



## COMUNICACION BREVE

# *Complicaciones a largo plazo de la corticoterapia prolongada en el síndrome nefrótico a cambios mínimos*

S. Menéndez\*, S. Málaga\*, M. Antón\*, G. Orejas\*, C. Gómez Alonso\*\* y M. Colunga\*\*\*

\*Sección de Nefrología Infantil. Departamento de Pediatría. \*\*Unidad de Metabolismo Oseo y Mineral. \*\*\*Servicio de Oftalmología I. Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo.

### INTRODUCCION

El síndrome nefrótico (SN) en la infancia es una situación caracterizada por la existencia de proteinuria masiva, mayor de 40 mg/m<sup>2</sup>/hora, hipoproteinemia inferior a 6 g/dl, albúmina sérica por debajo de 2,5 g/dl, hiperlipidemia y grado variable de edemas<sup>1,2</sup>. La incidencia anual varía entre 2 y 9 casos por 100.000 niños menores de 14 años.

En torno al 90% de los menores de 14 años con SN presenta alguna variedad histológica de síndrome nefrótico idiopático (SNI), siendo el 10% restante secundario, generalmente a algún tipo de enfermedad sistémica. Del total de SNI la variedad anatomopatológica más frecuente es la denominada como cambios mínimos (SNCM).

La corticoterapia a dosis elevadas y durante períodos de tiempo prolongados viene siendo desde hace décadas el pilar básico para el control de los brotes del SNCM. Los efectos secundarios de esta terapéutica han sido ampliamente referidos en la literatura<sup>3-5</sup>. Aunque el desarrollo de hipertensión arterial, la necrosis ósea aséptica y el aspecto cushingoide sean complicaciones habituales de la corticoterapia en estos pacientes, el retraso del crecimiento, los defectos en la mineralización ósea y las complicaciones oculares suelen ser los efectos colaterales que

se traducen en las secuelas más trascendentes en la vida adulta.

El objetivo de este trabajo ha sido analizar el comportamiento de la talla final, la mineralización ósea y la presencia de complicaciones oculares en adultos jóvenes con antecedentes de SNCM durante su infancia y tratados con corticoides según las pautas habituales.

### PACIENTES Y METODOS

Se han estudiado 13 adultos jóvenes (8 varones), que habían sufrido un SNCM durante su infancia. Sus características en cuanto a edad, sexo, somatometría y dosis acumulativa de corticoides, comparadas con las de los grupos que han servido como controles (19 varones y 25 mujeres) están recogidas en la tabla I.

El período medio de observación entre el debut del SNCM y la realización de este estudio fue de 18,5 ± 4 años.

En 6 de los 13 pacientes el diagnóstico se confirmó por biopsia renal. Su realización no estuvo indicada en el resto, en función del buen comportamiento clínico característico del SNCM.

El tratamiento esteroideo se realizó con prednisona, según pauta descrita como «estándar» por el ISKDC<sup>6</sup>: 60 mg/m<sup>2</sup>/día (máximo 80 mg/día) durante 4 semanas, seguido de 40 mg/m<sup>2</sup>/días alternos durante otras 4 semanas, retirándose el tratamiento de forma progresiva en las 8 semanas siguientes. El tratamiento de las recaídas se realizó de la misma forma exceptuando que la dosis diaria de esteroides se mantuvo sólo hasta tres días después de desaparecer la proteinuria. Las dosis acumulativas medias de corticoides para hombres y mujeres se hallan re-

Recibido: 12-V-98  
En versión definitiva: 16-X-98  
Aceptado: 17-X-98

**Correspondencia:** Serafín Málaga Guerrero  
Sección de Nefrología Infantil  
Departamento de Pediatría  
Hospital Central de Asturias  
Celestino Villamil, s/n  
33006 Oviedo

**Tabla I.** Características de los grupos de estudio

	Edad (años)	Talla (cm)	Peso (kg)	Dosis acumulada corticoides (mg/m <sup>2</sup> )
Pacientes varones (n = 8)	23,75 ± 4,49	175,43 ± 8,4	73,17 ± 5,1	11.432,87 ± 7.173,8
Controles varones (n = 29)	24 ± 4	173,8 ± 4	74 ± 9	
Diferencias	NS	NS	NS	
Pacientes mujeres (n = 5)	23,8 ± 1,64	167 ± 6,03	64,02 ± 13,45	6.650 ± 3.231,07
Controles mujeres (n = 25)	24 ± 3	161 ± 5	56 ± 7	
Diferencias	NS	NS	NS	

NS: diferencias estadísticamente no significativas.

cogidas también en la tabla I. En 6 de los 13 pacientes fue necesario asociar ciclofosfamida combinada con el tratamiento esteroideo para el control de los brotes.

Los pacientes fueron tallados descalzos en el momento de iniciar el estudio en una balanza marca Seca, modelo 713.

El examen oftalmológico incluyó la valoración de la agudeza y campo visual, tensión ocular, gonioscopia, biomicroscopía y fondo de ojo.

La densidad mineral ósea (DMO) fue valorada mediante absorciometría de rayos X de doble energía

(DEXA) utilizando un densitómetro Hologic QDR-1000 (Hologic Inc., Waltham, MA. USA). La determinación de DMO se realizó en dos localizaciones, la columna lumbar (L2 - L4) y el cuello femoral (C. FEM). Los valores de DMO y T y Z score se han expresado en forma de media ± desviación estándar (DE) y se han comparado con los grupos control, como muestra la tabla II.

Las variables analizadas son de tipo cuantitativo y las comparaciones entre grupos de pacientes y controles se han realizado con la prueba de la T para muestras independientes (*t* de Student) y test no paramétricos (U Mann-Whitney) interpretando las diferencias como significativas las que se correspondieron con valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Como se muestra en la tabla I los grupos de enfermos no presentan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la talla final con los grupos control (175,43 ± 8,4 cm en pacientes varones frente a 173,8 ± 4 cm en controles del mismo sexo y 167 ± 6,03 cm en pacientes mujeres frente 161 ± 5 cm en sus controles mujeres), indicando que el crecimiento longitudinal total de nuestros pacientes no se ha visto afectado por el tratamiento esteroideo.

En la tabla II se exponen los resultados de las determinaciones de DMO, tanto en valor absoluto (g/cm<sup>2</sup>) como en función de T y Z score en los grupos de pacientes y controles. Los valores de Z score

**Tabla II.** Resultados del estudio densitométrico en enfermos y controles

	DMO L2-L4 (g/cm <sup>2</sup> )	Z L2-L4	T L2-L4	DMO C. FEM. (g/cm <sup>2</sup> )	Z C. FEM.	T C. FEM.
Pacientes varones (n = 8)	1,081 ± 0,145	-0,285 ± 1,285	-0,285 ± 1,285	1,004 ± 0,166	0,3513 ± 1,372	0,27 ± 1,51
Controles varones (n = 29)	1,073 ± 0,144	0 ± 1	0 ± 1	0,988 ± 0,171	0 ± 1	0 ± 1
Diferencias	NS	NS	NS	NS	NS	
Pacientes mujeres (n = 5)	1,149 ± 0,129	0,836 ± 1,143	0,734 ± 1,19	0,8998 ± 0,1	0,056 ± 1,008	0,062 ± 0,998
Controles mujeres (n = 25)	1,074 ± 0,122	0 ± 1	0 ± 1	0,885 ± 0,092	0 ± 1	0 ± 1
Diferencias	NS	NS	NS	NS	NS	NS

DMO: Densidad ósea mineral.

L2-L4: Columna lumbar.

C. FEM: Cuello femoral.

NS: Diferencias estadísticamente no significativas.

de DMO encontrados en el estudio de la columna lumbar ( $-0,285 \pm 1,285$  en pacientes varones frente a  $0 \pm 1$  de los controles varones y  $0,836 \pm 1,143$  en pacientes mujeres frente a  $0 \pm 1$  de los controles de su mismo sexo, no muestran alteraciones de la mineralización ósea en las series de pacientes. Como se expresa en la tabla II, ninguno de los parámetros analizados en ambas localizaciones anatómicas muestran alteraciones de mineralización ósea en las series de enfermos.

En relación con los resultados del examen oftalmológico practicado a los pacientes se confirmó la existencia de cataratas subcapsulares posteriores en uno de los 13 estudiados (7%).

## DISCUSION

Aunque la etiología del SNCM siga siendo desconocida, la mayoría de los autores coinciden en que en su patogenia subyace algún tipo de alteración inmunológica<sup>7-10</sup>. Resulta paradójico que la única glomerulopatía en la que no se hayan implicados inmunorreactantes demostrables por técnicas inmunohistoquímicas sea la que más espectacularmente responde a corticoides, ciclosporina y ciclofosfamida<sup>11</sup>.

Actualmente, aunque los agentes alquilantes, el levamisol, la ciclosporina y el micofenolato ofrecen nuevas perspectivas al tratamiento del SNCM, la corticoterapia sistémica sigue siendo la primera opción terapéutica.

La corticoterapia prolongada con dosis acumulativas elevadas, se ha visto asociada con frecuencia a efectos secundarios ampliamente descritos, tales como aspecto cushingoide, retrasos del crecimiento, hipertensión arterial, cataratas y necrosis aséptica del hueso entre otros.

En este trabajo se ha tratado de analizar, en adultos con historia de SNCM tratado con corticoides, algunas de las posibles secuelas de especial trascendencia a largo plazo y que pudiesen ser atribuidas a dicho régimen terapéutico.

La talla baja, la osteoporosis y las opacidades del cristalino con la consiguiente disminución de agudeza visual han sido las variables analizadas en esta serie y con este objeto hemos estudiado la talla final, la mineralización ósea y las posibles complicaciones oculares de estos enfermos.

En cuanto al crecimiento global y la talla final de estos pacientes (tabla I) no se han encontrado diferencias significativas entre pacientes y controles. Aunque se atribuye a la corticoterapia la capacidad de enlentecer o detener el crecimiento lineal proporcionalmente al tiempo total de tratamiento y a la

dosis total acumulada de corticoides<sup>12</sup>, se sabe que los intervalos libres de tratamiento y las estrategias terapéuticas encaminados a disminuir la dosis acumulada y/o el tiempo total de corticoterapia permiten intervalos de tiempo en los que la velocidad de crecimiento aumenta de forma compensadora logrando con frecuencia normalizar la talla del paciente<sup>13</sup>. De hecho, los casos descritos de retrasos del crecimiento así como las indicaciones de tratamiento compensador con hormona del crecimiento tienen lugar habitualmente en pacientes con SN corticorresistente. Ninguno de los pacientes recogidos en nuestra serie cumplían criterios de corticorresistencia<sup>14</sup>. Las dosis acumulativas que se muestran en la tabla I correspondientes a los pacientes de esta serie podrían justificar que en el presente trabajo, como en otros con baja proporción de enfermos corticorresistentes<sup>15</sup>, no se aprecie disminución de la talla final.

En relación con la afectación ósea, el efecto de la corticoterapia prolongada sobre el tejido óseo consiste en una disminución de la DMO generando una osteoporosis secundaria. Se ha descrito la evolución de esta osteoporosis como paralela al enlentecimiento de la velocidad de crecimiento y a la evolución de la descanalización de la talla<sup>16</sup>. Este efecto de desmineralización ósea se ha puesto de manifiesto en series similares a la presente<sup>17,18</sup>. Del análisis de los resultados de DMO que se muestran en la tabla II se deduce que no existen, en el momento del estudio, diferencias significativas de mineralización en el esqueleto entre enfermos y controles. Por otra parte del análisis de las respectivas historias clínicas se desprende que en ningún caso los pacientes estudiados recibieron corticoides después de los 14 años; asimismo su edad media en el momento del estudio se aproxima a los 25 años, edad a la que se suele alcanzar el máximo grado de mineralización ósea<sup>19</sup>. Todo ello podría, al menos en parte, explicar la ausencia de efectos de la corticoterapia sobre la mineralización ósea de estos pacientes.

Los efectos secundarios oculares más frecuentes de la corticoterapia prolongada que se describen en la literatura son las cataratas subcapsulares posteriores con el consiguiente deterioro de la agudeza visual<sup>20-25</sup>. Dependiendo de las series consultadas la incidencia en grupos de características similares a la aquí presentada oscila entre el 5 y el 60%. Estas diferencias tan amplias podrían justificarse en base a una susceptibilidad individual, no encontrándose relación con las dosis acumuladas, el tipo de tratamiento o el tiempo de evolución. En nuestra serie se encuentran opacidades subcapsulares posteriores sólo en uno de los 13 pacientes estudiados (7%), siendo la agudeza

visual normal en todos ellos. En conclusión, en adultos jóvenes que han padecido SNCM durante su infancia, no hemos encontrado afectación de la talla final, DMO o agudeza visual atribuibles, a la enfermedad o al tratamiento corticoideo recibidos.

## BIBLIOGRAFIA

1. A report of the International Study of Kidney Disease in Childhood Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 20: 765-71, 1981.
2. Trompeter RS, Hicks J, Lloyd BM: Long-term outcome of children with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* 16: 368-70, 1985.
3. Andenmatten F, Bianchetti MG, Gerber HA y cols.: Outcome in idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Scand J Urol Nephrol* 29: 15-9, 1995.
4. Neuhaus TJ, Burger HR, Klinger M, Fanconi A, Leumann EP: Long-term low dose cyclosporin A in steroid dependent nephrotic syndrome of childhood. *Eur J Pediatr* 151: 775-8, 1992.
5. Lam CN, Arneil GC: Long-term dwarfism effects of corticosteroid treatment for childhood nephrosis. *Arch Dis Child* 43: 589-94, 1968.
6. International Study of Kidney Disease in Children: the primary nephrotic syndrome in children, identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 98: 561-4, 1981.
7. Shalhoub RJ: Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 2: 556-60, 1974.
8. Zimmermann SW: Increased urinary protein excretion in the rat produced by serum from patient with recurrent focal glomerular sclerosis after renal transplantation. *Clin Nephrol* 22: 22-30, 1984.
9. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M y cols.: A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int* 40: 453-60, 1991.
10. Dantal J, Bigot E, Bogers W y cols.: Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 330: 70-14, 1994.
11. Ritz E: Pathogenesis of «idiopathic» nephrotic syndrome (editorial). *N Engl J Med* 330: 61-2, 1996.
12. Hyams JS, Carey DE: Corticosteroids and growth. *J Pediatr* 133: 249-54, 1988.
13. Soyka LF, Saxena KM: Alternate-day steroid therapy for nephrotic children. *JAMA* 192: 225-30, 1965.
14. Dae-Yeol L, Sung Kwang P, Jung-Soo K: Insulin-like Factor-I (IGF I) and IGF-binding proteins in children with nephrotic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1856-60, 1996.
15. Foote KD, Brocklebank JT, Meadow SR: Height attainment in children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *Lancet* 917-19, 1985.
16. Freundlich M: Bone mineral content in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 9: 540, 1995.
17. Lettgen B, Jeken C, Reiners C: Influence of steroid medication on bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 8: 667-70, 1994.
18. Reid IR, Heap SW: Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long-term glucocorticoid therapy. *Arch Intern Med* 150: 2545-8, 1990.
19. Carrascosa A, del Río L, Gussinye M, Yeste D, Audi L: Mineralización del esqueleto óseo durante la infancia y la adolescencia. Factores reguladores y patrones de normalidad. *An Esp Pediatr* 40: 246-52, 1994.
20. Black RL, Oglesby RB, Von Sallmann y cols.: Posterior subcapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 174: 166-71, 1960.
21. Furst C, Smiley WK, Ansell BM: Steroid cataract. *Ann Rheum Dis* 25: 364-8, 1966.
22. Kobayashi Y, Akaishi K, Nishio T y cols.: Posterior subcapsular cataract in nephrotic children receiving steroid therapy. *Am J Dis Child* 128: 671-3, 1974.
23. Fine F, Offner G, Wilson WA: Posterior subcapsular cataracts: post transplantation in children. *Ann Surg* 182: 585-9, 1975.
24. Brocklebank JT, Harcourt RB, Meadow SR: Corticosteroid-induced cataracts in idiopathic nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 53: 30-4, 1982.
25. Bihari M, Grossman BLJ: Posterior subcapsular cataracts related to long-term corticosteroid treatment in children. *Am J Dis Child* 116: 604-8, 1968.