

Factores de riesgo cardiovascular en niños con síndrome nefrótico primario

Gabriela Alejandra Alegría-Torres,^a María Alejandra Aguilar-Kitsu,^b María de Jesús Estrada-Loza,^c Miguel Ángel Villasís-Keever^d

Cardiovascular risk factors in children with primary nephrotic syndrome

Background: It has been suggested that patients with nephrotic syndrome (NS) have an increased frequency of cardiovascular risk factors. The aim of this study was to determine the frequency of cardiovascular risk factors in children with primary NS.

Methods: Cross-sectional, descriptive and prospective study. Fifty-five patients with primary NS were included. The presence of overweight/obesity, hypertension, dyslipidemias, hyperglycemia, elevated C-reactive protein and carotid intima-media thickness (IMT) was evaluated. The treatment time, the type of treatment and the number of relapses were analyzed. For statistical analysis chi-square and Spearman's rho were used.

Results: The most frequent cardiovascular risk factor was increased carotid IMT (98.1 %), followed by hypertriglyceridemia (54.4 %) and total cholesterol (40 %). Patients with corticosteroid-sensitive NS had fewer risk factors compared with patients with steroid-resistant NS. There was also a positive correlation of longer time of evolution and number of relapses with the increase in the number of factors.

Conclusions: Ninety-eight % of children with primary NS had at least one cardiovascular risk factor. Certain clinical features, such as steroid-resistant NS, and the time of evolution and treatment, seem to be related to the presence of larger number of risk factors.

El síndrome nefrótico (SN) se caracteriza por la presencia de edema, proteinuria, hipoalbuminemia e hiperlipidemia.¹ En los niños, el 90 % de los casos corresponde a SN primario o idiopático, es decir, cuando el síndrome no es parte de alguna otra enfermedad causal, como lupus eritematoso sistémico, sífilis, hepatitis B, VIH entre otras.^{1,2} El SN primario presenta anualmente de dos a siete nuevos casos por cada 100 000 niños menores de 18 años, con una prevalencia de 12 a 16 por cada 100 000.¹⁻⁴ Alrededor del 90 % se diagnostica entre los dos y los 10 años de edad, y es más frecuente en el varón, en una proporción de 2:1, pero esta predisposición del sexo masculino se pierde en la adolescencia.⁵

El dato cardinal del SN es la proteinuria nefrótica, definida por valores de cociente urinario proteína/creatinina > 2 mg/dL en muestras aisladas de orina, o bien por proteinuria > 40 mg/m²/h en orina de 24 horas.^{3,4} La proteinuria es relativamente selectiva para la albúmina, lo que lleva a hipoalbuminemia (albúmina < 2.5 g/dL).^{5,6} Un componente del SN es la hiperlipidemia, que en la mayoría de los pacientes es temporal y desaparece con la remisión.¹⁻⁴ Sin embargo, Kisiazek *et al.* reportaron que hasta un 74 % persiste con niveles anormales de lípidos a pesar de lograr la remisión del SN.⁷

La base del tratamiento del SN idiopático son los esteroides. El esquema habitual consiste en la administración de prednisona oral 60 mg/m²/día entre cuatro y seis semanas, seguido de 40 mg/m² los días alternos, con descenso paulatino en un rango que va de 2 a 5 meses. Bajo este esquema, tomando en cuenta la respuesta a corticosteroides, el SN se clasifica en corticosteroid-sensible, corticosteroid-resistente o corticosteroid-dependiente.^{3,4} La frecuencia del SN corticosteroid-sensible es aproximadamente del 80 %, mientras que la del corticosteroid-resistente es de alrededor del 20 %.¹⁻³ Dentro del grupo corticosteroid-sensible, de 70 a 90 % de los pacientes desarrolla una o más recaídas y hasta en el 60 % puede evolucionar con recaídas frecuentes o corticosteroid-dependencia.²⁻⁴ De no lograrse la remisión o de tratarse de un SN corticosteroid-dependiente se emplean

Keywords Palabras clave

Carotid intima-media thickness	Grosor íntima-media carotídeo
Nephrotic syndrome	Síndrome nefrótico
Obesity	Obesidad
Hypertension	Hipertensión
Dyslipidemias	Dislipidemias

^aServicio de Nefrología

^bJefatura del Servicio de Nefrología

^cServicio de Cardiología

^dUnidad de Investigación en Epidemiología Clínica

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Miguel Ángel Villasís-Keever

Correo electrónico: miguel.villasis@imss.gob.mx

Teléfono: (55) 56 27 69 00, extensión 22501

Recibido: 14/08/2014

Aceptado: 01/09/2015

Introducción: se ha propuesto que los pacientes con síndrome nefrótico (SN) tienen con mayor frecuencia factores de riesgo cardiovascular. El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en niños con SN primario.

Métodos: estudio transversal, descriptivo y prospectivo. Se incluyeron 55 pacientes con SN primario. Se evaluó la presencia de sobrepeso/obesidad, hipertensión, dislipidemia, hiperglicemia, elevación de proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad y el incremento en el grosor íntimo-medial carotídeo (GIM). Se analizó el tipo de SN, el tiempo de evolución, el tratamiento actual y el número de recaídas. Para el análisis estadístico se utilizó chi cuadrada y rho de Spearman.

Resultados: el factor de riesgo cardiovascular más frecuente fue el incremento del GIM carotídeo (98.1 %), seguido de hipertrigliceridemia (54.4 %) y de hipercolesterolemia total (40 %). Los pacientes con SN corticosenible tuvieron menor número de factores de riesgo comparados con los corticorresistentes. Además hubo una correlación positiva de mayor tiempo de evolución y número de recaídas con el incremento de factores.

Conclusiones: el 98 % de los niños con SN primario tuvieron al menos un factor de riesgo cardiovascular. Ciertas características clínicas como ser corticorresistentes y el tiempo de evolución y tratamiento parecen estar relacionadas con la presencia de un mayor número de factores de riesgo.

Resumen

fármacos de segunda línea, como ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato, clorambucil.^{3,4}

Por otro lado, al igual que en otras enfermedades, se ha detectado que este grupo de pacientes puede tener un riesgo cardiovascular incrementado. Así, se ha estudiado la presencia de factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, la hipertensión arterial sistémica (HAS), las dislipidemias y alteraciones del metabolismo de la glucosa, que en conjunto constituyen el llamado síndrome metabólico.^{8,9} Asimismo, existen reportes del comportamiento de otros factores en este grupo de pacientes, tales como la determinación de la proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad, (cuyo nivel > 3 mg/L se considera como un factor de riesgo), o bien, la medición del grosor íntimo-medial (GIM) carotídeo, mediante ultrasonido en modo B.^{10,11} Todos estos factores constituyen la base fisiopatogénica de las enfermedades cardiovasculares.^{8,9,12,13}

En población pediátrica con SN existen algunos estudios sobre la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular. Tkaczyk *et al.* estudiaron marcadores de disfunción endotelial (trombomodulina, factor Von Willebrand y factor activador del inhibidor de plasminógeno 1) en 132 niños entre 2 y 18 años de edad en diferentes etapas de la enfermedad, y encontraron que estos biomarcadores se incrementaban durante las recaídas, y que disminuyeron en etapas posteriores, pero siempre se mantuvieron más elevados que en el grupo de niños sanos.¹⁴ En el 2005, Pelkowska y Sancewicz concluyeron que los pacientes con SN corticodependientes y corticorresistentes tenían disfunción endotelial, tras estudiar el grado de dilatación de la arteria braquial mediada por flujo en 41 sujetos de nueve a 20.3 años de edad, a los que dividieron en dos grupos: el primero con 24 pacientes en remisión, catalogados como corticodependientes o corticorresistentes; mientras que en el segundo fueron 17 pacientes en recaída. En ambos grupos el flujo de la arteria braquial

se encontraba por debajo de los valores normales (63 y 52 %, respectivamente).¹⁵ Posteriormente, en el 2006 Ksiazek *et al.* estudiaron la incidencia de aterosclerosis en 50 niños con SN idiopático de 5.8 a 16.5 años de edad, en quienes el promedio de tiempo de evolución de la enfermedad era de 7.8 años. Se midió el GIM en la carótida común y en la arteria femoral; se encontró que en alrededor del 75 % existía incremento del GIM de la carótida.¹⁶

Por otro lado, también se ha identificado que la obesidad y la HAS son factores de riesgo cardiovascular, pero relacionado con el uso de esteroides.⁵ Por ejemplo, Nakamura *et al.* estudiaron el índice de masa corporal (IMC) de 30 niños japoneses con SN corticosenible; reportaron una frecuencia de obesidad del 28.6 al 31 % y observaron una relación del IMC con la dosis y el tiempo de exposición al esteroide.¹⁷ Con respecto a la HAS, se ha descrito que alrededor del 50 % de los pacientes con SN pueden cursar con HAS, la cual se puede asociar o al uso de esteroide o también a un estado de hipervolemia.⁵

La información existente sobre la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular en niños con SN primario es limitada, por lo que el objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de sobrepeso/obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial, elevación de proteína C reactiva de alta sensibilidad y aumento del grosor íntimo-medial carotídeo en niños con síndrome nefrótico primario.

Métodos

Estudio observacional, transversal, descriptivo y prospectivo. Se llevó a cabo en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el servicio de Nefrología Pediátrica, de septiembre del 2013 a enero del 2014. Se incluye-

ron pacientes con SN primario, de más de ocho semanas de evolución, de 1 a 16 años de edad y de ambos sexos. Se excluyeron los pacientes con depuración de creatinina $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2\text{sc}$, pacientes con datos clínicos de proceso infeccioso o con edema. La selección de los pacientes fue de tipo no probabilístico, de casos consecutivos, conforme acudieron a valoración a la consulta de nefrología y quienes aceptaron participar en el estudio.

Antes del inicio del estudio, el proyecto de investigación fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética en Salud del hospital. Para la participación, a los padres del paciente se les solicitó firma de consentimiento informado, mientras que los pacientes mayores de ocho años firmaron carta de asentimiento informado.

Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, estado de nutrición (según el IMC se consideró como obesidad cuando se encontraron en el percentil ≥ 95 para el sexo y la edad; sobrepeso entre percentil 85 y 94), albúmina sérica, proteinuria. El SN se clasificó de acuerdo con las definiciones de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group,³ en: corticosensible (recaídas frecuentes o infrecuentes), corticodependiente y corticorresistente. Otras de las variables fueron el tiempo de evolución del SN (tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el momento del estudio), tratamiento actual, estado clínico (remisión o activo) y el número de recaídas. En cuanto a las definiciones para la hipercolesterolemia total, hipercolesterolemia LDL, niveles bajos de HDL e hipertrigliceridemia se tomaron en cuenta las guías de la Academia Americana de Pediatría.¹⁸ Asimismo, se consideró que había hiperglicemia si los niveles eran $> 100 \text{ mg/dL}$, incremento en niveles de PCR de alta sensibilidad con cifras $> 3 \text{ mg/L}$ e hipertensión arterial cuando la TA fue \geq percentil 95 para la talla y la edad.¹⁹

Una vez aprobado el estudio, se identificó a los pacientes con diagnóstico de SN primario que cumplían con los criterios de inclusión. A los pacientes que aceptaron se les realizó medición de peso, talla, tensión arterial por método auscultatorio (previa estandarización) y toma de muestra sanguínea en ayuno y de orina para la determinación de lípidos, glucosa, creatinina, PCR de alta sensibilidad y albúmina en sangre, así como la determinación de proteínas en orina de 24 horas. Estas pruebas se procesaron en el laboratorio central. Un solo investigador realizó la medición del GIM carotídeo a través de USG Doppler en ambas carótidas comunes con base en las recomendaciones de los consensos internacionales de radiología.²⁰ Se realizaron tres mediciones en cada carótida y se obtuvo un promedio de las mediciones. Se empleó un ultrasonido de alta resolución Phillips sonos 5500

y transductor $> 7 \text{ mHz}$ con optimización de ganancias; se percentiló el GIM carotídeo y a partir de los datos de Shroff *et al.*²¹ se consideró incremento en el GIM cuando fue \geq al percentil 90 para la edad. Previo a la medición de GIM carotídeo en los niños con SN se estandarizó la medición en 12 niños sanos con edad de 1 a 13 años. A todos los niños se les realizó un ecocardiograma convencional transtorácico con transductor de 5 mHz. Se consideró como hipertrofia ventricular izquierda (HVI) una masa ventricular > 110 gramos.

En relación con el análisis estadístico, el análisis descriptivo se realizó de acuerdo con la escala de medición de cada una de las variables, calculando medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables con escala cualitativa se presentan con números absolutos y porcentajes, mientras que las cuantitativas, con mediana como medida de tendencia central y, como medidas de dispersión, valores mínimo y máximo. Se realizó correlación de las variables cuantitativas con rho de Spearman, mientras que la comparación de los factores cardiovasculares con las características de los pacientes se hizo con chi cuadrada. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 55 niños con diagnóstico de SN primario, cuyas características clínicas y bioquímicas se describen en el cuadro I. Predominó el sexo masculino con un 67.3 % frente a un 32.7 % del sexo femenino, con una mediana para la edad de ocho años (rango de uno a 16 años). De los 55 casos, el tiempo de la enfermedad osciló de dos a 156 meses, con una mediana de 39 meses. De los pacientes, 14 se catalogaron como corticosensibles (24.4 %), 17 como corticodependientes (30.9 %) y 24 como corticorresistentes (43.6 %). Cuarenta y ocho pacientes se encontraban en remisión y siete pacientes activos pero sin edema; estos últimos tenían comportamiento corticorresistente. Con relación a la variedad histológica, 53 pacientes contaban para el momento del estudio con biopsia renal, de los cuales el 38.1 % tuvo variedad de cambios mínimos, 36.3 % proliferación mesangial y 21 % glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

Las características bioquímicas y ecocardiográficas se describen en el cuadro II, en donde se observa que la mediana para la albúmina, proteinuria, glucosa, lípidos y PCR se encontraba dentro de valores normales.

Con relación al tratamiento actual, 30 pacientes (54.5 %) tuvieron tratamiento a base de inhibidor de calcineurina (28 con ciclosporina y dos con tacrolimus), 28 (50.9 %) recibían esteroide, 11 (20 %) ciclofosfamida, siete (12 %) se encontraron sin tratamiento

Cuadro I Características clínicas e histológicas de los pacientes con síndrome nefrótico

Características	N = 55	
	Mediana	Mínimo-máximo
Edad (años)	8	1-16
Sexo		
Femenino	18	32.7*
Masculino	37	67.3*
IMC (kg/m ²)	17.5	14.6-39.7
Tensión arterial sistólica (mmHg)	100	80-134
Tensión arterial diastólica (mmHg)	68	50-89
Tipo de síndrome nefrótico		
Corticosenible	14	24.45*
Recaídas infrecuentes	10	
Recaídas frecuentes	4	
Corticoddependiente	17	30.90*
Corticorresistente	24	43.63*
Variedad histológica del síndrome nefrótico [†]		
Cambios mínimos	21	38.1*
Proliferación mesangial	20	36.3*
Glomerulosclerosis focal y segmentaria	12	21*
Tiempo de enfermedad (meses)	39	2-156
Tiempo en lograr la primera remisión (semanas)	10.5	1-288
Número de recaídas	3.5	0-15
Estado clínico		
Remisión	48	87.2*
Activo	7	12.7*

*Valores expresados como frecuencias absolutas y porcentajes
[†]Cinco pacientes no tuvieron estudio

farmacológico, dos (3.6 %) mofetil micofenolato y otros dos (3.6 %) enalapril como antiproteínúrico. De los 28 casos que recibían esteroides, el 89 % tomaba algún otro inmunosupresor.

Medición del GIM carotídeo y valoraciones ecocardiográficas

A los 55 pacientes se les midió el GIM carotídeo y se les realizó una valoración ecocardiográfica; después de hacer esta encontramos que el 98 % se encontraba con un GIM por arriba del percentil 97 para la edad, con una mediana de 1.2 mm (mínimo de 0.3 mm y máximo de 3 mm), y aunque no fue estadísticamente significativa ($p = 0.15$), se observó una mediana de 1.0 mm en los

corticosenibles frente a 1.2 mm en los corticorresistentes. El único caso en el que el GIM carotídeo se encontró dentro de valores de referencia normales fue el de un paciente con menos de seis meses de evolución del SN, clasificado como corticosenible y sin otros factores de riesgo cardiovascular. Además se evidenció que 14 (25.4 %) de los 55 pacientes tenían una masa ventricular mayor a 110 g (con una variación en los 55 niños de 28 a 191 gramos), lo que se traduce como hipertrofia ventricular izquierda.

Factores de riesgo cardiovascular

Se documentó que el 98.1% de los casos tenía un GIM carotídeo mayor al percentil 97 para la edad,

Cuadro II Características bioquímicas y GIM carotídeo de 55 niños con síndrome nefrótico primario

Características	Mediana	Mínimo-máximo
Albúmina (g/dL)	4.4	1.6-5.2
Proteinuria (mg/m ² /h)	3.2	0.13-295.7
Glucosa (mg/dL)	83.3	63.1-118
Colesterol total (mg/dL)	171.2	99-574.6
Colesterol HDL (mg/dL)	51.8	20.92-127.73
Colesterol LDL (mg/dL)	83.9	43.60-426.35
Triglicéridos (mg/dL)	108	39-414
GIM carotídeo (mm)	1.2	0.3-3
PCR (mg/L)	0.63	0-15.98

GIM carotídeo = grosor intimo-medial carotídeo; colesterol HDL = lipoproteína de alta densidad; colesterol LDL = lipoproteína de baja densidad; PCR = proteína C reactiva

54.5 % hipertrigliceridemia, 40 % hipercolesterolemia total, 29 % colesterol LDL elevado, 23.6 % obesidad, 40 % en conjunto sobrepeso/obesidad, 16.3 % PCR mayor a 3 mg/L, 12.7 % HAS y 5.4 % HDL bajo (cuadro III).

Como se muestra en la figura 1, en los 54 pacientes en los que se detectó algún factor de riesgo (desde uno hasta seis factores), lo más frecuente fueron dos factores (30 %) seguido de tres factores (20 %). La combinación más frecuente de estos factores fue el incremento del GIM carotídeo más la hipertrigliceridemia (47 %).

Al realizar la comparación de la población dividiéndolos según la respuesta a esteroide (cuadro IV), observamos que los pacientes corticosensibles tuvieron menor frecuencia de obesidad, HAS, hipercolesterolemia total, HDL bajo e hipertrigliceridemia. Sin embargo, solamente la hipertrigliceridemia tuvo significación estadística.

Además se observó que en los pacientes corticosensibles hubo menor número de factores de riesgo cardiovascular, ya que el 70 % tenía dos o menos factores de riesgo a diferencia de los corticorresistentes, de los que el 62.4 % de los casos tenían tres o más, aunque no fue estadísticamente significativo.

Tomando en cuenta si los pacientes se encontraban en remisión o no, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia total y el colesterol LDL fueron más frecuentes en los activos, pero solo la hipertrigliceridemia y el colesterol LDL tuvieron significación estadística.

También se encontró que aunque no existe relación entre el GIM carotídeo y el tiempo de evolución del SN ($\rho = 0.021$, $p = 0.87$), sí lo hay entre el tiempo de evolución y el IMC ($\rho = 0.37$, $p = 0.005$), la TAD ($\rho = 0.30$, $p = 0.02$), la masa ventricular ($\rho = 0.33$, $p = 0.13$) y la PCR ($\rho = 0.23$, $p = 0.08$) (figura 2). También observamos una tendencia de que a mayor número de recaídas hay mayor número de factores de riesgo cardiovascular ($\rho = 0.27$, $p = 0.05$).

Discusión

En este estudio hemos explorado la frecuencia de algunos factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales, como obesidad, HAS, dislipidemia, PCR de alta sensibilidad y se ha buscado la presencia de aterosclerosis subclínica a través de la determinación del GIM carotídeo en pacientes con SN primario de edad pediátrica y en población mexicana, la cual hasta el momento no se había estudiado.

Los pacientes con SN primario reciben terapia con esteroide durante un tiempo que oscila entre 4 y 28 semanas,⁵ lo que puede favorecer el incremento en el IMC y por lo tanto la presencia de obesidad. En el 2010 Nakamura *et al.* estudiaron de manera retrospectiva a 30 niños japoneses con SN primario con la finalidad de evaluar los cambios en el IMC después de terminada la terapia con esteroide, para lo que dividieron a su población en aquellos que se mantuvieron obesos (grupo 1) y aquellos que disminuyeron de

Cuadro III Factores de riesgo cardiovascular en niños con síndrome nefrótico primario

Factores de riesgo	N = 55	
	n	%
GIM carotídeo > percentil 97	54	98.1
Hipertrigliceridemia	30	54.5
Hipercolesterolemia total	22	40
Colesterol LDL elevado	16	29.0
Obesidad	13	23.6
PCR > 3 mg/L	9	16.3
Hipertensión arterial	7	12.7
Colesterol HDL bajo	3	5.4

GIM carotídeo = grosor intimo-medial carotídeo; colesterol LDL elevado = lipoproteína de alta densidad elevada; PCR = proteína C reactiva; colesterol HDL = lipoproteína de alta densidad baja

peso (grupo 2); después de un seguimiento de 19 y 17 meses, respectivamente, estos autores encontraron una frecuencia de obesidad de 28.6 % para el grupo 1 y del 31 % para el grupo 2; concluyeron que el grupo con mayor retención de peso tuvo mayor dosis y tiempo de exposición al esteroide.¹⁷ En nuestro estudio pudimos documentar una frecuencia de obesidad del 23 % y que existe correlación entre el IMC y el tiempo de evolución de la enfermedad, datos concordantes con la literatura referida.

La HAS también es una de las complicaciones de los pacientes con SN. Está presente entre el 13 y el 51 % de los casos, y se puede asociar a la hipervolemia y a los efectos adversos del esteroide y a la ciclosporina;⁵ sin embargo, se espera que las cifras tensionales mejoren al lograr la remisión. En nuestro estudio la frecuencia de HAS fue del 12.7 %. Dicha frecuencia es similar a lo que reportaron Candan *et al.* en el 2014, quienes estudiaron a 37 niños de 7.9 a 18.8 años de edad con SN primario corticorresistente y los compararon con un grupo control de 22 niños sanos; incluyeron niños tanto en remisión como en recaída pero con una TFG > 90 mL/min/1.73m²sc. Su objetivo principal fue la búsqueda de enfermedad cardiovascular subclínica a través de la determinación de la masa ventricular izquierda, el incremento en el GIM y la velocidad de presión de pulso, así como la monitorización de forma ambulatoria durante 24 horas de la TA. Además obtuvieron el promedio durante el último año de la proteinu-

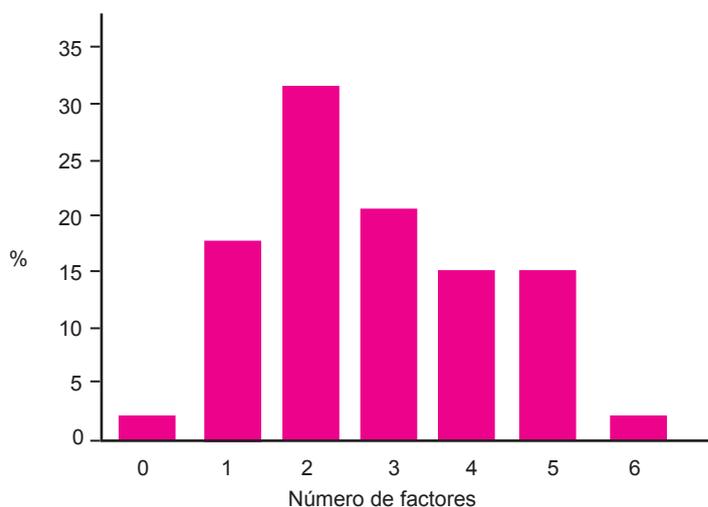


Figura 1 Número de factores de riesgo cardiovascular en niños con síndrome nefrótico primario

ria, de la concentración sérica de colesterol total, LDL, triglicéridos, y albúmina, midieron PCR de alta sensibilidad, ferritina y fibrinógeno, calcularon la dosis acumulada de esteroide y de ciclosporina. Este grupo encontró una frecuencia de HAS del 14 %; sin embargo, los investigadores midieron la TA a través de la monitorización cada media hora durante el día y cada hora durante la noche por 24 horas, y a diferencia de nuestra población de estudio, la

Cuadro IV Frecuencia de factores de riesgo cardiovascular según la respuesta a esteroide

Factores de riesgo	Corticosenible n = 14		Corticoddependiente n = 17		Corticorresistente n = 24		p*
	n	%	n	%	n	%	
Colesterol HDL bajo	0	0	1	5.8	2	8.3	0.54
Colesterol LDL elevado	4	28.5	5	29.4	7	29.1	0.99
GIM carotídeo > p97	13	92.8	17	100	24	100	0.15
Hipercolesterolemia total	4	28.5	6	35.2	12	50	0.83
Hipertensión arterial	1	7.1	2	11.7	4	16.6	0.69
Hipertrigliceridemia	4	28.5	9	52.9	17	70.8	0.041
Obesidad	2	14.2	5	29.4	6	25	0.86
PCR > 3 mg/L	1	7.1	5	29.4	3	12.5	0.61
Número de factores de riesgo							
0-2	10	71.4	8	47.0	9	37.4	0.38
3-4	3	21.4	6	35.3	10	41.6	
5-6	1	7.6	3	17.6	5	20.8	

* Se empleó chi cuadrada

mayoría de sus casos se encontraban con manejo a base de IECA o ARA II. Un hallazgo que destaca de este estudio es que la hipertensión arterial fue predominantemente nocturna y que existió una alta prevalencia en la ausencia del descenso esperado de la TA durante el sueño.²² En nuestro estudio, si bien no encontramos una frecuencia tan elevada de HAS, nuestros pacientes no estaban en una fase edematosa; sin embargo, la determinación de la TA se hizo en un solo momento.

Por otro lado aunque no fue parte de nuestros objetivos la medición de la masa ventricular izquierda, si se realizó a todos los niños como parte de la valoración ecocardiográfica, y documentamos una frecuencia de HVI del 30 %. Este hallazgo es similar a lo reportado recientemente por Hooman *et al.* en el 2013. Este último grupo estudió el GIM carotídeo y la masa ventricular izquierda en 51 niños con SN primario, quienes tenían por lo menos un año de evolución de la enfermedad, una TFG mayor a 20 mL/min/1.73m²sc. En el estudio incluyeron a niños corticosensibles, corticodependientes y cortirresistentes (y excluyeron a niños con edema) y los

compararon con un grupo de 75 niños sanos; encontraron que el 41.7 % de los niños con SN tenían HVI, (valor de $p < 0,001$), y que había correlación entre la HVI y la rigidez carotídea ($p = 0.005$), la proteinuria ($p = < 0.001$) y la HAS ($p = 0.019$). El análisis multivariado reveló que el índice de masa ventricular fue afectado principalmente por la HAS ($p = 0.004$). Además sugieren que los cambios en los parámetros de carótida ocurren tempranamente antes de que la HVI aparezca.²³ En nuestro estudio de los 14 pacientes con HVI ninguno se encontró hipertenso al momento del estudio; sin embargo, esta hipertrofia pudiera explicarse por un estado de hipertensión en algún momento de su enfermedad; por otro lado, no podemos decir que la HAS sea la única causa por la que un paciente con SN pueda tener HVI, ya que esta también puede ser explicada por microtrombosis pulmonar subclínica, por la dislipidemia y por la obesidad. Estas dos últimas condiciones sí se encontraron en nuestros pacientes, ya que de los 14 casos con HVI, el 43 % tenía obesidad, 57 % sobrepeso, 50 % tenía hipertrigliceridemia y el 43 % hipercolesterolemia total.

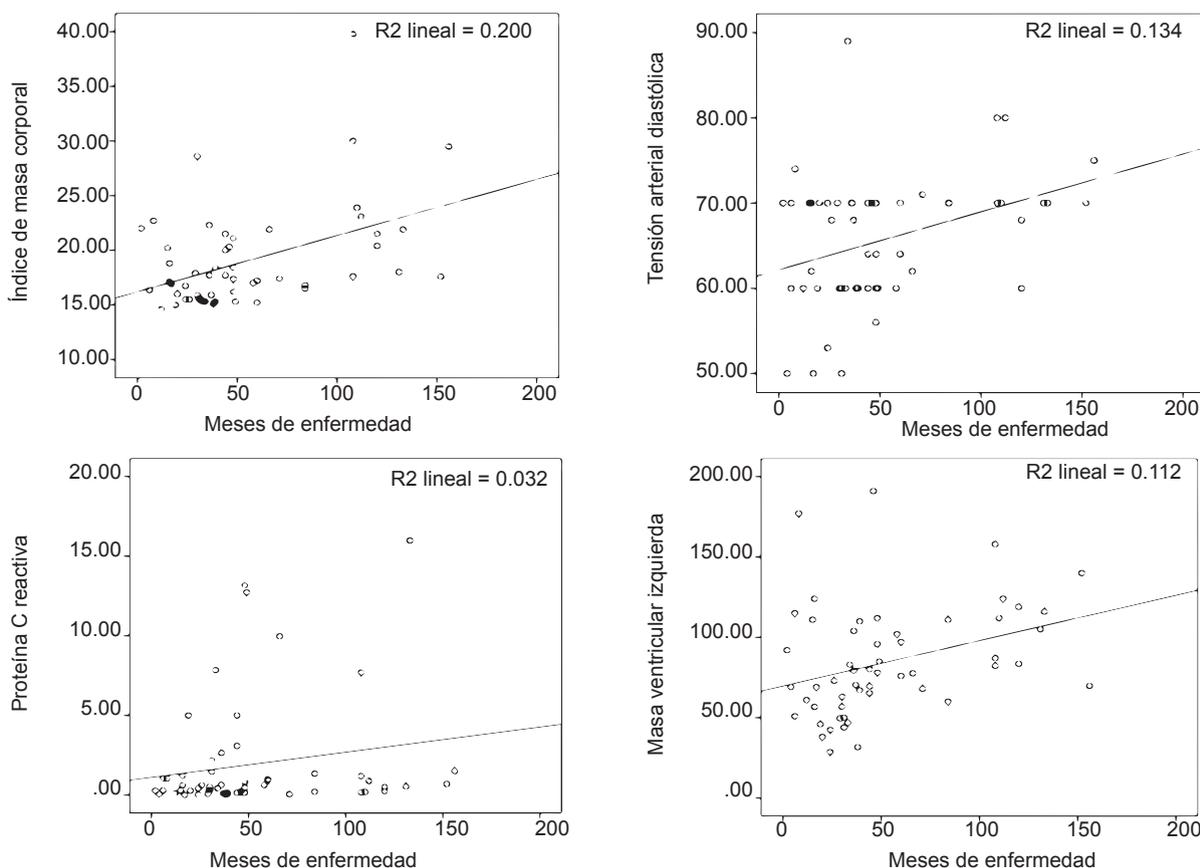


Figura 2 Correlación entre factores de riesgo cardiovascular y el tiempo de evolución del SN primario

La dislipidemia es una condición esperada en niños con SN y es la anomalía lipídica más común gracias a la concentración elevada de colesterol total y de colesterol LDL. Dichas anomalías se relacionan con la hipoalbuminemia, la cual condiciona la reducción de la presión oncótica plasmática y, a su vez, el incremento en la síntesis hepática de lipoproteínas de baja densidad (LDL), el incremento de la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA-reductasa (HMGCoAr), el aumento de la viscosidad sanguínea y la depuración exagerada de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la lecitina-colesterol acetiltransferasa (LCAT).^{1,2,4,12} Sin embargo, se espera que se resuelva al lograrse la remisión.¹⁻⁵

Kziazek *et al.* publicaron en el 2009 un estudio realizado a 50 pacientes con SN primario en remisión, en el que buscaban la correlación entre la persistencia de anomalías lipídicas durante la remisión del SN y el polimorfismo genético de las proteínas involucradas en el metabolismo de las lipoproteínas, en el que incluyeron un total de 50 niños con SN primario, de los cuales 12 eran corticorresistentes y 38 corticodependientes, con un tiempo de enfermedad de 2.6 a 13.8 años. En 46 casos el perfil lipídico se evaluó tras ocho semanas de remisión y en cuatro durante la remisión parcial. La frecuencia de la dislipidemia fue del 74 %.⁷ En el mismo estudio de Candan *et al.*, estos autores evaluaron la presencia de dislipidemia y reportaron que el 54 % tenía hipercolesterolemia total > 200 mg/dL, 11 % tenía HDL < 35 mg/dL y 43 % LDL > 130 mg/dL, aunque hay que hacer mención que el 37 % de la población estudiada se encontraba con hipoalbuminemia y proteinuria.²² En nuestra población de estudio la anomalía lipídica más frecuente fue la hipertrigliceridemia con un 54.4 %, seguida de la hipercolesterolemia total en un 40 % y en tercer lugar el LDL elevado en un 29 %.

En el 2008 Tkaczy *et al.* reportaron que la mayoría de los niños con SN idiopático tenían concentraciones elevadas de marcadores de lesión endotelial. Dichas conclusiones fueron obtenidas al estudiar a 132 niños con SN entre 2 y 18 años de edad, a los que dividieron en cuatro grupos: un grupo en la fase aguda de la enfermedad, con proteinuria en rango nefrótico; otro grupo durante la remisión pero aún con manejo esteroideo; otro en remisión libre de esteroides entre cinco y diez meses, y un cuarto grupo en remisión y libre de esteroides por más de dos años. A todos les hicieron la medición sérica de trombomodulina, inhibidor de plasminógeno activado y actividad del factor de von Willebrand, todos ellos propuestos como marcadores de lesión endotelial. Estas mediciones las compararon con un grupo control de 41 niños sanos y encontraron que los tres

marcadores estudiados estaban elevados, independientemente del momento de la enfermedad, aunque esta elevación fue más pronunciada tempranamente en las recaídas; sin embargo, tanto la trombomodulina como el inhibidor de plasminógeno activado disminuyen conforme se logra la remisión y con el paso del tiempo, pero nunca llegan a valores normales, a diferencia del factor de von Willebrand que todo el tiempo permanece elevado. Esta condición podría acelerar el proceso de aterogénesis en los pacientes con SN.¹⁴

Otros de los marcadores bioquímicos propuestos para la detección de lesión endotelial y aterosclerosis subclínica es la determinación de la PCR de alta sensibilidad. Actualmente su elevación se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Se ha sugerido la utilidad de la medición de la PCR en niños obesos o hipercolesterolémicos, y se ha relacionado la concentración de PCR > 3 mg/L con cifras de TA sistólica mayores en niños y adolescentes.²⁴ Además se ha propuesto que en niños con sobrepeso u obesidad los niveles elevados de PCR se asocian a incremento en el GIM. Sin embargo, los resultados no son consistentes; en Chile, Acevedo *et al.*, en 112 niños sanos, con edad promedio de 11.3 años, midieron PCR ultrasensible, dilatación de la arteria braquial y el GIM carotídeo mediante ultrasonido, y reportaron una correlación significativa entre los niveles de PCR y el grado de adiposidad, pero no con parámetros de aterosclerosis subclínica.²⁵

En niños con SN primario Hooman *et al.* (en el estudio citado con anterioridad) no encontraron correlación entre la PCR y los datos de enfermedad cardiovascular, con una media de la concentración sérica de PCR de alta sensibilidad de 0.4 mg/L.²³ En nuestro estudio también se determinó la concentración sérica de PCR de alta sensibilidad como un factor de riesgo cardiovascular, y encontramos que un 16 % de la población tenía niveles mayores a 3 mg/L, con una mediana de 0.63 mg/L, frecuencia que pudiéramos pensar se encontraría más elevada tomando en cuenta la proporción con que se encontró la presencia de obesidad, dislipidemia e incremento en el GIM carotídeo; sin embargo, cabe hacer mención que de los nueve pacientes con PCR elevada, dos tenían obesidad y dos hipercolesterolemia total.

Se considera que el SN idiopático en la población adulta puede ser un factor de riesgo importante para la aterosclerosis acelerada; sin embargo, el rol de este síndrome en el desarrollo de aterosclerosis en niños no es claro: se piensa que los periodos de anomalías lipídicas y la exposición a esteroide, así como el tiempo de evolución de la enfermedad podrían incrementar el riesgo de aterosclerosis prematura.²²

Existen pocos estudios diseñados para conocer la morbilidad y mortalidad por eventos cardiovasculares en adultos que padecieron SN primario. Al respecto Lechner *et al.*, en el 2004, después de estudiar una cohorte de 40 de 62 pacientes con edad entre 25 y 53 años de edad, con antecedente de SN corticosensible/corticoddependiente durante la infancia, con el objetivo de conocer la frecuencia de eventos cardiovasculares (EVC), encontraron una frecuencia de ECV similar a la población general con la misma edad (8 %), los casos que presentaron infarto agudo al miocardio (tres) tenían otros factores de riesgo como DM2, HAS, dislipidemia y uno de ellos además consumo de cocaína, y no hubo muertes por alguna causa atribuida a ECV.²⁶

Por otro lado, además de la exposición a esteroides y la dislipidemia, los pacientes con SN tienen con frecuencia factores de riesgo adicionales como HAS, obesidad, inflamación, largo tiempo con uso de inmunosupresores como ciclosporina A; Candan *et al.* encontraron en su estudio del 2014 que los niños con SN primario tenían valores significativamente más altos del GIM carotídeo, de la velocidad de presión de pulso aórtico y en la masa ventricular, comparados con el grupo control ($p < 0.001$ para todos). La media de GIM carotídeo fue de 0.44 ± 0.22 mm frente a 0.30 ± 0.03 mm en el grupo control, $p = 0.001$; ocho pacientes (22 %) tenían un incremento en el GIM. Además encontraron correlación solamente entre el incremento del GIM y la presencia de proteinuria elevada después de un análisis de regresión multivariada ($R^2 = 0.141$, $\beta = 0.375$, $p = 0.022$). Un dato importante a resaltar en este estudio es que el 50 % de los casos se encontraban con IECA/ARA II y un 31 % con estatinas, lo que puede tener impacto sobre sus resultados al ser fármacos a los que se les ha asociado con un efecto potencialmente protector de aterosclerosis.²²

Hooman *et al.*, en su publicación del 2013, reportaron que la media del GIM carotídeo en niños con SN fue de 0.42 mm (+ 0.14), mientras que en los controles fue de 0.37(+ 0.08). El factor que influyó sobre el incremento en el GIM fue la duración de la enfermedad ($p < 0.05$) y no encontraron diferencias significativas entre los corticosensibles, corticoddependientes ni corticorresistentes en este estudio. Al igual que en el de Candan *et al.*, la mayoría de los niños con SN tenían manejo con IECA o ARA II y el 47 % de estatinas.²³ En nuestro estudio hemos encontrado que el 98.1 % de la población tiene un incremento en el GIM carotídeo, con una mediana muy por arriba de los valores considerados como normales en la población pediátrica, e incluso con los valores obtenidos en los casos de niños sanos con los que se estandarizó la medición del GIM en

este estudio. Asimismo no encontramos correlación entre el GIM y la respuesta al esteroide, pero tampoco con el tiempo de evolución como lo encontró Hooman; una diferencia en nuestra población con respecto a los pacientes estudiados por Candan *et al.* y Hooman *et al.* es que solo el 3.6 % de nuestros casos se encontraban con IECA y ningún paciente tenía manejo con estatinas.

Una limitación de este estudio, que se debe tomar en consideración para la interpretación de los resultados, es, por un lado, el tamaño de la muestra, que pudo afectar el análisis estadístico. Otra limitante es que se trata de un estudio transversal que no fue diseñado para determinar cuáles factores están involucrados en la causalidad; además, tiene variables de confusión no exploradas, como los antecedentes familiares de hipercolesterolemia, antecedentes familiares de HAS, las dosis de inmunosupresores, la dosis acumulada del esteroide, los hábitos dietéticos, el manejo y el estado clínico y bioquímico previo a su seguimiento en esta unidad. Por otro lado, los resultados obtenidos no se pueden generalizar a todos los casos de SN, ya que nuestra población de estudio tiene como característica en la mayoría de los casos que fue referida para su atención a esta unidad por falta de respuesta al manejo con esteroide después de un tiempo de tratamiento en sus hospitales generales. Sin embargo, las fortalezas de este estudio residen en que se incluyeron pacientes con diferente comportamiento clínico y bioquímico, se incluyeron casos con un largo periodo de la enfermedad y una sola persona realizó la valoración del GIM carotídeo y de la ecocardiografía.

Conclusión

En este estudio ~ 98 % de los niños con SN primario tiene por lo menos un factor de riesgo cardiovascular debido al incremento en el GIM carotídeo, 50 % tiene dos o tres factores de riesgo cardiovascular, cuya combinación más frecuente es el incremento en el GIM carotídeo y la dislipidemia. El segundo y el tercer factor de riesgo más frecuentes fueron la dislipidemia (55 %) y el sobrepeso/obesidad (40 %), respectivamente. Ciertas características clínicas, como ser corticorresistentes y el número de recaídas, parecen estar relacionadas con la presencia de un mayor número de factores de riesgo cardiovascular.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Santos F. Síndrome nefrótico. *Na Pediatr Contin.* 2004;2:223-9.
- Academia Mexicana de Pediatría, Comité de Expertos en Nefrología. Síndrome nefrótico en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2000;57:522-36.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter. Suppl.* 2012;2:139-274.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía práctica clínica diagnóstico y tratamiento del síndrome nefrótico primario en niños. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2013.
- Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagari S, Smoyer W, Mahan J, et al. Management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 2009;124:747-57.
- Gordillo R, Spitzer A. The nephrotic syndrome. *Pediatr. Rev.* 2009;30:94-105.
- Ksiazek J, Ciechanowicz A, Wierzbicka A. Is dyslipidemia sustained during remission of nephrotic syndrome genetically determined?. *Pol Arch Med Wewn.* 2009;119(1-2):11-6.
- Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high risk pediatric patients. *Circulation.* 2006;114:2710-38.
- Morrison K, Aronson L, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adults cardiovascular disease 25 years later: the Princeton lipid research clinics follow study. *Pediatrics.* 2007;120(2):340-5.
- Rifai N, Ridker P. High sensitivity C reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem.* 2001;47(3):403-11.
- Macini J, Dahlöf B, Diez J. Surrogate markers for cardiovascular disease, structural markers. *Circulation.* 2004;109(25):22-30.
- Lacquaniti A, Bolignano D, Donato V, Bono C, Fazio MR, Buemi M. Alterations of lipid metabolism in chronic nephropathies: mechanisms, diagnosis and treatment. *Kidney Blood Press Res.* 2010;33:100-10.
- McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, McGill HC Jr. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis. *Pediatrics.* 2006;118(4):1447-55.
- Tkaczyk M, Czupryniak A, Owczarek D, Lukamowicz J, Nowicki M. Markers of endothelial dysfunction in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Am J Nephrol.* 2008;28(2):197-201.
- Pelkowska A, Sancewicz-Pach K. Determination of endothelial function in children with nephrotic syndrome in various states of disease. *Wiad Lek.* 2005;58(1):35-8.
- Ksiazek J, Niemirska A, Lipka M, Grenda R. Evaluation of arterial intima-media thickness (IMT) in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Przegl Lek.* 2006; 63 (3):205-7.
- Nakamura A, Niimi R, Kurosaki K, Yanagawa Y. Factors influencing cardiovascular risk following termination of glucocorticoid therapy for nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2010;14(5):457-62.
- Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics.* 2008;122(1):198-208.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114:555-76.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th watching the risk symposium, 13th and 15th European stroke conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2007(1);23:75-80.
- Shroff R, Dégi A, Kerti A, Kis E, Cseppekál O, Tóty K, et al. Cardiovascular risk assessment in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(6):875-84.
- Candan C, Canpolat N, Gökalp S, Yildiz N, Turhan P, Tasdemir M, et al. Subclinical cardiovascular disease and its association with risk factors in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(1):95-102.
- Hooman N, Isa-Tafreshi R, Otukesh H, Mostafavi SH, Hallaji F. Carotid artery function in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Nefrologia.* 2013;33(5):650-6.
- Lande MB, Pearson TA, Vermilion RP, Auinger P, Fernandez ID. Elevated blood pressure, race/ethnicity, and C-reactive protein levels in children and adolescents. *Pediatrics.* 2008;122(6):1252-7.
- Acevedo M, Arnáiz P, Barja S, Bamba C, Berríos X, Guzmán B et al. Proteína C reactiva y su relación con adiposidad, factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en niños sanos. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1051-8.
- Lechner BL, Bockenhauer D, Iragorri S, Kennedy TL, Siegel NJ. The risk of cardiovascular disease in adults who have had childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(7):744-8.