



ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA
DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ISSN 1667-4170

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE
**NEFROLOGÍA
PEDIÁTRICA**

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

ÍNDICE

Editorial

Ramón Exeni 1

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO ATÍPICO

Analia Sánchez-Luceros, Celia Dos Santos, Andrea Exeni,
Adriana Santiago y Ramón Exeni 3

CARACTERIZACIÓN HISTOPATOLÓGICA Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME NEFRÓTICO evaluados en el Hospital Pablo Tobon Uribe durante 2005-2015

Estefanía Lucía García Díaz, Yazmín David Gómez, Lina Serna Higueta y
John Fredy Nieto Rios 17

ABSCESO RENAL, UNA PRESENTACIÓN AL FINAL DE LA EDAD PEDIÁTRICA

Zilac Espitaleta Vergara, Lissette Lorena Guevara Flórez,
Andrea Carolina Zárate Vergara, e Irina Suley Tirado Pérez 29

TACROLIMUS EN SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE EN UNA SERIE PEDIÁTRICA

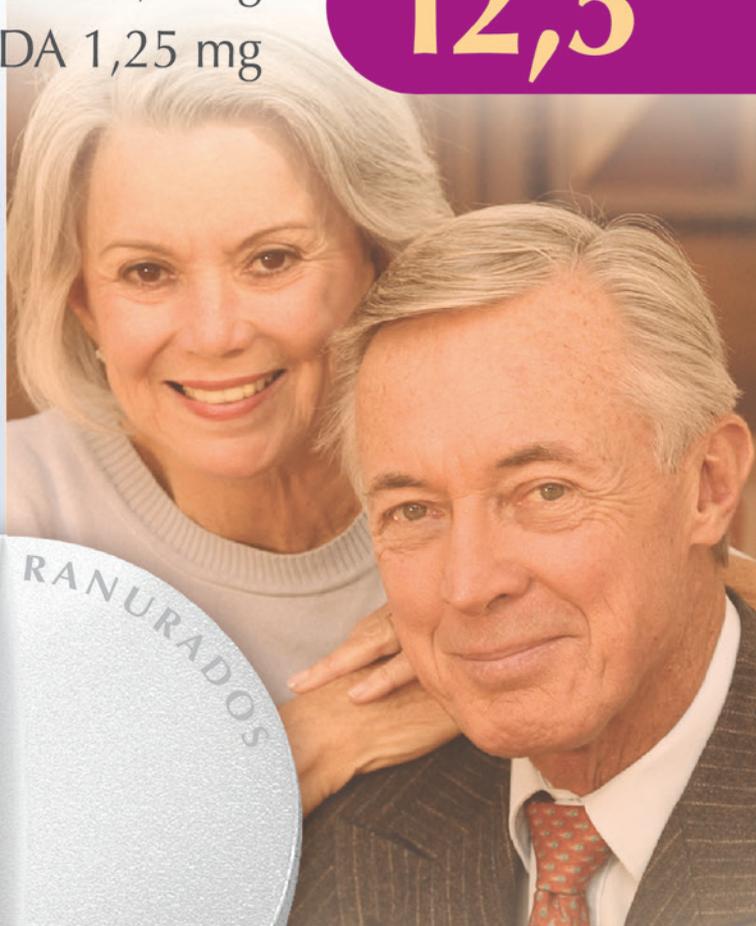
María Ortega, Elsa Lara, Clara Uviedo, Valerio Coronel, Luis Domínguez
y Nelson Orta 34

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES 46

DIUREX A

HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
AMILORIDA 1,25 mg

12,5



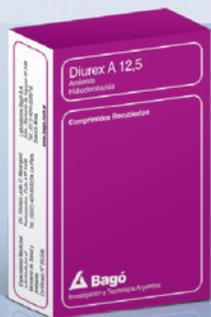
La dosis más baja
de tiazida

HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg



Bajas dosis de
ahorrador de potasio

AMILORIDA 1,25 mg



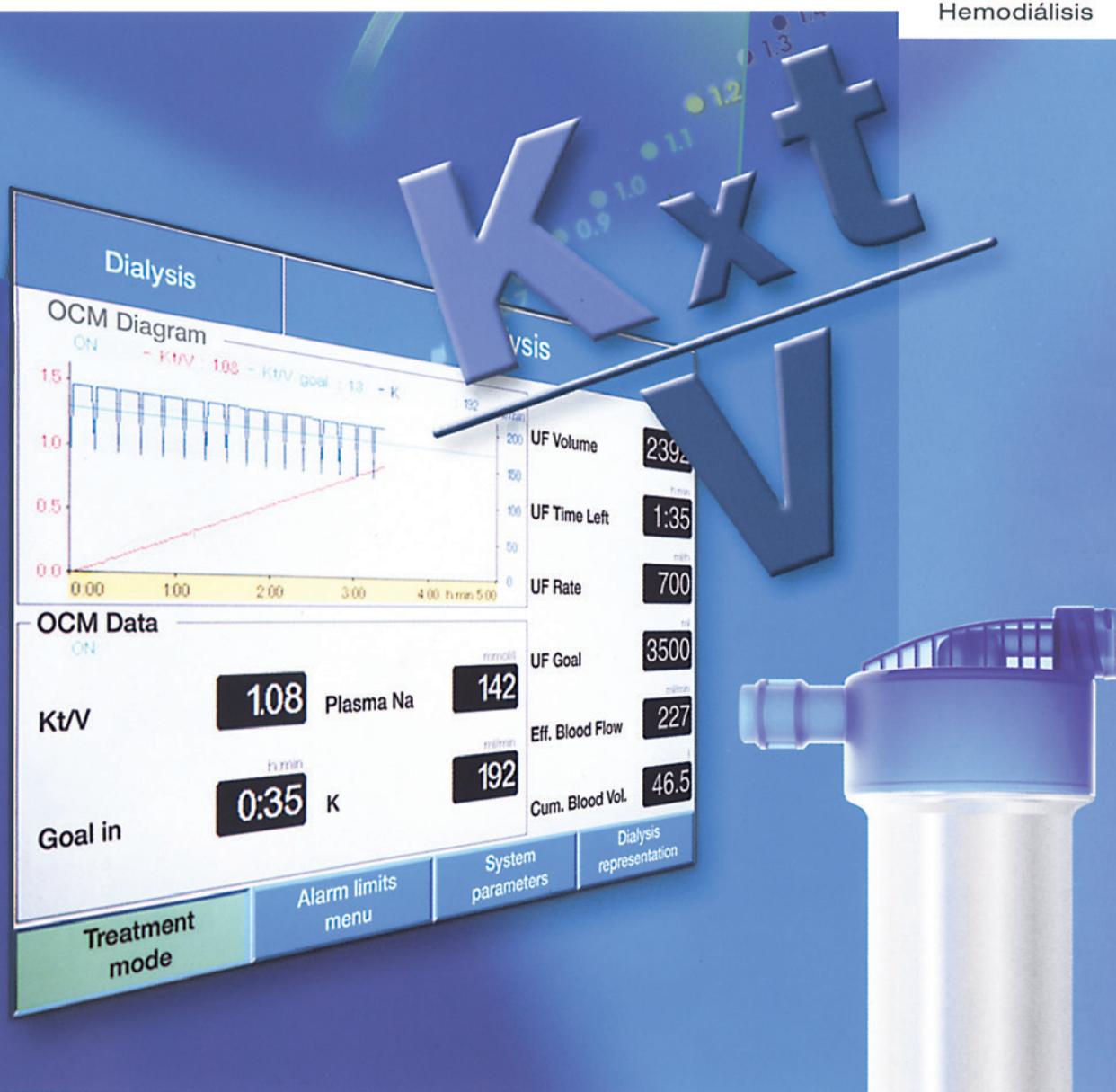
Presentación: envases por 30 comprimidos ranurados

Otras Presentaciones:

- Diurex A 50 • Diurex A 25 •

Ahora la eficiencia se puede medir.

Hemodiálisis



Su tranquilidad está doblemente garantizada. Porque Fresenius, además de la calidad de sus productos, le brinda la posibilidad de medir con precisión y en línea la eficiencia de la diálisis.



Fresenius Medical Care



ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA
DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

ÍNDICE

Editorial

Ramón Exeni 1

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO ATÍPICO

Analia Sánchez-Luceros, Celia Dos Santos, Andrea Exeni,
Adriana Santiago y Ramón Exeni 3

CARACTERIZACIÓN HISTOPATOLÓGICA Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME NEFRÓTICO evaluados en el Hospital Pablo Tobon Uribe durante 2005-2015

Estefanía Lucía García Díaz, Yazmín David Gómez, Lina Serna Higueta y
John Fredy Nieto Rios 17

ABSCESO RENAL, UNA PRESENTACIÓN AL FINAL DE LA EDAD PEDIÁTRICA

Zilac Espitaleta Vergara, Lissette Lorena Guevara Flórez,
Andrea Carolina Zárate Vergara, e Irina Suley Tirado Pérez 29

TACROLIMUS EN SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE EN UNA SERIE PEDIÁTRICA

María Ortega, Elsa Lara, Clara Uviedo, Valerio Coronel, Luis Domínguez
y Nelson Orta 34

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES 46



ASOCIACIÓN
LATINOAMERICANA DE
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA
Miembro de la
INTERNATIONAL
PEDIATRIC NEPHROLOGY
ASSOCIATION (IPNA)

Consejo Directivo

Secretaria General

Vera Koch (Brasil)

Secretario Tesorero

Marcelo Tavares (Brasil)

Ex-Secretario General

Nelson Orta Sibú (Venezuela)

Secretario General Electo

Melvin Bonilla (Puerto Rico)

Zonal:

México, Centroamérica y Caribe

Gilbert Madrigal (Costa Rica)

Florencio McCarthy (Panamá)

Zona 2:

Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia

Lyssis Castillo (Venezuela)

Juan Jose Vanegas (Colombia)

ZONA 3:

Paraguay, Uruguay, Brasil, Argentina, Chile

Laura Alconcher (Argentina)

Nilzete Bresolin (Brasil)

Representantes ante IPNA

Mara Medeiros (México, 2014-2019)

Natalia Mejía (Colombia, 2014-2019)

Paulo C.K. Nogueira (Brasil, 2014-2019)

Jorge Ferraris (Argentina, hasta 2016)

Francisco Cano (Chile, 2016-2022)

Editor Jefe de la Revista Archivos

Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica

Ramón Exeni

Presidente del Congreso ALANPE 2017

Francisco Cano

Edición digital.

Registro de la Propiedad Intelectual: 329.386.

Los trabajos y opiniones que se publican en Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica son de exclusiva responsabilidad de los autores.

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida en ninguna forma y por ningún medio digital, mecánico, de fotocopia, grabación u otros, sin permiso previo escrito de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica.

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Editor Responsable: Dr. Ramón Exeni (Argentina)

Coeditores:

Carlos Saieh Andonie (Chile), Francisco Cano (Chile),
Marcelo Tavares (Brasil) y Mara Medeiros Domingo (México)

Comité Editorial

Adragna, Marta (Argentina)
Alconcher, Laura (Argentina)
Alvarez, Enrique (Chile)
Ariza, Marcos (Venezuela)
Baez Mendez de Ladoux, Diana (Paraguay)
Barros Amin, Adauto (Brasil)
Bercowsky, Alberto (Venezuela)
Bibiloni, Norma (Argentina)
Bonilla, Felix Melvin (Puerto Rico)
Bosque, Milagros (Venezuela)
Bresolin, Nilzette Liberato (Brasil)
Briones, Liliana (Argentina)
Caletti, María Gracia (Argentina)
Cánepa, Carlos (Argentina)
Casellas, José María (Argentina)
Cavagnaro, Felipe (Chile)
Caviedes, Nury (Venezuela)
Chávez, Juan (Venezuela)
Delucchi Bicocchi, María Angela (Chile)
Delgado, Norma (Argentina)
Diéguez, Stella (Argentina)
De la Cruz Paris, Jorge (Colombia)
Exeni, Andrea Mariana (Argentina)
Exeni, Claudia Elena (Argentina)
Espínosa, Digna (Cuba)
Fernández de Castro, Juan (México)
Ferraris, Jorge (Argentina)
Florentín de Merech, Leticia (Paraguay)
Florín, José (Cuba)
Freire Valencia, Oswaldo (Ecuador)
Freundlich, Michael (USA)
Gallo, Guillermo (Argentina)
García Alvarez, Ramiro (México)
García Druck, Clotilde (Brasil)
Garin, Eduardo (USA)
Gastelbondo Amaya, Ricardo (Colombia)
Goldraich, Noemia (Brasil)
Gomez, Ariel (USA)
Gordillo de Anda, Rodolfo (México)
Gordillo Paniagua, Gustavo (México)
Gordillo, Berta Blum de (México)
Goretti Penido, María (Brasil)
Grimoldi, Irene (Argentina)
Grünberg, José (Uruguay)
Guignard, Jean-Pierre (Suiza)
Hernández, Rodolfo (Costa Rica)
Higueras, Walter (Perú)
Inchaurregui, Elida (Argentina)
Koch, Vera (Brasil)
Lagomarsino, Edda (Chile)
Lahoz, Marta (Argentina)
Lascurain de Arza, Ana (Paraguay)
Laso, María del Carmen (Argentina)
Lima, Eleonora (Brasil)
López, Michelle (Venezuela)
Madrigal, Gilbert C. (Costa Rica)
Martini, Rodolfo (Argentina)
Mayado, Cristina (Uruguay)
Medeiros Domingo, Mara (México)
Mejía, Natalia (Colombia)
Mena Castro, Emilio (República Dominicana)
Mendilaharsu, Fernando (Argentina)
Mendoza de Herman, Gladis (Guatemala)
Miceli, Susana (Argentina)
Monteverde, Marta (Argentina)
Mora Muñoz, Alejandra (México)
Mota Hernández, Felipe (México)
Muñoz Arispe, Ricardo (México)
Ojeda Duran, Simón (México)
Orta Sibú, Nelson (Venezuela)
Pinto, Viola (Chile)
Rahman, Ricardo (Argentina)
Rebori, Anabella (Uruguay)
Remedi, Roberto (Argentina)
Repetto, Horacio (Argentina)
Restrepo, Consuelo (Colombia)
Restrepo, Jaime (Colombia)
Reyner, Loza (Perú)
Rodríguez Iturbe, Bernardo (Venezuela)
Rodríguez Soriano, Juan (España)
Sakihara Asato, Graciela (Perú)
Saldaño, Marcos (Bolivia)
Salusky, Isidro (USA)
Sandoval Díaz, Mabel (Nicaragua)
Sebastián Ruiz, María José (México)
Seguias, Nahem (Venezuela)
Sierra, Alicia (Argentina)
Strauss, José (USA)
Toporovsky, Julio (Brasil)
Urdaneta, Eliexer (Venezuela)
Valdez, Martín Santiago (Cuba)
Vallejos, Graciela (Argentina)
Valles, Patricia (Argentina)
Vásquez, Luis (Argentina)
Vázquez, Aida (Argentina)
Velasco Suárez, María (Uruguay)
Velásquez Jones, Luis (México)
Viard, Verónica (Argentina)
Verocay, Cristina (Uruguay)
Wainsztein, Raquel (Argentina)
Zilleruelo, Gastón (USA)

Editorial

Dra. VERA KOCH

El Congreso de ALANEPE efectuado en Santiago de Chile marcó el final del período de la *Dra. Vera Koch* como su Secretaria General.

Al comenzar su gestión en 2011 se encontró con el mismo problema de sus predecesores: la falta de personería jurídica, lo que impedía la realización de cualquier trámite. Luego de laboriosas gestiones esto logró solucionarse pero debe ser motivo de análisis para el futuro. Debe encontrarse algo definitivo, que no haga necesario el cambio con cada renovación de la Secretaria General.

Vera le dió un impulso trascendente a los aspectos docentes, con un programa de cursos en toda Latinoamérica, dictados por los más experimentados nefrólogos del área.

Quizás el aspecto más trascendente de su gestión fue la relación con IPNA, donde logró ubicar a ALANEPE entre las Asociaciones con más influencia, culminando con el logro de haberse realizado el Congreso de IPNA en Foix de Iguazu en 2016.

Las reuniones del Consejo Directivo tuvieron una continuidad sin precedentes, lo que permitió un mejor funcionamiento de la Asociación y un contacto fluido entre sus integrantes.

Su apoyo fue permanente a todas las áreas en desarrollo, y su colaboración con nuestra revista fue invaluable, así como el de su fiel colaboradora *Julia de Souza*, a quien agradezco infinitamente su participación.

Mostró una cualidad invaluable: el respeto por la historia de la Asociación, por los que la crearon, por los que la hicieron posible.

Dejo para el final lo más destacable: sus inigualables condiciones como ser humano, su calidez, su honestidad. Su encanto personal hizo que su sola presencia facilitara la solución de los problemas y seguramente su figura ocupa un lugar entre las más trascendentes en la historia de ALANEPE.



Dr. Ramón Exeni

Editor

*Archivos Latinoamericanos
de Nefrología Pediátrica*

Artículo original

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO ATÍPICO

Dra. Analía Sánchez-Luceros,^a Dra. Celia Dos Santos,^b Dra Andrea Exeni,^c
Dra. Adriana Santiago^d y Dr. Ramón Exeni^e

INTRODUCCIÓN

Dr. Ramón Exeni

Síndrome urémico hemolítico es una entidad caracterizada por anemia hemolítica microangiopática no inmune, trombocitopenia, afectación renal y manifestaciones en diversos órganos como páncreas, corazón.

Etiológicamente se reconoce el llamado síndrome urémico hemolítico típico (SUH), causado por infecciones por bacterias productoras de shigatoxina (STEC) cepas de *E. coli* y *Shigella dysenteriae* y un mismo cuadro clínico con distintas repercusiones, lo provocan alteraciones genéticas por disregulación de la vía alterna del complemento y otras anomalías como la deficiencia de ciancobalamina o la diacylglycerolquinasa (DGKE) y constituyen el SUH atípico (SUHa).

La terminología y la inclusión de casos en la clasificación de SUH atípico se tornó muy confusa. Recientemente se propone una nueva terminología denominando a estos diferentes tipos como

SUHa dependiente del complemento, SUHa por déficit de DGKE, SUHa por defecto de cblC. Resulta atractiva esta idea porque se refiere a los mecanismos patogénicos que la provocan

EPIDEMIOLOGÍA

Es una de las enfermedades considerada ultrarraras. En USA se refieren 1 a 2 pacientes por millón de habitantes. En Europa, en un estudio multicéntrico internacional, se informa de una incidencia de 0,11 casos/millón de habitantes. En cuanto a la prevalencia, la European Medicine Agency, refiere 3,3 casos por millón de habitantes, en menores de 18 años.

CLÍNICA

Puede comenzar en los primeros meses de vida e iniciarse a cualquier edad.

Puede ser agudo como el SUH típico o en algunos casos ser de presentación lenta con anemia subclínica, trombocitopenia fluctuante y función renal conservada, niveles altos de lactodehidrogenasa, niveles indetectables de haptoglobina y la **presencia** de esquistocitos que son la evidencia de la hemólisis intravascular.

Puede comenzar repentinamente con palidez brusca, mal estado general, vómitos y decaimiento.

La hipertensión arterial puede ser muy severa complicándose con encefalopatía y falla cardíaca.

Otra forma de presentación puede ser solapada, se presentan con anemia subclínica, tromboci-

a. Jefe Departamento Hemostasia y Trombosis, Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina Buenos Aires.

b. Msc PhD Becaria Post Doctoral Fundacion Rene Baron, Instituto Medicina Buenos Aires.

c. Jefa Servicio de Nefrología Infantil, Hospital Universitario Austral, Pilar Buenos Aires.

d. Jefe de Dialisis y Transplante, Departamento de Nefrología, Hospital de Niños de San Justo, Buenos Aires

e. Coordinador Nefrología, Departamento de Nefrología, Hospital de Niños de San Justo, Buenos Aires.

topenia fluctuante y generalmente función renal conservada.

Un porcentaje pequeño (4 %) puede presentar una forma fulminante, con fallo multiorgánico severo con compromiso neurológico, intestinal, pancreático, hepático, todo producto de la microangiopatía trombótica (MAT).

El carácter difuso y sistémico de la MAT hace que se produzcan daño en otros órganos, presentándose alteraciones neurológicas que van desde manifestaciones leves hasta severos cuadros de hemiparesia, accidente cerebrovascular, alteraciones visuales y hemiplejía.

El infarto de miocardio se presenta en un 4 % de las pacientes, con manifestaciones de afectación cardíaca, con isquemia y alteraciones obstructivas de los vasos coronarios.

Se refieren casos de SUHa con manifestaciones dermatológicas en forma de lesiones ulcerosas y gangrenosas en las extremidades inferiores.

La afectación ocular se manifiesta como lo que se conoce como Síndrome de Purtscher. Es una vasculopatía oclusiva y hemorrágica. Se caracteriza por presentar múltiples manchas blanquecinas en la superficie de la retina y hemorragias retinianas circundando la cabeza del nervio óptico, asociadas a pérdida de la visión. Una de sus características es la de recidivar en los niños con SUH atípico, a veces como única manifestación de la enfermedad.

La enfermedad se desarrolla con las características clínicas del SUH típico, siendo muy difícil el diagnóstico diferencial entre ambos.

La evolución clínica será dominada por las medidas que se tomen desde el punto de vista terapéutico, plasma fresco, plasmaféresis, hasta llegar al uso del Eculizumab.

El fallo renal agudo puede durar varios días y un grupo de pacientes, tal como sucede en el SUH típico, no recuperan la función pasando directamente a la insuficiencia renal crónica. Esto es menos frecuente a partir del uso de Eculizumab.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Ante cuadros sugerentes de SUH en neonatos y menores de 6 meses el diagnóstico más probable, una vez descartado el SUH típico, son las alteraciones del complemento y el secundario a neumococo, ya que las púrpuras trombocitopénicas trombóticas hereditaria y la deficiencia de Ciancabolamina, son excepcionales.

En los adolescentes predomina el déficit de MCP y el producido por anticuerpos anti-CHF y es la edad de aparición de la púrpura trombocitopénica trombótica adquirida.

FISIOPATOLOGÍA

1. Factores genéticos del complemento relacionados al suha

Dra. Analía Sánchez Luceros

Dra Celia Dos Santos

Las microangiopatías trombóticas (MAT) representan un grupo de enfermedades que consisten en una lesión microvascular de arteriolas y capilares con engrosamiento de la pared vascular, desprendimiento y edema endotelial prominente, acumulación subendotelial de proteínas y restos celulares, fibrina y trombos ricos en plaquetas que obstruyen la luz del vaso, resultando en isquemia tisular¹.

En los últimos años se ha visto un creciente número de desarrollos y metodologías dirigidas a caracterizar y diferenciar los subtipos de MAT. La clasificación de las MAT basadas en la fisiopatología de la enfermedad² y las guías de diagnóstico y tratamiento de MAT³⁻⁵ son manifestaciones de los avances realizados en la comprensión de estas enfermedades.

Sin embargo, la clasificación y nomenclatura de las MAT siguen imprecisas, dado que todos los mecanismos implicados en estas patologías no han sido completamente descriptos. El SUH es una MAT caracterizada por la tríada de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y falla renal de variable severidad, que se presenta en dos formas.

Las formas típicas, un 90% de los casos, son secundarias a infección por microorganismos productores de toxina Shiga (STEC) (*Escherichia coli*, *Shigella*) y afectan en su mayoría la población pediátrica⁶. El 10% restante está constituido por las formas atípicas (SUHa), una enfermedad extremadamente rara que afecta tanto adultos como niños, que es causada por la desregulación de la vía alternativa del complemento que lleva a su activación⁷.

En la última década, la identificación de variantes genéticas en los componentes de la vía alternativa del complemento⁸ y de auto-anticuerpos dirigidos contra el factor H⁹ ha sido clave en el entendimiento

de los mecanismos de enfermedad, permitiendo el desarrollo de nuevas terapias y mejorar el pronóstico de los pacientes.

2. Características clínicas y de laboratorio para el diagnóstico del SUHa

Ante la sospecha clínica de MAT, el médico tiene a disposición algunas herramientas de laboratorio que permiten orientar el diagnóstico. Bajo el término de MAT se han agrupado dos entidades, el SUH y la Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT), las cuales son, desde el punto de vista anatómo-patológico y clínico, enfermedades diferentes.

La PTT se caracteriza por hemólisis microangiopática asociada a severa deficiencia de la actividad de ADAMTS13 (acrónimo por *A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13*). En los pacientes, los multímeros extragrandes del factor von Willebrand (ULVWF), secretados por células endoteliales activadas, no son clivados por ADAMTS13. Este clivaje es esencial para evitar la excesiva adhesión y agregación de plaquetas a ULVWF en sangre circulante, que son los causantes de trombosis microvascular¹⁰.

La PTT adquirida, que representa casi el 90% de los casos de PTT en adultos, es debida al desarrollo de autoanticuerpos dirigidos a ADAMTS13. La PTT congénita resulta de mutaciones genéticas en ADAMTS13 y representa aproximadamente 5-10% de los casos. La determinación de una actividad disminuida de ADAMTS13 (<10%) en el plasma humano es actualmente el método de referencia para discriminar la PTT del SUHa.

Sin embargo, algunos de los casos descritos desafían la presunción de una adecuada separación clínica basada en síntomas y/o patrón de laboratorio, mostrando cuadros de superposición de enfermedad entre PTT y SUH. Como ejemplos de estos cuadros de superposición, en una publicación de pacientes pediátricos diagnosticados como SUHa, un subgrupo de pacientes fue identificado con severa deficiencia de actividad de ADAMTS13 compatible con el diagnóstico de PTT¹¹.

En 2013, en una cohorte de pacientes SUHa con mutaciones de complemento se observó disminución de la actividad de ADAMTS13 con anomalías genéticas de ADAMTS13¹². Una publicación reciente describe un caso de MAT aguda, con síntomas neurológicos y evidencia de PTT sin

daño renal en ausencia de deficiencia de actividad de ADAMTS13 plasmática¹³. Investigando la vía alternativa del complemento, los autores identificaron 2 mutaciones nuevas asociadas a SUHa que causaron la MAT después de un evento gatillo.

En 20% de las MAT, se observan manifestaciones extra-renales incluyendo complicaciones en el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular, los pulmones, la piel, el músculo esquelético y el tracto gastrointestinal¹⁴. Diferentes grupos de trabajo propusieron algoritmos para el diagnóstico diferencial de la microangiopatía primaria (7,15-16). En presencia de las manifestaciones clínicas de trombocitopenia (<150.000 plaquetas/ μ L), de hemólisis intravascular (elevación de LDH, descenso de la hemoglobina y haptoglobina, presencia de esquistocitos) acompañadas por un daño, leve o severo, de órganos (en particular fallo renal con elevación de creatinina), se recomienda la evaluación de la actividad de ADAMTS13 y de su inhibidor anti-IgG. En el caso de observar una actividad de ADAMTS13 superior a 10%, se sospecha un SUH, y se descarta una posibilidad de SUH típico si el paciente no presenta infección por STEC.

Para evidenciar un SUHa se recomienda el screening funcional y la caracterización genética del complemento y sus reguladores, como ha sido descrito previamente en algunos algoritmos de diagnóstico¹⁷⁻¹⁸. La dificultad del estudio del SUHa reside en la posibilidad de que múltiples factores sean implicados en la enfermedad, sean genéticos y/o ambientales. La prevalencia fenotípica de la enfermedad es efectivamente incompleta.

Esto se evidencia en los casos familiares de SUHa, donde aproximadamente un 50% de los pacientes con una variante genética en los genes del complemento, ya descrita como asociada al SUHa, no presentan síntomas de la enfermedad¹⁹. Estos datos apoyan la hipótesis que las variantes genéticas presentes en el complemento son factores de predisposición de la enfermedad y no pueden ser considerados siempre como causa principal o única.

Numerosos estudios de casos permitieron identificar eventos gatillos asociados al SUHa. La patología puede ser secundaria a múltiples condiciones como infecciones otras que por STEC, cáncer, enfermedad autoinmune, trasplante de órganos sólidos o células progenitoras hematopoyéticas²⁰, siendo un desafío desenmascararla en los casos asociados a

embarazo, lupus eritematoso sistémico, o crisis hipertensiva que constituyen condiciones que pueden desencadenar la activación del complemento¹⁵. La existencia de pacientes con SUHa pero sin variantes genéticas patogénicas en los genes del complemento, además de la identificación de cambios en genes como la thrombomodulina (THBD)²¹ o DGKE²² sugieren la presencia de factores genéticos adicionales implicados en la patogénesis de la enfermedad que todavía quedan por investigar.

3. El sistema del complemento

El sistema del complemento, parte de la inmunidad innata, es uno de los más viejos mecanismos evolutivos de defensa contra organismos infecciosos y células propias modificadas. No solo el sistema “complementa” el rol de los anticuerpos en la inmunidad adquirida, sino que también marca a los patógenos y las células necróticas para su opsonización, y proporciona una defensa temprana en ausencia de anticuerpos realizando la lisis de las células extrañas al organismo. El sistema se compone de alrededor de 30 proteínas, la mayoría de las cuales son sintetizadas por el hígado y circulan en el plasma. Estas proteínas se reparten en 3 vías: la vía clásica, la vía de las lectinas y la vía alternativa²³. Cada vía inicia el proceso inmunológico con diferentes factores para inducir la liberación de anafilatoxinas. Estos fragmentos peptídicos son capaces de reclutar más células inmunológicas generando una amplificación de la respuesta inmune y la formación del complejo de ataque a membrana (MAC: *Membrane Attack Complex*) que permite la destrucción de las células indeseables²⁴.

La iniciación de la vía alternativa del complemento no depende de complejos antígeno-anticuerpo, sino de la hidrólisis espontánea del C3 tióester en el dominio tióester TED de la proteína, para formar C3(H₂O). C3(H₂O) se une al factor B (CFB), exponiendo un sitio en CFB que sirve de sustrato al factor D (CFD) para formar las subunidades Ba y Bb. El fragmento Bb queda unido al C3(H₂O) y forma la convertasa C3 (C3(H₂O)Bb), capaz de romper el C3 libre en C3a y C3b, para formar más C3bBb en un proceso de amplificación llamado “*positive feedback loop*”. El C3b en exceso se une a la convertasa C3 para generar la convertasa C5 (C3bBbC3b), capaz de romper C5 en C5a y C5b. C5a es una anafilatoxina liberada en la circulación

sanguínea y C5b permite iniciar la vía terminal del complemento con la formación del MAC, incluyendo las proteínas C6, C7, C8, C9 (*Figura 1*). Como lo indica su nombre, el complejo se introduce en la membrana de los patógenos o de las células a eliminar generando la lisis de los mismos y algunos mecanismos pro-inflamatorios en las células resistentes a la destrucción²⁵.

La vía alternativa del complemento se encuentra constitutivamente activada y esta activación es regulada por proteínas específicas como el *Factor H* (CFH), *Factor I* (CFI), *Complement Receptor 1* (CR1), *C4b binding protein* (C4BP), *Membrane Cofactor Protein* (MCP) o CD46, CD59 and *Decay Accelerating Factor* (DAF)²⁶. Las proteínas reguladoras pueden actuar como aceleradoras del proceso de desacoplamiento de las convertasas, pueden promover una inactivación irreversible o una inhibición reversible por competición. Proteínas como CFH y DAF permiten el acortamiento de la vida media de las convertasas C3 y C5. CFH y los reguladores MCP y CR1 unidos a la membrana pueden actuar como cofactor de CFI, induciendo el corte de la proteína C3b para producir formas inactivas como iC3b a la superficie celular y la subunidad soluble C3f. Si bien C4BP regula más generalmente la vía clásica del complemento, algunos estudios demostraron el rol de cofactor de la proteína con CFI en la inactivación de C3b. El mecanismo de inhibición competitiva se caracteriza por la unión de reguladores de la vía con algunas proteínas para impedir sus funciones. CFH se puede unir a C3b para disminuir su unión con CFB, disminuyendo así la formación de la convertasa C3.

4. Factores genéticos del complemento relacionados al SUHa

4.1. Complemento Factor H (CFH)

CFH es una glicoproteína soluble circulante de 155 kDa. La proteína está compuesta de 20 dominios llamados proteína de control de complemento (CCP) codificados por 23 exones. Los dominios CCPs 1-4, CCP 7, and CCPs 19-20 regulan la unión al C3b.

Además, la región C-terminal (CCPs 19-20) tiene un rol importante en la unión a la superficie celular. El gen *CFH* está localizado en el brazo largo (q) del cromosoma 1 en la posición 32²⁷. Debido al rol central que juega el factor H en la regulación del

complemento, la actividad aberrante de este factor ha tenido varias implicancias clínicas (MAT, glomerulonefritis membrano-proliferativa, degeneración macular asociada a la edad, hipertensión arterial, etc.). Es uno de los factores del complemento más importantes de los vinculados a SUHa, ya que 20 a 30% de los pacientes presentan variantes genéticas en *CFH*^{28,29,30}.

Más de 160 variantes fueron descritas incluyendo mutaciones de sentido erróneo, sin sentido, las que corren el marco de lectura (adición/delección) o que cambian el sitio de *splicing*³¹. En la mayoría de los casos, las variantes son heterocigotas y se caracterizan por una penetrancia incompleta.

Las variantes genéticas pueden producir una deficiencia de la proteína CFH de manera cuantitativa (alteración de la producción o de la secreción) o cualitativa (alteración de la función). Para medir estas alteraciones, se puede determinar los niveles plasmáticos de CFH, de preferencia por ELISA para una mayor sensibilidad, y realizar el ensayo funcional basado en la prevención de la hemólisis de los eritrocitos de oveja por reguladores del complemento como el CFH³². En presencia de plasma de pacientes con una anomalía funcional del factor H, se observará lisis de los eritrocitos.

La descripción de combinaciones de variantes genéticas en *CFH*, llamadas haplotipos, en pacientes con SUHa mostró que algunas combinaciones pueden ser patogénicas y otras protectoras³³⁻³⁵.

El gen *CFH* presenta una fuerte homología de secuencia con los 5 genes *CFHR-1* a *CFHR-5*. Se piensa que estos homólogos se formaron por eventos de duplicaciones del gen *CFH* original dado que las proteínas *CFHR* se componen de dominios CCPs presentando entre 30 a 100% de homología con *CFH*. De la misma manera que para *CFH*, la presencia de cambios genéticos como mutaciones, deleciones, duplicaciones o recombinaciones en los genes *CFHR* puede ser relacionada al SUHa³⁶. La fusión entre los genes *CFH* y *CFHR3*, que se traduce por la expresión de una proteína híbrida conteniendo 19 CCPs de *CFH* y 4 CCPs de *CFHR3*, resulta en una pérdida de la actividad de regulación del complemento de la proteína a la superficie celular³⁷. La delección homocigota de los genes *CFHR1-CFHR3* es más frecuente en los pacientes con SUHa que en la población normal, especialmente en pacientes que presentan auto-anticuerpos anti-FH³⁸.

Actualmente, no fue demostrado si la ausencia de los genes causa el desarrollo de los anticuerpos.

4.2. Complemento Factor I (CFI)

El gen *CFI* localizado en el cromosoma 4 contiene 13 exones que codifican una serina proteasa de 88 kDa, principalmente producida en el hígado. CFI se compone de una cadena pesada (50 kDa) y de una cadena liviana (38 kDa) conectadas por un puente disulfuro. La cadena pesada se compone de 5 dominios proteicos: FIMAC (Factor I Membrane Attack Complex), CD5-like domain, LDLr1 y LDLr2 (Low-Density Lipoprotein receptor) y la última región con homología no conocida. La cadena liviana se compone de 5 exones codificando por el dominio serina proteasa (SP)³⁹. La unión de la glicoproteína CFI a sus cofactores específicos permite la inactivación de C3b en iC3b para prevenir la formación excesiva de las convertasas C3 y C5. Entre 5 a 10% de los pacientes SUHa presentan una de las ≈60 variantes genéticas ya descritas en *CFI*⁴⁰. La descripción de una mutación en homocigota es una excepción⁴¹ dado que todas las variantes genéticas encontradas hasta ahora se observaron de forma heterocigota. Estas mutaciones afectan la expresión o la función de la proteína impidiendo la regulación de la vía alternativa del complemento en pacientes con SUHa⁴².

4.3. Membrane Cofactor Protein (MCP)

El gen *MCP* pertenece al cluster del gen *RCA* en el cromosoma 1q32 y codifica una glicoproteína transmembrana de ≈65 kDa, producida en la mayoría de las células, incluyendo plaquetas y células endoteliales. La parte extracelular N-terminal de la proteína se compone de 4 dominios CCP implicados en la interacción de MCP con los componentes C3b y C4b. Sigue el dominio STP que es una región rica en serina-treonina-prolina, antes de llegar a la parte transmembrana y a la extremidad citoplasmática⁴³. La mayoría de los cambios genéticos se encuentran en los dominios CCP de la proteína, con un total de 52 mutaciones observadas en el gen completo. Aproximadamente 75% de esas variantes genéticas inducen una pérdida de expresión de la proteína a la superficie celular, mientras que el 25% restante generan una proteína no funcional⁸. Se encuentran mutaciones de MCP en 10 a 20% de pacientes con SUHa.

Se observó la presencia de un haplotipo de riesgo, llamado *MCP^{gg}gaac*, dos veces más en cohortes de pacientes con SUHa que en la población normal³⁴. Los ensayos *in vitro* demostraron que *MCP^{gg}gaac* reduce un 25% la actividad transcripcional, pero estos resultados no fueron confirmados *in vivo*.

4.4. Complemento Factor B (CFB)

El gen *CFB* localizado en el cromosoma 6 se compone de 18 exones que codifican una glicoproteína de 90 kDa, la cual, después de su clivaje por CFD, formará parte de la C3 convertasa. Se compone de tres dominios CCP, un dominio von Willebrand tipo A (vWA) y un dominio serina proteasa. CFB se une a C3b para formar una pro-convertasa C3, activada durante la fragmentación de CFB por CFD. El sitio de corte de CFD entre los dominios CCP y vWA de CFB permite la liberación de las subunidades Ba y Bb. La unidad activa Bb sigue unida al C3b para formar la convertasa C3.

Se describieron unas 15 mutaciones en el gen *CFB*⁴⁰, las cuales son observables en 1 a 5% de la población con SUHa^{20,38}. Un trabajo reciente, estudiando los efectos de 10 nuevas variantes genéticas, mostró que sólo 6 mutaciones de 15, incluyendo las descritas anteriormente en la literatura, son directamente relacionadas a la patogénesis del SUHa⁴⁴. Las mutaciones en CFB implican un aumento de la actividad enzimática con una formación más rápida de las convertasas o una disminución del proceso de desacoplamiento de las mismas.

4.5. C3

La proteína C3, componente central del complemento, es una proteína sérica producida por el hígado. El gen que la codifica está localizado en el cromosoma 19p13.3 y contiene 41 exones. La proteína de 186 kDa se compone de una cadena α y una cadena β unidas por puentes disulfuros. El clivaje de C3 resulta en la generación de la anafilatoxina C3a (9 kDa) y de la forma activa C3b (177 kDa), capaz de interactuar con la superficie celular por la presencia de su tioéster. En paralelo, la hidrólisis espontánea de C3 permite la formación de C3(H₂O), de función equivalente a C3b dado que este componente puede unirse a CFB para formar la convertasa C3bBb posteriormente a la acción de CFD.

Se describieron alrededor de 50 mutaciones en el

gen *C3*, y son frecuentes en 2 a 10% de los pacientes con SUHa⁴⁰. En 2015, un estudio demostró que 17 mutaciones generan un defecto en la unión de la proteína mutada a las proteínas CFH y/o MCP, implicando una disminución de la inactivación de C3b⁴⁵.

5. Factores genéticos independientes del complemento y relacionados al SUHa

En 50% de los casos de SUHa no se encuentran anomalías del complemento, sugiriendo que otros factores podrían estar implicados en la patogénesis de la enfermedad. En los estudios más recientes de SUHa, se identificó el rol de dos genes relacionados a la vía de la coagulación, THBD (trombomodulina) y DGKE.

5.1. THBD

La trombomodulina es un receptor de las células endoteliales que inhibe la actividad de la vía de la coagulación. La trombina se une al receptor para activar la proteína C, cuya acción es la degradación de los factores de coagulación V y VIII activados, reduciendo de este modo la generación de trombina. Se describieron 11 mutaciones en el gen THBD. El análisis funcional de la proteína mostró que la trombomodulina tiene un rol en la inactivación de las anafilatoxinas C3a y C5a y puede acelerar la inactivación de C3b actuando como un cofactor de CFI, en presencia de otros cofactores como CFH y CRI⁴⁶.

5.2. DGKE

La proteína de 64kDa es una kinasa de tipo III codificada por el gen *DGKE*, localizado en el cromosoma 17q22. La proteína DGKE es expresada en células endoteliales, podocitos y plaquetas. Su rol es regular la formación del diacilglicerol (DAG) metabolizándolo en ácido fosfatídico. El DAG es capaz de activar la proteína kinasa C (PKC) generando múltiples efectos como cambios en el tono vascular o liberación de factores pro-trombóticos. Estudios recientes permitieron identificar 13 variantes genéticas⁴⁷⁻⁴⁹. Generalmente, la enfermedad relacionada con anomalías de DGKE se presenta en los pacientes que debutan antes del primer año de vida. El curso de la enfermedad se suele acompañar de recidivas que progresan, en la mayoría de los casos, a enfermedad renal crónica.

BIBLIOGRAFÍA

Aspectos clínicos

- Rosove, M.H., *Thrombotic microangiopathies*. Semin Arthritis Rheum, 2014; 43(6): 797-805.
- Coppo, P; A. Veyradier, *Thrombotic microangiopathies: towards a pathophysiology-based classification*. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2009. 9(1): 36-50.
- Scully, M., et al., *Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies*. Br J Haematol, 2012. 158(3): 323-35.
- Loirat, C., et al., *An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children*. Pediatr Nephrol, 2016; 31(1): 15-39.
- Altuna, D., et al., *Microangiopatía Trombótica (MAT) en adultos y niños. Guías de Diagnóstico y Tratamiento* Sociedad Argentina de Hematología, 2015; 249-66.
- Palermo, M.S., R.A. Exeni, and G.C. Fernandez, *Hemolytic uremic syndrome: pathogenesis and update of interventions*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2009; 7(6): 697-707.
- Campistol, J.M. et al., *Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso*. Nefrología (English Edition), 2015; 35: 5: 421-47.
- Kavanagh, D. et al., *Atypical Hemolytic Uremic Syndrome*. Sem Neph, 2013; 33 (6): 508-30.
- Dragon-Durey, M.A. et al., *Clinical Features of Anti-Factor H Autoantibody-Associated Hemolytic Uremic Syndrome*. J Am Soc Nephrol, 2010; 21: 2180-87.
- Moake, J.L., *Thrombotic microangiopathies*. N Engl J Med, 2002. 347(8): p. 589-600.
- Veyradier, A., et al., *Severe deficiency of the specific von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13) activity in a subgroup of children with atypical hemolytic uremic syndrome*. J Pediatr, 2003. 142(3): p. 310-7.
- Feng, S., et al., *Partial ADAMTS13 deficiency in atypical hemolytic uremic syndrome*. Blood, 2013. 122(8): p. 1487-93.
- Peyvandi, F., et al., *Thrombotic microangiopathy without renal involvement: two novel mutations in complement-regulator genes*. J Thromb Haemost, 2016. 14(2): 340-5.
- Hofer, J. et al. *Extra-Renal Manifestations of Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathies*. Front Pediatr, 2014; 2: 97.
- Shen YM., *Clinical evaluation of thrombotic microangiopathy: identification of patients with suspected atypical hemolytic uremic syndrome*. From The 9th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis Taipei, Taiwan. 6-9 October 2016; Thromb J, 2016; 14(Suppl 1):19.
- George, J.N. and Nester, C.M., *Syndromes of Thrombotic Microangiopathy*. N Engl J Med, 2014; 371:654-66.
- Kavanagh, D. et al., *Screening for complement system abnormalities in patients with atypical hemolytic uremic syndrome*. Clin J Am Soc Nephrol, 2007; 2(3):591-6.
- Loirat, C. and Frémeaux-Bacchi, V., *Atypical hemolytic uremic syndrome*. Orphanet J Rare Dis, 2011; 6:60.
- Caprioli, J., et al., *Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome*. Blood, 2006; 108(4): 1267-79.
- Nester C.M. et al., *Atypical aHUS: State of the art*. Mol Imm, 2015; 67: 31-42.
- Delvaeye, M. et al., *Thrombomodulin Mutations in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome*. N Engl J Med, 2009; 361(4): 345-57.
- Lemaire, M. et al., *Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome*. Nat Genet, 2013; 45(5): 531-6.
- Sánchez Chinchilla, D. et al., *Complement Mutations in Diacylglycerol Kinase-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome*. Clin J Am Soc Nephrol, 2014; 9: 1611-19.
- Campbell, R.D. et al., *Structure, organization, and regulation of the complement genes*. Annu Rev Immunol, 1988; 6: 161-95.
- Merle, S. et al., *Complement system part I - molecular mechanisms of activation and regulation*. Front. Immunol, 2015; 6:262.
- Morgan, B.P., *The membrane attack complex as an inflammatory trigger*. Immunobiology, 2016; 221(6): 747-51.
- Zipfel, P.F. and Skerka, C., *Complement regulators and inhibitory proteins*. Nat Rev Immunol, 2009; 9(10): 729-40.
- Morgan, H.P. et al., *Structural basis for engagement by complement factor H of C3b on a self surface*. Nat Struct Mol Biol, 2011; 18, 463-70
- Frémeaux-Bacchi, V. et al., *Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide*

- French series comparing children and adults.* Clin J Am Soc Nephrol, 2013; 8(4):554-62.
29. Noris, M. et al., *Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype.* Clin J Am Soc Nephrol, 2010; 5(10): 1844-59.
 30. Maga, T.K. et al., *Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome.* Hum Mutat, 2010; 31(6):1445-60.
 31. Rodriguez, E. et al., *New functional and structural insights from updated mutational databases for complement factor H, Factor I, membrane cofactor protein and C3.* Biosci Rep, 2014; 34(5): e00146.
 32. Roumenina, L.T. et al., *Functional evaluation of factor H genetic and acquired abnormalities: application for atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS).* Methods Mol Biol, 2014; 1100:237-47.
 33. Caprioli, J. et al., *Complement factor H mutations and gene polymorphisms in haemolytic uraemic syndrome: the C-257T, the A2089G and the G2881T polymorphisms are strongly associated with the disease.* Hum Mol Gen, 2003;12(24): 3385-95.
 34. Esparza-Gordillo, J. et al., *Predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster in Iq32.* Hum Mol Gen, 2005; 14 (5): 703-12.
 35. Pickering, M.C. et al., *Spontaneous hemolytic uremic syndrome triggered by complement factor H lacking surface recognition domains.* JEM, 2007, 204(6): 1249-56.
 36. Skerka, C. et al., *Complement factor H related proteins (CFHRs).* Mol Immunol, 2013; 56: 170-80.
 37. Francis, N.J., et al., *A novel hybrid CFH/CFHR3 gene generated by a microhomology-mediated deletion in familial atypical hemolytic uremic syndrome.* Blood, 2012; 119(2): 591-601.
 38. Dragon-Durey, M. A. et al., 2009. *The high frequency of complement factor H related CFHR1 gene deletion is restricted to specific subgroups of patients with atypical haemolytic uraemic syndrome.* J Med Gen, 2009; 46: 447-50.
 39. Kavanagh, D. et al., *Characterization of mutations in complement factor I (CFI) associated with hemolytic uremic syndrome.* Mol Immunol, 2008; 45(1): 95-105.
 40. Rodriguez de Cordoba, S. et al, *Genetics of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS).* Semin Thromb Hemost, 2014; 40(4).
 41. Bienaime, F. et al., *Mutations in components of complement influence the outcome of Factor I-associated atypical hemolytic uremic syndrome.* Kidney Int, 2010; 77: 339-39.
 42. Nilsson, S.C. et al., *Mutations in complement factor I as found in atypical hemolytic uremic syndrome lead to either altered secretion or altered function of factor I.* Europ J Immunol, 2010; 40: 172-185.
 43. Richards, A. et al., *Implications of the initial mutations in membrane cofactor protein (MCP; CD46) leading to atypical hemolytic uremic syndrome.* Mol Immunol, 2007; 44: 111-22.
 44. Marinozzi, M.C. et al, *Complement Factor B Mutations in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome—Disease-Relevant or Benign? J Am Soc Nephrol, 2014; 25(9): 2053-65.*
 45. Schramm, E.C. et al., *Mapping interactions between complement C3 and regulators using mutations in atypical hemolytic uremic syndrome.* Blood, 2015; 125(15):2359-69.
 46. Delvaeye, M., et al., *Thrombomodulin Mutations in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome.* NEJM, 2009; 361: 345-57.
 47. Lemaire, M. et al., *Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome.* Nat Genet, 2013; 45(5): 531-6.
 48. Mele, C. et al., *Characterization of a New DGKE Intronic Mutation in Genetically Unsolved Cases of Familial Atypical Hemolytic Uremic Syndrome.* Clin J Am Soc Nephrol, 2015; 10(6):1011-9.
 49. Sánchez Chinchilla, D. et al., *Complement Mutations in Diacylglycerol Kinase-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome.* Clin J Am Soc Nephrol, 2014; 9: 1611-19.

TRATAMIENTO

Dra. Andrea Mariana Exeni

Dra. Adriana Patricia Santiago

Es muy importante la diferenciación clínica entre el SUH típico y el atípico dado que en hasta un 30% de los pacientes con SUH atípico la condición amplificadora puede ser una gastroenteritis.

Es relevante poder realizar dosaje de actividad de ADAMTS 13 que en el SUH atípico a diferencia de la PTT debe ser >10% para plantearnos el tratamiento a abordar.

La primera línea de tratamiento en pacientes con SUHa es el eculizumab (anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la producción de los componentes terminales del complemento C5a y el complejo de ataque a la membrana mediante su unión a la proteína C5a del complemento a la proteínas) y no se requiere de confirmación genética de mutaciones en el complemento o la presencia de anticuerpos para iniciar su uso.

Sin embargo, existe un grupo de pacientes que no se benefician del uso de eculizumab por ser alteraciones independientes del complemento como es el caso de pacientes que presentan una mutación DGKE o el déficit de cobalamina C cuyo tratamiento se basa en hydroxycobalamina de administración parenteral en combinación con ácido fólico y betaína.

Reportes vinculan al retraso en el inicio del tratamiento con disminución de la recuperación renal y mayor progreso a la IRC por lo cual el inicio del tratamiento debe ser precoz

El hecho de que en Argentina la droga sea de uso compasivo nos enfrenta a la problemática de no tener disponibilidad inmediata de la misma y requerir en la emergencia iniciar terapias plasmáticas.

Terapias plasmáticas

Las terapias plasmáticas son la infusión de plasma (IP) y el recambio plasmático (RP).

En la IP el paciente recibe plasma fresco congelado que contiene reguladores del complemento funcionales. En el RP se reemplaza el plasma del paciente con SHUa por FFP, con lo cual obtengo el beneficio de aportar proteínas reguladoras del complemento y a la vez eliminar inhibidores, anticuerpos anti-FH y posibles factores inflamatorios/trombogénicos que participan en el daño endotelial y la hiperagregación plaquetaria.

La utilidad de la plasmaféresis en el SUH atípico es de beneficio incierto, tiene alta tasa de complicaciones (infecciones, trombosis, isquemia, hemorragias, quilotorax) y no resuelve la desregulación crónica del complemento ni la MAT.

La Sociedad Americana de aféresis en 2013 señaló que la utilización de plasmaféresis en SUH atípico es grado 2C.

En caso de necesitar iniciar plasmaféresis, con o sin infusión de plasma fresco por no contar con eculizumab, debemos tomar en cuenta que se define

como falla de tratamiento luego de 3-5 días si el recuento plaquetario o la LDH no han normalizado o a creatinina no se ha reducido al menos un 25%. En estos casos se sugiere suspender la terapia.

En general el paciente con SUHa es sometido a plasmaféresis con infusión de plasma fresco. La infusión de plasma fresco sería útil solamente en pacientes con déficit completo de FH. En pacientes con mutaciones en MCP la TP no se considera eficaz y la remisión del paciente ocurre independientemente de su uso. La plasmaféresis debiera utilizarse únicamente en pacientes donde hay anticuerpos anti factor H o pacientes críticos con microangiopatía severa en los cuales se descarte PTT por medio de actividad de ADAMTS $13 > 10\%$.

En caso de poder determinar anticuerpos anti factor H el paciente podría beneficiarse del uso combinado de plasmaféresis más terapia inmunosupresora como metilprednisolona en combinación con ciclofosfamida, rituximab o micofenolato. Esta terapia no debiera discontinuarse por intercorrientes infecciosas dado que en esas situaciones es cuando el paciente es especialmente susceptible a recaídas. En caso en los cuales sospeche o confirme infecciones por gérmenes capsulados se suspenderá la terapia.

La decisión de utilizar plasmaféresis o eculizumab en estos pacientes dependerá de la edad del paciente y del acceso a la droga. En caso de que la utilización de la plasmaféresis fuera exitosa se plantea la monitorización de anticuerpos anti-factor H para valorar si se suspende la terapia cuando su nivel se mantuviese durante al menos un periodo de 6 meses pero esta recomendación se basa en reportes limitados de estudios retrospectivos.

En algunos casos se plantea el uso únicamente de infusión de plasma fresco, esta terapia sería efectiva solamente en los casos de pérdida de función de Factor H, Factor I, MCP o trombomodulina.

Eculizumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une a la proteína C5 del complemento e inhibe la activación del complemento terminal, preservando los primeros componentes de la activación que son esenciales para la opsonización de los microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos.

Se administra por vía intravenosa durante 1-4

horas en pacientes pediátricos y el paciente debe permanecer en observación durante una hora después de la infusión. Si se produce un efecto adverso durante la administración, debe interrumpirse la infusión o reducir la velocidad de la misma, según el criterio del médico. Si se reduce la velocidad, la duración total de la perfusión no puede superar las dos horas en adolescentes y no más de 4 horas en niños menores de 12 años

Se debe vacunar a los pacientes 2 semanas previas con vacuna tetravalente anti-meningocócica dado que el complejo C5b-9 es el que brinda inmunidad frente a *Neisseria meningitidis*. Hay países donde el Meningococo B predomina y la vacuna anti-meningococo B está disponible. No se conoce la eficacia de la misma bajo el bloqueo del complemento. Por ese motivo los pacientes deben recibir profilaxis antibiótica con penicilina o macrólidos en caso de alergia, porque se desconoce la eficacia de la vacuna en el contexto de la injuria renal aguda, crónica y/o la inmunosupresión, por lo cual incluso después de la suspensión de la misma se deja la profilaxis durante 2-3 meses.

En algunos países se utiliza penicilina obligatoriamente durante solo dos semanas posteriores a la aplicación de la vacuna en pacientes que reciben eculizumab pero el consenso internacional de 2016 promueve que la profilaxis continúe.

Ni la vacuna ni la profilaxis proveen protección completa con lo cual debe haber educación importante a la familia.

Con respecto a los efectos adversos el más severo descrito fue la sepsis meningocócica.

Un efecto adverso muy frecuente (más de 1/10 pacientes) es la cefalea y dentro de los efectos adversos frecuentes (hasta 1/10 pacientes) diarrea, náuseas, vómitos, sepsis, alergias entre otros. Su uso sostenido inhibe la activación del complemento y mejora los parámetros hematológicos y la función renal.

En un estudio multicéntrico prospectivo realizado en 22 pacientes <18 años se ha reportado que la droga es segura y eficaz en pacientes pediátricos y que hay una mayor recuperación de la función renal si se inicia el tratamiento con eculizumab lo más precoz posible una vez iniciado el cuadro en estudio el promedio de inicio fue de 2,5 semanas.

Aunque la mayoría tenía un filtrado glomerular $\leq 30\text{ml/min/1,73 m}^2$ y la mitad de ellos estaba en diálisis a la semana de la infusión los pacientes ya presentaban recuperación de la función renal.

Aquellos pacientes que presentan severas manifestaciones extra renales pueden considerarse para el uso combinado de plasmaféresis con eculizumab sumado a inmunosupresores, en estos casos se utilizan dosis mayores de eculizumab.

Debe utilizarse en las dosis y la frecuencia sugerida (cada 2 semanas). Se han observado activación catastrófica del complemento en pacientes donde se discontinuó su uso.

Pacientes menores de 18 años (Ver Figura 1)

Pacientes adultos: 4 semanas de 900 mg y luego 1200mg cada 2 semanas

En caso de utilizarlo en pacientes que reciben plasmaféresis, debe suplementarse con 400 mg den-

Figura 1. Pacientes menores de 18 años

Peso corporal del paciente	Fase Inicial	Fase de Mantenimiento
30 - <40 kg	600 mg semanales x 2	900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas
20 - <30 kg	600 mg semanales x2	600 mg la 3ª semana; después 600 mg cada 2 semanas
10 - <20 kg	600 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 2 semanas
5 - <10 kg	300 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 3 semanas

tro de los 60 minutos posteriores a cada sesión si la dosis reciente fue de 300 mg y con 600 mg en caso de que la dosis hay sido ≥ 600 mg.

En aquellos pacientes que reciben infusiones de plasma fresco si la dosis recibida fue ≥ 300 mg debe administrarse 300 mg dentro de los 60 minutos previo a cada infusión de plasma fresco.

El bloqueo del complemento puede monitorearse a través de la evaluación del CH50 que evalúa la actividad combinada de las vías del complemento. Para indicar que hay bloqueo del complemento el valor debe ser $< 10\%$ del normal (*AH50 Niveles de eculizumab*).

No se conoce el tiempo exacto que los pacientes deben continuar con el tratamiento de eculizumab, no hay estudios que puedan asegurar que al retirarlo el paciente no presente nuevamente MAT.

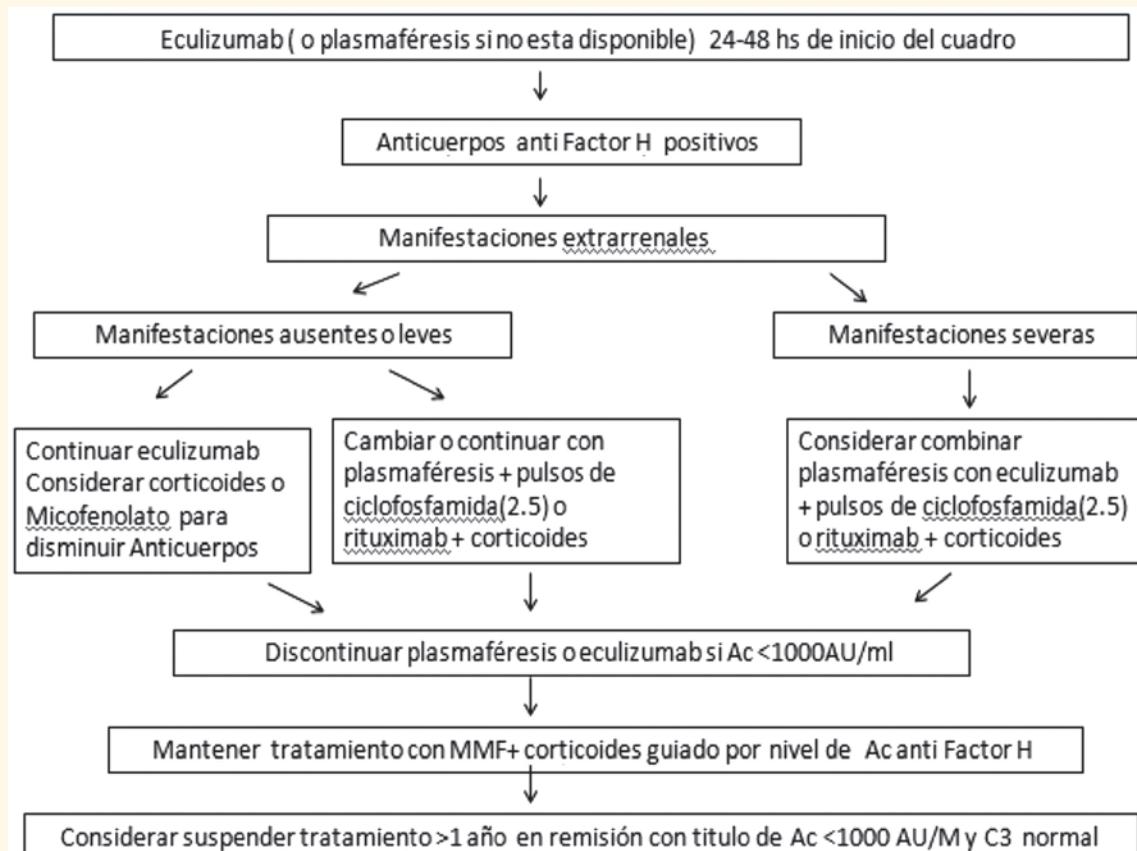
Trasplante renal

Antes de la era eculizumab el riesgo de recurrencia del SUH atípico era del 60% y la supervivencia del injerto a 5 años del 30% comparado con el 68% de aquellos que no habían recurrido en trasplantes previos. El 43% de recurrencia dentro del primer mes post trasplante y el 70% dentro del primer año post trasplante. En aquellos casos que el injerto había sido perdido en un trasplante previo por recurrencia el riesgo de recurrencia se elevaba al 80%.

Los pacientes pueden recuperar parcialmente su función renal con lo cual ningún paciente en diálisis recibiendo terapia con eculizumab debiera trasplantarse antes de los 6 meses.

Aquellos pacientes con SUH atípico (SUH a) que requieren trasplante renal pueden tener identificada su mutación del complemento, mutación

Figura 2.



del DGKE, no tener mutación identificada o tener anticuerpos anti-factor H.

Estos pacientes tienen riesgo de recurrencia en el trasplante y por este motivo es conveniente tener acceso a eculizumab en esta situación.

Clásicamente se evitó el donante vivo relacionado por la elevada tasa de recurrencia y porque el donante podía presentar mutaciones que lo pusieran en riesgo de presentar SUHa. Actualmente debido al avance de las determinaciones genéticas se evalúa cada caso en particular sólo si se identificó la mutación en el receptor y se estudió al donante y éste no la presenta.

Acorde al consenso internacional de 2016 se recomienda realizar trasplante con donante vivo relacionado solo en aquellos casos en que la mutación genética ha sido identificada en el receptor y es indiscutiblemente responsable en la patogénesis del SUHa y ésta no está presente en el donante y se dispone de eculizumab. En todos los otros casos se

prefiere la realización de trasplante renal con donante cadavérico.

Puede contribuir a la recurrencia todos aquellos factores que lesionen el endotelio por este motivo se debe evitar la isquemia fría prolongada, el donante de corazón parado, y es conveniente controlar infecciones, evitar esquemas inmunosupresores con mTor, controlar la hipertensión arterial con inhibidores de la enzima de conversión y bloqueantes de receptor de angiotensina II y la aterosclerosis con estatinas.

Se recomienda utilizar eculizumab como profilaxis previo al trasplante en aquellos con alto riesgo de recurrencia (pacientes con mutaciones en factor H, C3 o factor B o que ha perdido injertos previos independiente de la mutación genética), En los pacientes con riesgo intermedio (una mutación del factor I o mutación combinada del MCP) se utiliza eculizumab o plasmaféresis de manera profiláctica en el trasplante y aquellos de bajo riesgo (aquellos con mutación aislada de MCP o mutación DGKE,

Figura 3.

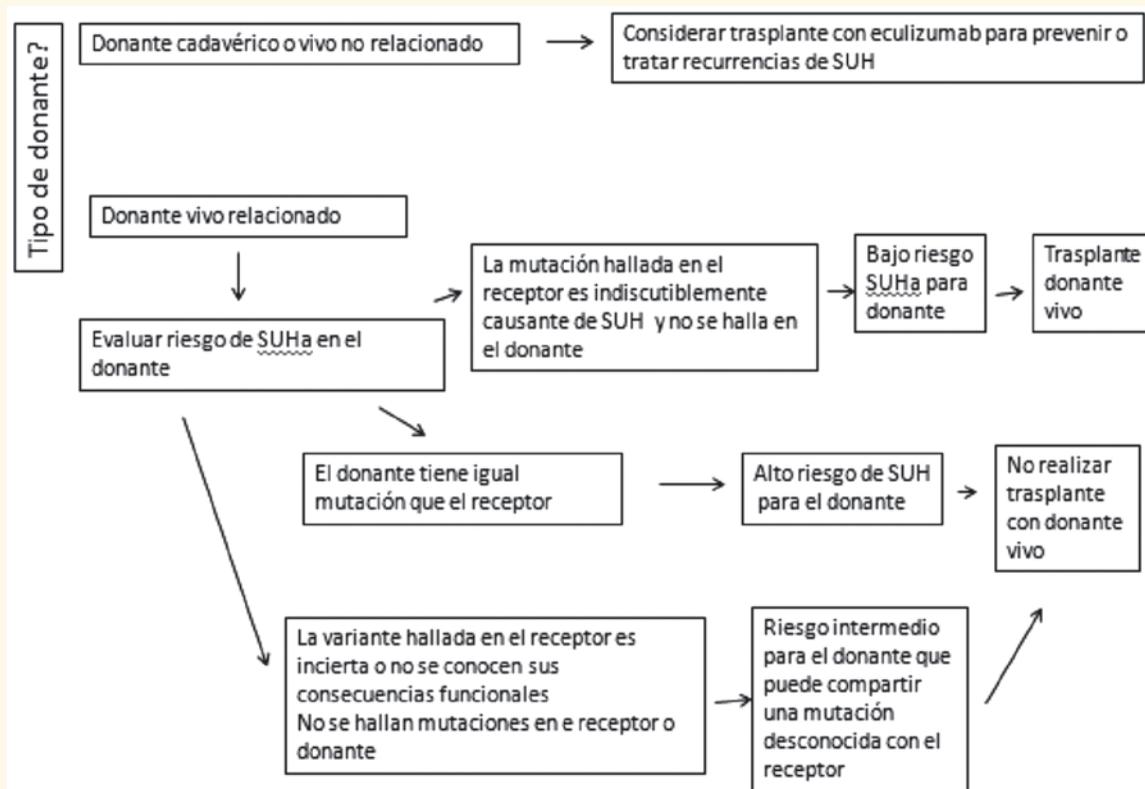
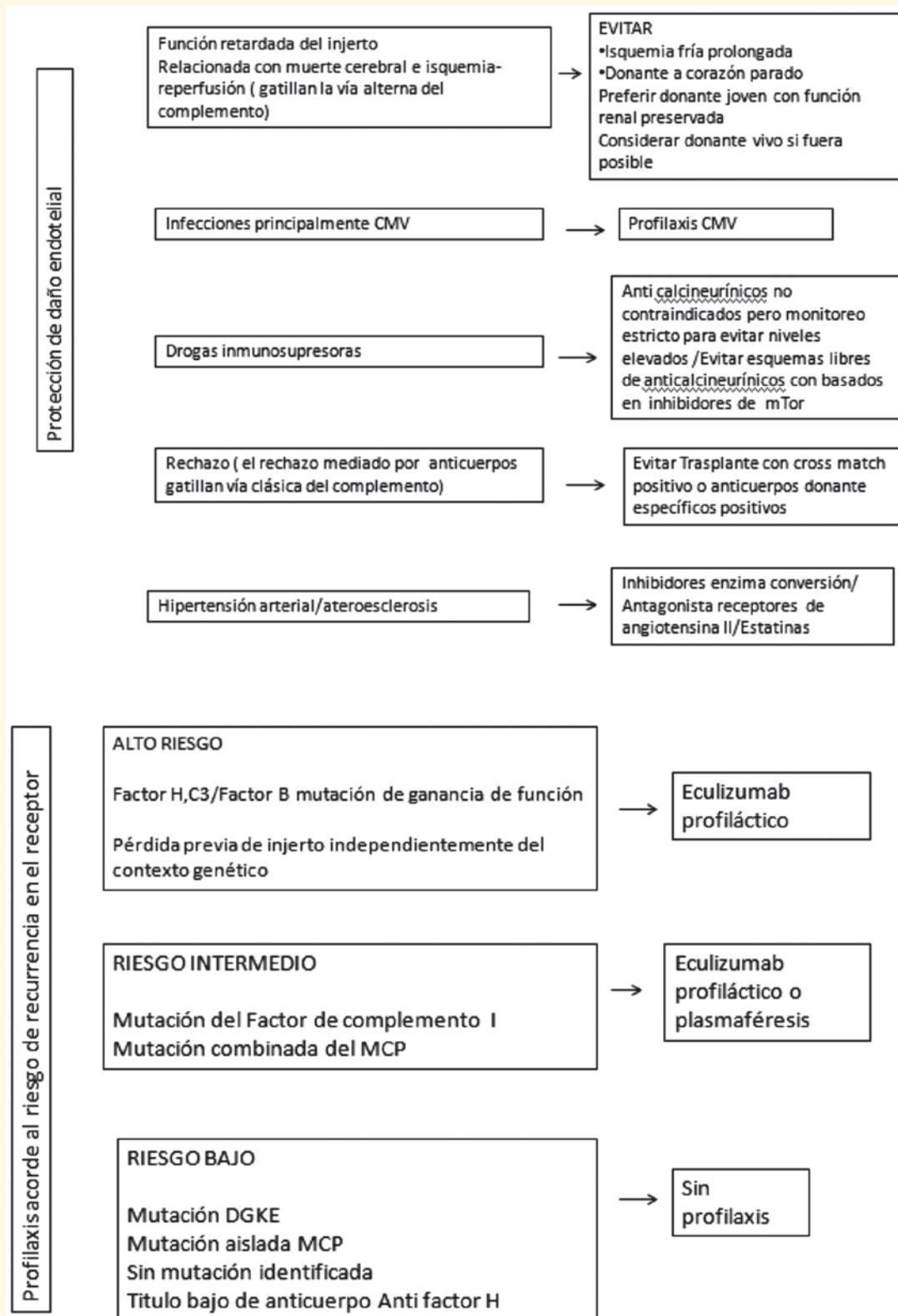


Figura 4.



o bajos títulos de Ac anti factor H o sin mutación identificada) no requieren tratamiento.

Se propone en pacientes de bajo riesgo de recurrencia y en casos de trasplante renal con donante cadavérico la utilización de eculizumab post trasplante, En pacientes con alto riesgo de recurrencia independientemente del tipo de donante debe utilizarse el eculizumab profilácticamente antes y después del trasplante

BIBLIOGRAFÍA

- Greenbaum et al. Eculizumab in pediatric patients with aHUS. *Kidney International* (2016) 89, 701-711LA
- Loirat et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* (2016) 31:15-39.
- Campistol et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso *Nefrología (Madr.)* 2013;33:27-45.
- Lermaire M et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet.* 2013 May;45(5):531-6. doi: 10.1038/ng.2590. Epub 2013 Mar 31.

Artículo original

CARACTERIZACIÓN HISTOPATOLÓGICA Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME NEFRÓTICO evaluados en el Hospital Pablo Tobon Uribe durante 2005-2015

Estefanía Lucía García Díaz,^a Yazmín David Gómez,^a Lina Serna Higueta^b y John Fredy Nieto Rios^c

RESUMEN

Objetivo

Describir la relación existente entre clínica e histopatología en pacientes con síndrome nefrótico y la evolución de la enfermedad.

Metodología

Estudio descriptivo retrospectivo. Se incluyeron pacientes menores de 18 años con síndrome nefrótico y biopsia renal. Se excluyeron pacientes que no cumplían criterios de síndrome nefrótico, los que tenían período de seguimiento inferior a seis meses y los que no tenían datos suficientes en la historia clínica para un adecuado análisis estadístico.

Resultados

Durante los años 2005-2015 se realizaron 90 biopsias renales en pacientes con diagnóstico

de síndrome nefrótico; 66 fueron incluidos en el estudio, las indicaciones de biopsia renal fueron pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico corticodependiente o recaídas frecuentes 36,4%, síndrome nefrótico corticorresistente 34,8% y 28,8% síndrome nefrótico atípico. El 13,6% (9) respondieron favorablemente al tratamiento esteroideo, 28,8% (19) fueron corticodependientes, 39,4% (26) corticorresistentes y el 18,2% (12) aunque respondieron favorablemente, presentaron recaídas frecuentes; el 72,7% (48) necesitó un segundo inmunosupresor, 31,8% (21) tercer inmunosupresor y 6,1% (4) cuarto inmunosupresor.

Los inmunosupresores de segunda línea fueron: micofenolato en el 47% (31), ciclosporina en el 27,3% (18) ciclofosfamida en el 24,2% (16) y rituximab en cinco pacientes. Los hallazgos histopatológicos fueron: 43,9% (29) enfermedad de

a. Residente de Pediatría. Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

b. Médico. Nefróloga Pediatra, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia. Asesor Metodológico y Científico.

c. Médico. Nefrólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Lina María Serna Higueta. Lm.serna@hotmail.com.ar

Residente de Pediatría. Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Correspondencia: **María Colina**. Email: colinajmaria@hotmail.com

cambios mínimos, 34,8% (23) glomeruloesclerosis focal y segmentaria, 12,1% (8) glomerulonefritis membranoproliferativa, 6,1% (4) esclerosis mesangial difusa, 1,5% glomerulonefritis membranosa y 1,5% (1) nefropatía por IgA. Necesidad de segundo inmunosupresor de acuerdo a los hallazgos histopatológicos: 60,9% de los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria recibieron micofenolato mofetil y el 30,4% ciclosporina. En los pacientes con enfermedad de cambios mínimos el 44,8% recibieron micofenolato y 24,1% ciclofosfamida.

Conclusiones

Los hallazgos histológicos encontrados en la cohorte fueron similares a los reportados en la literatura, sin embargo se observó una baja respuesta al segundo inmunosupresor utilizado.

Palabras clave

Síndrome nefrótico, histología, esteroides, glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

HISTOLOGICAL FINDING AND CLINICAL EVOLUTION PEDIATRICS PATIENTS DIAGNOSED WITH NEPHROTIC SYNDROME WHO ATTENDED DURING 2005-2015 AT THE HOSPITAL PABLO TOBON URIBE

ABSTRACT

Objective

To describe the association between clinical and histopathology in patients with nephrotic syndrome and progression in the disease.

Methods

Retrospective descriptive study, included children under 18 years old with nephrotic syndrome and renal biopsy. Patients who did not meet criteria for diagnosis of nephrotic syndrome, those with follow-up period of less than six months and those who did not have enough data in the medical record for proper statistical analysis were excluded.

Results

Between 2005-2015, 90 patients con nephrotic syndrome underwent renal biopsies at our institution, 66 patients were included; indications of kidney biopsy were: steroid dependence or frequent relapses 36,4%, steroid resistance 34,8% and atypical nephrotic syndrome 28,8%. 13.6% children (9) responded favorably to steroid treatment, 28.8% (19) were corticoid-dependent, 39.4% (26) steroid-resistant and 18.2% (12) responded favorably although they had frequent relapses; 72.7% (48) need a second immunosuppressant, 31.8% (21) third immunosuppressant and 6.1% (4) fourth immunosuppressant.

The second line immunosuppressants were: Mycophenolate in 47% (31) 27.3% cyclosporine (18) cyclophosphamide in 24.2% (16) and rituximab in five patients. Histopathological findings were: 43.9% (29) minimal change disease, 34.8% (23) focal segmental glomerulus sclerosis, 12.1% (8) membranoproliferative glomerulonephritis, 6.1% (4) mesangial sclerosis, diffuse membranous glomerulonephritis 1.5% and 1.5% (1) IgA nephropathy.

Need for second immunosuppressant according to the histopathological findings: 60.9% of patients with focal segmental glomerulus sclerosis received mycophenolate mofetil and 30.4% cyclosporine. Among patients with minimal change disease, 44.8% and 24.1% received mycophenolate and cyclophosphamide respectively.

Conclusions

The Histopathological findings in our cohort were similar to those reported in the world literature, however, response rate to second-line immunosuppressive treatment was lower.

Key words

Nephrotic syndrome, histology, steroids, glomerulosclerosis focal segmental.

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico (SN) es una de las enfermedades renales más frecuentes en la niñez, con una incidencia anual de 2-7 por cada 100 000 niños de cualquier edad y etnicidad;¹ se define por la presencia de proteinuria en rango nefrótico,

hipoalbuminemia, hiperlipidemia y edemas.² Aproximadamente 80% a 90% de los niños responden a la terapia esteroidea;^{3,4} sin embargo, un 10 a 15% no responden a esta terapia o presentan recaídas frecuentes. Estudios recientes reportan un aumento de la incidencia de corticorresistencia⁵ con un alto riesgo de progresión a enfermedad renal crónica terminal (ERCT).^{6,7} Aproximadamente el 50% de los pacientes corticorresistentes progresarán a ERCT en los siguientes tres años.⁷

El SN se clasifica de acuerdo a su respuesta a la terapia esteroidea inicial y a los hallazgos histológicos encontrados en la biopsia renal, los cuales pueden ser: enfermedad de cambios mínimos (ECM), glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), glomerulonefritis membranosa (GMNM), esclerosis mesangial difusa (EMD) y glomerulonefritis membranoproliferativa (GMNMP).^{8,9}

En la población pediátrica la ECM es el hallazgo histológico más frecuente encontrado en aproximadamente el 50% de los pacientes; en segundo lugar se encuentra la GEFS y en tercer lugar la GMNMP.¹⁰⁻¹² El 80% de los pacientes con ECM suele tener una respuesta adecuada al tratamiento con esteroides,¹³ diferente a los pacientes con GEFS quienes en su mayoría son resistentes a la terapia esteroidea.¹⁴

Debido al pronóstico poco favorable de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR), se han utilizado numerosas estrategias terapéuticas para lograr su remisión, entre ellas: ciclosporina, tacrolimus, ciclofosfamida y rituximab.¹⁵⁻¹⁷ Las terapias más utilizadas en la actualidad son los inhibidores de calcineurina (ciclosporina y/o tacrolimus); medicamentos recomendados por las guías KDIGO (*Kidney Diseases Improving Global Outcome*) como terapia de primera línea para el manejo del SNCR.¹³

En Colombia existe poca información disponible sobre la epidemiología del SN en la población pediátrica y sus hallazgos histológicos, de los cuales sólo tenemos conocimiento de una descripción clínico-patológica de las enfermedades glomerulares en la infancia, encontrando alta incidencia de esta enfermedad.¹⁸

Por otro lado, poco se conoce sobre la respuesta a otros medicamentos inmunosupresores utilizados en estos pacientes.¹⁹ Este estudio tiene como objetivo describir la relación existente entre

los hallazgos encontrados en la biopsia renal, la respuesta al tratamiento esteroideo y el uso de un segundo inmunosupresor en los pacientes con SN, enfermedad con un alto impacto en la morbimortalidad de estos pacientes.

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo retrospectivo realizado en el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) en Medellín, Colombia. Se incluyeron los pacientes menores de 18 años con diagnóstico confirmado de SN en quienes se realizó biopsia renal durante el período 2005-2015. Para el diagnóstico de síndrome nefrótico se utilizaron los siguientes criterios diagnósticos: proteinuria en rango nefrótico (mayor a 40 mg/m²/hora), hiperlipidemia, hipoalbuminemia (albumina sérica menor a 2,5 g/dl) y edema. Se excluyeron aquellos pacientes que no cumplieran con los criterios para el diagnóstico de SN, pacientes sin un período de seguimiento mínimo de seis meses y en los que no se encontraron datos suficientes en la historia clínica que permitieran un adecuado análisis de los datos.

Se revisaron las historias clínicas electrónicas del servicio de Nefrología Pediátrica del HPTU y se construyó una base de datos en Excel. Se recolectaron características basales como edad, sexo, antecedentes familiares, características clínicas al momento del diagnóstico, hallazgos histológicos reportados en las biopsias renales, tratamiento utilizado y la respuesta alcanzada. Se registraron además las complicaciones infecciosas, trombóticas, presencia de hipertensión arterial (HTA), insuficiencia renal aguda y/o crónica y la mortalidad.

El desenlace primario evaluado fue la respuesta al tratamiento esteroideo seis meses posterior al diagnóstico. Las definiciones utilizadas para este resultado fueron: **síndrome nefrótico corticosensible**: pacientes que remitieron posterior a la terapia esteroidea, la remisión se definió por una proteinuria menor de 4 mg/m²/h o ninguna cruz en cintilla urinaria por 3 días consecutivos. Recaídas frecuentes: dos o más recaídas dentro de los primeros 6 meses del tratamiento inicial, o más de 4 recaídas en un año.

Síndrome nefrótico corticodependiente (SNCD): dos recaídas consecutivas durante el desmonte del tratamiento esteroideo o recaída dentro de los 14 días siguientes a su finalización.

SNCR: presencia de proteinuria en rango nefrótico luego de 8 semanas de tratamiento esteroideo.⁹

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 20 (SPSS Inc., Chicago IL, USA). El análisis estadístico se realizó en cuatro pasos: primero, se hizo estadística descriptiva; las variables categóricas (sexo, antecedentes familiares, hipertensión al diagnóstico, etc.) se expresaron en frecuencias absolutas y relativas.

En las variables cuantitativas continuas se verificó el supuesto de normalidad por medio de la prueba Kolmogorov Smirnov; las variables cuantitativas que cumplieron los criterios de normalidad se expresaron como medias y desviación estándar, y las que no, como medianas y rangos intercuartílicos.

Segundo, la respuesta al tratamiento esteroideo y la necesidad de un segundo inmunosupresor se agruparon según los hallazgos histológicos y se compararon utilizando la prueba de χ^2 o Fisher.

Tercero: la función renal fue evaluada por medio de la creatinina sérica, variable que se recolectó al momento del diagnóstico, un año y tres años posterior; por ser esta variable de carácter continua y dependiente su análisis se realizó por medio de la prueba de Friedman o ANOVA de medidas repetidas, de acuerdo a la distribución de los datos.

Cuatro: se evaluó la supervivencia de los pacientes y la presencia de deterioro de la función renal utilizando el análisis de supervivencia de

Kaplan-Meier; se consideraron como censuras los pacientes que no presentaron el desenlace durante el tiempo evaluado.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del HPTU y el Comité de Ética de Investigación en Salud de la Universidad Pontificia Bolivariana, y se siguieron las normas sobre aspectos éticos de la investigación en seres humanos contenidas en la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, además se conservó la confidencialidad de los datos personales de los pacientes incluidos en el estudio.

RESULTADOS

Durante el período enero 2005 a diciembre de 2015 se realizaron 90 biopsias renales en pacientes menores de 18 años con diagnóstico de síndrome nefrótico; 21 pacientes fueron excluidos por no tener un seguimiento mínimo de seis meses y tres pacientes por diagnóstico de nefritis lúpica; quedando así 66 pacientes para el análisis de los datos.

La edad al momento del diagnóstico tuvo una media de 5,2 años (DE4,1); la distribución por género fue 57,6% (38) hombres y 42,4% (28) mujeres. El tiempo desde el momento del diagnóstico tuvo una mediana de 32 meses (p25-75: 11,5-69,3). La incidencia de HTA al momento del diagnóstico fue 64,7%; otras características basales se encuentran en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Características basales de los pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico

Características basales	N= 66
Edad años, media (desviación estándar)	5,2 (4,1)
Sexo masculino n (%)	38 (57,6)
Peso Kg, media (desviación estándar)	25,9 (14,9)
Talla cm, media (desviación estándar)	112,9 (27,5)
Antecedentes familiares n (%)	0 (0,0)
Hipertensión arterial al diagnóstico n (%)	42 (63,6)
Hematuria al diagnóstico n (%)	8 (12,1)
Injuria renal aguda al diagnóstico n (%)	18 (29,4)
Proteinuria al diagnóstico mg/m ² /hora, media (desviación estándar)	161,3 (122,9)

Respuesta clínica a la terapia

El tratamiento utilizado posterior al diagnóstico fue prednisona 60 mg/m²/día por seis a ocho semanas seguido de 40 mg/m²/interdiaria por 6-8 semanas más. Al evaluar la respuesta al tratamiento esteroideo seis meses posterior al diagnóstico, el 13,6% (9) de los pacientes fueron esteroide sensibles; 47% (31) respondieron inicialmente al tratamiento esteroideo pero posteriormente se comportaron como SNCD o presentaron recaídas frecuentes y 39,4% (26) se comportaron como SNCR.

Al evaluar otras terapias inmunosupresoras recibidas, el 72,7% (48) de los pacientes recibió un segundo inmunosupresor, 31,8% (21) tercer inmunosupresor y en el 6,1% (4) un cuarto inmunosupresor. Los medicamentos inmunosupresores utilizados de segunda línea fueron: micofenolato 47% (31), ciclosporina 27,3% (18), ciclofosfamida en el 24,2% (16) y rituximab en el 7,6% (5).

En la *Tabla 2* se encuentran agrupados los pacientes de acuerdo a la respuesta esteroidea inicial, un porcentaje mayor de pacientes con SNCR y SNCD o recaedor frecuente necesitaron un segundo medicamento inmunosupresor, hallazgo estadísticamente significativo (p 0,002). Al evaluar el inmunosupresor utilizado según la respuesta esteroidea inicial, los pacientes corticorresistentes recibieron con mayor frecuencia micofenolato y ciclosporina, por el contrario la ciclofosfamida fue utilizada más frecuentemente en el grupo con SNCD.

Al evaluar la respuesta a la terapia inmunosupresora utilizada, el 12,9% (4) de los pacientes en el grupo que recibió micofenolato la proteinuria desapareció, 61,3% (19) persistieron con proteinuria pero en rango no nefrótico y 25,8% (8) no respondieron. En el grupo que recibió ciclosporina, el 16,7% (3) mejoró la proteinuria, 38,9% (7) persistió con proteinuria en rango no nefrótico y 44,4% (8) no respondieron;

Tabla 2. Necesidad de otro inmunosupresor agrupado de acuerdo a la respuesta esteroidea inicial

Inmunosupresor	Esteroides sensibles N=9 n (%)	Cortico resistentes N=26 n (%)	Cortico dependiente o recaídas frecuentes N=31 n (%)	Valor p
Segundo inmunosupresor	3 (33,3)	24 (92,3)	21 (67,7)	0,002
Tercer inmunosupresor	0 (0,0)	10 (38,5)	11 (35,5)	0,085
Cuarto inmunosupresor	0 (0,0)	1 (3,8)	3 (9,7)	0,468
Micofenolato	3 (33,3)	16 (61,5)	12 (38,7)	0,154
Ciclofosfamida	0 (0,0)	6 (23,1)	10 (32,3)	0,136
Ciclosporina	0 (0,0)	10 (38,5)	8 (25,8)	0,080
Rituximab	0 (0,0)	1 (7,7)	3 (9,7)	0,458

Tabla 3. Evolución a seis meses de tratamiento versus reporte de biopsia renal

Respuesta a seis meses de tratamiento	Reporte de biopsia renal				
	ECM* N=29 n (%)	GEFS † N=23 n (%)	MP‡ N=8 n (%)	EMD¶ N=4 n (%)	MEMBR** N=1 n (%)
Esteroides sensible	6 (66,7)	1 (11,1)	1 (11,1)	1 (11,1)	0 (0,0)
Esteroides resistente	9 (34,6)	10 (38,5)	3 (11,5)	2 (7,7)	1 (3,8)
Esteroides dependiente recaídas frecuentes	14 (45,2)	12 (38,7)	4 (12,9)	1 (3,2)	0 (0,0)

*Enfermedad de cambios mínimos, †Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, ‡membranoproliferativa, ¶esclerosis mesangial difusa; **membranosa.

en el grupo que recibió ciclofosfamida (16), el 31,3% (6) tuvo una respuesta favorable, 50% (8) persistieron con proteinuria pero en rango no nefrótico y 18,8% (3) no respondieron (6). El rituximab fue utilizado en cinco pacientes, de los cuales dos respondieron al tratamiento y tres persistieron con proteinuria en rango no nefrótico.

Hallazgos histopatológicos

En todos los pacientes evaluados se realizó biopsia renal, las indicaciones de biopsia renal fueron: SNCD o Recaídas frecuentes 36,4% (24), SNCR 34,8% (23) y 28,8% (19) síndrome nefrótico atípico (injurias renal aguda o hematuria al momento del diagnóstico, o rango de edad menor a 1 año o mayor a 10 años).

Los hallazgos histopatológicos más frecuentes en la cohorte evaluada fueron: ECM en el 43,9% (29), GEFS 34,8% (23), GMNMP 12,1% (8), esclerosis mesangial difusa 6,1% (4), GMNM 1,5% (1) y nefropatía por IgA 1,5% (1).

En la *Tabla 3* se observan los hallazgos histológicos agrupados según la respuesta esteroidea a los seis meses de tratamiento; como se puede observar, un porcentaje mayor de pacientes con hallazgo histológico de GEFS fueron corticorresistentes o corticodependientes por el contrario más pacientes con ECM o GMNMP se comportaron como corticodependientes.

Al evaluar la necesidad de un segundo inmunosupresor de acuerdo a los hallazgos en la biopsia renal, se observa que la ciclofosfamida, ciclosporina y micofenolato fueron utilizados principalmente en los pacientes con ECM y GEFS pero sin diferencias estadísticamente significativas (ver *Tabla 4*). Por otro lado la respuesta alcanzada con un segundo inmunosupresor en la cohorte evaluada fue poco satisfactoria (ver *Tabla 5*).

Evolución de la función renal

La creatinina al momento del diagnóstico, uno y tres años de seguimiento tuvo una mediana de 0,4

Tabla 4. Tratamiento recibido versus reporte de biopsia renal

Tratamiento recibido vs hallazgo en la biopsia renal	Reporte de biopsia renal					Valor p
	ECM* N=29 n (%)	GEFS † N=23 n (%)	MP‡ N=8 n (%) ¶	EMD N=4 n (%)	MEMBR** N=1 n (%)	
Ciclofosfamida	7 (24,1)	7 (30,4)	2 (25)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,791
Micofenolato	13 (44,8)	14 (60,9)	1 (12,5)	2 (50)	0 (0,0)	0,175
Ciclosporina	7 (24,1)	7 (30,4)	1 (12,5)	1 (25)	1 (100)	0,262
Rituximab	2 (6,9)	3 (13)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,828

*Enfermedad de cambios mínimos, †Glomerulosclerosis focal y segmentaria, ‡membranoproliferativa, ¶esclerosis mesangial difusa; **membranosa.

Tabla 5. Respuesta al segundo inmunosupresor versus reporte de biopsia renal

Remisión completa con segundo inmunosupresor	Reporte de biopsia renal				
	ECM* N (%)	GEFS † N (%)	MP‡ N (%)	EMD¶ N (%)	MEMBR** N (%)
Micofenolato respuesta completa	2 (15,4) n=13	1 (7,1) n=14	0 (0) n=1	0 (0) n=2	0 (0) n=0
Ciclofosfamida respuesta completa	2 (28,6) n=7	2 (28,6) n=7	1 (50) n=2	0 (0) n=0	0 (0) n=0
Ciclosporina respuesta completa	1 (14,3) n=7	2 (28,6) n=7	0 (0) n=1	0 (0) n=1	0 (0) n=1

*Enfermedad de cambios mínimos, †Glomerulosclerosis focal y segmentaria, ‡membranoproliferativa, ¶esclerosis mesangial difusa; **membranosa.

mg/dL, 0,45 mg/dL y 0,6 mg/dL respectivamente (*Figura 1*), sin presentarse cambios estadísticamente significativos durante el tiempo de seguimiento (Valor p de Prueba Friedman= 0,914) (datos analizados en 25 pacientes).

Complicaciones

Las complicaciones infecciosas se presentaron en el 30,3% (20) de los pacientes; la peritonitis se reportó en el 9,1% (6) y el 54,5% (36) presentó HTA. Al evaluar la función renal a 6, 12, 36, y 60 meses de seguimiento, esta fue normal en el 95,2%, 95,2%, 89,2% y 85,2% respectivamente (*Figura 2*). Dos pacientes recibieron un trasplante renal. La mortalidad a 6, 12, 36 y 60 meses de seguimiento fue de 96,7%, 93%, 88,2% y 84,5% respectivamente (*Figura 2*).

DISCUSIÓN

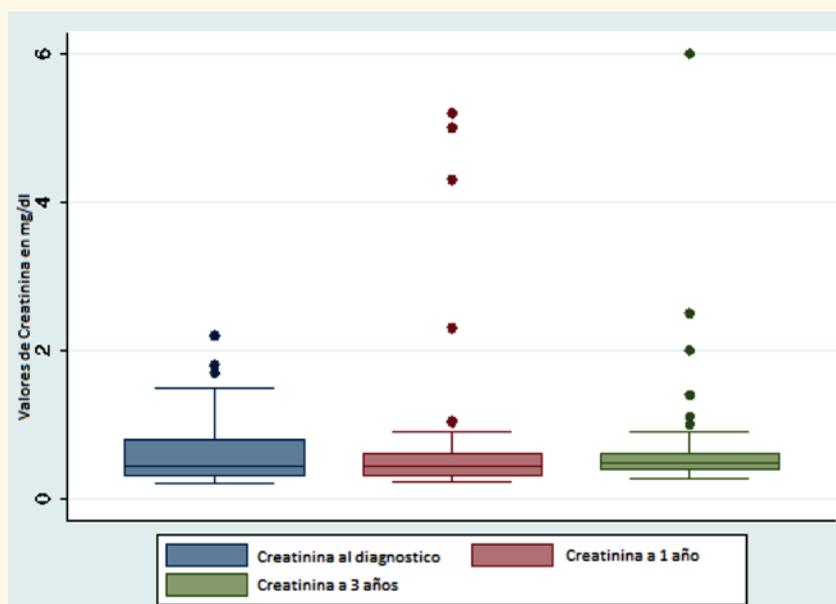
En la actualidad el diagnóstico de SN continua siendo un reto para los pediatras y nefrólogos pediatras, ya que, a pesar de existir múltiples estudios en SN, el tratamiento óptimo en los

pacientes que no responden a la terapia esteroidea inicial es desconocido^{4,19,20}.

Entre los hallazgos encontrados a resaltar en la cohorte evaluada es el bajo porcentaje de respuesta adecuada a la terapia esteroidea (13,6%); sin embargo todos los pacientes tenían biopsia renal, lo cual introduce un sesgo de selección, ya que esta se realiza cuando el paciente no responde a la terapia esteroidea. Por otro lado, al comparar los hallazgos histológicos de acuerdo a la respuesta a los esteroides, se encontró un mayor porcentaje de pacientes con ECM y SNCR o SNCD; hallazgo diferente a los estudios previos donde el porcentaje de respuesta a la terapia esteroidea alcanzada en los pacientes con ECM es de hasta el 80%.⁴

La edad media al momento del diagnóstico en la cohorte estudiada fue de 5,2 años (DE 4,1), similar a lo reportado en un estudio realizado en Arabia donde la edad tuvo una mediana de 4,2 años.²¹ Peña *et al* evaluaron 140 pacientes, encontrando una edad promedio de inicio de la enfermedad de 2,45 años,²² inferior a la reportada en nuestra población,

Figura 1. Evolución de la función renal durante el seguimiento a tres años



sin embargo es importante resaltar que la población evaluada pudo tener dificultades para el diagnóstico oportuno, esto secundario al acceso limitado de algunos de los pacientes a los servicios de salud por problemas de seguridad social.

La distribución por género fue de 57,6% hombres y 42,4% mujeres, similar a lo reportado en un estudio realizado en 30 pacientes donde se encontró un ligero predominio en el sexo masculino, 53,3% eran niños y un 46,6% niñas;²² Kim *et al*, describieron 210 pacientes con síndrome nefrótico de los cuales el 51% eran niños y el 49% niñas¹¹, en general los hallazgos concuerdan con lo reportado en la literatura mundial.

El *Study of Kidney Diseases in Children*, fue un estudio descriptivo con una población muy representativa de 521 pacientes donde el 36% de los pacientes tenía hematuria al momento del diagnóstico y el 6% hipertensión.²³

Zeguri *et al*, realizaron un estudio en 136 niños con SN, los cuales al momento del diagnóstico, el 15% de los niños tenían HTA y 59% hematuria.²⁴ En el estudio de Mekahli *et al*, el 29% de los pacientes presentaron HTA durante el seguimiento, requiriendo terapia antihipertensiva permanente, hematuria microscópica en el 54% y alteración renal en el 7%²⁰; en la cohorte evaluada el hallazgo

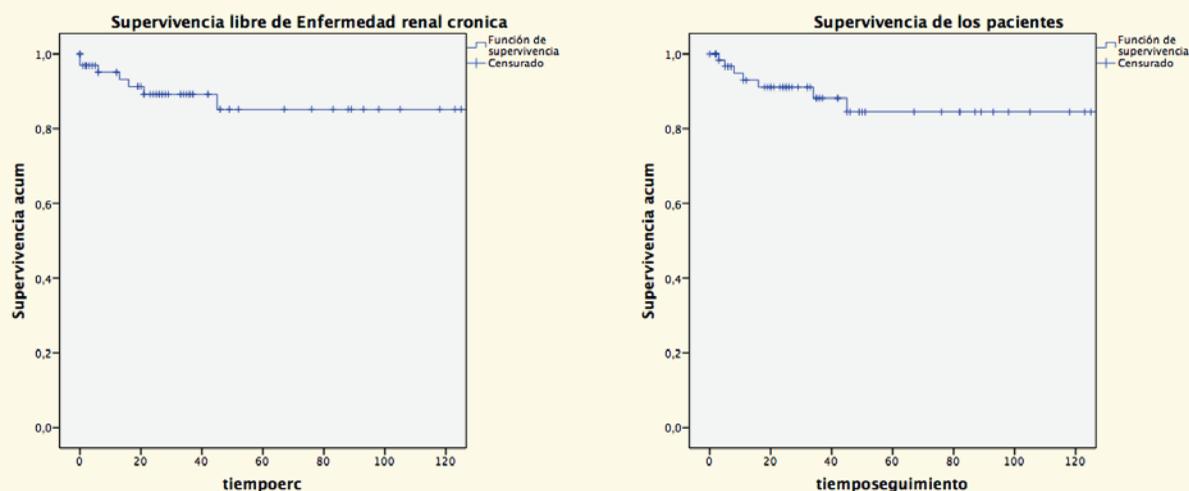
de HTA fue mayor (54,5%) al igual que la presencia de enfermedad renal crónica durante el seguimiento la cual fue más alta que la reportada por Mekahli *et al*.²⁰ Sin embargo, esto puede ser explicado porque la población evaluada pertenece a un centro de referencia y posiblemente muchos pacientes presentaron un curso más agresivo de su enfermedad.

En el estudio de Mekahli *et al*, la primera biopsia renal mostró ECM en el 45%, GEFS en el 42% y proliferación mesangial difusa en el 13%.²⁰

En el estudio de Zagury De Oliveira *et al*, los hallazgos histopatológicos encontrados en la biopsia renal fueron: ECM en el 39%, GEFS en el 54,4% y EMD en el 6,6%.⁹

En uno de los estudios multicéntricos más grandes realizados en población pediátrica se reportó que el 76,6% tenían ECM y que el 7,5% tenían GMNMP y el 6,9% GEFS²³. Moustafa *et al*, realiza un estudio en 130 pacientes, de los cuales el 30% tuvieron reporte de la biopsia renal, documentando un 38,5% de ECM, 38,5% GEFS, 10,2% GMNMP y 2,6% GMNM. En el grupo de pacientes con SNCR el más frecuente subtipo histopatológico fue GSFS en 45,2% y cambios mínimos en 32,2%. En el presente estudio las biopsias reportaron ECM en un 43,9%, GEFS en el 34,8%, esclerosis mesangial

Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad renal y supervivencia de los pacientes



difusa en el 6,1%, además se encontró GMNMP en un 12,1%, GMNM en el 1,5% y nefropatía por IgA en un 1,5%. Lo cual concuerda con los estudios multicéntricos y el resto de la literatura mundial.

Al evaluar la respuesta a la terapia esteroidea según los hallazgos histológicos, los pacientes con ECM se comportaron en su mayoría, como corticodependientes o corticoresistentes, con poca respuesta alcanzada incluso con un segundo inmunosupresor; hallazgos diferentes a los reportado por la literatura mundial donde hasta el 80% de los pacientes con ECM son sensibles a la terapia esteroidea,^{3,4} sin embargo esto puede sugerir la necesidad de una segunda biopsia renal en esta población para buscar otros tipos histopatológicos como la GEFS la cual en muchas ocasiones no se observa en la biopsia renal inicial; por el contrario en los pacientes con diagnóstico de GEFS solo el 4,3% fueron corticosensibles, similar a las descripciones de estudios previos.²⁰

Como se explicó previamente, el 80% de los pacientes con diagnóstico de SN alcanzan una respuesta adecuada a la terapia esteroidea; sin embargo, el 80% de ellos presentan recaídas con episodios recurrentes de edema y proteinuria y además un 10-20% de los pacientes no responden a la terapia esteroidea, necesitando la adición de un segundo inmunosupresor.^{26,27} En la población estudiada el segundo inmunosupresor más utilizado fue el micofenolato, de los cuales únicamente el 12,9% tuvieron buena respuesta a la terapia, 61,3% persistieron con proteinuria en rango no nefrótico y 25,8% fueron resistentes. Hallazgos similares a otros estudios como el de Nickavar *et al*, quienes reportaron una respuesta adecuada al tratamiento con micofenolato en 36 niños con SNCR y con recaídas frecuentes de 8,3% y 91% respectivamente²⁸; por el contrario otros estudios como el de Velez *et al*, reportan un porcentaje de remisión alcanzado con micofenolato de 61,5% en 26 pacientes pediátricos con diagnóstico de SNCR², sin embargo se deben tener en cuenta otros factores que pueden afectar la respuesta al tratamiento, entre ellos la adherencia terapéutica de los pacientes. En el medio en que se desarrolló el estudio no existe concientización sobre la gravedad de la enfermedad y los potenciales riesgos de una inadecuada terapia y en muchas ocasiones los pacientes consultan por recaídas secundarias a

la suspensión de los medicamentos. Es probable que este sea la causa de la inadecuada respuesta terapéutica al Micofenolato, medicamento que en estudios previos ha demostrado tasas de remisión más altas.²⁹⁻³¹

En una revisión de Cochrane donde se incluyó 14 estudios clínicos aleatorizados, (449 niños) para evaluar las intervenciones realizadas en el tratamiento del SNCR, describen que la ciclosporina aumentó significativamente el número de pacientes con remisión completa o parcial en comparación con ciclofosfamida intravenosa²⁶; en el actual estudio la ciclosporina se utilizó en 27,3% de los pacientes, con un porcentaje de remisión completa alcanzado solo en el 16,7%, por el contrario, 38,9% persistieron con proteinuria en rango no nefrótico y 44,4% no respondieron. La ciclofosfamida se utilizó en el 24,2%, de los pacientes, con respuesta favorable en el 31,3%, persistencia de proteinuria en rango no nefrótico en el 50% y no respuesta en el 18,8%; sin embargo este es un estudio retrospectivo con una población estudiada muy pequeña por lo cual no se pueden establecer conclusiones definitivas con respecto a la terapia ideal en este grupo de pacientes.

Moustafa *et al*, realizaron un estudio retrospectivo en 130 pacientes con diagnóstico de SN quienes fueron divididos en dos grupos: grupo 1, pacientes con SNCR y grupo 2, pacientes con SNCD o recaídas frecuentes, estos pacientes recibieron esteroides y un segundo inmunosupresor el cual fue en orden de frecuencia: ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato mofetil, azatriopina y levamisol. La desaparición parcial o total de la proteinuria se consideró como una respuesta adecuada al tratamiento. La respuesta adecuada alcanzada con la ciclofosfamida, ciclosporina y micofenolato fue de 48,6%, 60% y 80% respectivamente.²⁵ Karl *et al*, evaluaron 31 pacientes con SNCR quienes recibieron ciclofosfamida o ciclosporina como segunda línea de tratamiento, la respuesta adecuada se alcanzó en el 25% y 50% de los pacientes respectivamente.²¹

El rituximab se suministró en cinco pacientes, de los cuales dos respondieron al tratamiento y tres persistieron con proteinuria en rango no nefrótico; en la actualidad las guías KDIGO recomiendan el uso de rituximab únicamente en niños con SNCD o recaídas frecuentes a pesar del

uso de esteroides y un segundo inmunosupresor o en quienes presentan graves efectos adversos a la terapia inmunosupresora previa.¹³ En resumen las guías KDIGO recomiendan la utilización de los inhibidores de calcineurina (tacrolimus o ciclosporina) como primera línea de tratamiento en los pacientes con SNCR y el micofenolato como segunda línea; la ciclofosfamida se recomienda principalmente en los pacientes con SNCD.¹³

Los niños con síndrome nefrótico pueden presentar durante el curso de la enfermedad, una serie de complicaciones que amenazan la vida, incluyendo infecciones, lesión renal aguda, potencial progresión a enfermedad renal crónica terminal y la enfermedad tromboembólica venosa.³² Las infecciones graves, incluidas la peritonitis bacteriana espontánea, pueden complicar el síndrome nefrótico, la tasa de peritonitis que se ha reportado es del 2-6%, y la tasa de mortalidad asociada a infección es del 1-5%.³³ En esta cohorte, se describen complicaciones infecciosas en el 30,3% de los pacientes y peritonitis bacteriana espontánea en el 9,1%, porcentaje más alto a lo reportado en la literatura; esto puede ser explicado por ser la población atendida en un hospital de referencia, sin embargo se debe tener en mente este tipo de complicación infecciosa al evaluar un paciente con SN para así evitar un diagnóstico tardío.

Este estudio tuvo algunas limitaciones relacionadas con la evaluación retrospectiva, que no permite hacer controles adecuados, y además de lo mencionado previamente acerca del nivel de complejidad del hospital conlleva a la selección involuntaria de pacientes con un alto nivel de complejidad. Otra de las limitaciones es la pérdida de información valiosa acerca de la evolución de los pacientes que permitiría sacar más conclusiones sobre el curso clínico de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Los hallazgos histológicos reportados en la cohorte evaluada son similares a los descritos en la literatura mundial, sin embargo observamos un porcentaje un poco mayor de pacientes con GMNMP y GNNM lo cual puede influir en la baja respuesta encontrada al tratamiento esteroideo. Respecto a la terapia inmunosupresora, el medicamento inmunosupresor de segunda línea adicionado a la terapia esteroidea con mayor

frecuencia fue el micofenolato con una respuesta baja al tratamiento, sin embargo se necesitan más estudios prospectivos en población pediátrica para lograr determinar cual es la terapia inmunosupresora ideal en los pacientes con diagnóstico de SN y necesidad de un segundo inmunosupresor.

REFERENCIAS

1. Beins NT, Dell KM. Long-Term Outcomes in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome Treated with Calcineurin Inhibitors. *Front Pediatr* [Internet]. 2015;3(November):104. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4661226&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Larkins N, Kim S, Craig J, Hodson E. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. *Arch Dis Child* [Internet]. 2015;archdischild – 2015–308924. Available from: <http://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/archdischild-2015-308924>
3. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M, et al. Spectrum of Steroid-Resistant and Congenital Nephrotic Syndrome in Children : The PodoNet Registry Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(1).
4. Bagga A. Management of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome. *Indian Pediatr*. 2009;46(1):35–46.
5. Banaszak B, Banaszak P. The increasing incidence of initial steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(6):927–32.
6. Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V, Yiu MG V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:281-7.
7. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: New guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(3):415-26.
8. Tecile Prince Andolino, Adam jessica reid. Nephrotic syndrome. *Pediatr Rev*. 2015;36(3):117-25.
9. Kumar J, Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta RK. Histopathological spectrum of childhood nephrotic syndrome in Indian children. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2003 Jul [cited 2014 Mar 22];18(7):657–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743793>

10. Eddy A, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*. 2003 Aug 23;362(9384):629-39.
11. Kim J, Bellew C, Silverstein D, Aviles D, Boineau F, Vehaskari V. High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2005;68(3):1275-81.
12. Nammalwar BR, Vijayakumar M, Prahlad N. Experience of renal biopsy in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(2):286-8.
13. Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol*. 2013 Mar;28(3):409-14.
14. Martinelli R, Okumura a S, Pereira LJ, Rocha H. Primary focal segmental glomerulosclerosis in children: prognostic factors. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2001 Aug;16(8):658–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11519897>
15. Kim J, Patnaik N, Chorny N, Frank R, Infante L, Sethna C. Second-line immunosuppressive treatment of childhood nephrotic syndrome: a single-center experience. *Nephron Extra*. 2014 Jan;4(1):8-17.
16. Iyengar A, Karthik S, Kumar A, Biswas S, Phadke K. Cyclosporine in steroid dependent and resistant childhood nephrotic syndrome [Internet]. *Indian Pediatrics*. 2006. p. 14-9. Available from: <http://www.indianpediatrics.net/jan2006/14.pdf> <http://shibboleth.ovid.com/secure/?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed7&AN=2006083019> <http://sfx.kcl.ac.uk/kings?genre=article&atitle=Cyclosporine+in+steroid+dependent+and+resistant+childhood+nephrotic+syn>
17. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingheri M, et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jun;23(6):1117-24.
18. Bolaños L, Castaño I de M. Características clínicas e histopatológicas del síndrome nefrótico primario. *Colomb Med*. 2005;36(1):29-33.
19. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, et al. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2009;24(11):2177-85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19714370>
20. Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, Yu A, Bessenay L, Girardin E, et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2009;24(8):1525-32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19280229>
21. Kari JA, Halawani M, Mokhtar G, Jalalah SM, Anshasi W. Pattern of steroid resistant nephrotic syndrome in children living in the kingdom of Saudi Arabia: a single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009;20(5):854-7.
22. Peña A, Bravo J, Melgosa M, Fernandez C, Meseguer C, Espinosa L, et al. Steroid-resistant nephrotic syndrome: long-term evolution after sequential therapy. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(11):1875-80.
23. Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int*. 1978;13(2):159-65.
24. Zagury A, Oliveira AL De, Montalvão JAA, Novaes RHL, Sá VM De, Moraes CAP De, et al. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children: long-term follow-up and risk factors for end-stage renal disease. *J Bras Nefrol órgão Of Soc Bras e Latino-Americana Nefrol*. 2013;35(21):191-9.
25. Moustafa BH, Tolba OA. Immunosuppressive therapy in children with steroid-resistant, frequently-relapsing, and steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a single center experience. *Electron Physician*. 2015;7(1):971-6.
26. Em H, Ns W, Jc C. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children (Review). *cochrane Collab*. 2015;(3).
27. Al Salloum AA, Muthanna A, Bassrawi R, Al Shehab AA, Al Ibrahim A, Islam MZ, et al. Long-term outcome of the difficult nephrotic syndrome in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [Internet]. 2012;23(5):965-72. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L366378740> <http://findit.library.jhu.edu/resolve?sid=EMBASE&issn=13192442&id=doi:&atitle=Long-term+outcome+of+the+difficult+nephrotic+syndrome+in+children.&stitle=Saudi+J+Kidney+Dis>
28. Nickavar A, Safarzadeh AE, Sotoudeh K, Otukesh H, Hooman N. Mycophenolate mofetil for treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Iran J Kidney Dis* [Internet]. 2012;6(5):346-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22976259>
29. Echeverri CV, Valencia GAZ, Higuera LMS, Gayubo AKS, Ochoa CL, Rosas LFR, et al.

- Immunosuppressive therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: single center experience. *J Bras Nefrol orgão Of Soc Bras e Latino-Americana Nefrol* [Internet]. 2013;35(3):200-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24100739>
30. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P, Querfeld U. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2013;24(10):1689-97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23813218>
31. 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.
32. Bramham K, Hunt BJ, Goldsmith D. Thrombophilia of nephrotic syndrome in adults. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2009;7(6):368-72.
33. Eddy A, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*. 2003;362(9384):629-39.

Artículo original

ABSCESO RENAL, UNA PRESENTACIÓN AL FINAL DE LA EDAD PEDIÁTRICA

Zilac Espitaleta Vergara,^a Lissette Lorena Guevara Flórez,^b
Andrea Carolina Zárate Vergara,^c Irina Suley Tirado Pérez

RESUMEN

Objetivo

Describir caso clínico de absceso renal, en una paciente adolescente al final de la edad pediátrica, por ser una patología rara, para ayudar en el diagnóstico precoz y evitar complicaciones en la calidad de vida de nuestros pacientes o su mortalidad.

Materiales y métodos

Reporte de un caso clínico en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja (Bolívar-Colombia) con diagnóstico de absceso renal.

Discusión

Aunque la incidencia exacta es desconocida Los niños y las niñas se ven afectados por igual.

Conclusiones

El cuadro clínico y los exámenes de laboratorio son inespecíficos, por lo que un alto índice de sospecha evitará que el diagnóstico sea tardío como la mayoría de casos.

Palabras Claves

Absceso Renal; Infección del tracto urinario, adolescente.

RENAL ABSCESS, A PRESENTATION AT THE END OF THE PEDIATRIC AGE

ABSTRACT

Objective

To describe a clinical case of renal abscess in an adolescent patient at the end of the pediatric age, as it is a rare pathology, to help in the early diagnosis and to avoid complications in the quality of life of our patients or their mortality.

Materials and methods

Report of a clinical case in the Napoleón Franco Pareja Children's Hospital (Bolívar-Colombia) with diagnosis of renal abscess.

Discussion

Although the exact incidence is unknown Boys and girls are equally affected.

Conclusions

The clinical picture and laboratory tests are non-specific, so a high index of suspicion will prevent the diagnosis being delayed as in most cases.

a. Pediatra Nefróloga, Epidemióloga, Universidad Simón Bolívar.

b. Pediatra Universidad de Cartagena, Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja.

c. Médica Epidemióloga, residente Cuidado Intensivo Pediátrico, Universidad de Santander.

d. Medica Epidemióloga, Magister Cuidados Paliativos Pediátricos, residente Cuidado Intensivo Pediátrico, Universidad de Santander.

Conflicto de interés: Se declara no tener ningún tipo de conflicto de interés.

Fuente de Financiación: Recursos propios.

Keywords

Renal abscess, urinary tract infection, Adolescent

INTRODUCCIÓN

El absceso renal es una colección de material purulento, que puede clasificarse como intrarrenal o perirrenal dependiendo de su localización, los abscesos intrarrenales se subdivide en cortical o corticomédular y el absceso perirrenal se localiza entre la cápsula renal y la fascia de Gerota comúnmente resultante de la ruptura de los abscesos intrarrenales.

Los abscesos renales y perirrenales son muy infrecuentes en toda la población; la edad pediátrica no es la excepción, su incidencia exacta se desconoce, pero su diagnóstico debe ser lo más pronto posible por su potencial letalidad o afectación de la calidad de vida del paciente. Los desarrollos de la técnica de imagen asociados a los síntomas de esta patología son fundamentales para el diagnóstico.

Los abscesos renales y perirrenales puede presentarse en individuos previamente sano o asociado a condiciones predisponente como son la diabetes mellitus, traumas, afectación renal sea por obstrucción o infecciones, cirugías abdominal u urológicas recientes o inmunosupresión¹⁻⁴.

Los síntomas clínicos pueden ser inespecíficos, pero los síntomas con mayores prevalencias citados en la literatura son de sintomatología de infección de vías urinarias superior, incluyen fiebre, malestar general, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dolor en punta de costado acompañado o no de disuria, siendo difícil realizar el diagnóstico meramente clínico por lo que es fundamental el uso de ayudas diagnósticas de imagen como la tomografía computarizada, resonancia magnética o ecografía renal y de vías urinarias, acompañados de hallazgos de laboratorios como los aislamientos de germen causal, de los cuales los de mayor frecuencia es la *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*.^{1,3,5,6}

A continuación, se describe un caso clínico de absceso renal al final de la edad pediátrica, ya que es una patología relativamente rara, proporcionando al personal de salud enseñanza para el diagnóstico precoz de esta patología, ya que percute negativamente en su calidad de vida y tiene alta mortalidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Reporte de un caso clínico en Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja en Cartagena (Bolívar), previo consentimiento y aprobación de Centro de Investigación y Docencia de la Institución, revisando artículos de revisiones de temas, guías de manejo, a través de análisis estadísticos en búsqueda electrónica en bases de datos.

Este estudio no conlleva riesgo; para el desarrollo de este reporte se tendrán en cuenta las consideraciones éticas descritas en el artículo 11, capítulo III, párrafo primero, catalogando reporte de casos como riesgo mínimo de las investigaciones basados, en la Resolución N° 008430 de 1993.

DESCRIPCIÓN DE CASO

Adolescente femenina de 17 años de edad, previamente sana, quien ingresa a UCI Doña Pilar de Hospital infantil Napoleón Franco Pareja (HIN-FP) remitida de Hospital Universitario del Caribe (HUS), Cartagena, por cuadro clínico de 12 días de evolución, que inicia el día 28/09/2014 caracterizado por dolor abdominal localizado en fosa ilíaca derecha, se descarta abdomen quirúrgico, documentan leucocitosis severa, anemia y uroanálisis patológico, realizan ecografía (03/10/14) que reporta leve dilatación pielocalicial derecha, posible absceso perirrenal derecho y nefrolitiasis bilateral calicial sin hidronefrosis.

Inician tratamiento con meropenem, con posterior deterioro clínico dado por dificultad respiratoria, somnolencia, desaturación y altos requerimientos de oxígeno, por lo que deciden asegurar vía aérea. Se hace impresión diagnóstica de Pielonefritis aguda, sepsis de origen urinario, bacteremia por gram negativo y remiten a UCI pediátrica.

Al examen físico de ingreso paciente en malas condiciones generales, palidez mucocutánea, bajo sedación, recibiendo ventilación con ambú, con desaturación y cianosis, sin soporte inotrópico. Paraclínicos de ingreso con anemia sin requerimiento transfusional, leucocitosis, neutrofilia, PCR positiva, fibrinógeno elevado, acidemia metabólica, tiempos de coagulación normales, transaminasas normales, función renal normal, ionograma con hipocalcemia, BHCG negativa, VDRL no reactivo, VIH Negativo,

AgS HB negativo, radiografía de tórax que evidencia radioopacidad de dos tercios de hemitórax derecho con borramiento del ángulo costofrénico derecho en relación con derrame pleural. Se realiza toracentesis obteniéndose 200 cc de líquido con citoquímico a favor de transudado. Se instaura tratamiento antibiótico con meropenem y claritromicina, con evolución satisfactoria, hemocultivos reportan *E. Coli* multisensible por lo que se descala antibiótico a ceftriaxona.

Paciente con evolución satisfactoria, se logra extubación exitosa al sexto día, continua manejo en sala general donde completa esquema antibiótico por 21 días. Se realiza control de TAC de abdomen simple y con contraste 15/10/2014 que reporta lesión hipodensa irregular con aparentes septos internos que se definen mejor en fase contrastada, por el reforzamiento normal de la corteza renal, la lesión mide de 27x 30 mm, que parece corresponder a lesión abscedada residual (*Figura 1*).

Múltiples litos. Ecografía renal de control 20/10/14 reporta lesión nodular hipocóica en polo inferior de riñón derecho que mide 21 x 19 mm, compatible con absceso renal derecho en resolución, microcálculos bilaterales. Paciente es egresada, actualmente asintomática, control ecográfico ambu-

latorio 24/11/2014 que reporta RD: 91 x 43 mm RI: 90 x 52 mm, leve ectasia renal, sin presencia de tumores, quistes o masas.

DISCUSIÓN

El absceso renal es una patología muy infrecuente, la infección puede provenir de diversos mecanismos fisiopatológicos; su diagnóstico clínico es muy difícil porque puede confundirse con patologías más comunes, como la pielonefritis como en el caso de nuestra paciente; otros síntomas que se presentan comúnmente en niños con absceso renal son fiebre, dolor en el flanco y dolor abdominal; el dolor puede ser irradiado a la parte lumbar, área periumbilical o la cadera lo que puede confundirse con apendicitis o peritonitis y rara vez se encuentra clínica de infección del tracto urinario inferior. Por esta variabilidad clínica esta evaluación debe completarse con modalidades de ayudas diagnóstica de imagen y las investigaciones de laboratorio para conducir a un diagnóstico definitivo^{1,2,7}

Los mecanismos fisiopatológicos principales de infección descritos para el desarrollo de abscesos renales son por vía hematogena, por infección ascendente asociada a reflujo vesicoureteral u obstrucción del trato urinario, y por inflamación o infección en área perirrenal. Estas infecciones tienen diversas fuentes, incluidas las fuentes urinarias, iatrogénica (es decir, intervenciones como trasplante renal), perforación de vísceras o diseminación hematogena.

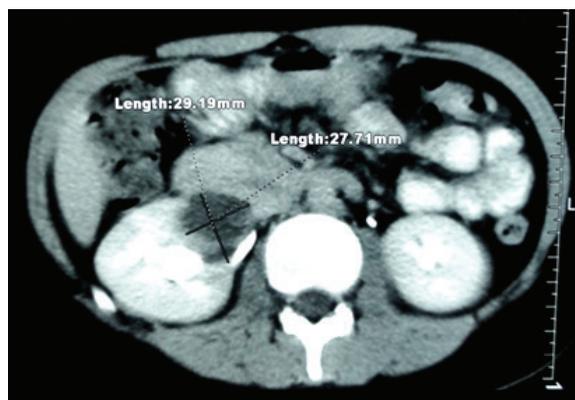
Los microorganismos implicados son los que normalmente se relacionan con infecciones del tracto urinario está liderado por microorganismos Gram negativos,

En nuestro caso, el origen del absceso se considera por infección ascendente de tracto urinario teniendo en cuenta la clínica y el examen de orina patológico no asociado a reflujo vesicoureteral, ni alteración en el tracto urinario que predispusiera al absceso, tratándose de una paciente previamente sana no existió factores predisponentes como las descritas en la literatura entre esas diabetes mellitus o inmunodeficiencias, las cuales son las que se hayan con mayor frecuencia^{1,7-9}.

Los principales gérmenes descritos en varios estudios clínicos son el *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. En nuestra paciente se aisló en cultivos *Escherichia coli*, lo que apoya a la causalidad pre-

Figura 1.

TAC de abdomen simple y contrastada que se observa lesión hipodensa irregular con aparente septos internos que se definen mejor en fase contrastada por el reforzamiento normal de la corteza renal. La lesión mide 27x30 mm que parece corresponder a lesión abscedada residual.



dominante asociado con infecciones ascendente del tracto urinario. El *S. aureus* se asocia como la causa más común de abscesos corticales renales debido a la siembra hematogena, otro germen que se aísla con frecuencia es la *Klebsiella pneumoniae*, y otros con menor frecuencias son *streptococos*, *Citrobacter* y *Enterobacter Nocardia*, *Listeria*, *Mycobacterium tuberculosis*, e incluso se han descritos diversos anaerobios^{2,4,5,10}.

En la paciente, los reactantes de fase aguda fueron elevados, además de la presencia de leucocitosis, pero para el diagnóstico definitivo de esta paciente, fue fundamental estudios complementarios de imágenes. En nuestro caso la ecografía y la tomografía fueron cruciales para el manejo oportuno y evitar la mortalidad o secuelas que afecta la calidad de vida,

La ecografía y la tomografía computarizada son las principales pruebas de imagen recomendadas para el diagnóstico de esta patología, ya que la sintomatología tiene baja especificidad, también ayuda a descartar diagnósticos diferenciales nefritis bacteriana focal, tuberculosis, pielonefritis, y tumores malignos como el neuroblastoma y el tumor de Wilms¹¹⁻¹⁵.

En el tratamiento de esta patología, existen varias conductas que incluye antibióticos de amplio espectro, drenaje percutáneo o quirúrgico de la lesión o nefrectomía.

En niños no hay consenso, ni recomendaciones absolutamente pediátricas, estas se extrapolan de los adultos, en la que la decisión de conducta depende del tamaño del absceso. Se describe que se utiliza la terapia antibiótica en colecciones menor de 5 cm, mientras que los de mayor diámetro o con múltiples colecciones son drenados, ya sea por interversionismo con drenaje percutáneo o cirugía abierta, pero en población pediátrica hay descripciones de manejo agresivo con manejo antibiótico y drenaje percutáneo simultáneos, sin tener presente un tamaño tan grande de lesión.

Otras descripciones sugieren manejo con antibióticos y las otras técnicas invasivas únicamente cuando no se obtiene una respuesta clínica.

En nuestra paciente adolescente se procedió a tratar con antibióticos como primera línea y drenaje, dando resultados exitosos. La aspiración percutánea ayudó a establecer el diagnóstico correcto e identificar el microorganismo causante. El tratamiento antibiótico debe iniciarse pronto y posteriormente

debe escalonarse dependiendo al agente causal y el antibiograma; cuando no se cuenta del cultivo de la lesión, el urocultivo puede ser útil, la antibioterapia se recomienda intravenosa por 14 días cuando existe respuesta favorable, seguido de 4 semanas de terapia oral, y seguimiento radiográfico posterior para observar la disminución de la colección hasta su resolución completa^{4,6,11,12}.

CONCLUSIÓN

Los abscesos renales son una entidad poco frecuente en la edad pediátrica, pero con alta morbimortalidad si no se realiza diagnóstico temprano. Ante la sospecha debe realizarse una ecografía o una tomografía lo más pronto posible, para disminuir la morbimortalidad.

El tratamiento está basado principalmente en la antibioticoterapia intravenosa pudiendo combinarse con drenaje percutáneo dependiendo de varios factores como el tamaño, la evolución clínica y localización; la ecografía también es útil para evaluar la resolución posterior al manejo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jacobson D, Gilleland J, Cameron B, Rosenbloom E. Perinephric abscesses in the pediatric population: case presentation and review of the literature. *Pediatr Nephrol*. 2014 May;29(5):919-25.
2. Fernandes Rc de Sc, Duarte Pdac. Perinephric and renal abscesses in children: a study of three cases . Vol. 44, *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* . scielo ; 2002. p. 341-4.
3. Rubilotta E, Balzarro M, Lacola V, Sarti A, Porcaro AB, Artibani W. Current clinical management of renal and perinephric abscesses: a literature review. *Urologia*. 2014;81(3):144-7.
4. Karthik Srinivasan; Luis Seguias. Fever and Renal Mass in a Young Child. *Pediatr Ann*. 2011;40(9):421-3.
5. Lopez Alcina E, Arlandis Guzman S, Monserrat Monfort JJ, Fuster Escrivá A, Jimenez Cruz F. [Renal and perirenal abscess]. *Actas Urol Esp*. 1999 Feb;23(2):135-9.
6. Angel C, Shu T, Green J, Orihuela E, Rodriguez G, Hendrick E. Renal and peri-renal abscesses in

- children: proposed physio-pathologic mechanisms and treatment algorithm. *Pediatr Surg Int*. 2003 Apr;19(1-2):35-9.
7. Chaudhry S, Bolt R. Bilateral renal abscess in a previously healthy 11-year-old girl. *Eur J Pediatr*. 2010 Nov;169(11):1423-5.
 8. Shu T, Green JM, Orihuela E. Renal and perirenal abscesses in patients with otherwise anatomically normal urinary tracts. *J Urol*. 2004 Jul;172(1):148-50.
 9. Lohr JA OS. Renal (Intrarenal and Perinephric) Abscess. In: *Principios y Práctica de Enfermedades Infecciosas Pediátricas*. 3ª ed. Philadelphia; 2008. p. 347-50.
 10. Lin H-S, Ye J-J, Huang T-Y, Huang P-Y, Wu T-S, Lee M-H. Characteristics and factors influencing treatment outcome of renal and perinephric abscess--a 5-year experience at a tertiary teaching hospital in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2008 Aug;41(4):342-50.
 11. Coelho RF, Schneider-Monteiro ED, Mesquita JLB, Mazzucchi E, Marmo Lucon A, Srougi M. Renal and perinephric abscesses: analysis of 65 consecutive cases. *World J Surg*. 2007 Feb;31(2):431-6.
 12. Couselo M, Domínguez C, Estornell F. Tratamiento conservador de un absceso renal múltiple. *Cir Pediatr*. 2013;26:150-2.
 13. Cheng C-H, Tsai M-H, Su L-H, Wang C-R, Lo W-C, Tsau Y-K, et al. Renal abscess in children: a 10-year clinical and radiologic experience in a tertiary medical center. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Nov;27(11):1025-7.
 14. Pieretti R V., Pieretti-Vanmarcke R, Pieretti A. Renal Abscess in Previously Healthy Girl. *Urology* . 2009;73(2):297-8.
 15. Chen C-Y, Kuo H-T, Chang Y-J, Wu K-H, Yang W-C, Wu H-P. Clinical assessment of children with renal abscesses presenting to the pediatric emergency department. *BMC Pediatr*. 2016;16(1):189.

Artículo original

TACROLIMUS EN SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE EN UNA SERIE PEDIÁTRICA

María Ortega,^a Elsa Lara,^a Clara Uviedo,^a Valerio Coronel,^b Luis Domínguez^a y Nelson Orta^c

RESUMEN

El síndrome nefrótico idiopático es cortico resistente a tratamiento en aproximadamente 20% de los casos (SNCR), con elevado índice de progresión a enfermedad renal crónica (ERC). Existen opciones terapéuticas que pudiesen favorecer el pronóstico, como los inhibidores de la calcineurina, entre ellos Tacrolimus.

Objetivo

Evaluar respuesta al tratamiento con Tacrolimus de pacientes pediátricos con SNCR.

Pacientes y Métodos

Estudio prospectivo, descriptivo, correlacional. 14 pacientes fueron incluidos en protocolo; se realizó biopsia renal a todos los casos al inicio del protocolo. Dosis de Tacrolimus: 0.1-0.2 mg/kg/día, asociado a prednisona, dosis convencional decreciente, hasta omitir esta en tres meses. Se evaluó nivel sérico de Tacrolimus mensualmente y se registraron efectos adversos. Se determinó proteinuria al inicio y cada tres meses hasta culminar protocolo.

Resultados

57% varones, 43% hembras; Edad: 10,07±5,53 años. Histopatología renal: Glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS) 5 casos (36%); Lesión de cambios mínimos (LCM) con proliferación mesangial 5 casos (36%), LCM sin proliferación mesangial 2 casos (15%); estos 12 pacientes presentaron remisión completa (RC) de la proteinuria, y finalmente, Lesiones Membranoproliferativas 2 casos (15%). De estos 14 pacientes, un número de 10 concluyó el protocolo de 18 meses, de los cuales 8 caso tuvo Remisión completa (RC) y 2 casos Remisión parcial (RP). 4 casos fueron excluidos del estudio y análisis de resultados: 1 por septicemia de punto de partida de infección respiratoria baja, 1 por progresión a Enfermedad Renal Crónica (ERC) y 2 pacientes abandonaron la terapia a los 7 y 9 meses de iniciada la misma.

Proteinuria al inicio: X:193,67±34,93 mg/hora/m², y para último trimestre del tratamiento disminuyó a 15,59±5,81 mg/hora/m², diferencia estadísticamente significativa (P<0,05)-.

Efectos adversos: 1 paciente hiperglicemia y 1 sepsis.

a. Nefrólogo Pediatra. Servicio de Nefrología Pediátrica "Nelson Orta Sibú". Hospital de Niños "Jorge Lizarraga". Ciudad Hospitalaria "Enrique Tejera". Universidad de Carabobo. Valencia. Venezuela.

b. Nefrólogo Pediatra. Centro Policlínico Valencia. Venezuela

c. Nefrólogo Pediatra. Profesor Titular. Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela y Profesor Visitante, Hospital General Universitario y Hospital de Gandía. Valencia. España

Correspondencia: nelsonorta1@yahoo.com

Conclusiones

Tacrolimus reduce significativamente la proteinuria en pacientes con SNCR, con pocos efectos colaterales; constituye alternativa terapéutica para este tipo de patología.

Palabras Clave

Síndrome nefrótico, cortico resistencia, proteinuria, tacrolimus.

TACROLIMUS IN CHILDREN WITH STEROID RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME

SUMMARY

Idiopathic nephrotic syndrome is steroid resistant in approximately 20% of cases (SRNS) with a high rate of progression to chronic kidney disease. Therapeutic options have emerged that may improve prognosis, such as calcineurin inhibitors, including Tacrolimus.

Objective

To report results on the treatment of Tacrolimus in SRNS in children.

Patients and Methods: Prospective, descriptive and correlational study. 14 patients were included in the protocol and 10 of them completed therapy for a minimum period of 18 months; renal biopsy was performed to all patients before to begin treatment. Tacrolimus dose: 0.1-0.2 mg/kg/day plus prednisone at conventional reducing dose until omitted after three months; tacrolimus levels were monthly evaluated and adverse effects registered. Proteinuria was determined at the beginning and every three months.

Results

57% of patients were male and 43% females, Age: 10.07±5.53 years. Renal Histopathology: 5 cases Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS) (36%); 5 cases Minimal Change Lesion (MCL) with mesangial proliferation (36%) 2 cases MCL without proliferation (15%) and 2 patients showed membranoproliferative lesions (15%). Of these 14 patients, 10 of them completed therapy for a minimum period of 18 months, of which 8 had complete remission and 2 patients had partial remission. 4 cases

were excluded from the study and of the analysis of results because 1 developed septicemia consecutive to respiratory infection, 1 because of progression to Chronic Renal Disease (CRF) and 2 patients abandoned the protocol after 7 and 9 months.

Proteinuria values at the beginning was X: 193.67±34.93 mgs/hour/m² and by the last trimester decreased to 15.59±5.81 mgs/hour/m², -statistically significant values (P<0.05).

Adverse effects: 1 patient developed hyperglycemia and 1 patient septicemia.

Conclusions

Tacrolimus reduces significantly proteinuria in patients with SNCR, with few side effects and it is a therapeutic alternative for children with SRN.

Keywords

Nephrotic, steroid resistant nephrotic syndrome, tacrolimus.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Nefrótico en niños tiene una incidencia que varía entre 2 y 7 casos/100.000 habitantes, siendo mayor en asiáticos y afroamericanos¹⁻³ Existe predisposición genética y probablemente factores ambientales en la distribución racial del SN^(4,5,6). En Venezuela, la incidencia es 2 casos/100.000 habitantes.^{6,7} De acuerdo a la respuesta terapéutica esteroidea es clasificado en corticosensible (SNCS); corticodependiente (SNCD) y corticoresistente (SNCR), este último es considerado como tal cuando no hay remisión después de 6-8 semanas de terapia esteroidea.⁸⁻¹²

Los esquemas de tratamiento en SNCR son diversos y enfocados a tratar de evitar progresión de daño renal.^{7,13-17} En la década de los 90 se inició el uso de esteroides a altas dosis por vía endovenosa con tasa de remisión de hasta 66%, pero con tasa de complicaciones elevada^{18,19} y la Ciclosporina A (CSA), reportándose remisión completa (RC) en 62% de casos después de 6-12 meses de tratamiento, pero se informa sobre nefrotoxicidad en porcentaje alto de pacientes, y con recaída precoz al suspender la droga.^{14,20,21} Otras terapias inmunosupresoras como Micofenolato mofetil (MMF) han demostrado efectos benéficos en SNCR incluyendo pacientes con lesiones proliferativas y mesangiales,

mostrando remisión completa o parcial en 80% de los casos, con bajo porcentaje de efectos colaterales, pero con recurrencias en aproximadamente 40% de los pacientes.^{2,21,22}

A pesar de varias opciones terapéuticas, todavía hay un grupo de pacientes con SNCR que no responden a tratamientos habituales, resultando necesario ensayar otras drogas, entre ellas el Tacrolimus, utilizada con éxito en adultos y no tan ampliamente usadas en niños.²⁴⁻²⁶

Tacrolimus (FK506) es un antibiótico macrólido producido por el hongo *Streptomyces tsukubaensis*, presenta actividad inmunosupresora similar a la CSA, siendo activador de Linfocitos T citotóxicos, inhibidor de la síntesis de Interleucina 2 (IL-2) e interferón γ (IFN γ). Ampliamente utilizado en dermatitis atópica y trasplante renal.

Objetivo General:

Evaluar la respuesta al tratamiento con Tacrolimus del SNCR, en pacientes atendidos en Valencia, Venezuela, periodo Diciembre 2012-Diciembre 2014.

Objetivos específicos:

- Comparar niveles hematológicos, bioquímicos y pruebas de filtración glomerular al inicio y cada tres meses durante la administración de Tacrolimus.
- Identificar efectos adversos y recaídas.
- Relacionar los niveles de Tacrolimus y la proteinuria en orina de 24 horas.
- Comparar la respuesta al tratamiento según el tipo de lesión histopatológica renal

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo y correlacional, estableciéndose relaciones entre variables durante el período de tratamiento. Diseño no experimental, longitudinal y prospectivo. La población estuvo representada por 14 pacientes con SNCR, muestra no probabilística. Los padres presentaron consentimiento informado. Durante el estudio, la muestra se redujo debido a que un paciente falleció por sepsis de punto de partida de infección de vías respiratorias a los 7 meses de terapia, otro evolucionó progresivamente a enfermedad renal crónica a partir de los 8 meses de inicio del protocolo, y dos abandonaron el protocolo antes de cumplir 12 meses de terapia.

La muestra final quedó con 10 pacientes, quie-

nes antes de inicio de Tacrolimus, aparte de prednisona no recibieron ninguna otra medicación inmunosupresora. Se realizó biopsia renal percutánea, a todos los pacientes, previo al estudio y a 5 pacientes que concluyeron el protocolo y sus padres autorizaron segunda biopsia.

Se determinaron valores hematológicos y bioquímicos (creatinina y cálculo de Depuración por la fórmula convencional de Schwartz, albúmina, colesterol, triglicéridos) al inicio y cada tres meses hasta culminar el protocolo; y se cuantificó la proteinuria en orina parcial (relación albúmina/creatinina) y en orina de 24 horas (mg/m²SC/hora).

Dosis de Tacrolimus: 0.1-0.2 mgKg/d; determinando niveles séricos mensualmente. Se indicó prednisona, al iniciar Tacrolimus, omitiéndola en los primeros tres meses en dosis decreciente.

Definiciones: Remisión completa (RC): normalización de niveles séricos de albúmina y relación albúmina/creatinina <0,2 ó proteinuria < 4 mg/hora/m²SC en orina de 24 horas).

Remisión parcial (RP): reducción de valores de relación albúmina-creatinina o de proteinuria en orina de 24 horas.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Institución y los datos recopilados, fueron sistematizados en tabla maestra en Microsoft Excel; se utilizó la prueba ANOVA (Análisis de Varianza) para comparación de los promedios de las variables cuantitativas analizadas durante los trimestres de estudio; para comparar los promedios de estas mismas variables desde el inicio hasta el último trimestre se utilizó prueba de hipótesis para la diferencia de medias (Prueba *t*) y para comparar los porcentajes de presencia de lesiones histopatológicas antes y después del tratamiento se utilizó la prueba de hipótesis para la diferencia entre porcentajes (prueba *Z*). Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para establecer la relación existente entre niveles de Tacrolimus y proteinuria en orina de 24 horas. Procesamiento estadístico Statgraphics Plus V 5.1, adoptando como nivel de significancia estadística *P* valores menores a 0,05 (*P* < 0,05).

RESULTADOS

En la *Tabla 1* se expone la distribución de los pacientes por grupos de edad y sexo. Edad promedio 10,1 ± 5,53 años; rango de edad 3-17 años.

Niveles hematológicos de los pacientes: la he-

moglobina mostró elevación paulatina durante la administración de Tacrolimus, registrándose al inicio del tratamiento una media de $10,94\text{g/dl} \pm 0,51$ y para el final registró un promedio de $12,55 \pm 0,49$, diferencia no estadísticamente significativa durante

los trimestres de estudio ($P > 0,05$); sin embargo, cuando se compararon valores al inicio con los del trimestre final se registró diferencia estadísticamente significativa ($t = -2,19$; $P\text{-Valor} = 0,0393 < 0,05$). El hematocrito reflejó un comportamiento similar al de la hemoglobina. Los leucocitos no aumentaron significativamente durante el periodo de estudio.

En cuanto a parámetros bioquímicos se observó: Valores promedio de Creatinina y Glicemia al inicio de tratamiento comparados con valores al final del mismo no fueron estadísticamente significativos ($P > 0,05$). Los valores de triglicéridos y colesterol al inicio de tratamiento comparados con los valores al final mostraron diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,05$). (Tabla 2)

Pruebas de filtración glomerular: la depuración creatinina calculada al inicio tuvo promedio de $96,93 \pm 15,4 \text{ ml/min/173 m}^2\text{SC}$ y en el último trimestre aumentó a $106,84 \pm 3,6 \text{ ml/min/173 m}^2\text{SC}$, diferencia que no fue estadísticamente significativa ($P > 0,05$).

La albúmina registró al inicio un promedio de $2,53\text{g/dl} \pm 0,25$ y para el último trimestre había aumentado a $4,03\text{g/dl} \pm 0,13$, diferencia estadísticamente significativa, ($t = -4,68$; $P\text{-Valor} = 0,0001 < 0,05$).

En cuanto a la proteinuria, al inicio del trata-

Tabla 1. Pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente tratados con tacrolimus. Distribución según edad y sexo. Valencia – Venezuela

EDAD (años)	N	%
3 – 6	6	43
7 – 10	2	14
11 – 14	2	14
15 – 18	4	2
SEXO	F	%
Femenino	6	43
Masculino	8	57
Total	14	100

Tabla 2. Comparación de parámetros bioquímicos al inicio y cada tres meses durante la administración de tacrolimus en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente. Valencia – Venezuela

PARAMETRO (mgs%)	Inicio (n=14) $\bar{X} \pm ES$	1 TRIM (n=14) $\bar{X} \pm ES$	2 TRIM (n=13) $\bar{X} \pm ES$	3 TRIM (n=13) $\bar{X} \pm ES$	4 TRIM (n=12) $\bar{X} \pm ES$	5 TRIM (n=11) $\bar{X} \pm ES$	6 TRIM (n=10) $\bar{X} \pm ES$	F	P valor
CREATININA	$0,90 \pm 0,16$	$0,92 \pm 0,11$	$0,70 \pm 0,07$	$0,70 \pm 0,07$	$0,66 \pm 0,08$	$0,72 \pm 0,082$	$0,71 \pm 0,070$	1,17	0,3305
GLICEMIA	$80,29 \pm 1,89$	$82,23 \pm 2,26$	$88,69 \pm 2,50$	$88,15 \pm 2,12$	$86,75 \pm 2,53$	$84,77 \pm 2,81$	$84,0 \pm 3,39$	1,71	0,1285
TRIGLICÉRIDOS	$267,79 \pm 52,99$	$186,0 \pm 29,70$	$197,77 \pm 39,68$	$137,77 \pm 33,84$	$123,92 \pm 27,29$	$104,51 \pm 12,78$	$97,3 \pm 9,92$	3,10	0,0088
COLESTEROL	$366,9 \pm 54,2$	$272,1 \pm 40,5$	$272,3 \pm 52,6$	$215,7 \pm 26,6$	$191,8 \pm 28,3$	$166,6 \pm 13,5$	$191,5 \pm 15,73$	3,23	0,0068

miento registró promedio de $193,67 \pm 34,93$ mg/hora/m²SC y para el último trimestre del tratamiento disminuyó a $15,59 \pm 5,81$ mg/hora/m²SC, diferencia estadísticamente significativa, $t= 4,25$; P-Valor =0,0003 <0,05). (Tabla 3)

En relación a efectos adversos, en un 90% de los pacientes en estudio, no se observaron efecto adverso; un paciente tuvo hiperglicemia hiperglicemia y otro caso desarrollo septicemia.

Las lesiones histopatológicas encontradas antes del tratamiento, fueron: Glomérulo Esclerosis Segmentaria y Focal (GESF) 5 casos (36%), Lesión de Cambios Mínimos (LCM) con hiper celularidad mesangial 5 casos (36%); Lesión de Cambios Míni-

mos (LCM) sin hiper celularidad mesangial 2 casos (14%) y Glomérulo Nefritis Membrano Proliferativa (GNMP) 2 casos (14%).

Al relacionar los niveles de Tacrolimus con la proteinuria en orina de 24 horas en el primero y segundo trimestre la relación fue positiva (directa) de grado muy baja; para el tercer trimestre la relación cambia a negativa (inversa) de grado baja o leve, y durante el cuarto y quinto y sexto trimestre pasa a ser positiva de grado baja, pero ninguna de estas correlaciones fue estadísticamente significativa (P >0,05). Las correlaciones positivas indican relación directa entre los niveles de Tacrolimus con la proteinuria en orina de 24 horas. (Tabla 4).

Tabla 3. Filtración glomerular, albumina y proteinuria al inicio y cada tres meses durante la administración de tacrolimus en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente. Valencia - Venezuela

	Inicio (n=14) $\bar{X} \pm ES$	1 TRIM (n=14) $\bar{X} \pm ES$	2 TRIM (n=13) $\bar{X} \pm ES$	3 TRIM (n=13) $\bar{X} \pm ES$	4 TRIM (n=12) $\bar{X} \pm ES$	5 TRIM (n=11) $\bar{X} \pm ES$	6 TRIM (n=10) $\bar{X} \pm ES$	F	P valor
DEPURACIÓN									
CREATININA (ml/min/1.73 m ² SC)	96,93 ± 15,4	82,75 ± 7,71	117,19 ± 13,37	101,85 ± 7,145	104,35 ± 6,54	104,8 ± 8,05	106,84 ± 3,61	1,15	0,3433
ALBUMINA (gr/dl)	2,53 ± 0,25	3,2 ± 0,17	3,63 ± 0,14	3,11 ± 0,25	3,64 ± 0,18	4,22 ± 0,18	4,03 ± 0,13	8,61	0,0000
PROTEINURIA (mgs/hora/m ² SC)	193,67 ± 34,93	87,7 ± 31,29	51,72 ± 21,73	61,37 ± 26,52	35,18 ± 20,27	25,58 ± 11,38	15,59 ± 5,81	5,89	0,0000

Tabla 4. Correlación de niveles de tacrolimus y proteinuria, trimestral, en orina de 24 horas en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente.

Valencia – Venezuela

	TACROLIMUS					
	1 trim (n= 14)	2 trim (n= 13)	3 trim (n= 13)	4 trim (n= 12)	5 trim (n= 11)	6 trim (n= 10)
PROTEINURIA						
1 TRIM	0,21 (P= 0,4733)					
2 TRIM		0,09 (P= 0,7796)				
3 TRIM			-0,32 (P= 0,2854)			
4 TRIM				0,35 (P= 0,2616)		
5 TRIM					0,05 (P= 0,8743)	
6 TRIM						0,11 (P= 0,7666)

Un 80% de los pacientes que concluyeron el protocolo (8 de 10 casos) evidenciaron remisión completa de la enfermedad; de los cuales 40% (4 casos) correspondieron a GESF, y 40% (4 casos) LCM con o sin hiper celularidad mesangial, y finalmente 20% (2 casos) con GNMP tuvieron remisión parcial. Al momento de asociar el tipo de lesión histopatológica con la respuesta al tratamiento se tiene que, aunque hubo una asociación estadísticamente significativa ($X^2=10$; 3gl; P valor= 0,0186 < 0,05) es pertinente aumentar el tamaño de la muestra para aseverar tal afirmación. (Tabla 5)

DISCUSIÓN

Los niños con SNCR tienen alto riesgo de desarrollar complicaciones a corto y largo plazo, con evolución en 50% de los casos a ERC.⁵⁻⁹ Las glomerulopatías complejas tienen alta tasa de recurrencia en trasplante renal. Por ello resulta necesario emplear terapéuticas que favorezcan remisión y que tengan con pocos efectos colaterales.

Diversos han sido los esquemas utilizados, pero algunos de ellos han incrementado la nefrotoxicidad y efectos cardiovasculares.^{20,28-31}

El uso de Tacrolimus en niños es limitado, y hay pocas series en SNCR. En 2004 Loeffler y colaboradores reportaron su uso en siete niños durante dos meses, de ellos seis presentaron RC y uno RP.²⁶ Por otro lado, Bhimma en 2006 publica serie de 20 niños sudafricanos con GESF, reportando una

tasa de RC en 40% y de RP en 45% tras curso de 12 meses con Tacrolimus y esteroides; al final del seguimiento sólo 25% se mantuvo en RC.^{26,27} Finalmente, Gulati reportó tasa de RC de 84% en una cohorte de niños de India tratados con esteroides y Tacrolimus.²⁸ En 2009 se publicó el estudio más grande realizado en América del Norte, incluyó 16 pacientes con SNCR de los cuales 71% presentó GEFS, 21% LCM y 10% GNM; de ellos 15 tuvo RC y uno RP después de 120 días de tratamiento con Tacrolimus y esteroides.³¹

El presente estudio, posiblemente uno de las series más grandes publicada en Latinoamérica sobre el uso de Tacrolimus en niños con SNCR reporta el análisis del comportamiento hematológico y bioquímico, así como el estatus histopatológico, antes y después de culminar el protocolo.

Así, los datos muestran que no hubo modificaciones estadísticamente significativas en relación al comportamiento hematológico, sin embargo, se evidenció un aumento en los niveles de hemoglobina y hematocrito. Si comparamos estos datos con series publicadas internacionalmente no se documentan estas variables. En cuanto a los datos bioquímicos obtenidos se evidenció aumento de los niveles de albúmina, con descenso importante de los niveles de colesterol y triglicéridos; esto coincide con otros estudios publicados, con seguimiento a mediano y largo plazo en niños con SNCR que recibieron Tacrolimus y dosis bajas de esteroides.³¹⁻³³

Tabla 5. Respuesta al tratamiento según tipo de lesión histopatológica renal en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente sometidos a tratamiento con tacrolimus. Valencia – Venezuela

	LESIONES	RESPUESTA AL	REMISIÓN	REMISIÓN
	HISTOPATOLÓGICAS	TRATAMIENTO (n=10)	COMPLETA	PARCIAL
	N	%	N	%
GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL	4	40	0	0
LESIÓN GLOMERULAR MÍNIMA CON HIPERCELULARIDAD MESANGIAL	2	20	0	0
GMN MEMBRANOPROLIFERATIVA	0	0	2	20
LESIÓN GLOMERULAR MÍNIMA SIN HIPERCELULARIDAD MESANGIAL	2	20	0	0
Total	8	80	2	20

En relación a la proteinuria reportamos disminución estadísticamente significativa según los trimestres de estudio, siendo también significativa cuando se compararon los promedios obtenidos al inicio con el trimestre final. Si se extrapolan estos datos según la respuesta al tratamiento observamos que lo predominante fue la remisión completa de la enfermedad (80%= 8 casos) de los cuales la mitad de ellos presentaba GESF (40%= 4 casos) y 40%=4 casos LCM con o sin proliferación mesangial y 2 casos presentaron RP, ambos con GMN membrano proliferativa focal leve. Al momento de asociar el tipo de lesión histopatológica con la respuesta al tratamiento, aunque hubo una asociación estadísticamente significativa, se debe aumentar el tamaño de la muestra para aseverar tal afirmación. Datos similares se observan en todos los estudios revisados donde la tasa de RC sobrepasa el 75% de los casos y una tasa de RP del 20%.²⁸⁻³³

Cuando se correlacionaron los niveles de Tacrolimus con la proteinuria, se observa que todas las correlaciones fueron positivas (directa) de grado bajo, a excepción del tercer trimestre cuya correlación fue negativa de grado bajo; sin embargo, estos datos demuestran que la mayoría de los pacientes presentaron niveles terapéuticos del fármaco, tal como se monitorizó realizando niveles mensuales de Tacrolimus.

Con el fin de diagnosticar la nefrotoxicidad subclínica se realizó biopsia renal antes y después de culminar el tratamiento, evidenciándose que la lesión histopatológica más frecuente antes del tratamiento fue GESF y la LCM con hiperplasia mesangial, observándose por igual en 35,71% de los pacientes (5 casos cada una). Después del tratamiento, de los pacientes que culminaron el protocolo y cuyos padres accedieron a realizar biopsia renal control (5 en total), no se demostró cambios con respecto al inicio del tratamiento; adicionalmente, no se demostraron lesiones de nefrotoxicidad, como la observada en estudios publicados por Ravjag y Rajendra y por Van Husen y Kemper cuyos resultados demostraron hallazgos sugerente de toxicidad crónica así como algún grado de fibrosis intersticial.³¹⁻³³

En cuanto a efectos deletéreos durante la administración de Tacrolimus, 90% de los pacientes no presentó efectos adversos, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura.^{24-29, 31-34}

De los pacientes que culminaron tratamiento un

90% no presentó recaídas después de un período de seguimiento de 6-11 meses, lo cual es similar con resultados obtenidos en otros estudios publicados, donde la aparición de recaídas disminuye.²⁸⁻³²

Se puede concluir que Tacrolimus es una alternativa para el tratamiento de pacientes pediátricos con SNCR, incluyendo casos con GESF, con muy pocos efectos adversos atribuibles a la medicación y con reducción del número de recaídas de SN.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Study of Kidney Disease in Children: Nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1978; 13: 159-65
2. Vogel A, Azócar M, Nazal V, Salas P. Actualizaciones en el tratamiento del Síndrome Nefrótico Idiopático. *Rev Chil Ped* 2006; 77 (3):295-303.
3. Hodson E. The management of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Paediatr Drugs* 2003; 5:335-49.
4. Bolaños L: Características clínicas e histopatológicas del Síndrome Nefrótico primario. *Colomb Med* 2005; 36:29-33
5. Niaudet P: Genetic forms of Nephrotic Syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:1313-18.
6. Orta N, López M, Moriyón JC; Chávez JB. Renal Diseases in Children in Venezuela. *Pediatric Nephrol* 2002; 7:566-70.
7. Orta N; Moriyón JC; Ariza M, Domínguez L, López M; Caviedes N y col. Epidemiología de las enfermedades renales en Venezuela. *Arch Ven Ped* 2001; 64 (2):76-86.
8. Repetto HA, Vásquez Luis y Masso D. Síndrome Nefrótico resistente a corticosteroides. En: García Nieto V y Santos F. Editores. *Nefrología Pediátrica*. 2ª Edición: Editorial Grupo Aula Medica 2006. pp 321-35.
9. Encinas M. Síndrome Nefrótico en Pediatría. *Paediatrics* 2002; 3:33-40
- Santos I. Síndrome Nefrótico. *Bol Pediatric* 2006; 46:19-23.
10. Niaudet P and Boyer O. Idiopathic Nephrotic Syndrome in children. In: *Pediatric Nephrology* 6th Ed. Avner E; Harmon W, Niaudet P et al (eds). Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins 2009. p. 667-702.
11. Koch VH y Gordillo G. Síndrome Nefrótico. En: Gordillo G, De La Cruz J y Exina R. *Nefrología Pediátrica*. 3ª Edición. Madrid: Elsevier; 2009. p. 284-301.

12. Hodson EM; Cuaig JC y Willis NS. Evidence based management of steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1523-30.
13. Niaudet P; Broyer M y Habib R: Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with Cyclosporina in Children: *Clin Nephrol* 1991; 35:31-6.
14. Grimoldi; Biblioni N, Caletti M y cols. Registro Nacional de Enfermedad Crónica, Diálisis y Trasplante. 1996-2003. *Arch Arg Pediatr* 2008; 106(6):552-559.
15. Orta N; Ariza M López M y col. Trasplante Renal en Niños en Venezuela: Experiencia y Resultados de 25 años. *Arch Venez Pediatr* 2007; 70 (2):53-58.
16. Ruiz A, Salazar A, Cruz R, Ruiz J, Garrido C. Comportamiento Clínico-patológico de la Glomeruloesclerosis Segmentaria y Focal. Estudio de once años. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica 2005. [visitado 10 marzo 2017 <http://www.conganat.org>
17. Peralta C, Orta N, Lara E, Coronel V; Dominguez y cols. Terapia a largo plazo con Metilprednisolona en Niños con Síndrome nefrótico corticorresistente. *Arch Latinoam Nef Ped* 2008; 10 (3):8.
18. Wei Z, Valéry E, Véronique B, Albert B. Population pharmacokinetics and Bayesian estimator of mycophenolic acid in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 69(4):358-66.
19. Orta N, Coronel V, Lara E, Domínguez L, Uviedo C, Fajardo A y col. Terapia con Micofenolato Mofetil en niños con Síndrome Nefrótico corticorresistente. *Arch Ven P y Ped* 2010; 73 (3):11-14.
20. Habashy D, Hodson E y Craig J. Interventions for idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004. CD003594.
21. Briggs W y cols. Successful Mycophenolate in glomerular disease. *AM J Kid Dis* 1998;31 (2):213-17.
22. Zihhui y cols. Micophenolate mophetil therapy for children with steroid resistant nephrotic syndrome 2010; 25:5.
23. Lavjay B, Rajendra R. Experience with Tacrolimus in children with steroid resistant nephrotic Syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(8):1517-23.
24. Liern y Vallejo. Eficacia del tacrolimus en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 28 (2):61-64.
25. Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with resistant-nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:281-287. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:281-7.
26. Bhimma R, Adhikari M, Sharam K. Steroid-resistant nephrotic syndrome: the influence of race cyclophosphamide sensitivity. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:1847-53.
27. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Kumar A, Gupta A y Barburaj VP. Tacrolimus a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial and Transplant* 2008; 23:910-13.
28. Hodson EM, Wong SC, Willis Ns, Craig JC. Intervenciones para el Síndrome Nefrótico Idiopatico resistente a corticosteroids en niños. www.cochrane.org Visitado 15 Nov 2017
29. Stephan JL, Deschenes G, Perel Y, Bader B y cols. Nephrotic Syndrome and Hodking Disease in children: a report of five cases. *Eur J Pediatr* 2009; 156:239-42.
30. Van Hussen M y Kemper MJ. New therapies in steroid- sensitive and steroid- resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(6):881-92.
31. Lavjay B and Ramsamooj R. experience with Tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24 (8):1517-23.
32. Roberti I y Vyas S. Long-term outcome of children with steroid- resistant nephrotic syndrome treated with Tacrolimus. *Pediatr Nephrol* 2010; 25 (6): 117-24.
33. Sinha A, Gupta A, Kalaviani M, Pankaj H, Dinda A et al. Micophenolate mofetil is inferior to Tacrolimus in sustaining remission in children with Idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2017; 92:248-57.

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica es la publicación oficial de la **Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica (ALANEPE)**.

Acepta para su publicación Artículos Originales en español, portugués e inglés. Artículos de Investigación Clínica o Experimental, Medicina Social, Salud Pública y Bioética relacionados con la Nefrología Pediátrica.

ALANEPE se reserva todos los derechos sobre los manuscritos presentados.

Las decisiones editoriales finales son tomadas por el Comité Editorial, y la responsabilidad final corresponde al Director Editor de la Revista. Se reservan el derecho de rechazar artículos por razones éticas técnicas o científicas, así como sugerir modificaciones.

El manuscrito debe ser presentado por medios electrónicos, a doble espacio, Fuente 12, MS Word o equivalente

Cada presentación debe ser enviada con un **consentimiento de autoría y divulgación de potencial conflicto de interés**, forma que se puede encontrar en la página de ALANEPE y el consentimiento del Comité de Ética correspondiente y debe ser enviado por correo electrónico a: raexeni@gmail.com

LA PUBLICACIÓN MÚLTIPLE

El Comité Internacional de Revistas Médicas (Grupo de Vancouver) aprobó una declaración de la publicación múltiple en mayo de 1983, como una guía para los autores y editores.

Publicaciones Múltiples son aquellas que se centran en la misma información, el contenido y el análisis, aunque su edición y presentación pueden ser diferentes. Las publicaciones múltiples pueden ser paralelas o repetidas; **publicación paralela** es que se produjo para los lectores cuya lengua princi-

pal es diferente de la publicación primaria, y por lo tanto no tendrían acceso a la publicación primaria; esto también se llama la **publicación bilingüe**.

Esta clasificación incluye publicaciones secundarias dirigidas a médicos que no utilizan habitualmente métodos de indexación en su metodología actualización periódica. **Repetido o publicación duplicada** se refiere a la publicación múltiple para los lectores que son compartidos por fuentes primarias y secundarias y, posiblemente, utilizan métodos de indexación similares.

La política Editorial respecto a publicaciones múltiples es la siguiente:

Publicación en paralelo se acepta si:

- a) Los editores de ambas revistas se les informa, y el editor de la segunda revista tiene una reproducción de la primera versión;
- b) La prioridad de la primera publicación se respeta en un intervalo de al menos 2 semanas;
- c) El contenido de la segunda versión está escrita para un grupo diferente de lectores; en otras palabras, se trata de una simple traducción de la primera de la que a veces una versión condensada será suficiente;
- d) La segunda versión refleja fielmente la información y de la interpretación de la en primer lugar;
- e) Una nota al pie en la primera página de la segunda versión informa a los lectores y agencias de documentación que el trabajo fue editado y se publica para un público paralelo, utilizando la misma información. La primera página de la nota debe dar referencia suficiente y adecuada a la primera versión,
- f) En el curriculum vitae y los informes de productividad, las publicaciones paralelas se debe indicar de manera inequívoca.

La revista no acepta repetida o duplicada.

Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica se adhiere a los principios definidos por el Consejo de Editores Científicos (CSE) disponible en http://www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

Todos los manuscritos recibidos son revisados por dos expertos que pertenecen a una institución diferente a la que se originó el manuscrito. Los originales serán devueltos al autor para incorporar las sugerencias de los revisores. Los autores tienen 45 días para presentar la versión corregida. En caso de un conflicto de intereses entre autores y expertos, se debe agregar una nota a la sección de “Comentarios del Editor”. Esta información se mantendrá confidencial.

CUESTIONES ESPECÍFICAS

Las contribuciones se clasifican de la siguiente manera:

1. Editoriales

Los editoriales son ensayos breves que expresan el punto de vista del autor sobre un tema de Nefrología Pediátrica o sobre una publicación de investigación o revisión publicada en la misma edición. En general, son solicitados por el Comité Editorial a un autor o grupo de autores que se especializan en un tema.

Su contenido puede estar relacionado con un tema de puesta al día, o puede presentar el punto de vista de la Revista con respecto a un tema, sino que también podría referirse a las políticas editoriales, en cuyo caso, será firmada por los responsables de la editorial.

La longitud máxima recomendada es de 5 páginas de texto, con 10 o menos referencias bibliográficas; no hay tablas o figuras, y tampoco Resumen.

2. Caso Clínico

El objetivo de la publicación de casos clínicos es informar y educar sobre aspectos específicos no descritas de una condición clínica específica o síndrome, para presentar un caso ilustrativo de una condición de baja prevalencia, o para informar de aspectos poco conocidos o de reciente desarrollo en los procedimientos de diagnóstico o terapéuticos.

La estructura debe ser similar a un artículo original y denominado “Casos Clínicos”. Debe incluir una introducción, objetivos, Caso Clínico en detalle, y una conclusión.

La longitud máxima recomendada es de 5 páginas de texto (1.500 palabras), con máximo de 15 referencias bibliográficas, y un número máximo de 2 tablas o figuras.

3. Artículo Original

Los artículos originales informan los resultados de los estudios de investigación en ciencias básicas o clínicas. Debe contener suficiente información para que el lector pueda evaluar los resultados, repetir los experimentos y evaluar los procesos intelectuales que se contienen en el artículo.

Este tipo de manuscrito debe ser muy estructurado. Se debe incluir un Título, Resumen en español/portugués e inglés, Introducción, Pacientes/Materiales y Métodos, Resultados, Discusión, Conclusiones. Esta estructura debe aplicarse también a los resúmenes, que debe ser presentado en español/portugués e inglés. La longitud máxima recomendada es de 3.000 palabras, con 30 o menos referencias bibliográficas, se pueden incluir un número máximo de 4 tablas o figuras.

Los artículos de informes de ensayos clínicos de intervención terapéutica deben estar registrados en uno de los registros de ensayos clínicos recogidos por la Organización Mundial de la Salud y el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. En la ausencia de un registro latinoamericano, se sugiere que los autores utilicen el registro www.clinicaltrials.gov, de los Institutos Nacionales de Salud (NIH). La identificación debe ser presentada al final del resumen.

Las instrucciones detalladas para las secciones siguen:

3.1. Página de título

Debe contener el nombre de los autores, profesión, especialidad y afiliación institucional.

3.2. Resumen

El resumen debe ser en español/portugués e inglés, y debe contener un resumen de menos de 250 palabras que describen: a) Objetivo, b) Pacientes y métodos, c) Principales resultados en forma cuantitativa si corresponde, y d) las conclusiones.

3.3. Pacientes y métodos

En esta sección se describe claramente la selección de sujetos para el estudio. Métodos, instrumentos y procedimientos se identifican con suficiente precisión para permitir a otros observadores a reproducir los resultados. Al utilizar los métodos establecidos y de uso frecuente, es suficiente con nombrar y citar referencias.

Cuando se publiquen métodos poco conocidos se debe proporcionar una breve descripción. Cuando los métodos son nuevos, o los métodos anteriores se modifican, deben incluirse descripciones precisas, con la justificación de su uso y la explicación de las limitaciones.

Cuando los experimentos se llevan a cabo en seres humanos o animales, es fundamental que se haga una declaración de que el proceso se revisará en función de la Declaración de Helsinki (1975) por una “ad hoc” Comité de Ética de la institución donde se realizó la investigación. El Consentimiento informado es imprescindible debiendo agregarse una copia junto con la carta de aceptación del Comité de Ética.

Todos los fármacos y compuestos químicos deben ser identificados por su nombre genérico, dosis y forma de administración. Siempre que sea posible, los pacientes deben ser identificados mediante números correlativos, no por sus, iniciales, o nombres. El número de sujetos y observaciones debe ser detallado, también el tamaño de la muestra, los métodos estadísticos y el nivel de significación estadística utilizada.

3.4. Resultados

Los resultados deben ser presentados secuencialmente, en concordancia con el texto, tablas y figuras. Los datos pueden ser mostrados en tablas o figuras, pero no ambos. Los resultados no deben ser descritos, así como se muestra en una tabla o figura. El texto sólo debe resumir o resaltar las observaciones más importantes. La presentación de los resultados obtenidos en esta investigación no se debe mezclar con la discusión del tema.

3.5. Discusión

En esta sección se debe poner de relieve los aspectos nuevos e importantes del sujeto proporcionadas por su investigación y las conclusiones. Los datos de los resultados no deben ser repetidos. La implicancia de los hallazgos deben ser explícitos, sus limitaciones explicadas, y la relación con otros estudios deben ser exploradas en cada estudio e identificadas a través de la respectiva citación.

Las conclusiones deben ser sólidamente respaldadas por datos.

Los estudios que no hayan finalizado por el autor o de otros autores no deben ser utilizados como soporte o puntos de discusión. Nuevas hipótesis

pueden ser ofrecidos en su caso, y claramente identificados como tales.

Esta sección termina con conclusiones obtenidas por los autores a partir de la experiencia.

3.6. Agradecimientos

Sólo las personas e instituciones que aportaron importantes contribuciones al trabajo pueden ser acusados.

3.7. Referencias

Las citas deben aparecer en el orden mencionado en el texto, las referencias deben ser identificados en el texto con números arábigos entre paréntesis, colocado al final del párrafo en el que se alude a. Deben ser numeradas Las referencias en cuadros o gráficos deben ser colocadas en el primer lugar en el que el texto alude a la tabla o gráfico correspondiente. Los nombres de las revistas deben abreviarse según la convención Index Medicus. Ninguna referencia se debe dar a las “observaciones no publicadas” ni “comunicación personal”, que pueden ser insertadas entre paréntesis en el texto. Los trabajos oficialmente aceptados para publicación pueden ser incluidos; en ese caso, la referencia debe incluir, entre paréntesis, las palabras “en prensa”. Los trabajos enviados para su publicación pero no aceptados oficialmente no se pueden añadir a las referencias, pero pueden ser citados en el texto entre paréntesis como “observaciones no publicadas”.

El orden para cada cita debe ser la siguiente:

a) Artículos de revistas:

Apellido e inicial del autor (s). Mencione todos los autores cuando sean menores de seis, si tiene más de siete autores, citar los tres primeros, añadiendo ‘et.al’.

El título, en su idioma original.

El nombre de la revista o la publicación del artículo debe ser abreviado según la nomenclatura internacional (Index Medicus), año de publicación, volumen, página inicial y final del artículo.

Ejemplo: 16. Guzmán S, Nervi F, Llanos O, et al. Despeje líquido alterada en los pacientes con pancreatitis aguda anterior. Gut. 1985; 26:888-891.

b) Capítulos de libros

Ejemplo: 18. Fine RN, Nissenson AR (2005). La diálisis clínica, cuarta edn. Appleton & Lange, Nueva York, pp 611-651.

c) Referencias electrónicas

3.8. Tablas

Cada tabla debe presentarse en hoja aparte, no en el texto. Los cuadros irán numerados en orden consecutivo, con un breve título. Cuando se requieran notas para aclarar el contenido, deben añadirse a los pies, no en la cabeza de la tabla. Las aclaraciones al pie de la tabla se deben añadir siempre que se utilicen abreviaturas no estándar. Cada tabla debe ser citada en forma consecutiva en el texto.

3.9. Figuras

Las figuras incluyen cualquier tipo de ilustración que no sea tabla (radiografías, electrocardiogramas, gráficos, ecos, etc.). Las reproducciones fotográficas son aceptadas. Las imágenes y tablas deben ser enviados como un archivo en formato .JPG o .TIFF, con una resolución mínima de 300 dpi o superior.

Las letras, números y símbolos deben ser claramente visibles en toda la superficie de la fotografía, y tener el tamaño suficiente para ser legible cuando está reducido para su publicación. Los símbolos, flechas o letras utilizadas para identificar las imágenes en las fotografías de preparaciones microscópicas deben ser de tamaño y contraste suficiente para ser detectado desde el medio ambiente. Cada figura debe ser citada en el texto de forma consecutiva.

Si una figura se reproduce a partir de material publicado, la fuente debe ser identificada, y el permiso por escrito del autor o editor debe obtenerse para reproducirlo.

3.10. Medidas

Las unidades de medida deben corresponder al Sistema Métrico Decimal (Annals of Internal Medicine 1979; 90:98-99). En español, los decimales se marcan con una coma, y miles y múltiplos de mil están separados por un punto.

3.11. Las reimpressiones

Los artículos deben ser solicitados por escrito después de recibir la aceptación de la publicación. El costo se paga directamente a la prensa por el autor.

3.12. Autores

Debe enviarse una lista de autores. Se debe incluir sólo aquellos individuos que han participado de manera significativa en la obra publicada, por lo

que deben ser responsables de su contenido. Colaboradores son aquellos que han contribuido de manera efectiva en el estudio: a) diseño, b) la recopilación de datos, c) el análisis de datos, d) el análisis estadístico, e) la edición de manuscritos, f) otros (se debe especificar).

Los autores deberán ser profesionales debidamente identificados por su nombre, inicial del segundo nombre y apellido o apellidos. También deben identificar su especialidad y subespecialidad, y el Instituto al que pertenecen. En el caso de los estudiantes, ellos podrán participar como co-autores,

3.13. Agradecimientos y diversas contribuciones

Como apéndice al texto, lo siguiente se debe añadir las siguientes contribuciones: a) reconocidas que no son autoría; b) el reconocimiento de la asistencia técnica; c) el reconocimiento del apoyo material y financiero, y d) las relaciones financieras que puedan constituir un conflicto de intereses.

El apoyo financiero o material de cualquier naturaleza debe ser especificado. Si se acepta el papel, todas las demás relaciones financieras que puedan constituir un conflicto de intereses deben ser incluidos como se especifica en la carta adjunta.

4. Up to date

Este tipo de artículo es generalmente solicitado por el Comité Editorial de la Revista. Está escrito por reconocidos expertos en el tema, y contiene una visión general, los aspectos descritos recientemente, la experiencia personal del autor (s), y una propuesta para el futuro clínico y experimental en la zona.

5. Revisiones

Los artículos de revisión se resumen y analizan la información disponible sobre un tema específico sobre la base de una búsqueda cuidadosa de la literatura médica. Dado que los estudios individuales pueden ser afectadas por muchos factores, la combinación de sus resultados puede ser útil para llegar a conclusiones sobre la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad específica.

Deben incluir un resumen estructurado que contiene los principales aspectos examinados, las fuentes de donde se obtuvo la información, la metodología para la búsqueda y selección de artículos utilizados para la revisión.

La longitud máxima recomendada es de 6.000

palabras, con 30 o menos referencias bibliográficas recientes, un número máximo de 4 tablas o figuras se puede incluir.

6. Cartas al Editor

Cartas al Editor son una manera de que los lectores envíen preguntas o críticas de los sobre los artículos publicados. Los informes de investigación y casos breves también pueden ser publicados como cartas al Editor.

Pueden ser no más de 1.000 palabras de extensión, y contener más de cinco referencias. Se debe incluir un título que permita identificarlo.



Autraxil[®]

Clorhidrato de Cinacalcet

NUEVO PARADIGMA EN EL TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

-  ***Disminuye la secreción y la síntesis de hormona paratiroidea (PTH).***

-  ***Reduce la proliferación de células paratiroideas.***

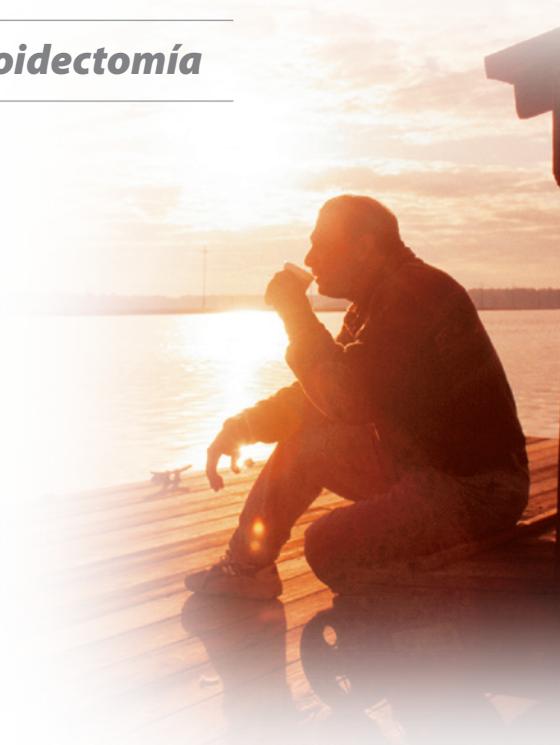
-  ***Favorece el control de los niveles de calcio y fósforo en sangre.***

-  ***Disminuye las calcificaciones vasculares***

-  ***Reduce el riesgo de paratiroidectomía***



30 comprimidos recubiertos de 30 y 60 mg



GRINSIL

CLAVULANICO DUO

AMOXICILINA + ACIDO CLAVULANICO

En infecciones de la práctica diaria



GRINSIL® CLAVULÁNICO DÚO
Susp. 400 mg x 70 ml

GRINSIL® CLAVULÁNICO
Susp. 250 y 500 mg x 90 ml

GRINSIL®
Susp. 250 y 500 mg x 90 y 120 ml

GRINSIL® DÚO
Susp. 750 mg x 70 ml



 **Argentia**

www.argentia.com.ar