

SÍNDROME NEFRÓTICO RESISTENTE A CORTICOIDES EN PEDIATRÍA, ACTUALIZACIÓN

STEROID-RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME IN PEDIATRICS, AN UPDATE

*Ingrid De la Hoz Mendoza¹, Milena Santana Fontalvo²,
Zilac Espitaleta Vergara³, Carlos Parga⁴
Universidad*

RESÚMEN

El síndrome nefrótico (SN) constituye la glomerulopatía más frecuente en pediatría. Las manifestaciones clínicas son derivadas de la hipoalbuminemia. El pilar del tratamiento continúa siendo de preferencia la terapia con corticoides. Dependiendo de la respuesta a los corticoides, se clasifica en síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR) y corticosensible. La mayoría de los pacientes con SNCR tienen una Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, asociada con un 50% de riesgo de enfermedad renal terminal, por lo que se recomienda la biopsia renal. Es importante la realización pruebas genéticas, ya que ciertas mutaciones resultan en corticorresistencia, siendo la mutación del gen NPHS2 (podocina) la más relacionada. Se incluyen las últimas investigaciones del tratamiento de esta entidad, los inhibidores de la calcineurina recomendados como terapia inicial, así como corticoides a altas dosis o en pulsos, ciclofosfamida, Mofetil micofenolato, Rituximab; obteniendo resultados variables por muestras pequeñas de pacientes en estos estudios. Con este artículo se pretende realizar una revisión actualizada de la literatura mundial y nacional acerca del SNCR en pediatría, en la búsqueda de nuevos enfoques de diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: Síndrome nefrótico, Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, Podocina (gen NPHS2), Corticoides, Inhibidores de la calcineurina.

ABSTRACT

The nephrotic Syndrome is the most common cause of glomerulonephropathy in pediatrics. Clinical findings are derived from hypoalbuminemia. The main therapy remains to be corticosteroids. According to the response to the corticosteroids therapy, there are two categories: Steroid-sensitive nephrotic syndrome, and the ones that do not respond to steroids: steroid-resistant nephrotic syndrome. Most of the patients that have a corticoid-resistant nephrotic syndrome have a focal segmental glomerulosclerosis, which is associated with a 50% risk of terminal renal disease, so renal biopsy is recommended in these patients. Another important factor is genetic testing, this is because some mutations are associated with a failure in the response to steroids, an example is the NPHS2 gene mutation (podocin) which is the most common described cause of NS. Calcineurin inhibitors are recommended as the best initial therapy in these cases, additionally recent researches include high dose or pulses of corticosteroids, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, and rituximab, alone or in combination as alternate option obtaining variable and imprecise results due to small sample sizes in the studies. With this article we introduce an updated review of the national and international literature about CRNS in Pediatrics, looking forward to achieve new alternatives for its diagnosis and more efficient treatments.

Keywords: Nephrotic Syndrome, Glomerulosclerosis, Focal Segmental, Podocin, Corticosteroids, Calcineurin inhibitors.

Recibido:

Aceptado:



1. MD Residente, ESE Hospital Niño Jesús. ingridelahoz21@gmail.com
2. MD Residente ESE Hospital Niño Jesús. milesantanaf@gmail.com
3. Nefróloga Pediatra, Epidemióloga clínica. Docente investigador Universidad Simón Bolívar 4. MSc PhD Inmunología. Docente investigador, Universidad Libre.

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, dando origen a una proteinuria masiva con hipoalbuminemia. Las manifestaciones clínicas son derivadas de esta situación de hipoalbuminemia, ya sea como consecuencia directa de la afectación de otros órganos y sistemas, así como de los mecanismos de compensación inducidos por ellos (1). Esta patología, constituye una de las primeras formas de alteraciones renales en niños y la glomerulopatía más frecuente en pediatría (2), considerándose una patología que es 15 veces más común en niños que en adultos, presentándose principalmente entre los 2 y 6 años de edad (3); la relación hombre-mujer es de 2:1, la cual se va igualando hacia la adolescencia (4). La incidencia anual del síndrome nefrótico idiopático, en Estados Unidos y Europa, se ha estimado en 1-3 por 100.000 niños, y a nivel mundial es de 2 a 7 por cada 100.000 niños; la prevalencia acumulada es de 16 por 100.000 menores (5,6). En el Síndrome Nefrótico infantil, el 90% de los casos son idiopáticos (SNI) y el 10% restante es secundario, relacionado con infecciones, enfermedades sistémicas, tumores malignos y otras enfermedades glomerulares. En los niños, el Síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR), se ha asociado a la presencia de múltiples mutaciones en genes. La Podocina y su gen asociado, el gen NPHS2, está descrita como la causa de la gran mayoría de los Síndrome nefrótico corticorresistente en pediatría (7).

El pilar del tratamiento de esta entidad clínica, continúa siendo la terapia con corticoides y, de acuerdo a ella, podemos distinguir los tipos clínicos de

sensibilidad o resistencia, lo cual tiene gran importancia pronóstica y es condicionante para la indicación de tratamientos inmunosupresores (8).

La respuesta a esteroides, hasta este momento, es el mejor factor pronóstico en esta enfermedad. Menos del 5 % de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente, evolucionan a enfermedad renal crónica (ERC), en comparación con el 50% de los que son resistentes a los esteroides o corticorresistentes (9). En Colombia, se ha encontrado corticorresistencia en el 89% de los casos y corticorresistencia en el 11% de los pacientes, lo cual coincide con la literatura mundial (10). Se considera entonces, esta patología como un problema de salud pública, ya que cada día se produce un incremento de la cantidad de pacientes pediátricos que la padecen, desconociéndose a nivel regional y local la incidencia de la variante corticorresistente, la cual representa un desafío para el desarrollo de nuevas terapias que permitan reducir al mínimo la morbilidad y prevenir el camino hacia el fallo renal terminal. Esta revisión bibliográfica, proporcionará los conocimientos teóricos sobre los diferentes factores de riesgo, complicaciones y el pronóstico relacionados con la presentación del síndrome nefrótico corticorresistente, sirviendo de guía para unificar los criterios en su manejo, mejorando por tanto su evolución y el seguimiento del estado de salud de los pacientes afectados, particularmente en la región caribe.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática, creando una recopilación actualizada de la literatura del SNCR, incluyendo artículos científicos publicados en los últimos 5 años (2011 – 2016), protocolos de manejo a nivel nacional e internacional, establecidos

por las asociaciones de nefrología pediátrica y del Ministerio de salud, así mismo se incluyen libros de pediatría y nefrología pediátrica. Se toma como principales bases de datos: medline, EBSCO, pubmed, ClinicalKey, Ovid, UpToDate, Proquest, Rima. Todo con el fin de conformar un documento guía sobre SNCR.

RESULTADOS

El síndrome nefrótico, es causado por diferentes enfermedades a nivel renal, las cuales desencadenan que la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular aumente. Este síndrome a grandes rasgos cumple con cuatro criterios: los dos primeros ayudan a su diagnóstico, y los últimos pueden o no presentarse en todos los pacientes (3), **proteinuria** en rango nefrótico, es decir una excreción en la orina mayor a 50 mg/kg por día o 40 mg/m²/hora o una relación proteína/creatinina en orina al azar de >2. **Hipoalbuminemia**, entendiéndose por ésta, un rango menor de 3 g/dl o de 30 g/L. **Edema** y la **Hiperlipidemia**, (colesterol >200 mg/dl) (11).

Siendo los corticoides, el eslabón principal en el tratamiento del síndrome nefrótico, la respuesta a estos define diferentes características de la patología:

1. Respuesta al tratamiento con corticoides en la primera manifestación:

Síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR): en este, hay remisión de la proteinuria, secundario a la respuesta al tratamiento (12).

Síndrome nefrótico resistente a esteroides (SNCR): el concepto de corticorresistencia de acuerdo al tiempo de exposición al tratamiento, para definir la

resistencia a los esteroides, aun es confusa. Dentro de las definiciones se citan las siguientes:

- Falta de remisión después de 4 semanas de prednisona a 60 mg/m²/día
- La Sociedad de Nefrólogos de Francia adiciona al concepto de la resistencia a los esteroides, como remisión después de un tratamiento de cuatro semanas con esteroides (60 mg/m²/día) seguidos por tres pulsos de metilprednisolona (1).
- KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), define corticorresistencia, de acuerdo al ISKDC (International Study of Kidney Diseases in Childhood), como la falta de resolución de proteinuria luego de un tratamiento con prednisona 2 mg/kg/día o 60 mg/m²/día para 4 semanas, seguidos de 1,5 mg / kg o 40 mg / m² por dosis en días alternos por otras 4 semanas. Además, propone para su definición la realización de biopsia renal, y el tratamiento por 4 semanas adicionales de corticoides, para un total de 12 semanas de manejo, a la espera de los resultados de la histopatología (9).

SN corticorresistente tardío: es aquél que se presenta posterior a una recaída, en la que no hay respuesta a tratamiento con esteroides, cuando ya había sido corticorresistente en su manifestación inicial (13).

Las otras clasificaciones durante la evolución de la enfermedad se omiten, ya que están por fuera del alcance de la revisión de este artículo.

ETIOLOGÍA: Las formas infantiles del SNCR, con frecuencia tienen causas monogénicas. Las formas adultas pueden tener una causa genética o no, o ser multifactorial (10). La prevalencia de las causas monogénicas en personas con SNCR, oscilan des-

de menos de 1% a 33%, lo cual es el resultado de múltiples factores (14, 15, 16). Se destaca que un síndrome nefrótico congénito, puede ser o no hereditario, y un síndrome nefrótico hereditario puede o no presentarse hasta llegar a la etapa de adultez (17).

Se han descrito más de 20 genes, que albergan mutaciones, las cuales son suficientes por sí solas para causar SNCR. Dentro de las mutaciones más comunes en SNCR hereditario aislado, se encuentra la mutación del *gen NPHS1*, el cual codifica para la nefrina, componente principal del diafragma de hendidura de los podocitos, encontrándose en más de 225 mutaciones. Las mutaciones en este gen, con frecuencia dan lugar a Síndrome nefrótico congénito (SNC), afectando a los lactantes antes de los 3 meses de edad (17). En una cohorte de pacientes finlandeses con SNC, se identificaron defectos en el gen de la nefrina (NPHS1) como factor causal, encontrándose en el 94% de los pacientes afectados. Las mutaciones de este gen causan entre el 1% y el 2% del SNCR en niños mayores de 1 año de edad (18). Dentro de las principales manifestaciones clínicas, la proteinuria masiva se describe en la etapa fetal. En etapa posnatal se presenta SNCR y progresión rápida a enfermedad renal terminal. La mayoría de los pacientes no responde al tratamiento con esteroides ni a los inmunosupresores (8). Las mutaciones del *gen NPHS2*, de transmisión autosómica recesiva, son también causa de inicio temprano de SNCR y se ha demostrado que los pacientes con al menos 2 mutaciones en este gen, no responden a la terapia estándar con esteroides, por lo tanto, su identificación tiene un valor pronóstico adicional (19). El NPHS2 codifica en el cromosoma 1q25-31 para la podocina, ésta es un componente del diafragma de filtración glomerular, por tanto, las mutaciones en NPHS2 afectan la expresión, estructu-

ra o funcionamiento de podocina, alterando así la conformación y la estabilidad de los podocitos (7).

También, se cree que la podocina tiene interacción con mutaciones en la nefrina, α -actinina-4 y CD2AP, que son las mutaciones que predominan en el SNCR congénito y de aparición temprana (20). Estas mutaciones de NPHS2 son la causa más común de síndrome nefrótico en el primer año de vida, caracterizándose por resultados en la biopsia de Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) y enfermedad renal progresiva (7). El 42% de las alteraciones de la podocina pertenecen a formas familiares, mientras que solo el 10%, corresponden a casos aislados o esporádicos de SNCR (7). Se han reportado hasta la fecha, un total de 123 mutaciones diferentes de NPHS2, de las cuales 61 mutaciones se han asociado con SNCR (7). El *gen supresor de tumor, WT1*, localizado en el cromosoma 11p13, está involucrado en la transcripción de vías de desarrollo de los podocitos. Los defectos genéticos en WT1 alteran la expresión de la nefrina y podocalixina (8). De igual forma, las mutaciones del *gen PLCE1*, identificadas en el cromosoma 10q23.32-q24.1, ya sean homocigotas o heterocigotas, causan SNCR. Este gen, codifica la fosfolipasa C, ϵ -1, una enzima implicada en la señalización intracelular en los podocitos. Los pacientes con mutación en PLCE1, presentan inicio temprano de SN, con proteinuria grave, resistencia al tratamiento con esteroides y progresión rápida a enfermedad renal terminal (17). Además de las mutaciones descritas, encontramos unas menos frecuentes, pero que se encuentran relacionadas con SNCR: *CD2AP*, *INF2*, *TRPC6*, *ACTN4*, *Genotipo APOL1*, *mutación del gen Myo1e*, *mutación de LMX1B*.

Influencia de polimorfismos de genes. Se ha descrito un gen de unión al trifosfato de adenosina B1,

denominando ABCB1 que se localiza en la región cromosómica 7q21, el cual codifica un transportador multidroga, importante en la absorción, distribución tisular y en la eliminación de una amplia gama de medicamentos. La expresión de ARNm del gen ABCB1 en los linfocitos, se ha informado que se correlaciona negativamente con la respuesta al tratamiento con prednisona, ciclofosfamida y ciclosporina A en niños con SN. De igual forma, resulta con la expresión polimórfica de la enzima CYP3A5, del sistema del citocromo P450 humano (21). Los estudios de variantes genéticas, pueden ser útiles para predecir la respuesta al tratamiento de los niños con el SNI y abre el camino a una nueva ruta de manejo, considerando que el enfoque etiológico del SNCR, debe encaminarse desde las mutaciones genéticas y no a partir de la alteración glomerular, que puede compartir asociaciones clínicas similares (22).

De igual forma, en las nuevas investigaciones, el actor principal es el gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), el cual consta de un alelo de inserción (I) o un alelo de delección (D) formando tres posibles genotipos: II, ID y DD. La angiotensina II, producto de la acción catalítica de la ECA, a altas concentraciones plasmáticas causa alteración de la hemodinámica renal, llevando a la fibrosis tubulointersticial y a glomeruloesclerosis (23).

Se ha informado una asociación del polimorfismo de Inserción/delección del gen de la ECA con el riesgo de presentar un SNCR en niños asiáticos (24). Estos resultados orientarían a que la presencia del alelo D o el genotipo DD podría ser un factor de riesgo para presentar SNCR, pero esta asociación debe aclararse con investigaciones de asociación de casos y controles a futuro, ya que los resultados a la luz de las publicaciones actuales son contradictorios y los datos han sido insuficientes (23).

ENFERMEDADES ASOCIADAS A SÍNDROME NEFRÓTICO

Dentro de las enfermedades asociadas a síndrome nefrótico, se encuentra el hipotiroidismo, explicado por la pérdida urinaria de proteínas plasmáticas de tamaño intermedio y proteínas de unión a hormonas, como la globulina unida a tiroxina, que conlleva a una disminución de hormonas tiroideas. Existe excreción urinaria de las hormonas tiroideas T3 y T4 durante el proceso de nefrosis. El 30% de los pacientes con SNCR tienen hipotiroidismo subclínico, que se traduce en niveles de T4 normales y TSH elevados. Las guías actuales recomiendan la terapia tiroidea como manejo estándar en niños con síndrome nefrótico congénito (25).

Por otra parte, debido a que los pacientes con SNCR cursan con dislipidemia y otros factores de riesgos adicionales, (hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, inflamación crónica, tratamiento a largo plazo con esteroides, uso de fármacos inmunosupresores, hipercoagulabilidad, y el estrés oxidativo), la prevalencia de enfermedad cardiovascular puede verse incrementada. Muchos estudios están encaminados a determinar cuál es el riesgo de lesiones vasculares ateroscleróticas. El papel del SNI en el desarrollo de aterosclerosis en la infancia sigue siendo poco clara. Sin embargo en los niños con SNCR, se ha descrito un aumento de la rigidez arterial; Estos hallazgos sugieren, que el uso de IECA/ARA II y estatinas podría tener un efecto potencialmente protector en el desarrollo de la aterosclerosis, posiblemente debido a sus efectos renoprotectores (26).

BAJOS NIVELES DE RECEPTORES DE ESTEROIDES

La resistencia a los corticoides, puede deberse a defectos en el número, la distribución y la expresión de receptores específicos, lo cual ha sido estudiado

en múltiples enfermedades, generando una expresión defectuosa de los receptores de glucocorticoides en las células mononucleares lo que contribuye a la corticorresistencia. En publicaciones recientes, se ha encontrado que la expresión de los receptores de glucocorticoides en los linfocitos T (CD3 +) son significativamente menores en los respondedores tardíos a esteroides que en los grupos de control, mientras que son similares en los respondedores iniciales a esteroides. Estas conclusiones, se ven limitadas por el número escaso de pacientes estudiados, pero sirve de base para futuros estudios que investiguen los probables mecanismos fisiopatológicos implicados en la resistencia a los corticoides independientemente de la histología (27).

DIAGNÓSTICO

Dentro de las ayudas diagnósticas, el **uroanálisis** constituye quizás, el paraclínico más importante en la primera evaluación del paciente con sospecha de síndrome nefrótico. A través de él, podemos evaluar si hay proteinuria en rango nefrótico. Se acepta en pediatría, la realización de la razón de Protei-

nuria/creatinina en orina (P/CrU) en una muestra al azar (12). Además, al momento de documentar un caso de SNCR, se deben solicitar las **pruebas de función renal**, esto con el fin de informar el pronóstico y la evaluación de la respuesta a la terapia sucesiva (9).

En la evaluación del SNCR, se recomienda la realización de **biopsia renal**. Ésta debe incluir, la microscopía electrónica, al igual que la inmunofluorescencia (9). El hallazgo histológico más frecuentemente en SNCR, lo constituye la GEFS (20). Existen cinco patrones histológicos según la ubicación de la cicatrización en la GEFS, y están dados por la clasificación de Columbia. Estas variantes son mutuamente excluyentes y pueden brindarnos información pronóstica; estos patrones incluyen: variante Perihiliar, variante Celular, Lesión de punta y variante Colapsada, siendo en esta última el curso más agresivo. Cuando no presenta ninguna de estas características, pero comparte el compromiso podocitario ultra estructural, se incluye dentro del grupo no clasificable. A pesar de estar bien descrita, esta clasificación morfológica, carece de valor pronóstico a nivel internacional (28).

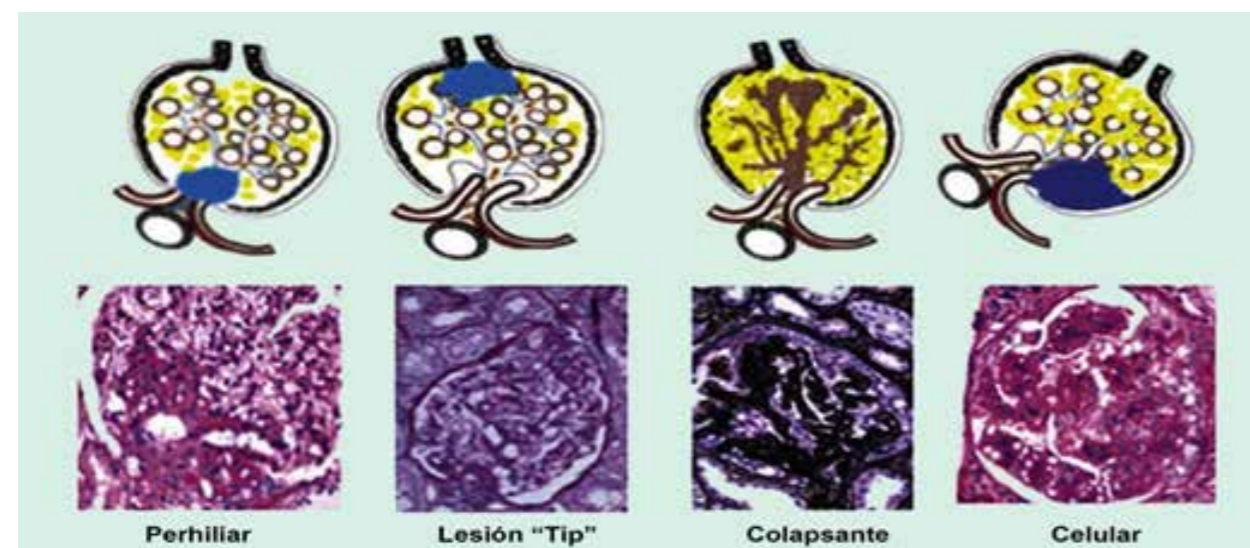


Figura 1. Clasificación histológica de Columbia de la GEFS

Fuente: Tomado, traducida y modificada de Michelle A. et al., Focal Segmental Glomerulosclerosis, National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases, Sixth Edition, 2014, CAP 18, 170-175

Adicional a los anteriores estudios, está indicado la realización de **proteínograma**. La concentración de las proteínas plasmáticas se encuentra marcadamente disminuida, principalmente la albumina (12). Otras proteínas, como el fibrinógeno y las b-lipoproteínas se incrementan y la antitrombina III se reduce (29).

El estudio de los **Lípidos**, revelará un colesterol total y LDL elevados. El colesterol HDL puede estar disminuido o normal. Los pacientes con hipoalbuminemia grave tienen aumento de los triglicéridos y VLDL (29).

Actualmente, se están estudiando marcadores tempranos de lesión tubulointerstitial en pacientes con glomerulopatías asociadas a proteinuria, que pueden ser útiles en la detección temprana del desarrollo de la ERC y beneficiar a estos pacientes para el manejo más intensificado y nefroprotector. Dentro de estos marcadores se destacan la excreción urinaria elevada de la *enzima citosólica glutatión S-transferasa*, (GST) la cual tiene muchas isoformas, siendo la *alfa* y la *pi* (alfa-GST, pi-GST) específicas del riñón humano (30).

Otro marcador precoz y sensible de la fibrosis túbulointerstitial es la *lipocalina asociada a gelatinasa de los neutrófilos* (NGAL), la cual es una proteína liberada de las células epiteliales tubulares renales, y que se encuentra en niveles elevados en pacientes con nefropatías crónicas (31). La *Molécula de lesión renal-1* (KIM-1), ha tomado interés en los últimos años; ésta es una proteína transmembrana de la célula tubular de función incierta, ya que no se expresa en el riñón normal, pero está muy elevada en las células epiteliales del túbulo proximal en el riñón lesionado, observándose un aumento de su excreción urinaria en esta condición (32). En ge-

neral, estos marcadores han sido estudiados desde hace mucho tiempo buscando mejorar el pronóstico de los pacientes que no responden a la terapia inicial y que tienen un alto riesgo de ERC, se requieren estudios en nuestra población para determinar su eficacia cuando se detectan de forma temprana en esta patología. (30)

No se debe pasar por alto, el **estudio genético**, su importancia se destaca, por el hecho de que ciertas mutaciones resultan en la no respuesta a la terapia con corticosteroides (3). En niños menores de 1 año, debe haber una alta sospecha para un diagnóstico de SN distinto a la enfermedad de cambios mínimos. Aunque estos pacientes requieren de una biopsia, la prueba genética es probable que tenga un rendimiento más alto en este grupo de pacientes y debe ser considerada seriamente (3).

TRATAMIENTO: Ningún fármaco es superior a los demás y hay investigaciones en curso para determinar mecanismos de la enfermedad, dirigidos a una terapia con mejores resultados (3). La justificación de la utilización de una terapia alternativa a los corticoides, una vez se ha establecido la resistencia, es el riesgo de falla renal en pacientes con síndrome nefrótico persistente (9). Según las guías KDIGO y otras asociaciones de Nefrología Pediátrica, los inhibidores de la calcineurina (ICN), son recomendados como la terapia inicial en SNCR (33). Actualmente la ciclosporina A o el tacrolimus son ampliamente utilizados en la práctica clínica en estos pacientes. Algunos responden completamente a los ICN, pero es posible la recaída a lo largo de su evolución. Para estos pacientes se recomienda la terapia con el mofetil micofenolato (MMF), una alta dosis de corticosteroides o combinación de estos agentes, aunque la respuesta inmediata, el pronóstico y la recaída a largo plazo siguen siendo

Tabla 1. Formas genéticas de SNCR

Entidad/Fenotipo	Locus	Gen	Proteína	Patrón de herencia	Edad de aparición	Histología	Características extrarrenales
SNF	19q13.1	NPHS1	Nefrina	AR	0-0,25	SNLM/SNF	Ninguna
SNC, SNCR familiar	1q25-31	NPHS2	Podocina	AR	0-5	SNLM/GEFS	Ninguna
SNCR, PMD familiar	10q23	PLCE1	Fosfolipasa Cε1	AR	0,5-5	PMD/GEFS	Ninguna
SNCR, GEFS familiar	19q13	ACTN4	α-actinina4	AD			Ninguna
	11q21-22	TRPC6	Transient receptor potencial canonical 6	AD	5-40	GEFS	Ninguna
	14q-32	INF2	INF2	AD			Ninguna
	6p12.3	CD2AP	Proteína asociada a CD2AP	AD/AR?			Ninguna
SNCR aislado						PMD/GEFS	Riesgo TW/Gonadoblastoma
SDD	11p13	WT1	Proteína WT1	AD (De novo)	0,54	PMD	Pseudohermafroditismo masculino, TW
SF						GEFS	Pseudohermafroditismo masculino/Gonadoblastoma
Síndrome de Pierson	3p21	LAMB2	Laminina β2	AR	0-0,5	PMD/GEFS	Anomalías oculares (microcoria) y neurológicas
Síndrome de uña-rótula	9q34.1	LMX1B	Factor de Transcripción 1β LIM	AD	2-50	GEFS	Defecto en el desarrollo de las uñas y rótula, anomalías oculares y auditivas
Displasia inmuno-ósea DSCHIMKE	2q35	SMARCAL	Proteína SMARCA-LIKE	AR	0,5-6	GEFS	Displasia espondiloepifisaria, inmunodeficiencia de células T
Síndrome de insuficiencia renal-mioclonus	4q13-21	SCARB2	Proteína integral de membrana lisosomal	AR	15-25	GEFS/GEFS colapsante	Epilepsia
Mitocondriopatías y SNCR Síndrome de Leigh MELAE	4q21-q22	COQ2	COQ2	AR	Variable	GEFS colapsante	Discapacidad neurológica, hipoacusia
	6q21	PDSS2	PDSS2				
	mDNA	MTTL1	tRNA				
Síndrome de Gallowai-Mowat	¿?	¿?	¿?	AR	0-10	PMD/GEFS	Microcefalia congénita, retraso mental, hernia hiatal

SNLM: Ausencia de lesiones relevantes a la microscopía óptica

Fuente: Tomada y modificado de: Satin S. Estudio molecular del Síndrome Nefrótico Córtico-resistente [Tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona. Programa de Doctorado-Biología celular; 2010.

desconocidos (34). Estos medicamentos pueden inducir la remisión parcial o completa en 25- 50% de los niños. Sin embargo, estas terapias confieren un riesgo de inmunosupresión y nefrotoxicidad en el tiempo, por lo que existe una necesidad urgente para nuevas terapias menos tóxicas para su manejo (35). Los protocolos ahorradores de esteroides más utilizados en SNCR, son los cursos de ciclofosfamida intravenosa y el mantenimiento con inhibidor de calcineurina, aunque algunos protocolos, no reco-

miendan el uso de la ciclofosfamida en niños por el riesgo de infecciones y gonadotoxicidad (36). Sin embargo, en países en desarrollo, la ciclofosfamida se convierte en una opción, pues está ampliamente disponible y es relativamente económica (31).

Un avance en muchos centros, ha sido el tratamiento estándar con un ciclo corto de metilprednisolona intravenosa, aunque estos pulsos no han sido comparados en estudios prospectivos con los esteroides orales y no hay claridad en la dosis y la duración del tratamiento (37).

Existen varios informes sobre el uso de rituximab en niños con SN complicado, pero parece que sus efectos son mayores en los pacientes con recaídas frecuentes y síndrome nefrótico dependiente de esteroides que en los pacientes con SNCR (6, 38, 39). Aunque no se recomienda como una opción de tratamiento inicial, por la falta de ensayos clínicos aleatorizados y los efectos adversos graves, el Rituximab se prevé como un agente prometedor, pero se requieren más estudios (9).

El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, o antagonistas de los receptores de angiotensina II para los niños con SNCR, siguen siendo recomendados como coadyuvantes de la terapia para disminuir la proteinuria persistente, retrasando la progresión de la ERC, a través del bloqueo del sistema renina-angiotensina (9,3).

En cuanto a los pacientes con SNCR con intolerancia o resistencia al ICN, la estrategia de tratamiento es incierta en la actualidad, aunque se plantea la terapia de combinación con múltiples inmunosupresores (34). Se destacan, modelos experimentales para futuros fármacos, dentro de estos, el uso in vitro de la Galactosa (3, 40, 41), así como también,

reaparece el interés en fármacos previamente usados como lo es la hormona ACTH, pero se requieren estudios adicionales ya que se carece de evidencia para recomendar su uso (42). No sólo el tratamiento farmacológico es una limitante en el SNCR, cabe resaltar la asociación significativa de esta patología con problemas de comportamiento, dado el curso crónico de esta entidad, presentando manifestaciones biológicas, conductuales y sociales que tienen implicaciones en el desarrollo de la salud mental, social y de la personalidad del niño (43). Por tanto, al momento de abordar los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico, se debe abarcar el medio familiar y social, así como su estado psicológico actual y evolutivo, con el fin de mejorar todos estos factores, que garanticen un adecuado estado psicosocial y por ende la adherencia a la terapia instaurada.

CONCLUSIONES

Cada vez se acrecienta el interés, así como la necesidad de indagar sobre las bases genéticas de las enfermedades, las cuales permitirán predecir el comportamiento de éstas y por tanto, optimizar su manejo. En el SNCR en pediatría, se encuentra una alta asociación con mutaciones genéticas, que en determinadas regiones y grupos étnicos. Se desconoce la prevalencia de las mutaciones a nivel regional, por lo que son necesarios estudios aleatorizados, con grandes cohortes de niños para conocer estos resultados.

De igual forma, la identificación de estos pacientes, sólo es posible a través de la determinación de la biopsia renal, siendo el hallazgo más frecuente la GEFS. Sin embargo, se requiere de marcadores de detección precoz de la respuesta a esteroides que sean costo-efectivas y de disponibilidad en la mayoría de los hospitales.

El tratamiento de los niños con SNCR, es aun complicado y no existe un consenso sobre cuál es la terapia más adecuada; esto debido a que en todos los estudios reportados con los nuevos fármacos, se carece de evidencia suficiente por la escasez en el número de la población estudiada.

Se recomienda la realización de estudios de cohortes en niños, que permitan emitir resultados significativos, comparando la efectividad de los fármacos, así como sus efectos secundarios, para la elección de la terapia más adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar, M., Zepeda, C., Ibarra, M., Sánchez, J., Luna, R., Mendoza, M. et al. Síndrome nefrótico corticorresistente: 15 años de experiencia en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Bol. Med Hosp Infant Mex* 2012;69(5):411-417
- Banaszak B, Banaszak P. The increasing incidence of initial steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011 [citado 10 de enero de 2012]. Disponible en: <http://www.Springerlink.com/DOI10.1007/s00467-011-2083-7>
- Andolino, TP., Reid-Adam, J. Nephrotic Syndrome, *Pediatrics in Review*, 2015;36(3)
- Atehortúa, PS., Piedrahíta, V., Vanegas, JJ., Vélez, C., et al. Evolución a largo plazo de los niños con diagnóstico de síndrome nefrótico atendidos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, entre enero de 1960 y diciembre de 2009, *Iatreia*. 2013;26(2):127-135
- Lane, J., Langman, C., Finberg, L. *Pediatric Nephrotic Syndrome*, Medscape, Updated. 2015
- Basu, B., Mahapatra, T., Mondal, N. Mycophenolate Mofetil Following Rituximab in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome, *Pediatrics*. 2015;136(1)
- Azocara, M., Vegab, A., Farfanc, M., Cano, F. Identificación de variantes del gen NPHS2 en niños con síndrome nefrótico corticorresistente, *Rev Chil Pediatr*. 2016;87(1):31-36
- Sandalio, A. Síndromes nefróticos congénitos y hereditarios. *Rev. Cubana de Pediatría* 2011;83(1):87-102
- Steroid-resistant nephrotic syndrome in children, *Kidney International Supplements* (2012) 2, 172–176; Chapter 4
- Chiou, YH., Wang, LY., Wang, T.H., Huang, SP. Genetic polymorphisms influence the steroid treatment of children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2012;(27):1511–1517
- Pais, P, Avner, E., *Nephrotic Syndrome*, Nelson Textbook of Pediatrics, Vol 2. 20a ed. Canada: Elsevier; 2015. p. 2521-2528
- Gordillo, R., Spitzer, A. The Nephrotic Syndrome. *Pediatr. Rev.* 2009;30;94-105 DOI: 10.1542/pir.30-3-94
- Ortiz, R. Síndrome nefrótico pediátrico. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014; 1:283-301
- Lovric, S., Fang, H., Vega-Warner, V., Sadowski, CE., Gee, HY., Halbritter, J, et al. Rapid detection of monogenic causes of childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9:1109-16
- Lipska, BS., Iatropoulos, P., Maranta, R., Caridi, G., Ozaltin, F., Anarat, A. et al. Genetic screening in adolescents with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2013; 84:206-13
- Rood, IM., Deegens, JK., Wetzels, JF., Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27:882-90.
- Joshi, S., Andersen, R., Jespersen, B., Rittig, S. Genetics of steroid-resistant nephrotic syndrome: a review of mutation spectrum and suggested approach for genetic testing. *Acta Paediatrica*. 2013; 102:844–856. DOI:10.1111/apa.12317
- Sadowski, C.E. et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2015; 26:1279–1289
- Wu, HM., Tang, JL., Sha, ZH., Cao, L., Li, YP. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004. CD003964.
- Basiratnia, M., Yavarian, M., Torabinezhad, S., Erjaee, A. NPHS2 Gene in Steroid-resistant Nephrotic Syndrome Prevalence, Clinical Course, and Mutational Spectrum in South-West Iranian Children. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2013;7(5)
- Ferraris, JR., Argibay, PF., Costa, L., Jimenez, G., Coccia, PA., Ghezzi, LF. et al. Influence of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus maintenance doses and serum levels after renal transplantation: age dependency and pharmacological interaction with steroids. 2011. *Pediatr Transplant*. 15:525–532
- Collins, FS., Varmus, H., A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*. 2015; 372:793-5
- Zhou, T-B., Qin, Y-H., Su, L-N., Lei, F-Y., Huang, W-F., et al. ACE I/D Gene Polymorphism Can't Predict the Steroid Responsiveness in Asian Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2011; 6(5): e19599. doi: 10.1371/journal.pone.0019599
- Prasun, P., Prasad, N., Tripathi, G., et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with steroid responsiveness in childhood nephrotic syndrome. *Indian J Nephrol*. 2011; (21):26–29.
- Kapoor, K., Saha, A., Dubey, N., Goyal, P., Suresh, C., Batra, V., Upadhayay, U. Subclinical non-autoimmune hypothyroidism in children with steroid resistant nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18:(1)13–117. DOI 10.1007/s10157-013-0800-1
- Candan, C., Canpolat, N., Gökalp, S., Yıldız, N., Turhan, P., Taşdemir, M. et al. Subclinical cardiovascular disease and its association with risk factors in children with steroid-resistant nephrotic syndrome, *Pediatr Nephrol*. 2014; 29:95–102
- Hammad, A., Yahia, S., Samy, M., Bakr, A., El-farahaty, R. Low expression of glucocorticoid receptors in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28:759–763. DOI 10.1007/s10157-013-0800.
- Hladunewich, M., Avila-Casado, C., Gipson, D. Focal Segmental Glomerulosclerosis, *National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases*, 6a Edic, 2014, cap 18, 170-175
- Niaudet, P., Avner, E., Harmon, W, N. Yoshikawa. *Steroid-Sensitive Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children*. En: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, editors. *Pediatric Nephrology*. Chap. 24, 6th ed. 2009.
- Bienias, B., Zaja, M., Borze, H., Sikora, P., Wiczorkiewicz-Płaza, A., Wilczynska, B. Early Markers of Tubulointerstitial Fibrosis in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Eng. Medicine*. 2015;94(42)
- Wu, Y., Su, T., Yang, L., et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a potential biomarker for predicting rapid

- progression of drug-induced chronic tubulointerstitial nephritis. *Am J Med Sci.* 2010; 339:537–542
32. Ko, GJ., Grigoryev, DN., Linfert, D., et al. Transcriptional analysis of kidneys during repair from AKI reveals possible roles for NGAL and KIM-1 as biomarkers of AKI-to-CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;298: F1472–F1483
33. Xia, ZK., Jin, Y., Lu, L., The Nephrology Group, Pediatric Association Branch of Chinese Medical Association. Guide interpretation for children with steroid resistant nephrotic syndrome. *Chin. J. Pediatr.* 2010; 48:72–5
34. Wu, B., Mao, J., Shen, H. et al. Triple immunosuppressive therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome children with tacrolimus resistance or tacrolimus sensitivity but frequently relapsing. *Nephrology.* 2015; 20:18–24. doi:10.1111/nep.12351
35. Sgambat, K., Banks, M., Moudgil, A. Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28:2131–2135
36. Lombel, R., Hodson, E., Gipson, D., Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28:409–414
37. Husen, M., Kemper, M. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26:881–892
38. Gulati, A., Sinha, A., Jordan, SC. et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2207–2212
39. Prytuła, A., Iijima, K., Kamei, K., et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(3):461–468
40. Nickavar, A., Safarzadeh, A., Sotoudeh, K., Otukesh, H., Hooman, N. Mycophenolate Mofetil for Treatment of Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. *Iranian Journal of Kidney Diseases.* 2012;6(5)
41. Sgambat, K., Banks, M., Moudgil, A. Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28:2131–2135
42. Hogan, J., Bomback, A., Mehta, K., Canetta, P., Rao, M., Appel, G., et al. Treatment of Idiopathic FSGS with Adrenocorticotrophic Hormone Gel. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 2072–2081
43. Zyadaa, F., Elbatrawy, A., Khalifad, D., Walyb, S., Mouawadb, E., Ahmedc, D. Psychosocial aspects of nephrotic syndrome among children and their caregivers, *Middle East Current Psychiatry.* 2013; 20:164–171

OBESIDAD INFANTIL, NUEVO RETO MUNDIAL DE MALNUTRICIÓN EN LA ACTUALIDAD

CHILDHOOD OBESITY, NEW WORLDWIDE CHALLENGE OF MALNUTRITION

*Adriana Bermejo Sarmiento¹, Fergie Orozco Sánchez²,
Jorge Ordóñez Hernández³, Carlos Parga⁴
Universidad*

RESUMEN

Antecedentes: La obesidad infantil es un problema grave de salud pública que a lo largo del tiempo ha ganado importancia ya que años atrás el concepto de gordura era sinónimo de belleza. La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial, de inicio en la infancia causada por una interacción genética y ambiental. Es el principal factor de riesgo para diferentes enfermedades crónicas. **Objetivo:** Profundizar el conocimiento a través de la identificación, valoración y análisis de las causas, factores de riesgo, comorbilidades y abordaje médico. **Metodología:** El presente documento es resultado de una investigación de tipo analítico producto de búsqueda bibliográfica de bases de datos como Pubmed, Ovid, Rima, UpToDate y Clinical Key. Además se recolectó una muestra de pacientes locales con el fin de tener un dato estadístico propio. **Resultados:** Con la revisión se evidenció el incremento mundial de la prevalencia de esta entidad asociada a otras comorbilidades. Los niños obesos sin tratamiento mantendrán esta condición hasta la adultez desarrollando prematuramente patologías cardiovasculares. **Conclusión:** La obesidad infantil es la epidemia mundial del siglo 21, donde no hay exclusión de clase social, género o cultura por lo que se debe implementar un estilo de vida saludable desde el núcleo familiar y escuelas apoyado por los medios de comunicación y autoridades gubernamentales. Con la muestra recolectada a nivel local se corroboró que nuestra población no es ajena a esta problemática global.

Palabras clave: Obesidad infantil, Síndrome metabólico, Genética, Nutrición, Actividad física, Salud pública.

ABSTRACT

Background: The childhood obesity is a serious public health problem that over time has acquired importance because years ago the concept of fatness was synonym of beauty. Obesity is a chronic, complex and multifactorial disease. It begins in childhood and can be caused started in the childhood caused by genetical and environmental interaction. It is the main risk factor to different chronic pathologies. **Objective:** Increase knowledge by means of the identification, evaluation and analysis of the causes, risk factors, comorbidities and appropriate medical assessment. **Methods:** The present article is an analytical study product of bibliographical research of databases like Pubmed, Ovid, Rima, UpToDate and Clinical Key. Besides a local patient sample was collected with the purpose to get own statistics. **Results:** With the current research we proved worldwide prevalence increase of this disease associated to other comorbidities. Obese children without treatment will keep this condition until adulthood getting prematurely cardiovascular diseases. **Conclusion:** Childhood obesity is the 21st century worldwide epidemic with no social, gender or cultural exclusion. Therefore it is important to implement a healthy lifestyle from the nuclear family and schools supported by the communication media and governmental authorities. The collected local sample showed that our population is not outside of to this global problematic.

Keywords: Childhood obesity, Metabolic syndrome, Genetics, Nutrition, Physical activity, Public health.

Recibido:

Aceptado:

1. MD Residente, ESE Hospital Niño Jesús, Barranquilla, Colombia. adrianabermejo12@gmail.com
2. MD Residente ESE Hospital Niño Jesús, Barranquilla, Colombia; fermaorsa@hotmail.com
3. Endocrinólogo Pediatra, Docente de posgrado Universidad Libre, Barranquilla, Colombia.
4. MSc PhD Inmunología. Docente investigador de la Universidad Libre

