

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

Pahola Shyrley Atehortúa Baena¹, Vilma Piedrahíta Echeverry^{1,4}, Juan José Vanegas Ruiz^{1,2,4}, Catalina Vélez Echeverri^{1,2,4}, Lina María Serna Higuaita^{1,2,4}, Ana Katherina Serrano Gayubo¹, Jesús Antonio Flórez¹, William Cornejo Ochoa^{3,4}, José Martínez Salas¹

RESUMEN

Introducción: el síndrome nefrótico (SN) es una de las enfermedades glomerulares más frecuentes en la infancia y son pocos los estudios realizados en Colombia sobre esta enfermedad.

Objetivo: describir las características clínicas y epidemiológicas de los niños con SN atendidos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de Medellín, Colombia, entre los años 1960-2009.

Metodología: estudio descriptivo retrospectivo.

Resultados: el 87,9% de los pacientes fueron corticosensibles, entre 1,7%-5,4% se tornaron corticorresistentes. La histopatología predominante fue la del síndrome nefrótico con cambios mínimos (43,6%) seguida por la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (37,3%). El 40% requirieron inmunosupresión adicional; en 88,8% de estos se utilizó ciclofosfamida con remisión en 85,7%. Se presentaron complicaciones en 56% y 52% de ellas fueron infecciosas. El 9% de los pacientes llegaron a la insuficiencia renal crónica. La tasa de mortalidad fue del 5,7%.

Discusión: esta es una de las series más grandes de pacientes con SN reportadas hasta el momento y con un período de seguimiento de hasta 35 años, lo que aporta información valiosa sobre el comportamiento local de la enfermedad y la respuesta al tratamiento inmunosupresor. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes es fundamental para ofrecer el mejor tratamiento disponible y nos plantea nuevos interrogantes sobre la evolución del SN en nuestra población.

¹ Nefrólogo pediatra, Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Nefrólogo pediatra, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

³ Epidemiólogo clínico, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁴ Profesor, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Correspondencia: Lina María Serna Higuaita; lm.serna@hotmail.com

Recibido: enero 19 de 2012

Aceptado: agosto 06 de 2012

PALABRAS CLAVE

Ciclofosfamida; Insuficiencia Renal Crónica; Síndrome Nefrótico

SUMMARY

Long-term follow-up of pediatric patients with nephrotic syndrome treated at Hospital Universitario San Vicente de Paúl (Medellín (HUSVP), Colombia), between January 1960 and December 2009

Introduction: Nephrotic syndrome (NS) is a glomerular disease that frequently affects children. There have been few studies on it in Colombia.

Objective: To describe the clinical and epidemiological features of children with SN treated at HUSVP between 1960 and 2009.

Methodology: Retrospective and descriptive study.

Results: Steroid-sensitive nephrotic syndrome was diagnosed in 87.9% of the patients, and between 1.7%-5.4% turned steroid-resistant. Biopsies revealed disease with minimal changes in 43.6% and focal segmental glomerulosclerosis in 37.3%. Additional immunosuppressive therapy was required by 40% of the patients; in 88.8% of these, cyclophosphamide was used, and remission was achieved in 85.7%. In 56% of the cases there were complications that were infectious in 52%. Nine percent of the patients progressed to end-stage renal disease. Mortality rate was 5.7%.

Discussion: The large number of patients with nephrotic syndrome studied in this series and the long period of follow-up (up to 35 years) provide valuable information about the clinical behavior of this syndrome in Colombia and on its response to immunosuppressive therapy.

KEY WORDS

Chronic Renal Insufficiency; Cyclophosphamide; Nephrotic Syndrome

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico (SN) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la niñez (1,2); su incidencia

anual en Estados Unidos es de 2-7 casos por 100.000 habitantes (1), con una prevalencia acumulativa de 15,5 por 100.000 (1,3,4). Se presenta con mayor frecuencia entre los 2 y 6 años y su relación hombre-mujer es de 2:1, que se va igualando hacia la adolescencia. Su etiología sigue siendo desconocida (1); se han propuesto muchas hipótesis, entre ellas la activación anormal de las células T (5), que producirían un factor circulante desconocido hasta la fecha, capaz de alterar la permeabilidad glomerular y/o interferir con la expresión o función de las proteínas de anclaje del podocito (1). En los años recientes, los avances en genética molecular han descubierto moléculas esenciales para el mantenimiento y la función del diafragma de filtración tales como nefrina (NPHS1), podocina (NPHS2), actinina 4 (ACTN4), proteína asociada a CD2 (CD2AP), receptor del canal potencia 6 (TRPC6) y fosfolipasa C épsilon (PLCE1); mutaciones en estas proteínas pueden ser causantes del SN familiar (6).

El SN se caracteriza clínicamente por la presencia de edemas, hipoalbuminemia, hiperlipidemia y proteinuria en el rango nefrótico (40 mg/m²/hora) (7). El tratamiento actual es prednisolona, a la dosis de 60 mg/m²/día por seis semanas, seguida de 40 mg/m²/día de forma interdiaria por seis semanas más, sin necesidad de hacer previamente biopsia renal, ya que la respuesta a los esteroides es el mejor indicador de una histología renal favorable (8). Estos resultados se basan en el Estudio Internacional de *Enfermedades Renales en Niños*, en el que se analizaron 521 niños entre 1967 y 1974 en los que se hizo biopsia renal; los autores encontraron que la normalización de la proteinuria a las ocho semanas de tratamiento con esteroides fue predictiva de SN de cambios mínimos, con 93,1% de sensibilidad y 72,2% de especificidad (9). Entre las indicaciones para la biopsia están la edad inusual de presentación (menores de un año o en la adolescencia), hematuria persistente, hipertensión, consumo del complemento y reducción de la función renal (7,8).

Histológicamente, el SN se divide en cuatro variantes: SN con cambios mínimos (SNCM), glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y nefropatía membranosa (NM) (1). El SNCM y la GEFS pueden representar extremos de un mismo proceso fisiopatológico o dos entidades distintas; la NM es una

enfermedad diferente, rara en niños, asociada a la presencia de depósitos subepiteliales de complejos inmunes en el glomérulo (1). El SNCM se considera la forma histológica más frecuente (2), pero en los últimos 20 años se ha documentado un aumento de la GEFS (9).

Con respecto a su evolución, aproximadamente 10% a 20% de los niños con SN no responden a los esteroides, y de estos, hasta 60% llegan al estadio terminal de la falla renal en un período de 10 años (6). El SNCM es el que mejor responde al tratamiento, con remisión hasta en 80% de los casos (2); sin embargo, alrededor de 70% pueden recaer con frecuencia en el primer año y algunos ser corticodependientes o corticorresistentes y, por este motivo, requerir otro tipo de medicamento inmunosupresor. Las complicaciones del SN se caracterizan por ser potencialmente graves, agudas como infecciones o enfermedades tromboembólicas, o crónicas, como alteraciones óseas, falla de medro y deterioro de la función renal (1).

Son pocos los estudios realizados en Colombia sobre esta enfermedad y se desconocen su epidemiología, la evolución en el tiempo y las características histológicas predominantes en los pacientes de la región. Este estudio tuvo como objetivo describir las características clínicas y epidemiológicas de los niños con SN en el momento del diagnóstico, la respuesta inicial al tratamiento esteroide y la evolución clínica posterior; además, en los pacientes que recibieron tratamiento inmunosupresor se buscó explorar la relación entre la duración del tratamiento y la respuesta clínica al mismo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo, en el que se revisaron 692 historias clínicas de niños con SN atendidos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl entre enero de 1960 y diciembre de 2009. Los criterios de inclusión fueron: niños menores de 18 años con diagnóstico de SN confirmado por proteinuria en el rango nefrótico (40 mg/m²/hora), hiperlipidemia, hipoalbuminemia (albúmina menor de 2,5 mg/dL) y edemas. Se excluyeron los pacientes en quienes no hubo datos suficientes en la historia clínica para permitir un adecuado análisis estadístico.

Para hacer la descripción epidemiológica del SN, la respuesta inicial al tratamiento y la evolución

clínica posterior se elaboró un formulario en el cual se consignaron los datos de edad, sexo, función renal al ingreso, respuesta al tratamiento esteroide e inmunosupresor. La información obtenida se digitó en el programa *Microsoft Excel* para tabularla y luego se exportó al programa SPSS versión 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) para los diferentes análisis estadísticos.

Las definiciones utilizadas fueron (9):

- *Remisión*: proteinuria menor de 4 mg/m²/hora o ninguna cruz en la cintilla urinaria por tres días consecutivos.
- *Recaída*: proteinuria mayor de 40 mg/m²/hora o 3+ en la cintilla urinaria por tres días consecutivos después de haber estado en remisión.
- *No recaídas*: no aparición de proteinuria en el rango nefrótico a lo largo del seguimiento.
- *Recaídas frecuentes*: dos o más recaídas dentro de los primeros seis meses del tratamiento inicial, o más de cuatro recaídas en un año.
- *Recaídas infrecuentes*: una recaída en seis meses o tres o menos en un año.
- *Dependencia*: dos recaídas consecutivas durante el desmonte del tratamiento esteroide o recaída dentro de los 14 días siguientes a su finalización.
- *Resistente*: no se logra la remisión después del tratamiento esteroide durante ocho semanas.

Se registraron los hallazgos de las biopsias renales y la respuesta al tratamiento esteroide según cada uno de los patrones histológicos encontrados. Además se registraron las complicaciones infecciosas y trombóticas, la presencia de hipertensión arterial (HTA), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) e insuficiencia renal aguda o crónica; se consignaron también los pacientes que fallecieron y los que requirieron trasplante renal.

Este estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de la Universidad de Antioquia y en él se siguieron las normas sobre aspectos éticos de la investigación en seres humanos contenidas en la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Protección Social de la República de Colombia. Los investigadores se comprometieron a respetar la confidencialidad y privacidad de la información contenida en los registros clínicos. Este trabajo no requirió intervenciones en la población de estudio

(evaluación física directa, pruebas de laboratorio o aplicación de tratamiento) por lo que no implicó riesgos para los participantes.

RESULTADOS

Se evaluaron 692 pacientes durante el período comprendido entre enero de 1960 y diciembre de 2009. El rango de edad en el momento del diagnóstico fue de 12 días a 14 años, con promedio de 4,09 años (DE \pm 3,2). La distribución por sexo fue de 432 hombres (62,4%) y 260 mujeres (37,6%) mujeres, con una relación hombre/mujer de 1,66/1.

El seguimiento promedio fue de 5,66 años (DE \pm 5,54), con un máximo de 35 años; el número de pacientes evaluados por período de seguimiento fue cambiando ya que no consultaron nuevamente a esta institución; la distribución fue de la siguiente manera: 692 pacientes a los seis meses de seguimiento, 628 al año, 299 a los cinco años, 128 a los 10 años, 58 a los 15 años, 23 a los 20 años, ocho a los 25 años y tres a los 35 años.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

De los 633 pacientes en los que se obtuvo información sobre la función renal en el momento del diagnóstico, esta fue normal en 602 (95,1%); de estos, 31 (5,1%) fueron

corticorresistentes a los seis meses de seguimiento; también lo fueron cuatro de los 31 pacientes (12,9%) con alteración de la función renal en el momento del diagnóstico. Con respecto a la respuesta al tratamiento esteroide utilizado durante ocho semanas (60 mg/m²/día por cuatro semanas seguido de 40 mg/m²/interdiaria por cuatro semanas más), 608 (87,9%) respondieron favorablemente (mejoría de la proteinuria) y 84 (12,1%) no respondieron.

A los seis meses del diagnóstico (n = 692), 395 pacientes (57,1%) no habían presentado recaídas, 208 (30,1%) las habían presentado infrecuentes, 33 (4,8%) habían recaído con frecuencia, 19 (2,7%) eran corticodependientes y 37 (5,3%) eran resistentes al tratamiento con esteroides.

En la figura 1 se puede observar cómo la proporción de pacientes libres de recaídas, que durante el primer año fue solo del 10,2%, fue ascendiendo y se mantuvo por encima del 50%, hasta que a los 15 años de seguimiento fue del 72,4%; con respecto a los pacientes corticorresistentes, que representaron el 5,4% a los seis meses del diagnóstico, disminuyeron hasta llegar al 1,7% a los 15 años de seguimiento. Igualmente, los corticodependientes durante los años de seguimiento oscilaron entre 1,7% y 6,7%.

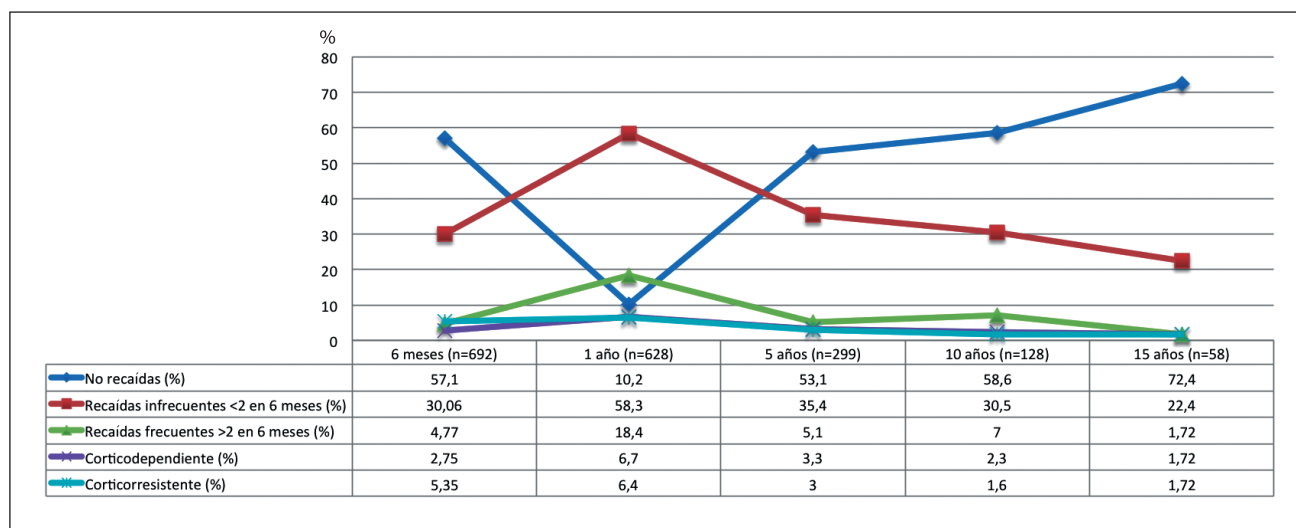


Figura 1. Respuesta a los esteroides a lo largo de la evolución del síndrome nefrótico

La evolución por grupos de pacientes fue así:

Grupo respondedor inicial: al evaluar el grupo que respondió al tratamiento con esteroides (n=608) encontramos que a los seis meses de seguimiento 381 (62,7%) continuaban sin presentar recaídas; 179 (29,4%) tenían recaídas infrecuentes; 20 (3,3%) sufrían recaídas frecuentes; 13 (2,1%) eran corticodependientes; 14 (2,3%) eran corticorresistentes y uno tuvo remisión sin tratamiento.

En el primer año de seguimiento sólo el 9% (50/554) continuaban sin presentar recaídas, pero el porcentaje fue aumentando cada año; a los 10 años el 57,4% (66/115) y a los 15 años el 72,5% (37/51) no presentaban recaídas. El 62,1% (344/554) de los pacientes presentaron recaídas infrecuentes al año, pero a los 10 años el 32,2% (37/115) y a los 15 años el 21,6% (11/51) de los pacientes continuaron presentando recaídas infrecuentes. El porcentaje de niños con recaídas frecuentes, que al año fue de 18,1% (100/554) también disminuyó; a los 10 años era de 7,0% (8/115) y a los 15 años solo un paciente presentó esta característica. El porcentaje de niños corticodependientes y corticorresistentes también fue bajo y continuó disminuyendo: los pacientes corticodependientes fueron 6,0% (33/554) al año, 1,7% (2/115) a los 10 años y 2,0% (1/51) a los 15 años; los corticorresistentes fueron 4,9% (27/554) al año, 1,7% (2/115) a los 10 años y 2,0% (1/51) a los 15 años.

Los pacientes no respondedores evolucionaron así: de los 84 pacientes no respondedores al tratamiento esteroide, encontramos que a los seis meses de seguimiento 13 (15,5%) no habían recaído, 29 (34,5%) tenían recaídas infrecuentes, 13 (15,5%) presentaban recaídas frecuentes, seis (7,1%) eran corticodependientes y 27 (32,1%) eran corticorresistentes. Estos pacientes recibieron un segundo medicamento inmunosupresor como ciclofosfamida, levamizol, clorambucil, ciclosporina y en años recientes micofenolato, con respuesta adecuada especialmente a la ciclofosfamida; sin embargo, durante el seguimiento estos pacientes requirieron más de un inmunosupresor.

Al año, 14 de 74 pacientes (18,9%) no presentaron recaídas y este porcentaje aumentó de tal forma

que a los 10 años 9 de 13 (69,2%) no las presentaron. Los niños con recaídas infrecuentes en el primer año fueron 22 de 74 (29,7%), lo que aumentó en el segundo año y aún a los 10 años dos pacientes de 13 (15,4%) tenían recaídas infrecuentes. Dieciséis de los 74 pacientes (21,6%) presentaron recaídas frecuentes en el primer año, pero a los 10 años solo uno de trece (7,7%) las presentó. Al año, el número de pacientes corticorresistentes fue 13 de 74 (17,6%) y a los 10 años ninguno de trece pacientes se comportó de tal manera; sin embargo, a los 10 años fueron pocos los pacientes que continuaban en seguimiento por el Servicio de Nefrología Pediátrica.

Hallazgos histopatológicos

Se hizo biopsia renal en 268 pacientes (38,7%); las indicaciones para hacerla fueron: pacientes corticorresistentes o corticodependientes, con alteración de la función renal o hematuria durante el seguimiento; los hallazgos histopatológicos más frecuentes fueron: SNCM en 43,6% (117/268); GEFS en 37,3% (100/268); GNMP en 7,5% (20/268); glomerulonefritis proliferativa endocapilar en 8,6% (23/268) y NM en 3,0% (8/268). Con respecto a la glomerulonefritis proliferativa endocapilar, hallazgo histológico asociado frecuentemente a glomerulonefritis postinfecciosa y rara vez al síndrome nefrótico, es de anotar que algunas de dichas biopsias se hicieron en una época en la que no existía una clasificación histológica adecuada y pudieron ser leídas por personal sin entrenamiento especializado para su interpretación correcta.

Al evaluar la respuesta inicial al tratamiento esteroide a las ocho semanas, no se encontraron diferencias significativas entre los varios grupos; la proporción de los que respondieron al tratamiento fue como sigue: 72,3% (68/94), 75% (63/84), 73,3% (11/15) y 100% (6/6) de los paciente con SNCM, GEFS, GNMP y NM, respectivamente; sin embargo, en el seguimiento al año y a los cinco años el hallazgo más importante fue la mayor corticorresistencia de los pacientes del grupo con NM (33,3%), seguidos por aquellos con GEFS (8,3%) y por último los que tenían enfermedad de cambios mínimos (ECM) (3%) (tablas 1 y 2).

Tabla 1. Evolución al primer año de tratamiento frente al informe de la biopsia renal

Respuesta al año	% ECM (n = 117)	% GEFS (n = 100)	% MP (n = 20)	% Membranosa (n = 8)
No recaída	3,4	5,0	5,0	0,0
Recaídas infrecuentes	40,2	38,0	60,0	50,0
Recaídas frecuentes	24,0	22,0	10,0	12,5
Dependientes de esteroides	10,2	7,0	5,0	0,0
Corticorresistentes	8,5	12,0	5,0	37,5

Tabla 2. Evolución al quinto año de tratamiento frente al informe de la biopsia renal

Respuesta a los cinco años	% ECM (n = 65)	% GEFS (n = 36)	% MP (n = 11)	% Membranosa (n = 3)
No recaída	35,3	41,7	45,0	0,0
Recaídas infrecuentes	50,7	22,2	45,0	66,6
Recaídas frecuentes	4,6	19,4	0,0	0,0
Dependientes de esteroides	6,1	8,3	9,0	0,0
Corticorresistentes	3,0	8,3	0,0	33,3

Tratamiento

El 40% (277/692) de los niños requirieron tratamiento inmunosupresor por corticorresistencia, corticodependencia y/o recaídas frecuentes; en 88,8% (246/277) de los casos el inmunosupresor elegido fue la ciclofosfamida, que se usó por períodos de ocho a 12 semanas. El 37% (91/246) de los pacientes recibieron ocho semanas de tratamiento, con remisión en el 85,7% (78/91) de los casos. El 19,9% (49 pacientes) de los 246 tratados con ciclofosfamida recibieron tratamiento durante 12 semanas, con respuesta favorable en 53,1% (26/49) de los casos. Con tratamientos más cortos la tasa de respuesta favorable fue menor y con tratamientos más prolongados no mejoraron los resultados. La diferencia no fue estadísticamente significativa entre ocho y 12 semanas de tratamiento ($p = 0,19$).

Se usó clorambucil, solo o asociado a otros inmunosupresores, en 42 (15,2%) de los 277 pacientes que requirieron tratamiento inmunosupresor, con respuesta favorable en 28 casos (66,7%). Se lo administró por períodos de cuatro a 12 semanas, con mayor frecuencia durante seis semanas, en cuyo caso se obtuvo éxito en 67% de los pacientes.

Se administró levamisol a 39 de los 277 pacientes (14,1%), con respuesta favorable en 25 (64,1%). La

mayoría de los pacientes recibieron este tratamiento durante seis meses a un año.

Se administró ciclosporina a 10 pacientes los cuales respondieron inicialmente, pero en los siguientes seis meses recayeron con frecuencia, independientemente de la duración del tratamiento (una a 12 semanas). Veinticuatro pacientes (8,7%) recibieron azatioprina, con respuesta favorable en 12 (50%). No hay datos de la duración del tratamiento.

Complicaciones

En 56,1% (388/692) de los pacientes se presentaron complicaciones clínicas, de las cuales 51,8% (201/388) fueron infecciosas (en orden descendente: infecciones del tracto respiratorio superior ($n = 56$), peritonitis ($n = 54$), infecciones de la piel y el tejido celular subcutáneo ($n = 52$), infecciones del tracto respiratorio inferior ($n = 45$), varicela ($n = 24$) y sarampión ($n = 13$). Hubo pacientes con más de una infección. Otras complicaciones fueron: HTA en 277 pacientes (40%), trastornos hidroelectrolíticos en 111 (16%), insuficiencia renal aguda en 66 (9,5%), complicaciones trombóticas en 21 (3%) e ICC en 17 (2,5%). La insuficiencia renal crónica (IRC) se encontró en 62 pacientes (9%), en un promedio de 8,29 años ($DE \pm 6,9$);

el tiempo mínimo para el desarrollo de IRC fue de un año y el máximo, de 31 años. A 17 pacientes se les hizo trasplante renal.

Mortalidad

Se obtuvieron datos en 675 pacientes, de los cuales fallecieron 39 (5,8%). En 38 de ellos se reportaron las causas de muerte: la principal fue la IRC (17 casos), seguida por complicaciones infecciosas (10 casos), trombosis (6 casos), ICC (4 casos) y alteración hidroelectrolítica (1 caso).

DISCUSIÓN

Este es un estudio retrospectivo en el que se evaluaron 692 historias clínicas de pacientes atendidos durante los últimos 50 años en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín (Colombia). Estudios descriptivos sobre SN en niños incluyen el *International Study of Kidney Diseases in Children* llevado a cabo en 1978, con 521 pacientes (10) y el realizado en Sudáfrica en 1997 con 636 pacientes (11), pero solo ahora se presenta un estudio con una población mayor y con seguimiento hasta la vida adulta; en algunos pacientes se lograron evaluaciones hasta 35 años después del diagnóstico.

La edad de presentación fue similar a la reportada en la literatura, en la que el grupo más frecuente son los pacientes menores de 5 años, aunque el pico de edad es bajo comparado con Nigeria y Sudáfrica donde está entre los 7 y 8 años (2). La distribución por sexo concuerda con los datos internacionales en los que se observa predominio de hombres (2).

Al evaluar la respuesta al tratamiento, todos los pacientes recibieron esteroides a la dosis de 60 mg/m²/día por cuatro a seis semanas y posteriormente 40 mg/m² en forma interdiaria por otras cuatro a seis semanas; el porcentaje de pacientes que remitieron después de ocho semanas de tratamiento (esquema esteroide anteriormente utilizado) fue 87,9%, similar al de los estudios internacionales en los que hasta 93% de los pacientes llegan a estar libres de proteinuria (12). Otros estudios han reportado repuestas favorables en 75% de los pacientes; infortunadamente el 60% de los pacientes que responden a los esteroides experimentan cinco o más recaídas en su vida (1). En este estudio, la mayoría de los pacientes recayeron

en los primeros dos años (en el primer año recayó el 73,8% y en el segundo año, el 53%); sin embargo, durante los años posteriores, el porcentaje de pacientes que no recayeron superó al de aquellos que sí lo hicieron. Durante los 35 años de seguimiento, se encontró que los pacientes con resistencia al tratamiento esteroide presentan más recaídas, por lo que tienen un peor pronóstico final, llegando algunos a la falla renal crónica terminal (13). Esto nos permite afirmar que el seguimiento a largo plazo es fundamental para asegurar una detección precoz de las posibles complicaciones y ofrecer el mejor tratamiento disponible.

Se hizo biopsia renal en 38,7% de los pacientes. El hallazgo histológico predominante fue el SNCM (43,6% de las biopsias), lo que no concuerda con los estudios actuales en los que se ha observado un viraje en los hallazgos patológicos con aumento en la frecuencia de GEFS (1,8,14), pero puede estar de acuerdo con el menor porcentaje de corticorresistencia que encontramos en esta cohorte, alrededor del 5% frente al 20% de los reportes de la literatura (14).

Como se dijo antes, muchos pacientes requirieron esteroides nuevamente, con el riesgo de presentar los efectos adversos asociados a su uso prolongado como facies cushinoide, obesidad, alteración del afecto, irritación gástrica, retención de líquidos, hipertensión, inmunosupresión, cataratas, etc. (7). Con el objetivo de reducir la toxicidad, diferentes grupos de investigación han buscado otras opciones terapéuticas; se han utilizado ciertos inmunosupresores como clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina y micofenolato; sin embargo, estos también tienen algunos efectos adversos como carcinogénesis, esterilidad, nefrotoxicidad e hipertensión (3). En este estudio, 40,0% de los pacientes requirieron tratamiento inmunosupresor y en 88,8% de ellos se utilizó ciclofosfamida, con respuesta favorable en 85,7% de los que la recibieron por ocho semanas y en 53,1% de los tratados por 12 semanas. La diferencia no fue estadísticamente significativa entre ocho y 12 semanas de tratamiento ($p = 0,19$).

La ciclosporina, utilizada en promedio por dos años, se ha convertido en un medicamento útil en el grupo de pacientes corticorresistentes, porque permite disminuir la dosis de esteroides; sin embargo, se ha asociado a nefrotoxicidad especialmente

en la población joven (13), con un porcentaje de remisión solamente del 60% al año y 28% a los dos años de tratamiento (9) y una alta tasa de recaída luego de suspender este (1). El micofenolato mofetil es una nueva droga inmunosupresora que se utiliza para evitar el rechazo en pacientes con trasplante renal; su metabolito activo, el ácido micofenólico, que antagoniza el metabolismo de las purinas y selectivamente suprime la síntesis de purinas en los linfocitos B y T, se está utilizando en la actualidad para los niños y adultos con SN con tasas de remisión aceptables y menor nefrotoxicidad (13); en este estudio pocos niños recibieron ciclosporina y ninguno recibió micofenolato mofetil; esto se explica porque se excluyó a los pacientes con períodos de seguimiento menores de cinco años y ambos medicamentos son de uso relativamente reciente en esta enfermedad.

La primera causa de complicaciones en esta cohorte fueron las de origen infeccioso y son estas las que se deben vigilar más estrechamente pues constituyen la segunda causa de muerte después de la IRC. Según lo informado en la literatura, las peritonitis y celulitis bacterianas son las complicaciones infecciosas graves más frecuentes; la tasa de peritonitis es del 2% al 6% con tasa de mortalidad del 1% al 5%, debido a las alteraciones de tipo inmunológico que incluyen la deficiencia de opsonización de gérmenes encapsulados como *Streptococcus pneumoniae* (1). Las complicaciones tromboticas, según lo reportado en la literatura, son de baja frecuencia en los pacientes con SN: 1,8% a 5% (1); sin embargo, aunque son pocas, pueden aumentar y ser graves por factores de riesgo como la mayor formación de fibrinógeno, el uso de diuréticos, la inmovilización, el uso de catéteres, etc.

Este estudio tuvo algunas limitaciones como la evaluación retrospectiva que no permite hacer controles adecuados y el hecho de ser el HUSVP un centro de remisión de cuarto nivel, que puede seleccionar los pacientes más complejos; sin embargo, podemos afirmar que esta es una de las series más grandes reportadas hasta el momento y con un período de seguimiento hasta por 35 años, lo que aporta información valiosa sobre el comportamiento local de la enfermedad. Encontramos datos similares a los informados en la literatura mundial en cuanto a la distribución etaria y por sexos, con una buena respuesta en general al tratamiento esteroide; sin

embargo, en cuanto a los demás inmunosupresores usados se requieren nuevos estudios para determinar cuál es el medicamento más seguro y efectivo para el tratamiento de los niños con SN. Las características histológicas en este grupo poblacional muestran más SNCM con bajas tasas de corticorresistencia, lo que permite plantear nuevos interrogantes acerca de la incidencia del origen heredofamiliar del SN en nuestra población y abre un espacio para iniciar este tipo de estudios genéticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*. 2003 Aug 23;362(9384):629–39.
2. Anochie I, Eke F, Okpere A. Childhood nephrotic syndrome: change in pattern and response to steroids. *J Natl Med Assoc*. 2006 Dec;98(12):1977–81.
3. Al-Saran K, Mirza K, Al-Ghanam G, Abdelkarim M. Experience with levamisole in frequently relapsing, steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2006 Feb;21(2):201–5.
4. Hoseini R, Otukesh H, Fereshtehnejad S-M, Tahoori A, Hooman N, Rahimzadeh N, et al. Prevalence and outcome of focal segmental glomerulosclerosis in Iranian children with nephrotic syndrome. *Iran J Kidney Dis*. 2012 Jan;6(1):18–24.
5. Grimbert P, Audard V, Remy P, Lang P, Sahali D. Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Feb;18(2):245–8.
6. Machuca E, Hummel A, Nevo F, Dantal J, Martinez F, Al-Sabban E, et al. Clinical and epidemiological assessment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with the NPHS2 R229Q variant. *Kidney Int*. 2009 Apr;75(7):727–35.
7. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley K V, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination. *Pediatrics*. 2000 Jun;105(6):1242–9.
8. Filler G, Young E, Geier P, Carpenter B, Drukker A, Feber J. Is there really an increase in non-minimal

- change nephrotic syndrome in children? *Am J Kidney Dis.* 2003 Dec;42(6):1107–13.
9. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 2009 Aug;124(2):747–57.
 10. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int.* 1978 Feb;13(2):159–65.
 11. Bhimma R, Coovadia HM, Adhikari M. Nephrotic syndrome in South African children: changing perspectives over 20 years. *Pediatr Nephrol.* 1997 Aug;11(4):429–34.
 12. Hodson EM, Craig JC, Willis NS. Evidence-based management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005 Nov;20(11):1523–30.
 13. Li Z, Duan C, He J, Wu T, Xun M, Zhang Y, et al. Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010 May;25(5):883–8.
 14. Banaszak B, Banaszak P. The increasing incidence of initial steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2012 Jun;27(6):927–32.

