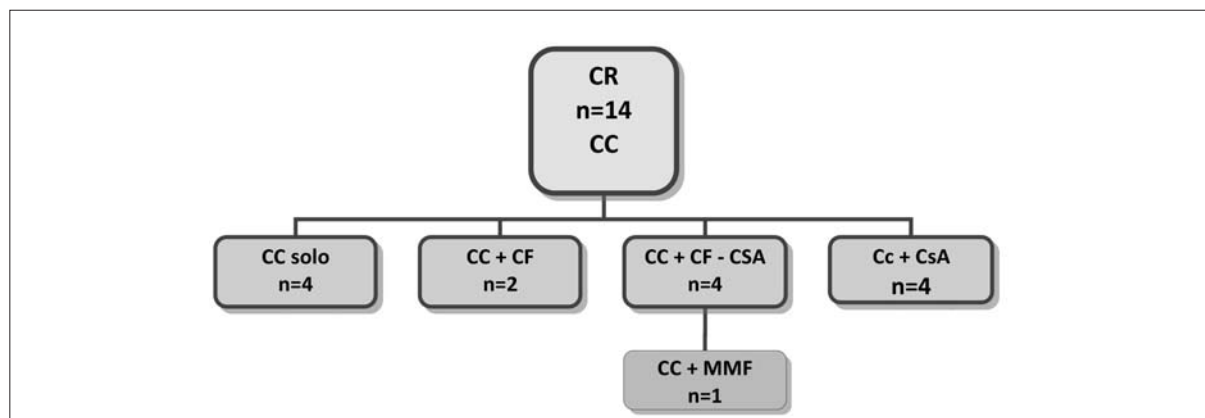


Figura 5. Tratamiento inmunosupresor en CR

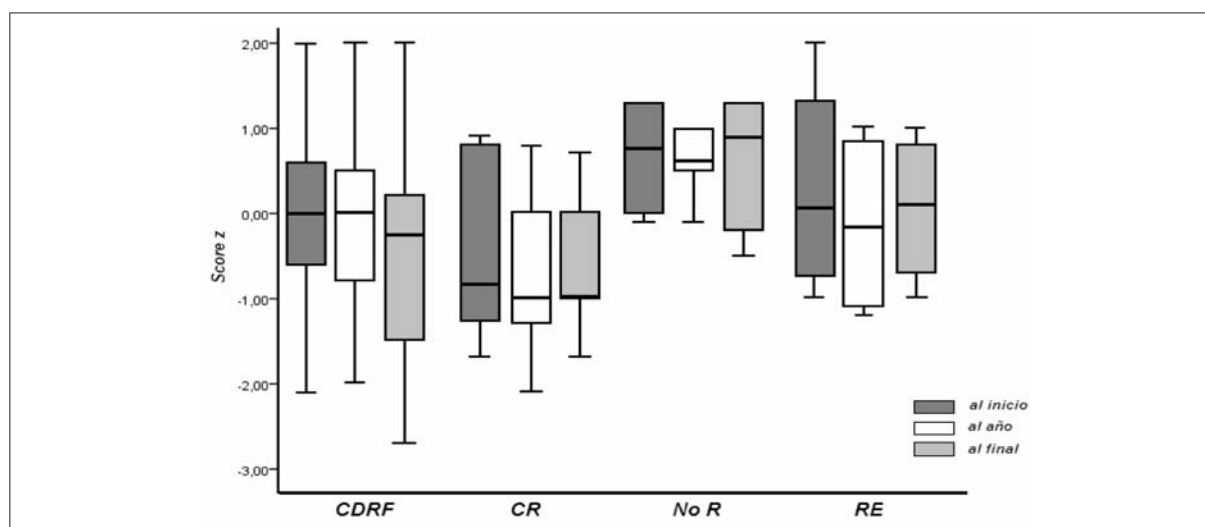


Figura 6. Box-Plot: score z al inicio, al año y al final según respuesta al tratamiento

Otras complicaciones reportadas fueron: síndrome de Cushing, hipertensión arterial, trastornos iónicos, sangrado digestivo, glaucoma e hipotiroidismo.

Un paciente CR presentó progresión a la insuficiencia renal crónica durante el periodo de seguimiento.

No se registraron fallecimientos. No se detectaron casos familiares. No se realizó el estudio genético a la población CR con HFS.

Discusión

Los datos que se analizaron corresponden a la evolución de un grupo de pacientes controlados en una policlínica nefrológica, lo que constituye una muestra seleccionada por lo que no podemos extrapolar los resultados a todos los pacientes con SN en nuestra población pediátrica. Probablemente otros pacientes con SNI se controlaron sólo con el pediatra tratante por tener uno o escasos em-

pujes o el tiempo de seguimiento en nuestra policlínica fue menor de un año por lo que se excluyeron.

Se trata además de un estudio retrospectivo de pacientes en los que no se utilizó la misma pauta terapéutica, que varió en el curso de los años o que fue aplicada con criterios diferentes según el médico tratante.

En lo que respecta a las características de la población la relación varones/niñas y la edad de inicio halladas en nuestro estudio son similares a lo descrito en la literatura. También coinciden las edades de presentación de las diferentes poblaciones, siendo algo menores los pacientes CS que los CR; dentro del primer grupo son menores aun los CDRF aunque las diferencias no son estadísticamente significativas contrariamente a lo mostrado por la bibliografía ^(4,6).

El porcentaje de CS y CR también es similar al descrito en otros trabajos ⁽²⁾.

En relación a las subpoblaciones dentro de los CS encontramos una elevada frecuencia de CDRF (73,2%), seguramente debido al sesgo de la población que proviene de una policlínica especializada. Los no recaedores o RE pueden estar subrepresentados dado que algunos pacientes tienen un seguimiento corto, pero el promedio de seguimiento de los que se incluyeron en el estudio es de 5,8 años.

La literatura refiere un porcentaje de 30% de pacientes que nunca recaen y un porcentaje menor de CDRF (35%-60%)^(4,5,9).

Estudios nacionales previos señalan un 85,7% de casos con recaídas incluyendo los RE y CDRF⁽¹⁰⁾ en pacientes de una policlínica nefrológica.

La recaídas son más frecuentes en pacientes pequeños⁽¹¹⁾ y en casos de corto período de remisión luego de terminada la corticoterapia inicial⁽¹²⁾.

Éstas van disminuyendo en el curso de los años y son poco frecuentes luego de 4 años de remisión. Hay excepciones con recaídas tardías luego de 5-15 años lo que hace difícil establecer el criterio de curación⁽⁹⁾.

Trompeter señala que sólo un 5,5% continúan con empujes en la edad adulta⁽¹¹⁾.

En lo que respecta a las lesiones anatomopatológicas halladas señalamos que se realizaron 26 biopsias renales (PBR), en 13 de ellas la indicación fue la CR que es la causa más frecuente de indicación de PBR. En otros 12 se realizó por la dependencia a altas dosis de CC previo al uso de otros inmunosupresores, sobre todo de ciclosporina. Actualmente la mayoría de los autores no indica la biopsia sistemática de estos enfermos aunque aún hay opiniones divergentes⁽²⁾.

Como hallazgos histológicos predominaron la HSF y la PMD (81%) tanto en los CR como en los CDRF.

Nammalwar y colaboradores encontraron la CR como indicación más frecuente de la PBR y la lesión más frecuente fue la LGM: 52,1% de los casos⁽¹³⁾. En nuestra serie la LGM se halló sólo en el 8% de los casos CR. Habría que valorar si se utilizaron los mismos criterios anatomopatológicos para su clasificación.

La ciclofosfamida es el fármaco de elección en los pacientes RF y CD que reciben altas dosis de CC para mantener la remisión⁽¹⁴⁾. Aún existen dudas en cuanto a la efectividad de su uso. El objetivo del tratamiento es mantener una remisión prolongada y reducir la dosis de CC. Takeda y colaboradores señalan que la ciclofosfamida logra el mayor período libre de recaídas a largo plazo. La tasa de remisión al año luego del uso de la CF fue de 42,9%⁽¹⁵⁾.

El estudio de Bircan mostró que los pacientes tratados con CF oral tenían una tasa de remisión de 33% a los 2 años y los tratados por vía I/V 50%. La administración I/V ofrece la ventaja de una menor dosis acumulativa y

menores efectos adversos⁽¹⁴⁾. El número de pacientes de esta serie es pequeño para sacar conclusiones definitivas.

El estudio de Kemperer y colaboradores encontraron que el 70% de los pacientes tratados con CF recayeron y casi todos fueron nuevamente CD⁽¹⁶⁾.

En este estudio se consideró como respuesta favorable la posibilidad de descenso de la dosis de CC y un plazo de 6 meses o más libre de recaídas postciclofosfamida. De 21 casos de SN CDRF tratados con CF el 62% tuvieron respuesta favorable; en 2 casos se logró suspender los CC, la remisión total se obtuvo en 53,8% durante 6-12 meses y en 46,1% por más de 12 meses, similar a lo observado por Takeda y colaboradores⁽¹⁵⁾.

Iyengar y colaboradores demostraron en un estudio prospectivo que la hierba medicinal "Shathavaryadi Yoga (NS001)" tiene una eficacia similar a la CF sin efectos secundarios en pacientes CD⁽¹⁷⁾.

Un estudio más exhaustivo de la respuesta a la CF puede ser motivo de un trabajo prospectivo.

La CyA se indicó en 8 de los CDRF (19,5%). La respuesta fue favorable en cinco pacientes aunque todos mostraron un comportamiento ciclosporino dependiente lo que obliga a administrar este fármaco por períodos prolongados, con la consiguiente posibilidad de efectos secundarios aunque en general fue bien tolerado.

La CyA puede usarse tanto en los pacientes con SN CD o RF como segunda opción luego de la CF o como primera línea una vez comprobada la CR⁽⁸⁾. Ariceta Iraola y colaboradores encontraron una excelente respuesta a su uso fundamentalmente en los CD, pero también se logra la remisión en un tercio de los CR. El tratamiento propuesto por los autores fue mantener la droga por un año y luego reducirla hasta suspender. Encontraron que los pacientes generalmente recaen al suspender la CyA por lo que requieren tratamientos prolongados en general asociados a CC⁽¹⁸⁾. Otros autores encontraron un 69% de remisión sostenida con este fármaco empleado en un numeroso grupo de pacientes RF y CD⁽⁸⁾.

Diferentes autores señalan la utilidad del micofenolato mofetil (MMF) en lugar de la CyA en los CDRF para ahorrar CC y reducir los efectos secundarios de la CyA. Las dosis recomendadas son variables según los autores entre 16-40 mg/kg/día; otros proponen dosis de 750-1.200 mg/m²/día⁽¹⁹⁻²²⁾.

El MMF se empleó en nuestra revisión en 5 pacientes CDRF por un plazo mínimo de 4 meses a 20-22 mg/kg/día con resultados poco alentadores; si bien el número de casos es muy pequeño sólo se obtuvo respuesta en un caso. Se planteó la duda si dosis más elevadas hubieran obtenido mejores resultados.

Hay autores que apoyan el uso del levamisol^(8,23); en esta serie se obtuvo una respuesta favorable pero transi-

toria en uno de dos casos lo que impide sacar ninguna conclusión.

En lo que respecta a los pacientes CR valorando la respuesta a la CF se observa una respuesta favorable en cuatro de seis casos (66%) con dos casos de remisión y dos casos de corticosenibilidad secundaria. Esta serie es muy pequeña y retrospectiva como sucede con otras citadas por la literatura, la mayoría de las cuales reúnen menos de 10 pacientes con diferentes lesiones anatomopatológicas, lo que impide sacar conclusiones.

Estudios previos muestran resultados favorables a la CF con respuestas completas o parciales aun en casos de HSF⁽²⁴⁾.

Estudios nacionales^(25,26) refieren el uso de CF en SNCR reuniendo siete casos, en los cuales se demostró resistencia a la CF en cuatro, y remisión parcial o completa en tres casos.

El primer caso de SNCR referido en la literatura nacional tratado con citostáticos (6 mercaptopurina) resultó en una remisión parcial⁽²⁷⁾.

Otros estudios señalan que no habría diferencia entre los casos de respuesta a la CF versus CC prolongados⁽²⁸⁾. Esto podría explicar los resultados favorables en esta serie de pacientes que respondieron sólo a CC prolongados.

Estudios recientes prospectivos randomizados no muestran eficacia de la CF oral ni i/v en los CR⁽²⁹⁾.

La CyA es la droga de elección en los CR. Los porcentaje de respuestas favorables varían, según los autores, entre 33%-48% contando remisiones totales y parciales⁽³⁰⁾.

La French Society of Nephrology en un estudio prospectivo de 65 casos encontró una remisión total de 41,5% y parcial en 6% en SNCR tratados con CyA y CC durante 5 meses incluyendo pacientes con LGM y HSF⁽³¹⁾.

La A. Padiatrische Nephrology realizó un estudio prospectivo randomizado en SNCR comparando dos grupos tratados con CyA durante 6 meses y otro con CF 6 bolos de 500 mg/m² mensual. La respuesta inicial fue mejor con CyA, sin embargo fue similar en ambos grupos a los 6 meses. Además un 45% de los que no habían respondido a la CF lo hicieron a la CyA⁽²⁹⁾.

La remisión se produce en la mayoría de los casos en los dos primeros meses de administración de la CyA. Los resultados son mejores asociando CyA a CC⁽³¹⁾.

Luego de la indicación de CyA los pacientes pueden volverse CS o CD.

También en estos casos es característica la ciclosporinoddependencia lo que obliga a tratamientos muy prolongados no inferiores a 1-2 años para mantener la remisión⁽¹⁸⁾. El objetivo es lograr la remisión a la brevedad debido a que la preservación de la función renal a largo

plazo se relaciona directamente con el control de la proteinuria. La CsA combinada con CC a bajas dosis es efectiva en negativizar la proteinuria en un alto porcentaje de casos, pero se requiere frecuentemente mantener el tratamiento con CsA luego de los 12 meses iniciales para prevenir las recaídas⁽³²⁾.

En esta casuística se observó una respuesta favorable en seis de ocho casos. Si bien son pocos casos los resultados son alentadores, aunque también tuvieron ciclosporinoddependencia.

Hamasaki y colaboradores demostraron por PBR la ausencia de nefrotoxicidad en tratamientos prolongados⁽³³⁾. En esta serie sólo dos enfermos fueron rebiopsiados y no se encontró ningún elemento de lesión túbulointersticial por efectos tóxicos de la CyA. Se plantea la necesidad de realizar una PBR a los 2 años del tratamiento con CyA^(34,35).

El MMF se recomienda en niños CR para reducir los efectos colaterales de la CyA, ahorrar CC y mantener el control de la enfermedad⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Algunos autores señalan al tacrolimus como una opción segura y efectiva para inducir la remisión en CR aun con falta de respuesta a la CyA⁽³⁶⁻³⁸⁾.

Estos medicamentos se utilizaron luego de no obtener respuesta a la CyA.

En esta casuística se utilizó el MMF, en un caso sin obtener respuesta aunque podría haberse obtenido resultado favorable con dosis más elevadas. El tacrolimus puede ser una opción terapéutica válida en estos pacientes por lo que se indicó en uno de ellos sin lograr un adecuado cumplimiento.

La variedad de fármacos empleados y el gran número de trabajos muestran que el manejo del SN sigue siendo complejo y en muchas ocasiones poco gratificante dada la respuesta incierta a la medicación. Es difícil ofrecer al niño y a sus padres la garantía de un tratamiento exitoso y un pronóstico favorable. Por tal motivo nos preocupa la evolución con potenciales complicaciones de los niños con esta patología crónica que van a estar determinadas por la enfermedad así como por la terapia inmunosupresora. Esta enfermedad, si bien en general no evoluciona a la insuficiencia renal en la edad pediátrica, puede generar importantes limitaciones para la integración social durante la etapa de crecimiento y desarrollo. Por tal motivo interesaría predecir la evolución y la respuesta al tratamiento en los pacientes desde su debut con la intención de lograr la remisión lo más rápido posible ahorrando drogas inefectivas y sus efectos adversos.

Se destaca la importancia del estudio genético de los CR ya que en casos de mutaciones NPHS1, NPHS2, WT1 no se obtendría respuesta a la inmunosupresión por lo que se evitarían tratamientos innecesarios. Por otra parte los casos con mutación NPHS3 podrían tener

alguna respuesta a la inmunosupresión⁽²⁹⁾. Trabajos recientes señalan remisiones parciales en pacientes con la mutación NPHS2 tratados con CyA⁽³⁹⁾.

Takeda y colaboradores encontraron que la recaída temprana luego del debut de la enfermedad y/o el corto período de remisión luego del último empuje son factores de riesgo para nuevas recaídas⁽¹²⁾.

Letarvenier y colaboradores hallaron que la corticoddependencia es probable si el paciente no respondió dentro de las primeras 4 semanas de CC y requirió bolos de metilprednisolona para lograr la remisión inicial. Una inmunosupresión más temprana e intensiva podría reducir la carga CC y disminuir la morbilidad de estos pacientes. La CyA o el MMF administrados tempranamente podrían lograr una remisión más temprana y sostenida de estos casos⁽⁴⁰⁾.

En esta casuística debemos destacar, como elemento favorable, el alto porcentaje de pacientes en remisión sin tratamiento 47%, así como de remisión con medicación 37% al final del seguimiento. Sólo un caso de HSF evolucionó a la insuficiencia renal.

Peña A y colaboradores⁽⁴¹⁾ demostraron que el empleo mantenido de CC en los pacientes CR mediante pulsos de metilprednisolona puede lograr remisión de la proteinuria en algunos casos (28%); este porcentaje aumenta al agregar CF (73%), lo que fue ya descrito por otros autores^(42,43). Esto último estaría en contradicción con otro estudio reciente ya mencionado⁽³⁸⁾. En nuestra serie de CR 4 recibieron sólo CC, tres de los cuales están sin proteinuria al final del seguimiento y otros dos sólo CC y CF estando ambos finalmente en remisión.

Están bien documentadas en la bibliografía las complicaciones, dentro de las cuales las infecciosas son las más frecuentes. Abeyagunawardena⁽⁸⁾ describió 14 peritonitis/septicemia entre 509 pacientes CDRF. Constató tres fallecimientos, uno por trombosis venosa y sangrado encefálico, otro por edema pulmonar durante la administración de albúmina y el tercero por hemorragia digestiva masiva durante el tratamiento con CC por una recaída. No hubo fallecimientos en el curso de las infecciones graves. Concluye que es de gran importancia evaluar los riesgos y beneficios de la medicación teniendo en cuenta que en la mayoría de los niños con SN CS la enfermedad cura al llegar a la pubertad más allá del tratamiento recibido.

Para poder realizar una comparación estadísticamente válida de la repercusión sobre la talla se tomó a los 50 pacientes de los que se disponían los datos para los tres tiempos. Sólo en los que no recayeron se mantuvo una curva de crecimiento normal. No se pudo relacionar el dato del crecimiento con la carga esteroidea total; también sería de interés conocer la evolución una vez retirados los CC. Leroy y colaboradores estudiaron la repercusión sobre el crecimiento en pacientes CD encon-

trando una mayor repercusión a menor score Z en el momento del diagnóstico y a mayor número de recaídas, pudiendo persistir un déficit estatural permanente⁽⁵⁾. Hari y col hallaron repercusión en el score Z para la talla en 47% de los pacientes CR⁽⁴²⁾. Por tal motivo deberá controlarse estrechamente este aspecto durante la evolución de los pacientes CDRF y en los CR.

Conclusiones

El 80% de los SNI se comportaron como CS; de estos 73% fueron CDRF.

Este último grupo presenta dificultades en su manejo terapéutico requiriendo corticoterapia prolongada y el uso frecuente de otros inmunosupresores: CF, CsA y otros.

Existe una repercusión sobre el crecimiento evidenciado por un descenso significativo en el valor del score Z en todos los grupos de pacientes con excepción de los no recaedores.

Las complicaciones infecciosas severas se presentaron en 25,7% de los pacientes.

El 47% de los enfermos se encuentran en remisión sin tratamiento: 50% de los CS y 35,7% de los CR.

El 37% del total se encuentran en remisión total o parcial con tratamiento inmunosupresor.

Se observó la evolución a la IR de un solo paciente con HSF. No se registraron fallecimientos.

Dada la evolución y el tratamiento con CC prolongados surge la necesidad de predecir la evolución de estos pacientes y tal vez iniciar drogas IS más tempranamente reduciendo el número de empujes y la carga total de corticoides.

Se trata de pacientes con una evolución crónica que requieren adherencia al tratamiento y manejo multidisciplinario: pediatra, nefrólogo, psicólogo, nutricionista y participación de otros especialistas según la evolución, siendo el objetivo último la curación sin secuelas y un buen crecimiento y desarrollo.

Un estudio prospectivo multicéntrico con mayor tamaño muestral, una conducta uniforme en todos los pacientes y más años de seguimiento permitirá obtener datos valiosos en relación a la evolución y a la respuesta a los diferentes fármacos.

Referencias bibliográficas

1. **Vara Martín J.** Protocolo diagnóstico del síndrome nefrótico idiopático. *Rev Esp Pediatr* 1999; 55(1): 9-13.
2. **Clark AG, Barratt TM.** Steroid- Responsive Nephrotic Syndrome. En: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. *Pediatric Nephrology*. 4 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 731-47.
3. **Vogt BA, Avner ED.** Enfermedades que suelen cursar con proteinuria. En: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB,

- Stanton BF. Nelson Tratado de Pediatría. 18ª ed. Barcelona: Elsevier Saunders, 2009: 2188-95.
4. **Hodson EM, Alexander SI, Graf N.** Steroid – Sensitive Nephrotic Syndrome. En: Geary DF, Franz S. Comprehensive Pediatric Nephrology. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008: 239-56.
 5. **Leroy V, Baudouin V, Alberti C, Guest G, Niaudet P, Loirat C, et al.** Growth in boys with idiopathic nephrotic syndrome on long-term cyclosporine and steroid treatment. *Pediatr Nephrol* 2009; 24 (12): 2393-400.
 6. **Mc Kinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM.** Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1040-4.
 7. **Fletcher JT, Hodson EM, Willis N, Puckeridge S, Craig JC.** Population – based study of Nephrotic Syndrome: incidence, demographics, clinical presentation and risk factors. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: C 96.
 8. **Abeyagunawardena AS, Dillon MJ, Rees L, van't Hoff W, Trompeter RS.** The use of steroid-sparing agents in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 919-24.
 9. **Siegel NJ, Goldberg B, Krassner L, Hayslett J.** Long term follow up of children with steroid responsive nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1972, 81: 251.
 10. **Grünberg J, Beriao JC, de los Reyes L.** Recurrencias en niños portadores de Síndrome Nefrótico "Corticossensible". *Arch Pediatr Urug* 1978; 49 (1): 20-32.
 11. **Trompeter RS, Lloyd Bw, Hicks J, White RH, Cameron JS.** Long term outcome for children with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985; 1: 368-70.
 12. **Takeda A, Takimoto H, Mizusawa Y, Simoda M.** Prediction of subsequent relapse in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 888-93.
 13. **Nammalwar BR, Vijayakumar M, Prahlad N.** Experience of renal biopsy in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 286-8.
 14. **Bircan Z, Kara B.** Intravenous cyclophosphamide is the drug of choice for steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2003; 45: 65-7.
 15. **Takeda A, Ohgushi H, Niimura F, Matsutani H.** Long-term effects of immunosuppressants in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 746-50.
 16. **Kemper MJ, Altrogge H, Ludwig K, Timmermann K, Müller-Wiefel DE.** Unfavorable response to cyclophosphamide in steroid- dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 772-5.
 17. **Iyengar A, Damle H, Kulkarni C, Damle L, Phadke K.** Steroid sparing effect of a herbal preparation in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1031-103.
 18. **Ariceta Iraola G, Rodríguez Soriano J, Vallo Boado A, Quintela Pérez MJ, Oliveros Pérez R.** Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático con ciclosporina A. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 273-8.
 19. **Ulinski T, Dubourg L, Saïd MH, Parchoux B, Ranchin B, Cochat P.** Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 482-5.
 20. **Mendizabal S, Zamora J, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simon J.** Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 914-9.
 21. **Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y, et al.** A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 71-6.
 22. **Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan S.** Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome *Pediatr Nephrol* 2007 22: 2059-65.
 23. **Al-Saran K, Mirza K, Al-Ghanam G, Abdelkarim M.** Experience with levamisole in frequently relapsing, steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 201-5.
 24. **Geary DF, Farine M, Thorner P, Baumal R.** Response to cyclophosphamide in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal. *Clin Nephrol* 1994, 22(3): 109-13.
 25. **Grünberg J, Beriao JC, Melamed J, Minetti MR, Bidegain S.** Glomerulo hialinosis segmentaria y focal en el síndrome nefrótico idiopático del niño. *Arch Pediatr Urug* 1973; 123-32.
 26. **Grünberg J, Minetti MR, Olvenstein A, Bidegain S, Demattia B.** El uso de la ciclofosfamida no asociado a la corticoterapia en el síndrome nefrótico del niño. *Arch Pediatr Urug* 1967; 255-69.
 27. **Fabius S, Chmielnicki C, Matteo AL.** Síndrome nefrótico tratado con antimetabolitos. *Arch Pediatr Urug* 1967; 533-41.
 28. **Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelman Ch Jr.** Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerular sclerosis. A report of the ISKD in children. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 590-3.
 29. **Hoyer P, Vester U, Becker JU.** Steroid resistant Nephrotic Syndrome. En: Geary D, Schaefer. Comprehensive Pediatric Nephrology. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008: 257-67.
 30. **Niaudet P.** Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. En: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. Pediatric Nephrology. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 1999: 749-63.
 31. **Niaudet P.** Treatment of childhood steroid resistant idiopathic nephrosis with combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. *J Pediatr* 1994; 125 (6 pt 1): 981-6.
 32. **Gipson D, Gibson K, Gipson P, Watkins S, Moxey-Mims.** Therapeutic approach to FSGS in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 28-36.
 33. **Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijama K, Nakanishi K, et al.** Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2177-85.
 34. **Safety and tolerability of cyclosporin A (Sandimmun) in idiopathic nephrotic syndrome.** Collaborative Study Group of Sandimmun in Nephrotic Syndrome. *Clin Nephrol* 1991; 35 (Suppl.1): S48-S60.
 35. **Ganesan V, Milford DV, Taylor CM, Hulton SA, Parva-**

- resh S, Ramani P. Cyclosporin related nephrotoxicity in children with nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 225-6.
36. Butani L, Ramsamoo R. Experience with tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1517-23.
37. Loeffler K, Gowrisshenkar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with corticosteroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 281-7.
38. Chemli J, Harbi A. Traitement du syndrome néphrotique idiopathique corticostéroïde résistant. *Arch Pédiatr* 2009; 16 (3): 260-8.
39. Malina M, Cineko O, Janda J, Seeman T. Partial remission with CyA in a patient with nephrotic syndrome due to NPHS2 mutation. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2051-3.
40. Letarvenier B, Letarvenier E, Leroy S, Baudet-Bonneville V, Bensman A, Ulinski T. Prediction of high – degree steroid dependency in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2221-6.
41. Peña A, Bravo J, Melgosa M, Fernández C, Meséguer C, Espinosa L, et al. Steroid-resistant nephrotic syndrome: long-term evolution after sequential therapy. *Pediatr Nephrol* 2007 22: 1875-80.
42. Hari P, Bagga A, Jindal N, Srivastava RN. Treatment of focal glomerulosclerosis with pulse steroids and oral cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 901-5.
43. Yorgin PD, Krasher J, Al Urzi AY. Pulse methyl prednisolone treatment of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 245-50.

Correspondencia: Dra. Margarita Halty
Correo electrónico: margahalty@hotmail.com

CON EL INTENTO DE AGILITAR Y MEJORAR LOS TIEMPOS DE PUBLICACIÓN
DE LOS ARTÍCULOS ORIGINALES Y CASOS CLÍNICOS
**LOS ÁRBITROS REALIZARÁN HASTA DOS CORRECCIONES Y EL PLAZO DE ENTREGA A
LOS AUTORES Y SU DEVOLUCIÓN SERÁ DE CUATRO MESES COMO MÁXIMO**
