

## Efectividad del tratamiento del Síndrome Nefrótico Corticorresistente en Pediatría

Yajaira M. Silva Galán, Mabel I. Sandoval Díaz, Mayra V. Pérez Castellón, Johana K. Navarrete Rivera

Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", MINSA, Managua-Nicaragua  
neh59-mga@minsa.gob.ni

### RESUMEN

El síndrome nefrótico idiopático es muy frecuente en niños, su evolución está determinada por la respuesta al tratamiento con corticoides y variedad histológica, pero existe un 15% - 27% son Síndrome Nefrótico Corticorresistentes (SNCR), en estos casos se utilizan terapias alternativas para lograr la remisión de la proteinuria. En el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera (HIMJR) de Nicaragua, se aplica, ciclofosfamida + enalapril + prednisona (esquema 1) y ciclosporina A + enalapril + prednisona (esquema 2). Con el objetivo de analizar la efectividad de estos tratamientos y su relación con la variedad histológica, se realizó un estudio en setenta niños diagnosticados en este centro asistencial con el SNCR, en el periodo 2005–2012. El estudio fue descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal, encontrándose los siguientes resultados: 57,1% escolares del sexo femenino, el 51,4% glomeruloesclerosis focal segmentaria (GSFS), lesión de cambios mínimos 32,8%, glomerulopatía membranosa 7,2%, membranoproliferativa 4,2% y no concluyente 4,2%. Los setenta pacientes en estudio recibieron el esquema 1, obteniendo remisión completa (RC) el 38,5%; remisión parcial (RP) el 7,1% y 54,2% sin remisión (SR) de la proteinuria, a los diecinueve niños sin remisión se les aplicó el esquema 2, obteniendo RC el 26,3%, RP el 42,1% y 31,5% SR de la proteinuria. En relación a la variedad histológica el 41,1% (14) de GSFS tratados con esquema 1, y el 36,3% (4) con esquema 2 obtuvieron RC. En Nicaragua se recomienda mantener el esquema 1 para tratar el SNCR, se instauran otras alternativas en casos sin remisión.

### Palabras Clave:

*Síndrome nefrótico corticorresistente  
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria  
Inmunosupresión  
Tratamiento*

### ABSTRACT

Idiopathic nephrotic syndrome is very common in children; its evolution is determined by the response to treatment with corticosteroids and the histological variety. However there is a 15-27% that are cortico-resistant (CRNS), in these cases alternative therapies can be applied to achieve remission of proteinuria. The Manuel de Jesus Rivera Children's Hospital (HIMJR) in Nicaragua, applies, cyclophosphamide + enalapril + low-dose prednisone (scheme 1) or Cyclosporine A + enalapril + low dose prednisone (scheme 2). In order to analyze the effectiveness of these treatments and its relation with the histological variety, a study was carried out on seventy children diagnosed with CRNS at this medical center from 2005 to 2012. An observational descriptive retrospective cross-sectional study was done and the following results were obtained: 57.1% of children were of the female sex, 51.4% focal and segmental glomeruloesclerosis (FSGS), injury of minimal changes 32.8%, membranous glomerulopathy 7.2%, membranoproliferative glomerulopathy 4.2% and inconclusive type 4.2%. The 70 patients in the study received scheme 1 treatment, obtaining complete remission (CR) in 38.5%, partial remission (PR) in 7.1% and 54.2% without remission (SR) of proteinuria. Nineteen children without remission received scheme 2, with the following results 26.3% with CR, 42.1% with PR and 31.5% without remission of proteinuria. In relation to the histological variety, 41.1% (14) of patients with FSGS treated with schema 1, and 36.3% (4) treated with scheme 2, obtained complete remission (CR). In Nicaragua, it is recommended to maintain scheme 1 to treat the CRNS. Alternatives treatments were established for in those cases without remission.

### Key words:

*Corticorresistente  
Focal Segmental Glomerulosclerosis  
Immunosuppression  
Treatment nephrotic syndrome*

## Introducción

El síndrome nefrótico (SN) es la manifestación clínica de las alteraciones bioquímicas, producidas por una lesión glomerular que tiene como punto fundamental la alteración de la permeabilidad de la pared capilar glomerular, y da origen a una proteinuria masiva con hipoalbuminemia. El síndrome nefrótico afecta a personas de todas las razas y orígenes étnicos<sup>1</sup>.

La mayoría de los casos parecen ser causados por una alteración del sistema inmune; estos pacientes responden rápidamente a la inmunosupresión con esteroides y un excelente pronóstico clínico. Una parte de los pacientes con SNCR (50%) eventualmente responderán a un tratamiento de inmunosupresión intenso. Los que alcanzan esta remisión tendrán un pronóstico favorable a largo plazo, los pacientes que no responden rápidamente progresarán a enfermedad renal crónica y eventualmente a falla renal en estadio terminal<sup>2</sup>.

En el hospital infantil "Manuel de Jesús Rivera", para tratar a pacientes con SNCR se instaura terapia con ciclofosfamida + enalapril + bajas dosis de prednisona, así también en algunos casos el tratamiento con ciclosporina + enalapril + bajas dosis de prednisona, pero no se ha determinado la eficacia terapéutica, por lo que al realizar éste trabajo esperamos determinar la efectividad de estos esquemas terapéuticos.

## Material y método

Para el estudio se dio seguimiento a setenta pacientes con el diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR), a los que se había realizado biopsia renal percutánea, entre las edades de uno a quince años y que recibieron tratamiento con el esquema 1: ciclofosfamida=750 mg/m<sup>2</sup>/IV/mes (6 dosis) + enalapril= 0,2mg/kg/VO (4 dosis) + prednisona 0,125 mg/kg/VO (4 dosis), para considerar la respuesta a éste tratamiento es necesario aplicar cuatro dosis como mínimo; y con el esquema 2: ciclosporina A, 3-5mg/kg/VO (dosis) + enalapril 0,2mg/kg/VO (dosis) + prednisona 0,125mg/kg/VO (dosis) por un promedio de tiempo de doce meses en pacientes que no respondieron al tratamiento con el esquema 1.

El tipo de estudio fue descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal, se analizaron los datos sobre las características sociodemográficas y antecedentes clínicos, estudios de laboratorio y diagnóstico histopatológicos, con el fin de estadificar a los pacientes.

Los criterios de inclusión incluyeron a los pacientes ingresados al HIMJR entre las edades de uno a quince años, a su vez que se les haya realizado biopsia renal percutánea y aplicado el tratamiento del esquema 2; Pacientes que no respondieron al esquema 1; excluyendo a los niños con historia familiar de SNCR, formas congénitas o síndromes asociados y causa secundaria subyacente.

Consideraciones éticas: Se solicitó permiso previo a la realización del estudio al Comité Científico del Hospital Infantil.

La información obtenida de los expedientes clínicos, proporcionó los resultados del laboratorio de las concentraciones de proteína en orina recolectada por 12 horas, la relación proteína/creatinina en muestra de orina al azar; y en la química sanguínea, proteínas totales y fraccionadas, así como el perfil lipídico, que se les realizó a los pacientes en el control rutinario, esto con el objetivo de evaluar y verificar si dieron diferencias en las respuestas al tratamiento con cada uno de los esquemas aplicados.

La respuesta al tratamiento se basó en las definiciones internacionales de remisión con valores de proteinuria < 4 mg/m<sup>2</sup>/hora o índice proteína/creatinina < 0,2; remisión completa desaparición de proteinuria y normalización de albuminemia (albúmina > 3g/dL); remisión parcial, normalización de albuminemia (albúmina > 3g/dL) con persistencia de proteinuria en rango no nefrótico=4-40 mg/m<sup>2</sup>/h).

## Análisis estadísticos

Los detalles fueron obtenidos del expediente clínico y recopilados en una ficha con preguntas abiertas y cerradas, elaborada en base a las variables del estudio. Los datos se almacenaron y se analizaron en el software estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows versión 19,0, para la elaboración de algunos gráficos y tablas se utilizó EXCEL, la información obtenida se analizó a través de tablas de distribución de frecuencia y porcentaje.

## Resultados

Este estudio permitió identificar la edad más afectada por el SNCR, que corresponde a niños de seis a diez años, 51,1 % de la población total, cuarenta pacientes de los setenta que participaron en este estudio, seguido por el grupo de once a quince años, representados por veintidós niños (31,4%) y luego el de uno a cinco años, conformado por ocho niños (11,4%).

Prevalció el género femenino, cuarenta niñas (57,1%) sobre el masculino, treinta niños (42,8%). Otro de los resultados importantes que se obtuvo fue el estado nutricional de estos pacientes, cincuenta y seis niños se encontraban en estado eutrófico (80,0%), diez niños en desnutrición (14,2%) y solamente cuatro con sobrepeso (5,7%) (Ver Tabla 1).

En el caso de los resultados relacionados a la variedad histológica, a los setenta pacientes se les realizó biopsia renal percutánea, donde treinta y seis (51,4%) presentaron glomeruloesclerosis focal y segmentaria, veintitrés (32,8%) lesión de cambios mínimos, cinco (7,2%) glomerulopatía membranosa, tres (4,2%) glomerulonefritis membranoproliferativa y tres (4,2%) la forma no concluyente (Ver tabla 2).

Los setenta pacientes recibieron el esquema 1 de tratamiento. Sin embargo, 19 recibieron el esquema 2 de los 38 que no presentaron remisión de la proteinuria. Relacionando la variedad histológica con el esquema 1 de tratamiento, de los treinta y seis (51,4%) pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria, en catorce (41,4%) alcanzaron remisión completa, dos (5,5%) remisión parcial y en veinte (55,5%) no hubo remisión. En el caso de los veinte y tres (32,8%) pacientes con lesión de cambios mínimos, nueve (39,1%) presentaron remisión completa, dos (8,6%) remisión parcial y doce (52,1%) no tuvieron remisión.

Las de menores incidencias como es el caso histológico de la glomerulopatía membranosa para un total de cinco (6,8%) pacientes, cuatro (80,0%) no alcanzó a la remisión y solamente uno (20,0%) presentó remisión parcial. Con respecto a la glomerulonefritis membranoproliferativa y la forma no concluyente tres (4,2%) casos de cada una respectivamente, dos (66,6%) presentaron remisión completa y uno (33,4%) estaba sin remisión respectivamente. (Ver Esquema 1)

Diecinueve niños (26%) recibieron el esquema 2 de tratamiento, de los cuales once (57,9%) tenían glomeruloesclerosis focal y segmentaria, cuatro de ellos (36,3%) presentaron remisión completa, al igual, otros cuatro (36,3%) alcanzaron remisión parcial y tres estaban sin remisión (27,2%). Los casos con lesión de cambios mínimos corresponden a cuatro (21,0%), sólo uno de ellos alcanzó remisión completa (25%), dos tuvieron remisión parcial (50%) y en uno (25%) no hubo remisión. De los tres niños (15,8%) con glomerulopatía membranosa, dos de ellos (66,6%) tuvieron remisión parcial y uno (33,4%) no hizo remisión. Con respecto a la glomerulonefritis membranoproliferativa hubo un caso (15,8%) que no alcanzó la remisión y a la forma no concluyente fue inexistente (0%), (Ver esquema 2).

### Discusión de los resultados

Los resultados de este estudio indican que los niños con SNCR pertenecían al grupo de edades entre los seis a diez años, hallazgo comparable con otro estudio donde la edad media al diagnóstico fue de cinco a once años<sup>3</sup>; y diferente a otro estudio cuya edad de presentación osciló

**Tabla 1:** Características clínicas y demográficas de los pacientes con diagnóstico de SNCR del HIMJR

N= 70			
Características sociodemográficas		N°	%
Edad:	1-5 años	8	11,4
	6-10 años	40	57,1
	11-15 años	22	31,4
Sexo:	Femenino	40	57,1
	Masculino	30	42,8
Estado Nutricional:	Sobrepeso	4	5,7
	Eutrófico	56	80,0
	Desnutrido	10	14,2

Fuente: Ficha de recolección

a= años

**Tabla 2:** Variedad histológica según biopsia renal de pacientes con SNCR del HIMJR

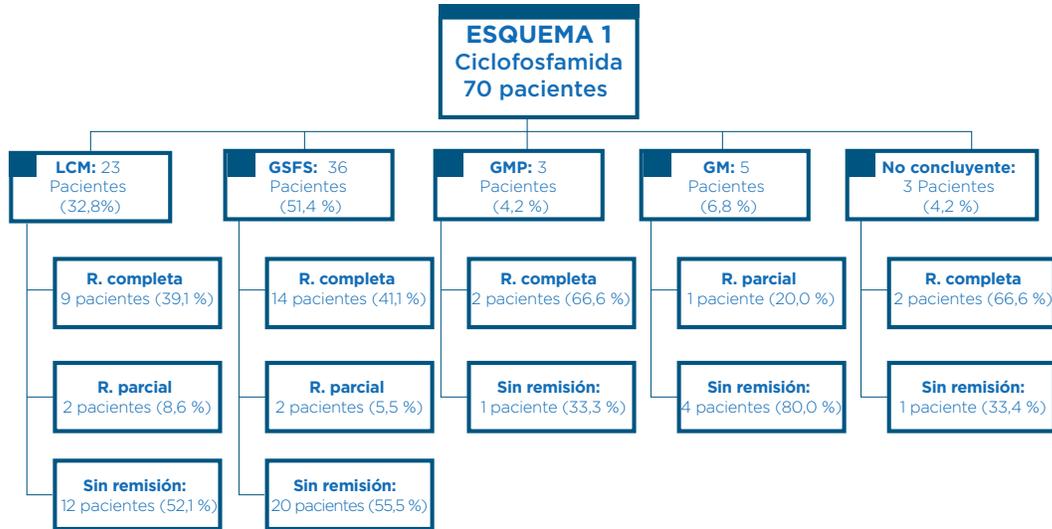
Variedad histológica	N°	%
Lesión de cambios mínimos	23	32,8
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	36	51,4
Glomerulonefritis membranoproliferativa	3	4,2
Glomerulopatía membranosa	5	7,2
No concluyente	3	4,2
Total	70	100,0

Fuente: Ficha de recolección

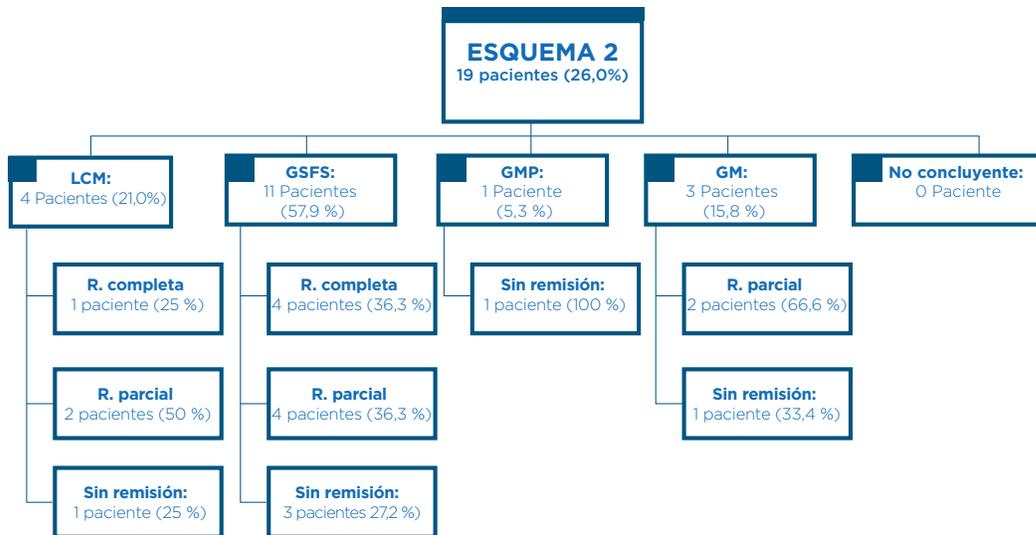
entre los tres a seis años<sup>4</sup>, lo cual se consideró que puede estar en función de la lesión morfológica glomerular asociada, esto concuerda con la literatura consultada la que se reporta que los niños portadores del SNCR y variedad histológica de lesión de cambios mínimos tienden a ser más jóvenes (1a-8a), en cambio aquellos asociados a otros tipos histológicos tienden a ser mayores (10a-11a), como es el caso de este estudio donde el tipo histológico más frecuentemente reportado fue la glomeruloesclerosis

focal y segmentaria.

Respecto al género, se reporta un ligero predominio del sexo femenino, sin embargo al establecer relación entre el sexo masculino, resulta ser de 1:1 igual a lo reportado en la literatura consultada en la que no hay diferencia entre géneros<sup>4</sup>, dado que afecta a ambos sexos y sus variaciones en las publicaciones están relacionadas a la cantidad de pacientes incluidos en el estudio.



**Figura 1:** Efectividad de tratamiento con el esquema 1 (bolos de ciclofosfamida iv + enalapril+ prednisona) en los pacientes con diagnóstico de SNCR del HIMJR, enero 2005 a diciembre 2012.



**Figura 2.** Efectividad de tratamiento con esquema 2 (ciclosporina + enalapril + prednisona) en los pacientes con diagnóstico de SNCR del HIMJR, enero 2005 a diciembre 2012.

Con respecto a la procedencia en estudio, la mayoría (42,5%), era del departamento de Managua, seguido de Granada, Masaya, Chontales, Madriz, Chinandega, Estelí y León, en menor frecuencia del Atlántico Norte y Sur del país, tomando en cuenta que éste es el único centro de atención de nefrología pediátrica del país, podría esto relacionarse por un lado con el acceso de los familiares de pacientes a la unidad de salud, como observamos en su mayoría provienen de los departamentos del occidente y por otro lado puede también depender de la capacidad de gestión y estrategias para referencia de estos pacientes por los diferentes Sistema Local de Atención Integral en Salud (SILAIS), teniendo presente que la región del Atlántico son los de más difícil acceso vial.

En relación al estado nutricional, se observó que la mayoría de los pacientes tenían un adecuado estado nutricional (eutrófico), resultado semejante a lo publicado por otros estudios realizados en el hospital<sup>4,5</sup>, para su evaluación se utilizaron las tablas de la *National Center for Health Statistics* (NCHS) de acuerdo con los percentiles de talla/edad, indicador que sirve para hacer el diagnóstico de desnutrición crónica de tal manera que como estos niños cursan con un proceso agudo, no debe esperarse una mayor afectación de su estado nutricional, más que lo relacionado a una mala alimentación, por las características socioeconómicas propias de este país.

En lo que respecta a la biopsia renal el tipo tisular más frecuente fue la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, seguida por la lesión de cambios mínimos, semejante a lo publicado por otros estudios a nivel internacional con incidencias reportadas en relación a la glomeruloesclerosis focal y segmentaria de 39% en el primer estudio y del 42% en el último<sup>3,6</sup>, menores a lo reportado en este estudio que es del 52%, resultados que corresponden con la literatura de países occidentales respecto a la frecuencia de los casos de pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria, siendo reportada como la causa principal de SNCR, así como en muchas otras partes del mundo, dado que este tipo tisular se caracteriza por la resistencia al tratamiento con esteroides. No así en una minoría de los casos se observa lesión de cambios mínimos y se espera que la incidencia de los diferentes tipos histológicos varíe en relación a la edad, región y factores raciales.

En cuanto al tratamiento utilizado en estos pacientes, encontramos que para el esquema de tratamiento conformado por prednisona + enalapril + ciclofosfamida IV, mensual aplicados a los setenta pacientes se reportó remisión de la proteinuria en un porcentaje mayor al promedio de lo reportado en la literatura consultada, lo cual es importante de considerar, porque dependiendo del protocolo usado y el tipo morfológico tratado, la tasa de remisión completa oscila entre 14,8% y 80,0%, al contrario de otros países. Con el esquema 1, de tratamiento en Nicaragua se continua utilizando esta alternativa terapéutica, dada la

disponibilidad del fármaco, el menor costo en relación a otra medicación, así como para el seguimiento de los pacientes con respecto a otros tipos de tratamiento, considerando el volumen de pacientes con ésta afección, que en su mayoría son de bajo nivel socioeconómico y cultural lo que genera indisciplina en la ingesta y el apego al tratamiento de otros inmunosupresores de uso por vía oral.

En relación, a la efectividad del tratamiento en estos pacientes se reportó que en el 26,3% que recibieron ciclosporina A, alcanzaron la remisión completa. En la literatura consultada la remisión completa fue del 45%<sup>7</sup>, pero el dato reportado es de un estudio multicéntrico, en el que la ciclosporina A (C y A) fue el agente más utilizado y el principal tipo histológico, la lesión de cambios mínimos y en segundo lugar la glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Una de las limitaciones en los resultados encontrados en el estudio, es la diferencia en el porcentaje de remisión completa, que puede estar relacionado al tipo histológico más frecuentemente observado, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria y a que el protocolo de manejo de tratamiento con ciclofosfamida IV, a pesar de que según estudios más recientes no ha demostrado beneficios y de hecho según un metaanálisis de ensayos aleatorizados y controlados prospectivos, este fármaco no presenta ningún efecto sobre la remisión en comparación con la ciclosporina que puede conducir a una remisión completa en casi un tercio de los niños. Por lo que se considera, según lo antes mencionado, la respuesta al tratamiento va a depender del protocolo de manejo utilizado y el tipo morfológico tratado, así como del apego entre paciente-familia y terapia indicada.

Por otro lado no se cuenta con estudios genéticos que permitan identificar mutaciones, puesto que según estudios recientes hasta un 20%-30% de los niños con SNCR tienen mutaciones en el gen de podocina, observándose entre los tipos histológicos más frecuentes la glomeruloesclerosis focal segmentaria y la lesión de cambios mínimos que no responden a ninguna terapia.

## Conclusiones

El grupo de edad más frecuente reportado con SNCR se centró entre seis a diez años, con leve incremento del sexo femenino, en la mayoría de los casos procedentes del departamento de Managua. En relación al tipo histológico predominante es la glomeruloesclerosis focal segmentaria. El tratamiento más utilizado fue el esquema 1, con la mayor efectividad logrando porcentaje de remisión superior al esquema 2.

## Agradecimientos

A las autoridades del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera por permitir este estudio por y para los niños de Nicaragua

## Referencias

1. Cameron JS, Glasscock RJ, Whelton A. The nephrotic syndrome: a historical review. The nephrotic syndrome. Marcel Dekker, Inc, New York 1988; 8(3)–56.
2. Gordillo P, Nefrología Pediátrica. 3a ed. Madrid: ElServier España, 1996. 465-81 p.
3. Olowu WA, Adelusola KA, Adefehinti O. Childhood idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in Southwestern Nigeria, Saudi J. Kidney Dis Transplant [Internet]. 2010 ago [Citado 15 feb 2011];21(5):979-90. Disponible en: <http://www.sjkdt.org/text.asp?2010/21/5/979/68913>
4. Zepeda SF. Comportamiento clínico del síndrome nefrótico corticorresistente en niños atendidos en el servicio de nefrología, Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera de Managua, Servicio de Nefrología. 2006 [Inédito].
5. Aráuz A. El comportamiento clínico epidemiológico del paciente con SNCR en el servicio de nefrología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, Managua; 2012 [Inédito].
6. Kim JS, Bellew C, Silverstein D, et al. High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney International* [Online]. 2005 sep [15 nov. 2011];68(3): 1275-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00524.x>
7. Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, et al. Long-term outcome of idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatric Nephrology* [Online]. 2009 ago [Citado 24 ene 2011]; 24(8):1525-32. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-009-1138-5>