

# Factores de riesgo de corticoresistencia en síndrome nefrótico en un hospital pediátrico de referencia: Análisis de 10 años.

**Autores:** Dra. Sandra Ibáñez López <sup>1</sup>  
Dra. Dayana Barba <sup>1</sup>

Recibido para publicación: 7 de marzo del 2017

Aceptado para publicación: 17 de marzo del 2017

## Resumen

**Introducción:** el síndrome nefrótico idiopático es una de las causas más comunes de enfermedad renal en la población pediátrica. Afecta 16 en 100,000 niños y está asociado a alta morbilidad y progresión a enfermedad renal crónica. El Síndrome nefrótico corticoresistente ocurre en un 10 a 20% de los niños con síndrome nefrótico idiopático.

**Materiales y métodos:** estudio de casos y controles no pareados, incluye los pacientes con síndrome nefrótico atendidos en el Hospital del Niño José Renán Esquivel desde enero 2006 a diciembre 2015, se determinan los factores de riesgo asociados a corticoresistencia: hipertensión arterial, hematuria  $\geq 30$  eritrocitos por campo, y disminución de la tasa de filtración glomerular, todos al momento del diagnóstico.

**Resultados:** 276 pacientes fueron hallados en la base de datos del Hospital del Niño José Renán Esquivel egresados con el diagnóstico de Síndrome Nefrótico entre 2006 al 2015, de los cuales se incluyeron 141; 40 pacientes los casos y 101 los controles. Al momento del diagnóstico, 52.48% presentaban hipertensión arterial y 20,57% hematuria  $\geq 30$  eritrocitos por campo. El 79.43% presentaban tasa de filtración glomerular (TFG)  $\geq 90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, 12.77% TFG 60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y 8.51% (12) TFG  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

**Conclusión:** La hematuria  $\geq 30$  eritrocitos por campo y la TFG  $< 90$ ml/min/1.73m<sup>2</sup> al momento del diagnóstico sugieren ser factor de riesgo para corticoresistencia. TFG  $\geq 90$ ml/min/1.73m<sup>2</sup> al momento del diagnóstico es un posible factor protector para corticoresistencia. La hipertensión arterial al momento del diagnóstico no es factor de riesgo estadísticamente significativo para corticoresistencia.

**Palabras clave:** síndrome nefrótico, corticoresistencia, hipertensión arterial, hematuria, tasa filtración glomerular.

<sup>1</sup> Pediatra .Hospital del Niño Doctor José Renán Esquivel, República de Panamá.

## Abstract

**Introduction:** Idiopathic nephrotic syndrome is one of the most common causes of renal disease in the pediatric population. It affects 16 per 100,000 children and is associated with high morbidity and progression to chronic kidney disease. Corticosteroid nephrotic syndrome occurs in 10% to 20% of children with idiopathic nephrotic syndrome.

**Materials and methods:** a study of unpaired cases and controls, including patients with nephrotic syndrome treated at the Hospital del Niño José Renán Esquivel from January 2006 to December 2015, determine the risk factors associated with corticoreistance: arterial hypertension, hematuria  $\geq 30$  Erythrocytes per field, and decreased glomerular filtration rate, all at the time of diagnosis.

**Results:** 276 patients were found in the database of the Hospital del Niño José Renán Esquivel discharged with the diagnosis of Nephrotic Syndrome between 2006 and 2015, of which 141 were included; 40 were cases and 101 controls. At the time of diagnosis, 52.48% had arterial hypertension and 20.57% hematuria  $\geq 30$  erythrocytes per field. 79.43% presented glomerular filtration rate (GFR)  $\geq 90$  ml / min / 1.73m<sup>2</sup>, 12.77% GFR 60-89 ml / min / 1.73m<sup>2</sup> and 8.51% (12) GFR  $<60$  ml / min / 1.73m<sup>2</sup>.

**Conclusion:** Hematuria  $\geq 30$  erythrocytes per field and GFR  $<90$ ml / min / 1.73m<sup>2</sup> at the time of diagnosis suggest to be an irrigation factor for corticoreistance. TFG  $\geq 90$ ml / min / 1.73m<sup>2</sup> at the time of diagnosis is a possible protective factor for corticoreistance. Arterial hypertension at the time of diagnosis is not a statistically significant risk factor for corticoreistance.

**Key words:** nephrotic syndrome, corticoreistance, arterial hypertension, hematuria, glomerular filtration rate.

## Introducción

El síndrome nefrótico idiopático es una de las causas más comunes de enfermedad renal en la población pediátrica. Afecta 16 de cada 100,000 niños y está asociado a alta morbilidad, alta tasa de recurrencia, alta admisión hospitalaria, medicamentos con efectos adversos severos y una alta progresión a falla renal crónica. La respuesta favorable al tratamiento esteroideo es el factor clave para determinar buen pronóstico en los pacientes con síndrome nefrótico idiopático<sup>1</sup>. El síndrome nefrótico corticoreistente idiopático (SNCRI) ocurre en un 10-20% de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático<sup>2</sup>. La probabilidad de desarrollar enfermedad renal crónica en 10 años en niños con SNCRI varía entre 34 – 64%. Sólo el 15- 20 % de los pacientes con síndrome nefrótico corticoreistente mantiene una función renal normal en un periodo de 10 años<sup>3</sup>. En Panamá hay dos publicaciones de síndrome nefrótico, sin embargo, en ninguno se han determinado factores de riesgo para desarrollar corticoreistencia<sup>4,5</sup>.

Este estudio intenta identificar los factores de riesgo para desarrollar corticoreistencia en la población pediátrica atendida en el Hospital del Niño José Renán Esquivel en los últimos 10 años.

## Objetivo general

Determinar factores de riesgo asociados a corticoreistencia en pacientes con síndrome nefrótico del Hospital del Niño José Renán Esquivel en el periodo de enero 2006 a diciembre 2015.

## Objetivos específicos

Determinar si la hipertensión arterial al momento del diagnóstico es un factor de riesgo para corticoreistencia. Determinar si la presencia de hematuria con un rango  $\geq 30$  eritrocitos por campo al momento del diagnóstico es un factor de riesgo asociado a corticoreistencia. Determinar si la disminución de la tasa de filtración glomerular al momento del diagnóstico es un factor de riesgo asociado a corticoreistencia.

## Metodología

### **Estudio de casos y controles no pareado.**

Se revisaron las hojas de registro diario de actividades de la consulta externa de nefrología del Hospital del Niño José Renán Esquivel donde se obtuvieron los registros de los pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico dentro periodo del estudio, se solicitó el listado de pacientes egresados de este hospital con diagnóstico de Síndrome

nefrótico y se solicitaron los expedientes en archivos clínico del hospital para la recolección de los datos a través de un formulario de recolección de datos.

Una vez obtenidos los datos, se realizó una base de datos, se tabularon en el programa Microsoft Excel 2010 y se demostraron los resultados por medio de gráficas y tablas. Para el análisis de las variables de asociación utilizamos tablas 2x2, en el programa Epi Info versión 7.2. Las diferencias en las prevalencias encontradas para cada factor de riesgo en el grupo de los casos con el grupo control les realizaremos pruebas de significancia estadística; Chi cuadrado o p de Fisher para variables categóricas tomando una  $p \leq 0.05$  como significativo. Para evaluar de fuerza de asociación de cada factor utilizamos el estadístico desigualdad relativa y sus intervalos de confianza para un nivel de 95%.

**Universo:** Todos los pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico atendidos en el Hospital del Niño José Renán Esquivel en el periodo de enero de 2006 a diciembre 2015. Debido a la baja incidencia de la patología en estudio, nuestra muestra es igual al universo.

**Criterios de inclusión:** Los controles son todos los pacientes con edades comprendidas entre 1 mes y 15 años con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático corticosensible, los cuales presentan la entidad clínica que involucra:

- Proteinuria > 40 mg/m<sup>2</sup>/h o
- Un índice proteinuria /creatinuria > 2 o
- Un urinalisis con 3 o más cruces de albumina asociado a hipoalbuminemia  $\leq 2.5$  g/dl

- Edema
- Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia atendidos en el Hospital del Niño José Renán Esquivel en el periodo de enero de 2006 a diciembre de 2015 que respondieron con normalización proteinuria luego de tratamiento con esteroides a dosis 60 mg/m<sup>2</sup>/día después de 8 semanas.
- También incluidos en los controles los pacientes con corticodependencia; aquellos que presentan dos recaídas consecutivas durante el descenso del esteroide o dentro de los 14 días de haber suspendido el esteroide y aquellos pacientes con recaídas frecuentes, es decir, que son corticosensibles que presentan más de dos recaídas en 6 meses o más de 3 en un año.
- Los casos son los pacientes con edades comprendidas entre 1 mes y 15 años con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático corticoresistente, los cuales presentan la entidad clínica que involucra proteinuria > 40 mg/m<sup>2</sup>/h en 24 horas, hipoalbuminemia  $\leq 2.5$  g/dl, edema, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia atendidos en el Hospital del Niño José Renán Esquivel en el periodo de enero de 2006 a diciembre de 2015 que persisten con proteinuria luego de tratamiento con esteroides a dosis 60 mg/m<sup>2</sup>/día después de 8 semanas.

**Criterios de exclusión:**

- Menores de 1 mes.
- Casos y controles con expediente incompleto.
- Síndrome nefrótico secundario.

**Resultados**

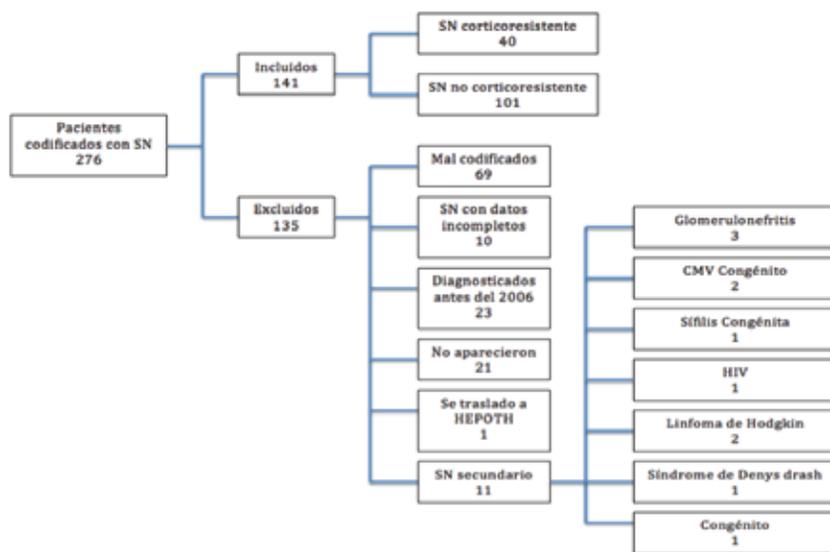


Figura 1. Flujograma de selección y enrolamiento de pacientes con síndrome nefrótico idiopático del Hospital del Niño José Renán Esquivel, del año 2006 al 2015.

Al momento del diagnóstico 52.48% (74) de los pacientes presentaba hipertensión arterial, 44.68% (63) de los pacientes presentaba hematuria definido clínicamente como > de 5 eritrocitos por campo y 20,57% (29) presentaban hematuria ≥ 30 eritrocitos por campo. 79.43% (112) de los pacientes presentaban tasa de filtración glomerular ≥ 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, 12.77% (18) TFG entre 60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y 8.51% (12) TFG < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. En la Tabla No. 1 se describen las características demográficas y clínicas de los pacientes con síndrome nefrótico del Hospital del Niño José Renán Esquivel, del año 2006 al 2015 y en la Tabla 2 el análisis de las variables en estudio.

Tabla N°. 1 Características demográficas y clínicas de los pacientes con síndrome nefrótico del Hospital del Niño José Renán Esquivel, del año 2006 al 2015.

Características	No corticoresistentes n, (%) (N=101)	Corticoresistentes n, (%) (N=40)	p (95% confianza)
Edad al momento del diagnóstico	5.37 DE 3.54	5.92 DE 3.81	0.4172
Hipoalbuminemia	1.65 DE 0.36 <sup>ab</sup>	1.77 DE 0.41 <sup>a</sup>	0.0893
Hipertrigliceridemia (mg/dl)	372.68 DE 749.1 <sup>bc</sup>	382.86 DE 128.41 <sup>a</sup>	0.9324
Niveles de creatinina sérica (mg/dl)	0.54 DE 0.36 <sup>a</sup>	0.73 DE 0.81 <sup>a</sup>	0.056
Hipercolesterolemia (mg/dl)	389.6 DE 131.38 <sup>cd</sup>	413.55 DE 129.30 <sup>a</sup>	0.3301
Descripción patológica			
Biopsia	21,(20.79%)	36,(90%)	0.0002
Cambios mínimos	6,(28.5%)	5,(13.8%)	0.1754
GFS	5,(23.8%)	23,(63.8%)	0.0035
Nefropatía membranosa	1,(4.7%)	2,(5.5%)	0.2712
Glomerulonefritis membranoproliferativa	1,(4.7%)	4,(11.1%)	0.4113
Proliferación mesangial difusa	8,(38%)	2,(5.5%)	0.0018
Fecha de diagnóstico	2011 <sup>e</sup>	2011 <sup>e</sup>	

a. promedio con Desviación Estándar; b. n=100; c. n=94; d. n=99; e. mediana.

Fuente: Archivos clínicos del Hospital del Niño José Renán Esquivel, periodo enero 2006 a diciembre 2015

Tabla N°2 Análisis de las variables independientes

Características	No corticoresistente n,(%) (N=101)	Corticoresistentes n,(%) (N=40)	p (95% confianza)
Tasa de filtración glomerular al momento del diagnóstico <sup>a</sup>	143.44 DE 67.18 <sup>c</sup>	124.9 DE 60.2b <sup>c</sup>	0.1308
≥90ml/min/1.73m <sup>2</sup>	85,(84.16%)	27,(67.50%)	0.0273
< 90ml/min/1.73m <sup>2</sup>	17,(16.8%)	13,(32.5%)	0.0404
Hipertensión arterial al momento del diagnóstico <sup>a</sup>	52,(51.49%)	22,(55%)	0.8518
Hematuria al momento del diagnóstico			
Eritrocitos > 5 por campo	42,(41.58%)	21,(52.50%)	0.2638
Eritrocitos ≥ 30 por campo	16,(15.84%)	13,(32.50%)	0.0273

a. Se utilizó p de Fisher; b. ml/min/1.73m<sup>2</sup>; c. Promedio con Desviación Estándar; d. Hipertensión arterial definido como P >95 para la edad, talla y sexo; e. mediana

Fuente: Archivos clínicos del Hospital del Niño José Renán Esquivel, periodo enero 2006 a diciembre 2015.

## Discusión

A pesar que evaluamos una población de 10 años, la frecuencia de corticoresistencia con un valor de 28.3% fue mayor en comparación a la descrita en la literatura, que reportó 10-20% de pacientes con síndrome nefrótico idiopático presentan corticoresistencia<sup>2</sup>, lo cual podría ser debido a que el Hospital del Niño José Renán Esquivel es una institución de referencia de toda la República de Panamá y por ende se reciben los casos de mayor complejidad. El promedio de inicio de la enfermedad fue de 5.5 años en nuestro estudio siendo mayor a la encontrada en el estudio de Quaresma et al. (Brasil) en el que la edad media es de 3,1 años<sup>6</sup>. La edad < de 2 años y ≥ 10 años no mostró ser un factor de riesgo estadísticamente significativo.

Aunque hubo mayor proporción de pacientes masculinos la relación hombre - mujer fue de 1:2, la cual es menor a la descrita en el estudio del ISKD (2:1), sin embargo se acerca más a la encontrada en el estudio de Mekahli et al (1.4), la cual era una población variada<sup>7, 8</sup>. En cuanto a la variable de hipertensión arterial al momento del diagnóstico, estuvo presente en 52.48% de los pacientes, lo que nos indica una forma variada de presentación de esta enfermedad en nuestra población, ya que no forma parte de la clínica esperada en pacientes con síndrome nefrótico idiopático (8). Por ejemplo, en el estudio Mekahli et al se presentó en una proporción baja (8%)<sup>9</sup>.

La hipertensión arterial no apunta ser un factor de riesgo para corticoresistencia según los hallazgos de este estudio lo que va acorde con el hecho de que este factor es reconocido como un importante factor de riesgo para enfermedad renal terminal pero no ha mostrado tener un valor predictivo de enfermedad renal crónica en pacientes con Síndrome nefrótico idiopático, incluso en aquellos con un diagnóstico de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria<sup>10,11</sup>.

La hematuria fue dividida en dos variables de acuerdo a lo encontrado en el estudio japonés de Hama et al 12 que demuestra que más de 30 eritrocitos por campo coincide con descripción patológica diferente a la de cambios mínimos. Del total de pacientes con síndrome nefrótico un 44.68% (63/141) presentaban hematuria clínica, similar a lo encontrado en la serie de pacientes del estudio de Mekahli et al 9 con un 55% (43/78). La definición clínica de hematuria (>5 eritrocitos /campo) no fue un factor de riesgo estadísticamente significativo para corticoresistencia.

Sin embargo la de  $\geq 30$  eritrocitos por campo al momento del diagnóstico representa 2.55 veces mayor riesgo de ser resistente a esteroides. La tasa de filtración glomerular al momento del diagnóstico era otra variable a estudiar, y se encontraron hallazgos importantes. Se observó que 79.43% (112/141) de los pacientes con síndrome nefrótico presentaron TFG  $\geq 90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, 12.77% (18/141) entre 89-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y 8.51% (12/141) con TFG  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. El estudio Mekahli, se encontró que la TFG (en ml/min/1.73m<sup>2</sup>) fue  $\geq 90$  en 48 pacientes (62%), entre 89 y 60 en seis (8%) y  $< 60$  un paciente (1%)<sup>9</sup>.

Según los resultados, la tasa de filtración glomerular normal ( $\geq 90$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) al momento del diagnóstico parece ser un factor protector para corticorresistencia. Mientras que una tasa de filtración glomerular disminuida ( $< 90$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) es un factor de riesgo estadísticamente significativo para corticorresistencia. A pesar que tener una tasa de filtración glomerular disminuida ( $< 90$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) es un factor de riesgo estadísticamente significativo para presentar resistencia a esteroides, tener una TFG  $< 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> al momento del diagnóstico no aumenta el riesgo de corticorresistencia.

Abeygunawardena et al. Informaron que la función renal disminuida en la presentación es un factor predictor independiente de pobre respuesta a esteroide<sup>13</sup>. Paik et al. También han informado de que la función renal inicial es un factor de riesgo independiente de mal pronóstico renal<sup>14</sup>. Sin embargo, el estudio de Mekahli et al., demuestra que la insuficiencia renal inicial ( $p = 0,315$ ) no fue un predictor de pronóstico renal deficiente<sup>9</sup>.

De las variables a evaluar, se obtuvo que sólo la hematuria  $\geq 30$  eritrocitos por campo en el urinalisis y la TFG  $< 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> al momento del diagnóstico son factores de riesgo estadísticamente significativos para corticorresistencia.

### Conclusiones.

- La hipertensión arterial al momento del diagnóstico no es un factor de riesgo estadísticamente significativo asociado a corticorresistencia.
- La hematuria con un rango  $\geq 30$  eritrocitos por campo en urinalisis al momento del diagnóstico es un factor de riesgo estadísticamente significativo y aumenta el riesgo 2.55 veces para desarrollar corticorresistencia.

- La tasa de filtración glomerular disminuida al momento del diagnóstico es un factor de riesgo estadísticamente significativo asociado a corticorresistencia.
- La tasa de filtración glomerular normal al momento del diagnóstico parece ser un factor protector para corticorresistencia.

### Limitaciones del estudio

Este estudio tuvo algunas limitaciones como la evaluación retrospectiva que no permite hacer controles adecuados, ya que 10 de los pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico tuvieron que ser excluidos ya que no contaban al momento del diagnóstico con los datos completos que formaban parte de las variables del estudio. La base de datos fue de difícil recolección por cambios realizados en el sistema de archivo. Otra de las limitantes es que el estudio se realiza en un hospital de referencia en el que se evalúan los casos más complejos y por ende pudiéramos haber obtenido una mayor frecuencia de corticorresistencia a la descrita usualmente en la literatura. Sin embargo, es un estudio amplio de 10 años que aporta información nueva y valiosa sobre el comportamiento local de la enfermedad y que lleva a nuevas interrogantes y sobre a todo a investigar sobre otros factores como la poca adherencia y el estrato social.

### Agradecimientos

A nuestro asesor clínico el Dr. Florencio McCarthy, Nefrólogo pediatra, y a nuestro asesor metodológico el Dr. Raúl Esquivel, Infectólogo pediatra y epidemiólogo.

### Referencias

1. Gipson DS, Massengill SF, Yao L et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009;124(2):747-757.
2. Singh A, Tejani C, Tejani A. One-center experience with cyclosporine in refractory nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1999;13(1):26-32. PMID: 10100285
3. González Rodríguez JD. Nefrología Pediátrica. Síndrome nefrótico en el niño. Hospital Universitario Santa María del Rosell. Cartagena, Junio 2008.
4. García Araúz R. Informe Preliminar de 53 casos Síndrome Nefrótico en Panamá. Boletín de la Sociedad Panameña de Pediatría. Volumen II. Febrero 1973. No. 4 (14-33).
5. Dobras B, Cedeño M. Características clínicas e histopatológicas y evolución del síndrome nefrótico idiopático en niños atendidos en el Hospital de Especialidades Pediátricas. *Revista Médica de Panamá*. Años 2005 a 2010. 2014;34(2);31-35.

6. Mendonça AC, Oliveira EA, Fróes BP et al. A predictive model of progressive chronic kidney disease in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 30(11):2011-2020 doi: 10.1007/s00467-015-3136-0.
7. International Study of Kidney Disease in Children. Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1981;20(6):765-771.
8. Hospital del Niño. Normas de Manejo de Problemas Pediátricos, Panamá 2012. Página 165.
9. Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, Yu A et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2009;24(8):1525-1532.
10. Wühl E, Trivelli A, Picca S et al. ESCAPE Trial Group: strict blood pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009;361(17):1639-1650.
11. International Study of Kidney Disease in Children (1978) 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;13(2):159-165.
12. Hama T, Nakanishi K, Shima Y et al. Renal biopsy criterion in idiopathic nephrotic syndrome with microscopic hematuria at onset. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(3): 445-450. doi: 10.1007/s00467-014-2946-9.
13. Abeyagunawardena AS, Sebire NJ, Risdon RA et al. Predictors of long-term outcome of children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007;22(2):215-221
14. Paik KH, Lee BH, Cho HY et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis. *Pediatr Nephrol* 2007;22(3):389-395.