

Síndrome nefrótico asociado a mutación de la apolipoproteína-E. ¿Nueva entidad clínica?

(Nephrotic syndrome associated with mutation of the apolipoprotein- E. Is it a new clinical entity?)

Rodolfo Javier Gordillo de Anda,* María del Carmen Ávila Casados**

RESUMEN

Se conoce que las mutaciones de la secuencia de los aminoácidos y de la apolipoproteína-E se expresan en la clínica como síndrome nefrótico, esta nueva entidad se ha llamado nefropatía por lipoproteína-E (NLE), la que cursa con dislipidemia severa (tipo III), edema crónico generalizado y proteinuria masiva; se trata de una enfermedad renal progresiva que conduce a los pacientes a una insuficiencia renal crónica que no responde a la terapia médica habitual; el escaso reconocimiento de esta entidad o bien debido a un diagnóstico errado hace que el médico indique al paciente medicamentos que ordinariamente emplea para el síndrome nefrótico: los corticosteroides o la ciclosporina-A, lo que agrava la dislipidemia y consecuentemente el síndrome nefrótico, ya que propicia la hipertensión arterial en los pacientes, sin obtener una respuesta terapéutica. Es así como en esta ocasión se reporta el caso de una niña con las manifestaciones de un síndrome nefrótico común, excepto por la presencia de dislipidemia tipo III (severa), con nula respuesta al tratamiento convencional, pero con buena respuesta a la dieta y a la terapia intensiva.

Palabras clave: Síndrome nefrótico, apolipoproteína-E, dislipidemia.

SUMMARY

Mutations in the aminoacid sequence of have been recognized to express clinically as nephrotic syndrome, this new entity has been named lipoprotein nephropathy, it courses with severe type III dyslipidemia, generalized and protracted edema and massive proteinuria, it is a progressive renal disease that conduct the patient toward end stage renal disease and do not respond to the ordinary medical therapy, unrecognition and misdiagnosis makes the physician to treat the patient with the usual medication for nephrotic syndrome: corticosteroids or cyclosporine-A, worsening the dyslipidemia and the nephrotic syndrome without any therapeutic response. In this article we report the case of an hispanic pediatric girl with the clinical characteristics of a common nephrotic syndrome but with severe type III dyslipidemia, with a null therapeutic response to conventional therapy, but with a good response to diet and intensive hypolipemiantic therapy.

Key words: Nephrotic syndrome, apolipoprotein-E, dyslipidemia.

El síndrome nefrótico más frecuente en pediatría es conocido como síndrome nefrótico primario, síndrome nefrótico idiopático o de cambios mínimos. Esta enfermedad predomina en los niños entre los cuatro a seis años de edad, independientemente del sexo; se caracteriza clínicamente por la presencia de edema progresivo

hasta llegar a anasarca, con oliguria, hipertensión arterial y hematuria en 5 a 10% de los casos. Estos pacientes manifiestan acentuada hipoalbuminemia (< 25 g/L), proteinuria mayor de 2 g/día o bien > 40 mg/h/m² de la superficie corporal, o bien una relación albúmina/creatinina en la orina > 0.2 , ocasionalmente estos enfermos tienen hipercolesterolemia de grado variable: que puede o no estar presente ya que no es un elemento requerido para el diagnóstico.¹

Los estudios histopatológicos muestran en la mayoría de los pacientes (90%) glomérulos ópticamente normales o con lesiones glomerulares mínimas, con escasa proliferación mesangial; en tanto que la inmunofluores-

* Nefrólogo de Médica Sur.

** Jefa de Patología del Instituto Nacional de Cardiología, «Dr. Ignacio Chávez Rivera».

cencia es habitualmente negativa, aunque se pueden encontrar depósitos ocasionales de inmunoglobulinas IgG o IgM. Por la microscopía electrónica se puede ver la fusión de los podocitos sin observar complejos inmunes; en cuanto a la terapia médica ésta es con corticosteroides a dosis de 2 mg/kg/día o bien 60 mg/día/m² de superficie corporal durante cuatro semanas para continuar después con 1 mg/kg/día, o bien 40 mg/día/m² de superficie corporal, por otras cuatro semanas, sin embargo un informe reciente recomienda prolongar el tratamiento por 8 a 12 meses, con el fin de evitar las recaídas.¹

Resumen clínico. Niña de 26 meses de edad, con antecedentes familiares de la abuela paterna diabética (tipo 2) quien desarrolló insuficiencia renal crónica y falleció de complicaciones, un tío materno con nefrolitiasis, su padre de 35 años y su madre de 33 años, ambos sanos, sin informar dislipidemia, tabaquismo y alcoholismo y no tenía antecedentes de dislipidemia en otros familiares directos. La niña era producto de la primera gestación a término sin complicaciones; su peso de 3.3 kg, longitud de 51 cm y Apgar de 8 y 9 al minuto 1 y 5. Su tamiz metabólico fue normal y su grupo sanguíneo del tipo «A» con factor Rh positivo, sin ictericia neonatal y con desarrollo psicomotriz normal. Se niegan enfermedades exantemáticas, sólo bronquiolitis al año y medio de edad y un episodio de infección urinaria por *E. coli* a los 18 meses, tratada con sulfas.

PADECIMIENTO ACTUAL Y EVOLUCIÓN CLÍNICA

Inició su enfermedad al año y 8 meses de edad (el **20/06/02**) con edema palpebral intermitente, con proteinuria, en el examen de orina se encontraron 1.8 g/L con hemoglobinuria y con eritrocitos incontables y leucocitos de 3-5/campo, un 28 días después el urocultivo se reportó negativo y un nuevo EGO mostró pH 6.5, densidad de 1.010, proteínas 2.6 g/L, hemoglobina + + +, eritrocitos 16/campo, el edema se generalizó y persistía con proteinuria masiva e inmunoglobulinas séricas normales (IgG 786 mg/dL, IgM 36 mg/dL IgA 88mg/dL). Por la severa proteinuria se le indicó vía oral cada 12 h: enalapril 2.5 mg cada 12 h y aceite de hígado de bacalao 5 mL. Dos días después un EGO con pH 8, densidad 1.015, hgb + + +, proteínas 3.68 g/dL eritrocitos 40/c, leucocitos 3/c. El **22/07/02** tenía hemoglobina 12.6 g/dL, hematócrito 38.9% leucocitos 5,700 linfocitos 54%, neutrófilos 36% monocitos, 9% plaquetas 181,000 mm³, glucosa 87 mg/dL, urea 15 mg/dL, creatinina 0.3 mg/dL, ácido úrico 2.8 mg/dL, urocultivo negativo. **06/09/02** EGO pH 7 d 1.020 proteínas 2.6 g/dL hgb 3+ eritrocitos 144/c leucocitos 0.

El **15/10/02** se le practicó biopsia renal percutánea obteniendo ocho glomérulos, en las tinciones de mi-

croscopía óptica sólo se observaron lesiones mínimas y llama la atención la presencia de células espumosas en asas capilares, la inmunofluorescencia fue negativa y se le inició tratamiento con meticorten 25 mg/día (2 mg/kg/día). Como después de 3 semanas la proteinuria no había disminuido, se agregó ciclosporina-A, 60 mg/día (4 mg/kg/día); tenía un colesterol total de 443 mg/dL y albúmina sérica de 2.3 g/dL. Continuó con el síndrome nefrótico activo y el **25/09/02** se hicieron nuevos estudios que mostraron: proteinuria de 2.6 g/L y un ultrasonido renal mostró: riñón derecho de 7.2 x 3.7 x 3.9 cm e izquierdo de 7.7 x 4.1 x 4.3 sin alteraciones en el tamaño o localización y con aumento de ecogenicidad, su colesterol total era de 467 mg/dL, la albúmina sérica 2.6 g/dL, creatinina sérica 0.3 mg/dL, urea sérica 19 mg/dL, **VSG 95 mm/h**, anticuerpos antinucleares negativos. Para **20/02/03** albúmina sérica 1.44 g/dL, **VSG 80 mm/h**, C3 154 mg/dL, C4 50 mg/dL, células LE negativas, colesterol total 478 mg/dL, colesterol HDL 32 mg/dL, colesterol LDL no calculable, triglicéridos 369 mg/dL. **25/02/03** y se hizo revisión de la biopsia renal percutánea previa, encontrándose en un glomérulo una pequeña lesión segmentaria proliferativa y esclerosante y en otro con una lesión colapsante y se corroboró la presencia de células espumosas en los capilares glomerulares y el mesangio; el estudio se interpreta por patólogo como síndrome nefrótico de lesiones glomerulares segmentarias, no específicas, colapsantes y esclerosantes.

Por la dislipidemia severa se suspendió la ciclosporina-A y la prednisona, y se inició tratamiento con cloram-bucilo a 0.2 mg/kg/día con deflazacort 10 mg/día, ácidos grasos omega-3 el contenido de una cápsula tres veces al día y simvastatina 10 mg/día VO más espironolactona 50 mg/día. El **04/08/03** los ácidos grasos libres en el suero eran de 1,500 mg/dL, el colesterol total era de 422 mg/dL con los triglicéridos en 852 mg/dL (dilipe-demia tipo III); la **VSG 67 mm/h**, la albúmina en 2.1 g/dL, TGO 72 TGP 45 y en el examen general de orina pH 8, densidad 1.010, proteínas de 2.25 g/L, eritrocitos 3-6/c y leucocitos 1-2/c. La paciente continuaba con síndrome nefrótico activo y anasarca. El **28/04/03** había disminuido el edema por acción del diurético, pero el síndrome nefrótico seguía activo; el **29/04/03** el colesterol sérico estaba en 476 mg/dL y los triglicéridos habían descendido a 266 mg/dL.

El **24/05/03** su peso bajó de 14.3 kg a 13.2 kg y se suspendió la espironolactona. El **14/06/03** los ácidos grasos libres están en 1,335 mg/dL, el colesterol total en 490 mg/dL y los triglicéridos en 407 mg/dL. **28/07/03** se reporta EGO pH 8.0, d 1.020, proteínas 5.25 g/L eritrocitos 1-3/c, y leucocitos 2-4/c, por lo que la falta de respuesta terapéutica y pensando en una nefropatía

por lipoproteínas, se envía una muestra de sangre de la paciente a los laboratorios médicos de la Clínica Mayo, en Rochester, Min. USA, solicitando el genotipo de la apolipoproteína-E, reportando que era E3/E3.

Se suspenden los inmunosupresores y se inicia tratamiento con simvastatina 10 mg/día, ezetimiba 10 mg/día y ácidos grasos omega 3 para tomar el contenido de una cápsula tres veces al día (Figura 1). **03/09/03** El colesterol total fue de 500 mg/dL, los triglicéridos 345 mg/dL, TGO 41 y TGP 38. El **05/09/03** se hace nueva biopsia renal y en la microscopía óptica tenía un glomérulo esclerosado y más de seis glomérulos con ligera hiper celularidad mesangial, una arteriola aferente hialinizada y no había lesiones segmentarias; dando reporte final de las lesiones glomerulares mínimas, la inmunofluorescencia fue una cruz para IgM y de dos cruces para C3 en filamentos mesangiales y asas capilares; en la microscopía electrónica se evidencian depósitos de grasas en células

endoteliales y mesangio (Figuras 2 a 4). El **08/10/03** el colesterol total disminuyó a 304 mg/dL, los triglicéridos se redujeron a 214 mg/dL y los ácidos grasos a 540 mg/dL; se continuó el tratamiento con ácidos grasos omega 3 y simvastatina, pero se agregó (para la dislipidemia) bezafibrato 2.5 mg/día, la paciente presentó leve distensión abdominal, borborigmos, flatulencia y heces disminuidas en consistencia, lo que se consideró que tenía relación con la terapia y que fue corregida con medidas dietéticas; el **06/11/03** se informó que la paciente se encontraba mejor: con colesterol total en 186 mg/dL, los triglicéridos en 174 mg/dL y la proteinuria de 1.0 g/L; se ajustó la simvastatina a 20 mg/día y los demás medicamentos sin cambio alguno. El **25/11/03** la enferma está mejor, más activa y con menos edema, el EGO informó proteinuria de 0.8 g/L. El **13/12/03** el EGO con proteinuria de 27 mg/dL. El **28/01/04** la paciente se encontró ya con remisión completa del síndrome nefrótico: sin edema en los miembros inferiores, el colesterol total en 181 mg/dL, los triglicéridos se redujeron 130 mg/dL y la proteinuria a 20 mg /dL por lo que se inicia reducción progresiva de los medicamentos hipolipemiantes.

El **15/02/04** presentó una infección faríngea por lo que se le indicó un antitusígeno (bromexina) y un antiinflamatorio (meloxicam) por siete días, mismos en que su toma de hipolipemiantes se hace irregular. El **18/03/04** se encontró bien, asintomática y sin edema, el colesterol se encontraba elevado, a 250 mg/dL y los ácidos grasos se aumentaron a 765 mg/dL y la proteinuria aumentó a 507 mg/dL.

DISCUSIÓN

La nefropatía por lipoproteína E (NLE) es una nueva entidad clínica debida a una mutación de la apolipoproteína-E, esta lipoproteína tiene un PM de 34.2 kd, consiste en 299 aminoácidos y juega un papel importante en el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas; esta enfermedad está codificada en el cromosoma 19 en la

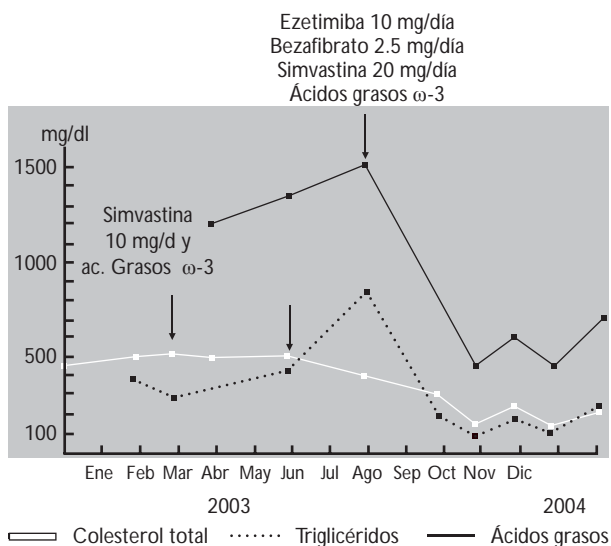


Figura 1. Evolución bioquímica del paciente LGH acorde al tratamiento farmacológico.

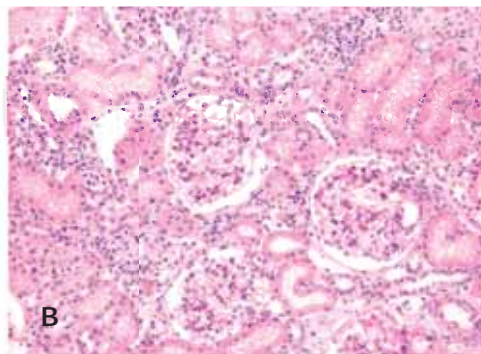
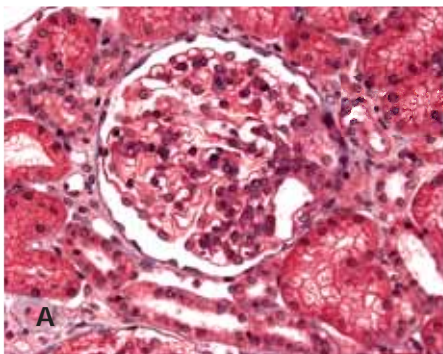


Figura 2. A. Biopsia renal, microscopía óptica tinción con tri-crómico de Mason. B. Biopsia renal, microscopía óptica tinción con PAS.

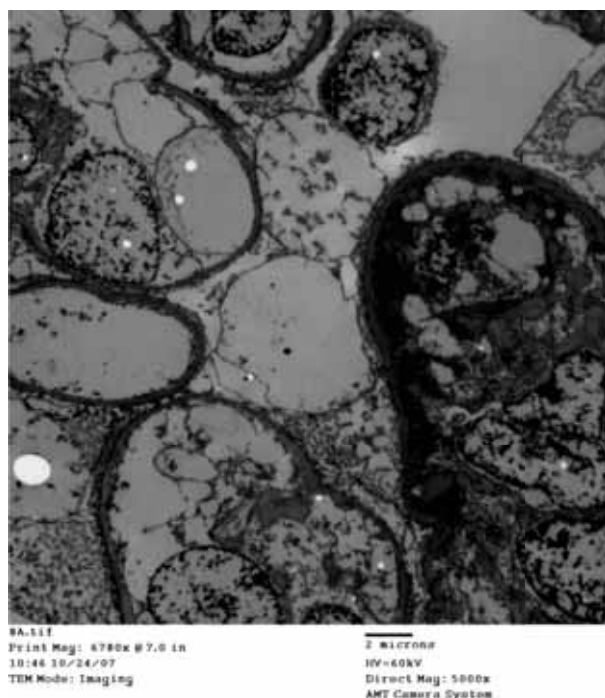


Figura 3. Biopsia renal, microscopía electrónica con presencia de depósitos de lípidos de diferentes tamaños.

región 19q13.2, hay tres alelos comunes E2, E3 y E4 por lo que hay seis polimorfismos: E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, E4/E4. En los sujetos caucásicos el fenotipo más frecuente es el E3/E3 (77%), E4/E4 se encuentra en el 14% y se ha asociado a un leve incremento en la prevalencia de enfermedad coronaria, así como con enfermedad cerebrovascular isquémica; también es el fenotipo que más se asocia con el desarrollo de enfermedad de Alzheimer en adultos, el fenotipo E2/E2 está presente en 8% de la población y se asocia con mayor frecuencia con dislipidemia tipo III (disbetalipoproteínea familiar) aunque la mayoría son heterocigotos con un fenotipo E2/E3.^{2,3}

En 1989 fue reportado en una mujer de 57 años el primer caso de NLE por Saito y col.⁴ En 1995 Demetrius y col. informaron el caso en un niño de 12 años con proteinuria masiva, hepatomegalia, anemia, dislipidemia severa e insuficiencia renal progresiva, por lo que se pensó en un síndrome nefrótico atípico y se le hizo estudio de fenotipo de la apoproteína-E que informó ser E2/E2. La biopsia renal reportó glomeruloesclerosis focal con engrosamiento de la cápsula y «enjutamiento» de asas capilares, con vacuolas de lípidos y células espumosas en las asas capilares e intersticio, por lo que se pensó en glomerulonefritis mesangioproliferativa con esclerosis focal y segmentaria, la terapia inicial con inmunosu-

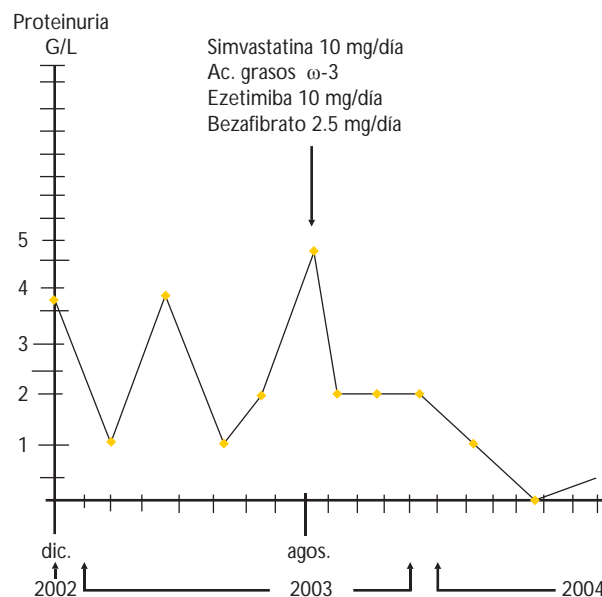


Figura 4. Evolución de la proteinuria en el caso LGH de acuerdo al tratamiento farmacológico hipolipemiante.

presores incluyó un bolo de un gramo de ciclofosfamida seguido de prednisona, primero en dosis altas y luego a 20 mg/día y se agregó FK506 por nueve meses más gemfibrozilo, sin embargo el paciente progresó a insuficiencia renal crónica.⁵

En este lapso se han publicado dos artículos, de éstos en 2006 Ramin Sam y col.⁶ informaron 48 casos, y de ellos siete (14.5%) en niños menores de 16 años: el más joven fue una niña de origen japonés de ocho años de edad y de estos niños sólo se informó el genotipo en cinco: predominando el E2/E3 en tres de ellos. De los siete niños reportados se encontró que la hipertensión arterial estaba presente en uno de tres y la insuficiencia renal crónica en uno de cada cuatro casos: en que se informó que tenían la creatinina sérica elevada.⁶

En los 48 pacientes el genotipo predominante fue el E2/E3 en 13 (27%) casos y el E3/E3 se encontró en 4 (8.3%): cabe mencionar que uno de los pacientes de este último grupo fue un mexicano de 32 años de edad que reportaron Ramin Sam y col. en 2006, siendo éste el segundo caso de NLE en EUA 46 (95.8%) de los casos tuvieron proteinuria masiva; y 18 de 25 (72%) tenían hipertensión arterial, encontrando insuficiencia renal crónica en 9 de 32 (28%) en los que se reportó la creatinina sérica. Un segundo reporte hecho en 2006 incluyó 65 casos la mayoría de origen japonés o de países asiáticos.⁷

Hay además el antecedente de dos casos de NLE los que estuvieron asociados con psoriasis vulgar, ambos con fenotipo E3/E3;⁸ tal parece que estos informes indi-

can que en personas de origen **no asiático** hay otros genotipos diferentes al E2/E3 que pueden estar asociados con el NLE, como es el caso motivo de este informe, que a su vez coincide con el caso del mexicano reportado por Ramin y col.⁶

COMENTARIOS

La dislipidemia es un trastorno informado cada vez con más frecuencia en los niños y se asocia, como en los adultos, a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y arteriosclerosis, coincidiendo con el estudio Bogalusa de 1986 donde se obtuvo mucha información acerca de factores de riesgo cardiovasculares en la infancia: ya que en ese estudio se hicieron autopsias en niños y jóvenes que fallecieron en accidentes o por homicidio, encontrándose en 50% de los niños y en 85% de los jóvenes estrias de grasa en los vasos sanguíneos, incrementándose también la prevalencia de placas fibrosas en 8% de los infantes y en 69% de los adultos jóvenes.⁹⁻¹¹

En otro estudio publicado en 1990, en que se investigó acerca de los factores determinantes de aterosclerosis mostró que en autopsias de jóvenes de 15 a 34 años de edad que había cierta correlación entre la hipertensión arterial y la dislipidemia: con presencia de estrias grasas y placas fibrosas en estos sujetos jóvenes.¹² Es así como estas alteraciones histológicas en el riñón se asocian con glomerulosclerosis y la progresión de nefropatías.^{13,14} Ahora se sabe que la dislipidemia y en especial la aterogénica, es causa de disfunción endotelial pues se depositan lípidos en el endotelio que al ser oxidado activan el tejido de los vasos que favorece la presencia de moléculas de adhesión y liberando quimosinas que atraen monocitos que infiltran la pared de los vasos, fagocitan los lípidos oxidados y se transforman en células espumosas, que a su vez activan la liberación sustancias vasoactivas, como endotelina, óxido nítrico y radicales libres de oxígeno y enzimas degradantes de componentes de la matriz y que parecen ser las responsables de la desestabilización y ruptura de la placa ateromatosa.

La activación de macrófagos da lugar a la producción de citocinas y la activación de linfocitos-T con fenotipo Th1: que son linfocitos inflamatorios que secretan interferon y factor de necrosis tumoral incrementando el proceso inflamatorio y la fibrosis;¹⁵ es así como en esta paciente el proceso inflamatorio dio lugar a la elevación severa de la velocidad de sedimentación globular, no debido a infección ni anemia sino al proceso inflamatorio ocasionado por la disfunción vascular; también la hipertrigliceridemia severa (> 800 mg/dL): nivel asociado a un riesgo mayor de desarrollar pancreatitis aguda; notamos también una relación directa entre el grado de la

dislipidemia, la intensidad de la proteinuria y el proceso inflamatorio sistémico, así como una relación inversa no reportada (hasta donde sabemos) entre la intensidad de la dislipidemia y el proceso inflamatorio sistémico por las concentraciones séricas de fibrinógeno, proteína C reactiva de alta especificidad, la velocidad de sedimentación globular y la presencia de neutropenia, linfocitosis y cuenta leucocitaria normal, como si se tratase de una infección viral.

En niños la causa más frecuente de dislipidemia son: la obesidad por malos hábitos alimenticios y sedentarismo y las dislipidemias familiares hereditarias.¹⁶ La nefropatía por lipoproteína-E ha sido descrita recientemente y se asocia al síndrome nefrótico con dislipidemia tipo III, inusualmente severa y que no responde al tratamiento habitual con inmunosupresores, en cambio responde al tratamiento con hipolipemiantes: con la desaparición de los trombos de lipoproteínas a nivel intraglomerular, el incremento de albúmina sérica y la reducción, e incluso desaparición, de la proteinuria, es decir con remisión parcial o completa del síndrome nefrótico en ciertos casos.^{17,18}

Es así como nos hace pensar que en el pasado algunos casos de síndrome nefrótico atípicos, con hipertensión arterial, disfunción renal, concentración elevada de colesterol y triglicéridos y resistencia a todo tipo de tratamiento con inmunosupresores, solos o combinados, hayan correspondido a esta entidad. También es razonable pensar que en los casos con sospecha de NLE obliga hacer una biopsia renal para saber si hay lipoproteínas: mediante tinciones especiales con sudan negro o «rojo oleoso» para buscar células espumosas y trombos en las asas capilares y engrosamiento irregular de las membranas basales glomerulares, las que pueden aparecer con doble contorno con la tinción de plata metenamina y la presencia de trombos de material amorfo en los capilares glomerulares; estos hallazgos clínicos sugieren el diagnóstico de NLE,¹⁹ el que se confirma mediante la secuenciación del DNA para reconocer la mutación de la apolipoproteína-E.⁷

Es así como para decidir el tratamiento empleando hipolipemiantes no precisa conocer el estudio del genotipo para la apolipoproteína-E y/o la secuenciación de aminoácidos para reconocer la mutación específica, como requisito para el tratamiento de estos enfermos: ya que no en todos los países está disponible la tecnología descrita o bien dada la situación económica del paciente que no lo permite. Finalmente, todos los médicos que tratamos niños estamos obligados a revalorar el riesgo de las dislipidemias; por otra parte los nefrólogos debemos de aceptar que la dislipidemia asociada a enfermedades renales, en caso de que haya un riesgo real para la progresión de éstas y en particular en caso de un síndrome nefrótico, en

los que la dislipidemia es prolongada, persistente y agravada por el tratamiento farmacológico con corticosteroides y ciclosporina-A: ya que la hiperlipidemia acelera la glomeruloesclerosis y su tratamiento lo puede revertir;²⁰ además una dislipidemia severa implica un riesgo inmediato de pancreatitis aguda, esteatosis hepática con hepatitis e incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares en niños. Es por esto que 1998 la Academia Americana de Pediatría hizo recomendaciones dietéticas y los cambios relativos a la vida de los niños con factores de riesgo para desarrollar aterosclerosis en su edad temprana: dentro de éstos se incluye que el consumo de ácidos grasos saturados ósea con menos 10% del total de sus calorías y que el consumo de grasas sea equivalente a no mayor de 30% del total de calorías y no menos del 20% y que el consumo de colesterol en la dieta sea menor de 300 mg/día.²¹

En 2007 la Asociación Americana del Corazón dictó lineamientos para el tratamiento de los niños, iniciando con los cambios en el estilo de vida, un programa de ejercicio y una dieta baja en grasas saturadas, con un límite menor de 7% del total calórico y la ingesta de colesterol menor de 200 mg/día: en aquellos que después de 3 a 6 meses permanezcan con colesterol LDL elevado (> 190 mg/dL) o tengan colesterol mayor de 160 mg/dL pero con más de dos factores de riesgo cardiovascular, que deberán considerarse para tratamiento farmacológico.⁹

En este caso se puede iniciar el tratamiento con ezetimiba el que es un compuesto reductor de lípidos que inhiben selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de esteroides vegetales, su efecto es exclusivamente intraintestinal y debe dar en dosis de 2.5 mg/día en niños menores de cinco años, y de 5 mg/día en niños entre los 5 y los diez años y de 10 mg/día en niños mayores de 10 años.²²

En cuanto a las estatinas pueden asociarse al tratamiento ya que son adecuadas y bien toleradas en los niños y hay estudios en los que se muestra su tolerabilidad y seguridad de la lovastatina, pravastatina, simvastatina, en dosis que oscilan entre 10 y 40 mg, sin embargo en estos estudios se han encontrado casos raros de elevación de la creatininfosfocinasa y una ocasional y transitoria elevación de transaminasas; pero no se han reportado en éstos, casos de rhabdomiólisis, ni alteraciones hormonales del crecimiento y desarrollo de los niños,²³⁻²⁵ no obstante la seguridad en estudios a largo plazo no ha sido considerada y su empleo se ha sugerido únicamente para niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar;²⁶ por otra parte, aunque hay reportes acerca de su empleo efectivo en niños con síndrome nefrótico,²⁷ pero son casos atípicos que en vez de corresponder a la variedad idiopática de la infancia, podrían ser más bien casos como el nuestro: debido a mutaciones en las lipoproteínas y no diagnosticados.

Cabe mencionar que se han documentado evidencias sobre su efecto antiinflamatorio benéfico: tanto para enfermedades renales como cardiovasculares^{28,29} y cabe señalar que su uso en el síndrome nefrótico idiopático en los niños no está justificado en el momento actual, sin embargo en los niños en los que se decida su empleo, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 5 mg/día y de acuerdo a la dosis respuesta y en ausencia de efectos secundarios ajustarla; los fibratos en estos niños también son requeridos,³⁰ pero al igual que las estatinas no han sido aprobados para niños, por lo que se sugiere iniciar con dosis bajas (20 mg/día en menores cinco años) y 40 mg/día en niños entre 5 y 10 años y de 60 mg/día en los mayores de 10 años dando los fibratos por la mañana y las estatinas por la noche ya que así se reduce su interacción farmacológica y se reduce el riesgo de toxicidad hepática y muscular.³¹

Es así como la sospecha oportuna y el diagnóstico temprano de la nefropatía, por mutaciones en la apolipoproteína-E, permite evitar tratamientos erróneos, en estos casos particularmente en niños con síndrome nefrótico. Sin embargo, hacen falta que los niños sean estrechamente controlados en estudios longitudinales a largo plazo, para evaluar la seguridad del empleo de los fármacos con los que son tratados.

Referencias

1. International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney International* 1978; 13(2): 159-165.
2. Hatters D, Peters-Libeau CA, Weisgraber K. Apolipoprotein E structure: insights into function. *Trends Biochem Sci* 2006; 31(8): 444-454.
3. Liberopoulos E, Siamopolous K, Elisaf M. Apolipoprotein E and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(2): 223-233.
4. Saito T, Sato H, Kudo K, Oikawa S, Shibata T, Hara Y et al. Lipoprotein glomerulopathy. Glomerular lipoprotein thrombi in a patient with hyperlipoproteinemia. *Am J Kidney Dis* 1989; 13(2): 148-153.
5. Demetrius E, Orchard T, Lombardozzi Yunis EJ, McCauley J, Agostini R, Diamond R. Atypical hyperlipidemia and nephropathy associated with apolipoprotein-E homozygosity. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6(4): 1170-1177.
6. Ramin S, Wu H, Yue L, Mazzone T, Schwartz M, Arruda JA et al. Lipoprotein glomerulopathy: a new apolipoprotein mutation with enhanced glomerular binding. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(3): 539-548.
7. Saito T, Matsunaga A, Oikawa S. Impact of lipoprotein glomerulopathy on the relationship between lipids and renal diseases. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(2): 199-211.
8. Chang Ch, Lin Ch, Chen JY, Yang AH, Shiao MS, Kao JT et al. Lipoprotein glomerulopathy associated with psoriasis vulgaris: Report of 2 cases with apolipoprotein E3/E3. *Am J Kid Dis* 2003; 42(3): E14-23.
9. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BH, Jacobson MS, Steinberg J, Rochini A et al. Drug therapy of high-risk lipid abnor-

- malities in children and adolescents. *Circulation* 2007; 115(14): 1948-1967.
10. Newman WP 3rd, Freedman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1986; 314(3): 138-144.
 11. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy R, Watigney W. For the bogalusa heart study: Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults; The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338(23): 1650-1656.
 12. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking: a preliminary report from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY) research group. *JAMA* 1990; 264(23): 3018-3024.
 13. Appel GB. Lipid abnormalities in renal diseases. *Kidney Int* 1991; 39(1): 184-183.
 14. Saito T. Abnormal lipid metabolism and renal disorders. *Tohoku J Exp Med* 1997; 181(3): 321-337.
 15. Hansson G, Robertson A, Söderberg C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2006; 1: 297-329.
 16. US Preventive services task force: Screening for lipid disorders in children: US preventive services task force. *Pediatrics* 2007; e215-219.
 17. Ieri N, Hotta O, Taguma Y. Resolution of typical lipoprotein glomerulopathy by intensive lipid-lowering therapy. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(1): 244-249.
 18. Arai T, Yamashita S, Yamane M, Manabe N, Matsuzaki T, Kiriya K et al. Disappearance of intraglomerular thrombi and marked improvement of nephritic syndrome by bezafibrate treatment in a patient with lipoprotein glomerulopathy. *Atherosclerosis* 2003; 169(2): 293-299.
 19. Zhang P, Matalon R, Kaplan L, Kumar A, Gallo G. Lipoprotein glomerulopathy, first report in a Chinese male. *Am J Kidney Dis* 1994; 24(6): 942-950.
 20. Abrass C. Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 24: 46-53.
 21. Cholesterol in childhood. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. *Pediatrics* 1998; 101(1): 141-147.
 22. Haney E, Huffman LK, Bougatsos C, Freeman M, Seiner R, Nelson H. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: Systematic evidence review for the US preventive services task force. *Pediatrics* 2007; 120(1): e189-e200.
 23. de Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagne C, Lambert M, Russell L, Perron SP et al. Efficacy and safety of simvastatin therapy in children with familial hypercholesterolemia study group. *Circulation* 2002; 106(17): 2231-2237.
 24. McCrindle B, Ose L, Marais A. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia, a multicenter randomized, placebo control trial. *J Pediatr* 2003; 143(1): 74-80.
 25. Dacoub J, Brasseur D, Chaudron JM, Deslypere JP, Muls E, Thomson M. Simvastatin in Children. *Lancet* 1992; 339(8807): 1488.
 26. Hedman M, Matikainen T, Föhr A, Lappi M, Piippo S, Muutinen et al. Efficacy and safety of pravastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective clinical follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4): 142-152.
 27. Machida SI, Inaba A, Harada T, Aihana Y, Yokota Sh. Amelioration of steroids and cyclosporineresistant Nephrotic syndrome by pravastatin. *Pediat Nephrol* 2007; 22(4): 603-606.
 28. Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(11): 1381-1390.
 29. Steffens S, Mach Francois. Drug insight: immunomodulatory effects of statins-potential benefits for renal patients? *Nature Clin Prac Nephrol* 2006; 2(7): 378-387.
 30. Wheeler KA, West RJ, Lloyd JK, Barley J. Double blind trial of bezafibrate in familial hypercholesterolemia. *Arch Dis Child* 1985; 60(1): 34-37.
 31. Superko R, Chronos N. Hypercholesterolemia and dyslipidemia: Issues for the clinician. *Current Treat Opt Cardiovas Med* 2003; 5(1): 35-50.

Correspondencia:
 Dr. Rodolfo Gordillo de Anda
 Hospital Médica Sur
 Consultorio 614 Torre 1
 Tel.: 5568-6904
 Cel. 044-55-1651-5860
 E-mail: rodolfogordillo2000@yahoo.com