

## Estudio del crecimiento estatural en niños con síndrome nefrótico idiopático córtico-sensible

J. RODRÍGUEZ SORIANO, A. VALLO, M. UBETAGOYENA, F. ARIZA,  
M. SÁNCHEZ, R. OLIVEROS y M.<sup>a</sup> J. QUINTELA

**RESUMEN:** Se analizaron estadísticamente los datos de crecimiento de 77 niños con síndrome nefrótico idiopático córtico-sensible. La mayoría de estos niños habían recibido tandas múltiples de tratamiento esteroideo a dosis elevadas. Se pudo demostrar que el tratamiento con prednisona repercute sobre el crecimiento durante el tiempo de administración y que este efecto guarda relación con la dosis total administrada. Sin embargo, los tratamientos intermitentes, aún a dosis elevadas, no repercuten sobre la talla observada al final del seguimiento ya que los períodos de remisión permiten la recuperación del crecimiento perdido durante los períodos de tratamiento. La talla adulta definitiva pudo ser estimada en 7 pacientes y se situó en el rango de normalidad, no guardando relación con la cantidad total de prednisona recibida a lo largo de la infancia. **PALABRAS CLAVE:** SÍNDROME NEFRÓTICO. CRECIMIENTO. CÓRTICOESTEROIDES.

**A HEIGHT-GROWTH STUDY OF CHILDREN WITH STEROID-RESPONSIVE NEPHROTIC SYNDROME (SUMMARY):** The heights of 77 children with steroid-responsive nephrotic syndrome were measured. Most patients had received repeated courses of high-dose corticosteroids. The results demonstrate that at the time of taking corticosteroid therapy growth was impaired and that this effect was related to the total amount of prednisone administered. However, repeated courses of high-dose corticosteroids do not affect the height attained at the end of the follow-up because catch-up growth occurred during the periods off therapy. The adult ultimate height could be measured in 7 patients and it was situated within normal percentiles. There was no correlation between ultimate height attainment and total dose of prednisone received during childhood. **KEY WORDS:** NEPHROTIC SYNDROME. GROWTH. CORTICOSTEROIDS.

### INTRODUCCIÓN

El retraso de crecimiento estatural representa una complicación importante del tratamiento prolongado con corticoesteroides (1, 3). El mayor grupo de niños sometidos a tratamientos repetidos o mantenidos con dosis elevadas de esteroides está constituido por aquellos afectos de

síndrome nefrótico idiopático córtico-sensible. Aunque la opinión generalmente aceptada es que el crecimiento perdido se recupera en los períodos de remisión de la enfermedad, esta afirmación está únicamente sustentada por el estudio reciente de Foote y cols. (4).

El objetivo del presente trabajo es analizar estadísticamente los datos de creci-

miento de un amplio grupo de niños con síndrome nefrótico idiopático para establecer la posible influencia de tandas múltiples de tratamiento esteroideo sobre la talla alcanzada al final del período de seguimiento o en la edad adulta.

## PACIENTES Y MÉTODOS

*Pacientes.* Se analizaron las historias de 77 pacientes (56 varones, 21 hembras) seguidos en nuestro Hospital entre 1972 y 1987 y diagnosticados de síndrome nefrótico idiopático córtico-sensible (Tabla I). La edad media al diagnóstico fue de  $5.4 \pm 2.5$  años y el período de seguimiento fue de  $4.6 \pm 3.5$  años. Todos habían sido tratados con esteroides siguiendo la pauta recomendada por el Internacional Study for Kidney Disease in Children. Este tratamiento comportaba la administración diaria de prednisona ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) durante 4 semanas en el primer brote de la enfermedad, o hasta la desaparición de la proteinuria durante más de 3 días en brotes sucesivos. En todos los casos se seguía administrando prednisona a días alternos ( $40 \text{ mg/m}^2$ ) durante las 4 semanas siguientes. El tratamiento era después reducido de manera progresiva durante el mes siguiente, con la excepción de casos córtico-dependientes que requerían la administra-

ción mantenida de una dosis determinada de prednisona. Estos niños, o aquellos con recidivas extremadamente frecuentes, habían recibido también a menudo una tanda de ciclofosfamida oral o de clorometina intravenosa.

El número total de recidivas por paciente osciló entre 1 y 22, con un promedio de  $5 \pm 4$  recidivas/paciente. El número total de recidivas por paciente y año osciló entre 0.9 y 5.9, con un promedio de  $1.9 \pm 1.1$  recidivas/paciente/año. La dosis total de prednisona administrada en cada paciente fue calculada a partir del número total de días que recibieron tratamiento, tanto continuo como alterno. La dosis total por paciente varió entre 2.1 y  $65.5 \text{ g/m}^2$ , con un promedio de  $13.4 \pm 11.1 \text{ g/m}^2$ .

*Métodos.* La estatura fue medida mediante un estadiómetro y expresada en desviaciones estándar (DE) con respecto al valor promedio de la población normal del mismo sexo y edad cronológica. Para ellos se utilizó el llamado «standard deviation score» (SDS), que fue calculado a partir de la fórmula de Tanner (5):

$$\text{SDS talla} = \frac{\text{talla observada} - \text{talla normal (en cm.)}}{\text{DE de la talla normal (en cm.)}}$$

La velocidad de crecimiento (VC) fue también expresada de manera semejante:

TABLA I. DATOS CLINICOS DE LOS NIÑOS NEFROTICOS

N.º: 77 (56 V., 21 H.)
Edad al diagnóstico: $5.4 \pm 2.5$ años
rango: 8 meses - 11 años
Tiempo de seguimiento: $4.6 \pm 3.5$ años
rango: 0.4 - 11.2 años
N.º total de recidivas/paciente: $5 \pm 4$
rango: 1 - 22
N.º total de recidivas/paciente año: $1.9 \pm 1.1$
rango: 0.2 - 5.9
Dosis total de prednisona/paciente: $13.4 \pm 11.1 \text{ g/m}^2$
rango: 2.1 - $65.5 \text{ g/m}^2$

SDS VC =

$$= \frac{VC \text{ observada} - VC \text{ normal (en cm/año)}}{DE \text{ de la VC normal (en cm/año)}}$$

La talla y la velocidad de crecimiento normales (percentil 50), y la DE correspondiente, fueron obtenidas a partir de los datos de normalidad (0 - 14 años) establecidos para la población de Bilbao por Hernández y cols. (Fundación F. Orbegozo). Para niños mayores de 14 años se utilizaron los datos publicados por Tanner et al. (6).

Las diferencias estadísticas fueron analizadas mediante el test de la t de Student para muestras apareadas. La correlación entre dos variables fue establecida por el método de regresión lineal. Los datos se expresan en forma de media  $\pm$  DE. Una p menor de 0.05 fue considerada como significativa.

## RESULTADOS

Las figuras 1 y 2 analizan el efecto sobre el crecimiento de una sola tanda de tratamiento esteroideo, administrada para controlar el primer brote de síndrome nefrótico. Esta primera tanda representa un total de 2.1 g/m<sup>2</sup> de prednisona. Esta valoración pudo ser realizada únicamente en 60 niños. El SDS de talla pasó de  $0.26 \pm 1.2$  a  $0.007 \pm 1.2$  ( $p < 0.001$ ), y la velocidad de crecimiento disminuyó claramente en relación con la esperada para su edad y sexo ya que el SDS de dicha velocidad de crecimiento se hizo negativo:  $-3.0 \pm 2.7$ .

La comparación entre el SDS de la talla inicial y el obtenido al final del período de seguimiento, después de haberse administrado tandas múltiples de tratamiento

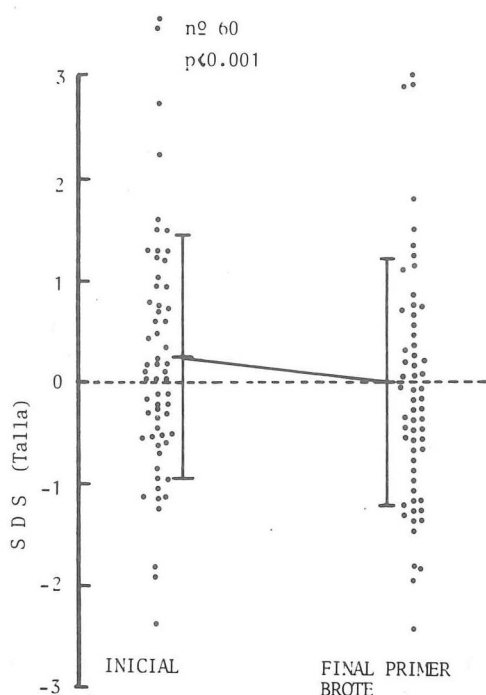


FIG. 1. SDS de talla al diagnóstico y al final del tratamiento con prednisona del primer brote de síndrome nefrótico

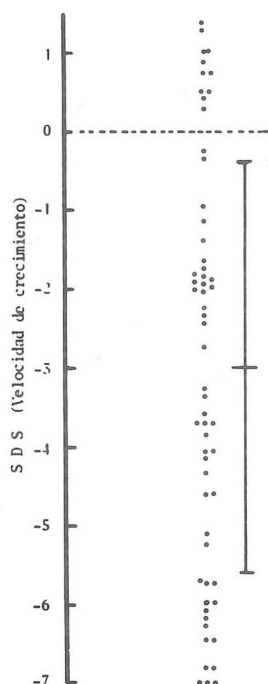


FIG. 2. SDS de velocidad de crecimiento durante el tratamiento con prednisona del primer brote de síndrome nefrótico

esteroideo, se presenta en la Figura 3. Puede observarse que no existen diferencias significativas entre ambas tallas. Sin embargo, los niños que presentaron mayor número de recidivas ( $r = -0.42$ ,  $p < 0.01$ ), y aquellos que habían recibido mayor cantidad de prednisona ( $r = -0.39$ ,  $p < 0.01$ ), presentaban una talla significativamente menor (Figura 4).

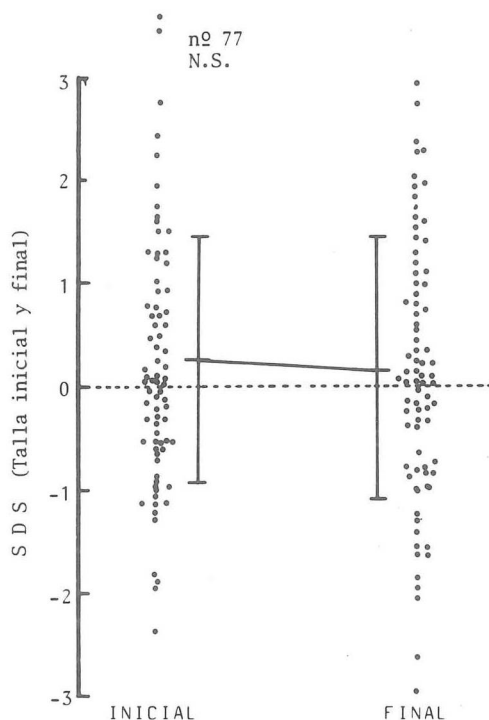


FIG. 3. SDS de talla al diagnóstico y al final del período de seguimiento clínico

Para determinar si existe capacidad de recuperación del crecimiento perdido tras un período de tiempo sin tratamiento, los pacientes fueron divididos en 2 grupos. En 39 niños que no habían recibido esteroides durante el año anterior a la última medición de talla, ésta no guardaba relación con la cantidad de prednisona recibida previamente ( $r = -0.19$ ,  $p = \text{NS}$ ), pero esta correlación persistía como signifi-

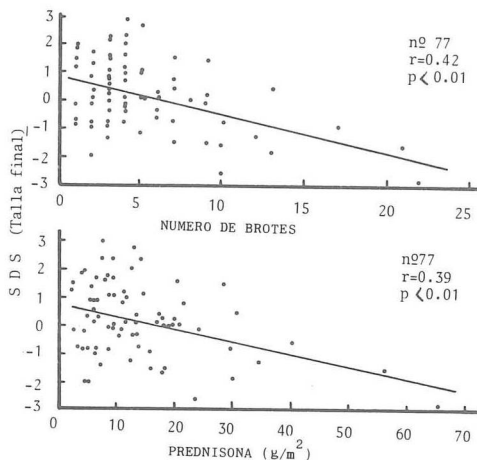


FIG. 4. SDS de talla (en todos los 77 pacientes) en relación con el número de brotes de síndrome nefrótico y con la dosis total de prednisona administrada

cativa en 38 niños que habían recibido al menos una tanda de tratamiento durante el año anterior ( $r = -0.53$ ,  $p < 0.001$ ) (Figura 5).

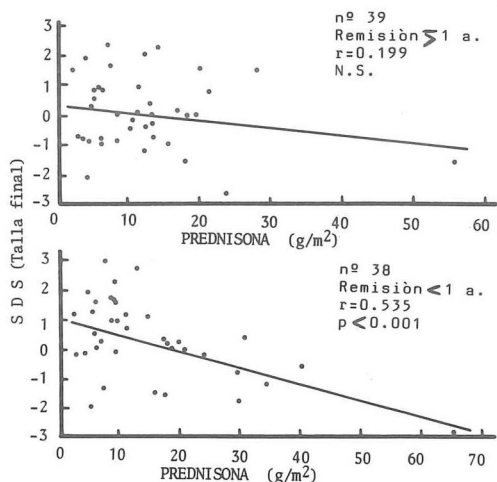


FIG. 5. SDS de talla en relación con la dosis total de prednisona administrada. Figura superior: en 39 niños que no habían recibido esteroides durante un año o más antes de la última medición de talla. Figura inferior: en 38 niños que habían recibido al menos una tanda de tratamiento durante el año anterior a la última medición de talla

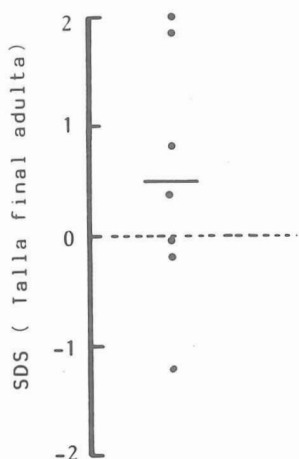


FIG. 6. SDS de talla en 7 pacientes con síndrome nefrótico idiopático que habían alcanzado la edad adulta

De los 77 pacientes, 7 pudieron ser reestudiados después de alcanzar la edad adulta. Como se demuestra en la Figura 6 todos ellos presentaron una talla final adulta dentro del rango de la normalidad. No se demostró correlación entre esta talla final y la dosis total de prednisona recibida a lo largo de la infancia.

## DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra que dosis elevadas de esteroides suprimen el crecimiento durante su administración como tratamiento del primer brote de síndrome nefrótico. Este efecto deletéreo guarda relación con la cantidad total de prednisona administrada ya que, cuando se analiza el efecto de tratamientos repetidos, los pacientes de menor talla tienden a ser aquellos que habían presentado mayor número de recaídas y, por lo tanto, habían recibido una mayor cantidad de prednisona. El crecimiento perdido se recupera cuando se suprime el tratamiento esteroideo, de manera que la correlación entre talla alcanzada y cantidad de prednisona

recibida desaparece cuando se valoran únicamente los niños que habían mantenido la remisión del síndrome nefrótico durante un período superior a un año.

El fenómeno de «catch-up» permite que la talla de la casi totalidad de los niños nefróticos, valorada al final del período de seguimiento, se sitúe dentro del rango de normalidad a pesar de la administración de tandas repetidas de tratamiento, confirmando los datos presentados por otros autores (4, 7). Es importante señalar que el número de recaídas de síndrome nefrótico decrece, por lo general, con la edad del niño, siendo mucho menor a partir de los 10 años. Este hecho contribuye a que no exista repercusión sobre la talla adulta definitiva, como se demostró en 7 pacientes de nuestra serie y en 28 pacientes de la serie reportada por Foote y cols. (4). No existe tampoco ninguna evidencia que indique que la administración de otros agentes inmunodepresores (ciclofosfamida, clorometina) ejerza una influencia desfavorable sobre el crecimiento a las dosis y duración empleadas en el tratamiento de niños nefróticos (4).

Cabe preguntarse si estos resultados favorables son extrapolables a niños con síndrome nefrótico que requieren tratamientos muy prolongados, generalmente a días alternos, para controlar situaciones de córtico-dependencia o la aparición de recaídas de la enfermedad extremadamente frecuentes. La respuesta va a depender de la dosis utilizada, de la edad del niño y de la duración del tratamiento. Diversos autores han mostrado que la administración prolongada de prednisona, a la dosis de 0.5 mg/kg. en días alternos, no repercute desfavorablemente sobre el crecimiento estatural de niños prepuberales, aunque el tratamiento se prolongue durante varios años (8, 10). Debe mencionarse, sin embargo, que el tratamiento esteroideo puede ejercer una influencia mayor sobre

el crecimiento cuando se aplica a niños en edad puberal por su importante acción retrasando la maduración ósea y el desarrollo sexual (11). Este hecho explicaría los hallazgos de Chesney et al. (12) que

mostraron una importante repercusión sobre el crecimiento en un conjunto de niños sometidos a tratamiento prolongado por síndrome nefrótico y otras glomerulopatías.

#### BIBLIOGRAFIA

1. BLODGETT, F. M.; BURGEN, L.; IEZZONI, D.; GRIBETZ, D.; TALBOT, N. D.: *Effects of prolonged cortisone therapy on the statural growth, skeletal maturation and metabolic status of children*. N. Engl. J. Med., 1956; 245: 636-641.
2. FRIEDMAN, M.; STRANG, L. B.: *Effect of long-term corticosteroids and corticotrophin on the growth of children*. Lancet, 1966; II: 568-572.
3. LAM, C. N.; ARNEIL, C. G.: *Long-term dwarfing effects of corticosteroid treatment for childhood nephrosis*. Arch. Dis. Child., 1968; 43: 589-594.
4. FOOTE, K. D.; BROCKLEBANE, J. T.; MEADOW, S. R.: *Height attainment in children with steroid-responsive nephrotic syndrome*. Lancet, 1985; IV: 917-919.
5. TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H.; HIGHER, P. C. R.; VINCE, F. P.: *Effects of growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children, with growth hormone deficiency, low birthweight, inherited smallness, Turner's syndrome and other complaints*. Arch. Dis. Child., 1971; 46: 745-782.
6. TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H.; TAKAISHI, M.: *Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity. British children, 1965. II*. Arch. Dis. Child. 1966; 41: 613-635.
7. SÁNCHEZ JACOB, M.; DEL MOLINO, A.; MARTÍNEZ SOPENA, M. J.; GARCÍA FUENTES, M.; SANTOS, F.; MÁLAGA, S.: *Estudio del crecimiento en niños con síndrome nefrótico idiopático*. Actas de la XIV Reunión de Nefrología Pediátrica, San Sebastián, 17-20 junio 1987, p. 8.
8. BROYER, M.; KLEINKNECHT, C.: *Traitement des néphroses corticosensibles par la corticothérapie discontinue prolongée*. En: Journée Parisienne de Pédiatrie. París. Flammarion Médecine-Science 1978, pp. 158-170.
9. SADEGHI-NEJAD, A.; SENIOR, B.: *Adrenal function, growth, and insulin in patients treated with corticoids on alternate days*. Pediatrics 1969; 43: 277-283.
10. POLITO, C.; OPORTO, M. R.; TOTINO, S. F.; LA MANNA, A.; DI TORO, R.: *Normal growth of nephrotic children during long-term alternate-day prednisone therapy*. Acta Paediatr. Scand., 1986; 75: 245-250.
11. MARTIN, A. J.; LANDAU, L. I.; PHELAN, P. D.: *The effect on growth of childhood asthma*. Acta Paediatr. Scand., 1981; 70: 683-688.
12. CHESNEY, R. W.; MAZESS, R. B.; ROSE, P.; JAX, D. K.: *Effects of prednisone on growth and bone mineral content in childhood glomerular disease*. Am. J. Dis. Child., 1978; 132: 768-772.