

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**RESPUESTA CLÍNICA AL TRATAMIENTO CORTICOESTEROIDE Y HALLAZGOS
HISTOPATOLÓGICOS DE PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO EN EL
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL ROOSEVELT**

THELMA BEATRIZ VELÁSQUEZ HERRERA

**Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Posgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas,
Maestría en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias en Pediatría**

Abril 2013

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Thelma Beatriz Velásquez Herrera

Carné Universitario No.: 100018186

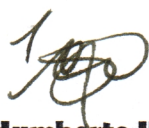
Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Pediatría, el trabajo de tesis **"Respuesta clínica al tratamiento corticoesteroide y hallazgos histopatológicos de pacientes con síndrome nefrótico en el departamento de pediatría del Hospital Roosevelt"**.

Que fue asesorado: Dr. Randall Lou Meda MSc.

Y revisado por: Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para abril 2013.

Guatemala, 04 de abril de 2013



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo



Oficio CPP.EEP/HR 085/2012
Guatemala, 14 de agosto de 2012

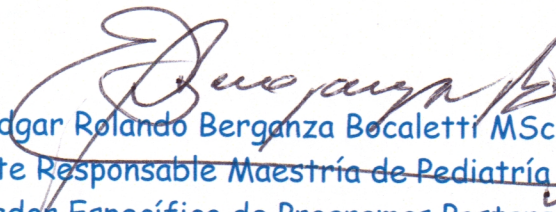
Doctor
Luis Alfredo Ruiz Cruz
COORDINADOR GENERAL
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

Estimada Doctor Ruiz:

Atentamente me dirijo a usted deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido REVISOR el trabajo de tesis titulado: "RESPUESTA CLINICA AL TRATAMIENTO CORTICOESTEROIDE Y HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS DE LOS PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO CORTICORRESISTENTE" Realizada por la Doctora *Thelma Beatriz Velásquez Herrera*, de la Maestría de Pediatría, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento me suscribo de usted,

Atentamente,


Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.
Docente Responsable Maestría de Pediatría Y
Coordinador Específico de Programas Postgrados
Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Hospital Roosevelt
Revisor

c.c. Archivo
ERBB/lai



Oficio CPP.EEP/HR 083/2012
Guatemala, 14 de agosto de 2012

Doctor
Luis Alfredo Ruiz Cruz
COORDINADOR GENERAL
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

Estimada Doctor Ruiz:

Atentamente me dirijo a usted deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR el trabajo de tesis titulado: "RESPUESTA CLINICA AL TRATAMIENTO CORTICOESTEROIDE Y HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS DE LOS PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO CORTICORRESISTENTE" Realizada por la Doctora *Thelma Beatriz Velásquez Herrera*, de la Maestría de Pediatría, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento me suscribo de usted,

Atentamente,

Dr. Randall Lou Meda
Jefe de Servicio de Nefrología,
Hipertensión, Diálisis y Transplante
Departamento de Pediatría
Hospital Roosevelt
Asesor

c.c. Archivo
RLM/lai

AGRADECIMIENTOS:

A MIS PADRES: Delfino Raúl Velásquez Morales y Jenny Antonieta Herrera de Velásquez, por su incondicional apoyo, su fortaleza y por haber inculcado en mí todos los valores y me han llevado a obtener este triunfo. Muchas gracias, sin su amor, educación y sobre todo, sin su ejemplo este paso tan importante en mi vida no habría sido posible.

A MI ESPOSO: José Juan Mendoza Rodríguez, por su amor incondicional, por aceptar un cambio en su vida para que yo pudiera realizar mis sueños, por ser mi mejor amigo y apoyarme en los momentos más difíciles de mi carrera y tener esa paciencia para entender cada turno y cada salida de casa a la atención de los pacientes. Sin ti este triunfo no habría sido posible.

INDICE DE CONTENIDOS:

	Resumen.....	i
I.	Introducción.....	1
II.	Antecedentes.....	2
III.	Objetivos.....	10
IV.	Material y métodos.....	11
V.	Resultados.....	20
VI.	Discusión y análisis.....	24
VII.	Referencias Bibliográficas.....	27
VIII.	Anexos.....	31

INDICE DE GRAFICAS:

Gráfico No. 1: Distribución por edad y sexo de pacientes con síndrome nefrótico.....	20
Gráfico No. 2: Relación entre factores pronósticos y respuesta a tratamiento esteroideo de pacientes con síndrome nefrótico	21
Gráfico No. 3: Respuesta al tratamiento esteroideo en pacientes con síndrome nefrótico.....	22
Gráfico No. 4: Hallazgos histopatológicos de los pacientes con síndrome nefrótico.....	23

INDICE DE ANEXOS:

Anexo No. 1: Instrumento de recolección de datos.....	31
---	----

RESUMEN:

Se realizó un estudio descriptivo transversal con el objetivo de determinar la respuesta al tratamiento con prednisona en pacientes con síndrome nefrótico en debut clínico, y en aquellos que se demostrara Corticorresistencia, encontrar la histopatología por medio de biopsia. Se incluyeron en el estudio a 104 pacientes menores de 12 años con diagnóstico de síndrome nefrótico. Se inició tratamiento con prednisona y se evaluó la respuesta al mismo, documentándose 47 corticosensible, 9 presentaron recaídas frecuentes, Corticorresistencia en 38 y corticodependencia en 10 pacientes. En los pacientes con Corticorresistencia, el 82% fue mayor de 8 años al momento de su debut, el 55% presentó la asociación de 2 ó más factores de mal pronóstico como hipertensión arterial y proteinuria microscópica. Se realizó biopsia a 13 pacientes encontrando lesión por cambios mínimos (1/13), glomerulonefritis membranosa (1/13), glomerulonefritis rápidamente progresiva (1/13), glomeruloesclerosis focal y segmentaria (1/13), glomerulonefritis mesangiocapilar (5/13) y proliferación mesangial difusa (2/13) . Se concluyó que el 37% de los pacientes son resistentes al tratamiento con esteroides, y que únicamente 1/13 (8%) de los pacientes biopsiados tiene una histopatología que corresponde a enfermedad de cambios mínimos.

I. INTRODUCCIÓN:

El Síndrome nefrótico (SN) es una patología renal originada por una alteración de la permeabilidad glomerular que conduce a pérdida excesiva y selectiva de proteínas en la orina. Se caracteriza por presentar proteinuria, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y edema (1,2). A nivel mundial se encuentra una incidencia pediátrica de 2-7 casos nuevos/100,000 menores de 18 años (3,4), con una prevalencia en niños menores de 16 años de 15 casos /100,000 habitantes (3), y una prevalencia acumulativa de 15.7/100,000 niños (3). Un niño en 6,000 desarrolla SN (3). El tratamiento de primera línea de dicha patología son los corticoesteroides, y de acuerdo a su respuesta pueden clasificarse en cortico- sensibles, resistentes y dependientes, llevando implícitos cada uno de ellos un valor pronóstico diferente. Se ha documentado que el debut de la enfermedad asociado a hipertensión, disminución del complemento sérico o hematuria microscópica se asocia a corticorresistencia (36).

El mayor determinante de la respuesta al tratamiento de primera línea es el tipo histológico de la lesión, siendo el más común la enfermedad de cambios mínimos que se asocia a corticosensibilidad en el 80 a 90% de los pacientes (5). Se considera que la lesión de cambios mínimos no tiene un daño estructural que amerite tratamiento distinto de los corticoesteroides. Sin embargo, se ha documentado en estudios internacionales que el resto de tipos histológicos que caracterizan al SN primario, no tienen una evolución favorable, produciendo enfermedad renal crónica en un 30 a 60% de los pacientes (1,2,6,7).

En Guatemala el síndrome nefrótico pediátrico ha sido poco estudiado, sin conocerse a precisión la evolución de los pacientes diagnosticados de dicha enfermedad. El objetivo de la investigación fué determinar la respuesta clínica al tratamiento con corticoesteroides, y en aquellos pacientes con resistencia al mismo, determinar el tipo histológico de la lesión mediante biopsia renal.

Los hallazgos fueron similares a la literatura latinoamericana, encontrándose corticorresistencia en el 37% de los pacientes, así como al momento de la toma de biopsia se documentó que únicamente el 1/13 pacientes (8%) presentó una histopatología compatible con el síndrome nefrótico de cambios mínimos.

II. ANTECEDENTES:

El SN es una patología renal originada por una alteración de la permeabilidad glomerular, que conduce a pérdida excesiva de proteínas en la orina. Esta patología se define mediante los siguientes criterios (2):

- Proteinuria masiva: $>40 \text{ mg / m}^2 \text{ / hora}$ (recolección de orina de 12 ó 24 horas), ó $> 50 \text{ mg / kg / día}$ (recolección de orina de 24 horas), ó un cociente proteinuria (mg / dl) / creatininuria (mg / dl) > 2 en la primera micción matinal, ó proteinuria $> 3+$ en una tira reactiva.
- Hipoalbuminemia $< 2.5 \text{ g / L}$,
- Hipercolesterolemia: colesterol total $> 200 \text{ mg / dL}$; ó Triglicéridos $> 140 \text{ mg / dL}$,
- Edema.

El SN es una enfermedad renal importante en los niños. A nivel mundial se encuentra una incidencia de síndrome nefrótico pediátrico de 2-7 casos nuevos/100,000 menores de 18 años (3,4), con una prevalencia en niños menores de 16 años de 15 casos /100,000 habitantes (3). Un niño en 6,000 desarrolla SN (3).

Puede clasificarse como de origen primario ó secundario a enfermedades sistémicas como Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, diabetes mellitus, infecciones y toxicidad por medicamentos y drogas. La edad del debut clínico del SN primario varía de acuerdo a la literatura consultada; con rangos de 2-12 años (8), ó 2 - 8 años, con un pico de incidencia entre 1-4 años (4). De acuerdo a la edad de presentación el SN puede catalogarse como congénito si aparece antes de los 3 meses de edad e infantil cuando se presenta entre los 4-12 meses de edad.

El edema y la proteinuria se presentan típicamente en el 100% de los afectados (9). El edema del SN infantil es de tejidos blandos y predominan en las partes más laxas (párpados, cara, genitales, maleolos y dorso de las manos), y varía de acuerdo a la posición del enfermo. Dejan fóvea al deprimirse y si la enfermedad sigue un curso evolutivo progresivo provoca edema en cavidades (hidrotórax, ascitis), y si se generalizan, dan lugar a anasarca. Se asocian a palidez, producida por la retención de agua en la piel, por la anemia y por la vasoconstricción refleja. La oliguria es variable, presentándose en alrededor del 54% de los casos sin llegar a producirse anuria, y sobreviniendo la reanudación de la diuresis al cabo de 2 ó 3 semanas, con la pérdida de peso correspondiente y la desaparición de los edemas. (9,10,11). A pesar de ser uno de los datos

característicos del SN, la hipoalbuminemia se presenta en el 97%, y la hipocolesterolemia en el 94% de los casos.

Generalmente, el SN no se asocia con hipertensión arterial (HTA), alteraciones de la función renal ni hematuria microscópica, sin embargo, el 23% - 26% de los pacientes presenta HTA al ingreso, el 38% - 41% tiene hematuria microscópica y el 5% muestra elevación de la creatinina sérica. Todos estos datos se han asociado con enfermedad corticorresistente. (9,10,12)

En la población pediátrica, en estudios realizados a nivel latinoamericano se ha encontrado que el 85-90% de los casos es de origen primario (5,9). Pedraza documentó en el año 2007 que el 95% de los casos de SN primario que se presentan entre las edades de 2-8 años presenta una **lesión de cambios mínimos** (1). El SN de cambios mínimos se considera de pronóstico favorable debido a que en estudios de seguimiento realizados con poblaciones numerosas de pacientes se ha encontrado una remisión de la enfermedad en el 80-95% de los casos (1,3,8,9). La lesión de cambios mínimos se puede encontrar en el 33% al 45% (3,9) de los casos que requieren biopsia renal, y persiste en un 33% de los casos en la vida adulta sin tener daño renal (9). Histológicamente los glomérulos son normales en la microscopia óptica y la inmunofluorescencia no muestra depósitos de complejos inmunes o anticuerpos; sólo se observa fusión de los podocitos de las células epiteliales en la microscopia electrónica. (2,3,7,9,13,14,15,16)

Otros tipos histológicos encontrados en los pacientes con SN primario son los siguientes:

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, la cual fue documentada por López Aguilar en el 9% del total de pacientes con SN (3), pero entre el 22.9% y 31% (17) de pacientes que necesitan biopsia renal. De acuerdo con estudios de seguimiento, se considera de mal pronóstico debido a que responde al tratamiento esteroideo en cerca del 30-40% (2) y en su mayoría evoluciona a IRC. Se caracteriza morfológicamente por segmentos de cicatrización y consolidación (esclerosis) en algunos glomérulos, con acumulación de colágeno glomerular (tipo IV). Pueden verse depósitos de material hialino (hialinosis). Existen 3 variantes morfológicas:

- La lesión típica o parahiliar, que es una esclerosis que tiene predilección por los segmentos perihiliares.
- Lesión de punta, que afecta sólo al segmento del glomérulo adyacente al origen del túbulo proximal.

- Variante colapsante, que se caracteriza por el colapso focal global de los capilares con obliteración de las luces y las células epiteliales viscerales se destacan sobre los capilares colapsados. (3,9,18)

Proliferación mesangial, que representa el 3% del total de casos de SN, y del 20% - 28% (3,9) de SN primario biopsiados. Tiene una supervivencia renal actual superior al 90% a los 10 años de enfermedad. No obstante, un 2 % de los niños que inician tratamiento con diálisis presentaron este tipo histológico como enfermedad primaria. La patología se considera de mal pronóstico debido a que evoluciona en un 30% a IRC, y se documenta en el 46% de pacientes con dependencia a los esteroides y en el 48% de SN con resistencia a los mismos (4). Histológicamente, la alteración que define la enfermedad es la presencia de depósitos granulares de IgA (subclase IgA1) o IgM en el mesangio glomerular, detectados con técnica de inmunofluorescencia en la biopsia renal. Los hallazgos de sinequias, semilunas, fibrosis intersticial, zonas de atrofia tubular y alteraciones vasculares son elementos de mal pronóstico. (1,3)

Membrano proliferativa, representa el 5% del total de casos de SN y se encuentra en el 8% al 10% (3,17) de los pacientes que requieren biopsia renal (3). Es considerada como enfermedad de pronóstico reservado debido a que ocasiona cerca del 10% de las glomerulonefritis crónicas en niños mayores y adultos (19), y a que más del 60% evoluciona a IRC en un periodo de 5-10 años a partir de su diagnóstico. Su histología es definida por las alteraciones de la membrana basal y la proliferación celular. Se han descrito hasta cuatro subtipos diferentes:

- Tipo I. Existe proliferación mesangial y endotelial difusa y depósitos subendoteliales de complemento e inmunoglobulinas. La neoformación de membrana basal rodeando los depósitos ofrece una imagen típica de “dobles contornos”.
- Tipo II. Depósitos intramembranosos, fundamentalmente de C3, claramente demostrables con microscopia electrónica (GN de depósitos densos). Proliferación mesangial de grado variable.
- Tipo III. Variante de tipo I, se añaden depósitos subepiteliales (humps), similares a los encontrados en la glomerulonefritis aguda.
- Tipo IV. Lesiones descritas en el tipo I pero de carácter focal. (1,2)

En el 60% de los casos de tipo I y en el 20% del tipo II existe un factor plasmático (factor nefritogenico C3NeF) que es un autoanticuerpo IgG para la C3-convertasa de la vía alterna. Este factor protege a esta enzima de las proteínas inhibitoras provocando una división continua.

Glomerulopatía membranosa, que representa el 2% del total de casos de SN y el 2.9% de los casos que requieren biopsia renal. En un estudio realizado en Colombia, la enfermedad se diagnosticó en el 40% de los pacientes con SN dependiente de esteroides y en 24% de pacientes con SN resistente a los mismos (4). Se han reportado remisiones espontáneas en el 30% al 70% (20,21). Sin embargo el 30-35% evoluciona a IRC en la población adulta, incluso el 20% lo hace de una manera rápidamente progresiva (20). En la población pediátrica, entre el 5% y el 25% (7,13) de los casos evoluciona a IRC (2,6). El tratamiento de esta patología es difícil, requiriendo generalmente el uso de agentes citotóxicos o inhibidores de la calcineurina. Se han documentado recaídas frecuentes de la enfermedad asociadas a procesos infecciosos (10). La enfermedad se caracteriza desde el punto de vista histopatológico por un engrosamiento uniforme de la pared de los capilares glomerulares debido al depósito de complejos inmunes a lo largo del espacio subepitelial, en ausencia de inflamación o cambios proliferativos en el resto del glomérulo. Todos los glomérulos se hallan afectados, en general en modo y grado similar. (13, 19, 21)

Glomeruloesclerosis proliferativa con semilunas, también conocida como glomerulonefritis rápidamente progresiva. Se presenta en el 3% de los casos de SN y se diagnostica en el 15% de los pacientes que requieren biopsia renal (3). Es la expresión máxima del daño inflamatorio glomerular. Clínicamente se manifiesta como fallo renal agudo, asociado a síndrome nefrótico o nefrítico agudo que generalmente progresa a fallo renal en semanas o meses. El elemento morfológico distintivo es la ruptura de la membrana basal, lo que puede ser visto al microscopio óptico y electrónico y es lo que permite a los mediadores de la inflamación escapar al espacio de Bowman y provocar la proliferación epitelial y la maduración de los macrófagos lo que resulta en la formación de la semiluna. Esta debe tener un grosor hasta de dos capas de células epiteliales e inflamatorias y puede evolucionar a un estadio fibrocelular y fibroso. (21,22,23)

TRATAMIENTO: El tratamiento del SN es crónico, por lo que debe considerarse de manera ambulatoria. Entre las medidas generales se encuentran (24):

- Dieta hiposódica,
- Restricción moderada de líquidos, dependiendo de la cantidad de oliguria y del grado de edema,
- Reposo relativo, el cual se limita a no realizar ejercicios competitivos o intensos sin embargo puede salir del hogar.

- Uso racional de diuréticos, lo cual disminuye la retención de líquidos. Si la oliguria es marcada, puede iniciarse furosemida a dosis de 1 mg/Kg. Si la albúmina se encuentra menor de 1 g/dL, dar seroalbúmina al 20% a dosis de 1 g/Kg a pasar en 4-6h. (11)
- Las estatinas, están indicadas cuando existen hiperlipidemias resistentes al manejo dietético.
- Anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular, si hay anasarca o encamamiento prolongado.
- Anticoagulación con cumarínicos si existe antecedente de trombosis pulmonar u otra complicación.
- En pacientes con SN crónico puede considerarse el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs). En metanálisis se ha documentado que reducen significativamente la proteinuria (luego de 12 semanas de tratamiento el finisopril redujo la proteinuria en 0.95 g/24 h) (25). En casos de SN corticorresistente se ha encontrado una reducción de proteinuria del 25-65% (24).

El tratamiento específico para los pacientes con síndrome nefrótico fue establecido por el ISKDC en el año 1,978, siendo utilizado hasta nuestros días con algunas modificaciones. Se sigue el siguiente esquema:

Inducción: Prednisona, a dosis de 60 mg/m²/día (26), lo que equivale a 2 mg/Kg/día (7), máximo 80 mg, durante 4 semanas, luego

Mantenimiento: Prednisona a dosis de 40 mg/m²/48 h ó 1 mg/kg/48 h (días alternos), máximo 60 mg, durante 4 semanas más (3,7,26). Luego:

Descenso: Disminuir la dosis 25% cada semana hasta omitir en 4 semanas, disminuir 10 mg/m² cada semana, dosificar en días alternos (3)

En estudios prospectivos realizados a nivel internacional utilizando este esquema de tratamiento se alcanza la remisión en el 80 al 90% de los casos de SN. En revisiones bibliográficas se ha documentado que prolongar el tratamiento inicial hasta 6 meses reduce las recaídas hasta por 12-24 meses (27), y que dosis más prolongadas (dosis inducción por 6 semanas, o dosis de mantenimiento por 6 semanas) prolongan la remisión de proteinuria (7), más no inducen la remisión en los pacientes corticorresistentes (26).

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD: De acuerdo con la respuesta a los esteroides, la enfermedad puede clasificarse de la siguiente manera: (9)

- **SN corticosensible (SNCS):** Es aquel que responde al tratamiento durante las primeras 8 semanas. Se ha demostrado que el 80% de los SNCS remiten en 3 semanas y el resto lo hace en 8 semanas (3). Se considera como remisión la desaparición de la proteinuria, eso significa tener 3 pruebas de orina realizadas en 3 días consecutivos con un resultado negativo, o proteínas cuantificadas en orina $<4 \text{ mg/m}^2/\text{h}$.
- **SN con recaídas poco frecuentes:** El paciente es sensible al tratamiento y recae <2 ocasiones en los primeros 6 meses de tratamiento. Una recaída se define como el apareamiento de proteinuria en tira reactiva $>1+$ en 3 muestras tomadas durante 3 días consecutivos o cuantificada $>4 \text{ mg/kg/h}$.
- **SN con recaídas frecuentes (SNRF):** Es el paciente que tiene una respuesta inicial al tratamiento pero que recae 2 o más veces en los primeros 6 meses o 4 o más veces durante el primer año de tratamiento.
- **SN corticodependiente (SNCD):** Paciente que responde a los esteroides, pero que recae durante las primeras 2 semanas de suspensión o disminución del tratamiento.
- **SN corticorresistente (SNCR) inicial:** El paciente que no responde al tratamiento esteroideo durante las primeras 8 semanas.
- **SNCR tardío:** El paciente que inicialmente responde al tratamiento esteroideo pero que evoluciona hacia la resistencia.

López Aguilar en el año 2005 determinó que las recaídas poco frecuentes se presentan del 70% (3) de los pacientes con SNCS, mientras que Bolaños en un estudio que caracterizó al SN primario encontró que el 88% (4) de los pacientes con SNCS presentaba recaídas, y que el 33% continúa durante la vida adulta sin llegar a daño renal (3). Estos casos se presentan en menores de 7 años de edad y en el 91.8% se trata de glomerulopatía de cambios mínimos. Los SNCR se presentan en el 12-32% (26), de éstos, el 40% está representado por Glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

En caso de SNCD, SNRF y SNCR tardío, se indica el inicio de tratamiento con citotóxicos (28). En diferentes estudios revisados, el citotóxico de primera línea es la ciclofosfamida, en dosis de $2\text{-}3 \text{ mg/Kg/día}$ o el Clorambucil a dosis de 0.2 mg/Kg/día durante 12 semanas (9). Este esquema de tratamiento debe acompañarse de dosis bajas de prednisona a $0.5\text{-}1 \text{ mg/Kg/48 horas}$. Existen estudios en los que se ha documentado que la dosis IV tiene mejor eficacia en relación al medicamento por vía oral, al reducir por más tiempo el número de recurrencias de la enfermedad

(29). Con este tratamiento se consigue la remisión permanente en el 40% de los casos, el 23% tiene recaídas poco frecuentes, el 5% tiene recaídas frecuentes y el 15% no responde. Estudios prospectivos han relacionado que los pacientes que no responden inicialmente a los esteroides han presentado HTA o disminución de la función renal durante su debut clínico. (4)

Se ha implementado el uso de ciclofosfamida + prednisona en pacientes con SNRF, documentándose que aquellos que son manejados con prednisona sola tienen menor logro de remisión completa y mayor incidencia de enfermedad renal progresiva respecto a aquellos que han utilizado ciclofosfamida (30). Se cuenta con un metaanálisis que compara los resultados del tratamiento con prednisona sola vrs. Prednisona + ciclofosfamida o clorambucil, encontrándose que la combinación de ambos agentes reduce significativamente el riesgo de recurrencias entre los 6-12 meses de finalizado el tratamiento comparado con la prednisona sola. La ciclosporina es igual de eficaz para inducir la remisión, sin embargo no mantiene el efecto al suspender el tratamiento (31).

Los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina A) también se han utilizado para el tratamiento del SN corticorresistente y corticodependiente mostrando en la mayoría de ensayos clínicos menores efectos adversos (32). Se usan en dosis de 5-6 mg/kg/día por un periodo de 8 semanas a 18 meses dependiendo del tipo histológico obtenido en la biopsia renal, con reducciones de 1 mg/kg/día en periodos mensuales hasta omitir el tratamiento. Con este régimen se han obtenido remisiones totales en el 14% de SNCR y en 87% SNCD, con remisión parcial en el 36% SNCR y 13% SNCD (35). La asociación de ciclofosfamida + prednisona obtiene la remisión en el 100% de los pacientes, logrando en ocasiones dejar luego de la remisión la CsA como monoterapia (33). Debido a la nefrotoxicidad a largo plazo originada por la ciclosporina A y el desarrollo de dependencia a la misma, se aconseja realizar un traslape a micofenolato de mofetilo a dosis de 600 mg/m²/dos veces al día (34).

INDICACIONES DE BIOPSIA RENAL: La realización de biopsia renal se encuentra indicada en las siguientes circunstancias, las cuales llevarán implícitas un tratamiento específico:

- Edad del debut clínico menor de 1 año o mayor de 12 años
- Síndrome nefrótico corticorresistente.
- Síndrome nefrótico corticodependiente
- Síndrome nefrótico con recaídas frecuentes

- Hallazgos no nefróticos: hematuria macroscópica, HTA persistente o insuficiencia renal aguda no debida a hipovolemia en el momento de debut clínico.

III. OBJETIVOS:

III.1. General:

Determinar la respuesta clínica al tratamiento corticoesteroide y los hallazgos histopatológicos de los pacientes con síndrome nefrótico en niños de 1 mes a 12 años.

III.2. Específicos:

III.2.1. Determinar la edad y sexo de los pacientes con síndrome nefrótico.

III.2.2. Correlacionar los hallazgos clínicos de mal pronóstico al momento del diagnóstico con la respuesta al tratamiento corticoesteroide en los pacientes con síndrome nefrótico.

III.2.3. Determinar la respuesta al tratamiento corticoesteroide en los pacientes con síndrome nefrótico.

III.2.4. Determinar los hallazgos histopatológicos en los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente.

IV. MATERIAL Y METODOS:

IV.1. Tipo de estudio:

Descriptivo, transversal. En esta investigación se dio seguimiento a los pacientes diagnosticados y tratados por síndrome nefrótico durante el periodo de enero a octubre de 2010, se evaluó su respuesta al tratamiento y se realizó biopsia renal en aquellos que desarrollaron corticorresistencia, diagnosticando en ellos el tipo histológico de la enfermedad.

IV.2. Población:

Todos los pacientes con síndrome nefrótico del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt.

IV.3. Selección y tamaño de la muestra:

Para esta investigación se tomó en cuenta al total de pacientes de 1 mes a 12 años que debutaron con síndrome nefrótico y que recibieron tratamiento corticoesteroide durante el periodo de enero a octubre del año 2010.

IV.4. Criterios de inclusión:

- a. Pacientes con debut de la enfermedad.

IV.5. Criterios de exclusión:

- a. Paciente que abandone el tratamiento con esteroides o que falte a su cita de seguimiento antes de cumplir por lo menos 8 semanas de tratamiento.

- b. Paciente que sea conocido previamente por anomalías renales o del tracto urinario, infecciones urinarias a repetición, patología renal, hipertensión arterial, o enfermedades autoinmunes.
- c. Pacientes que rechacen o se nieguen a firmar el consentimiento informado en caso de requerir biopsia renal.

IV.6. Variables:

Cuantitativas:

- Edad.

Cualitativas:

- Sexo
- Criterios diagnósticos de síndrome nefrótico
- Indicadores de mal pronóstico de síndrome nefrótico
- Respuesta clínica al tratamiento corticoesteroide.
- Hallazgos histopatológicos de pacientes con síndrome nefrótico.

IV.7. Operacionalización de las variables:

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido en meses o años desde el nacimiento hasta la fecha de evaluación.	Cantidad de años y meses.	Cuantitativa	Intercalar	Número de años.
Sexo	Conjunto de características físicas que definen a un individuo como hombre o mujer.	Masculino Femenino	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Síndrome nefrótico (criterios diagnósticos)	Trastorno de la filtración glomerular que se caracteriza por proteinuria, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y edema	Trastorno de la filtración glomerular que cumple los siguientes criterios: Proteinuria (índice proteína/creatinina urinaria ≥ 2), hipoalbuminemia (albúmina sérica ≤ 2.5 g/dL), hipercolesterolemia (colesterol total ≥ 200) y edema (de tejidos blandos, anasarca)	Cualitativa	Nominal	Proteinuria Hipoalbuminemia Hipercolesterolemia Edema

IV.7. Operacionalización de las variables (Continuación).....

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Unidad de medición
Indicadores de mal pronóstico de SN	Hallazgos clínicos y de laboratorio que son indicativos de evolución desfavorable (Corticorresistencia, corticodependencia o recaídas frecuentes) en los pacientes con SN	Hematuria microscópica (Orina simple con eritrocitos ≥ 5 /campo), hipocomplementemia (C3 sérico ≤ 88) e hipertensión arterial (≥ 95 percentil de acuerdo a edad, talla y sexo del paciente).	Cualitativa	Nominal	Hematuria microscópica Hipocomplementemia Hipertensión arterial
Respuesta clínica al tratamiento corticoesteroide	Efecto obtenido en un paciente con SN luego del tratamiento corticoesteroide (Prednisona –PDN- 60 mg/m ² /día durante 4 semanas, luego 40 mg/m ² /día en días alternos por 4 semanas más, luego se disminuye la dosis un 25% (en días alternos) cada semana hasta omitir en 4 semanas).	Clasificación del paciente según su respuesta a PDN: corticosensible (remisión de proteinuria en primeras 8 sem. De tratamiento), corticorresistente (persistencia de proteinuria luego de 8 sem de tx), corticodependiente (reaparición de proteinuria en primeras 2 sem. Luego de la disminución u omisión de PDN), con recaídas frecuentes (Recae ≥ 2 veces en 6 meses o ≥ 4 en 1 año).	Cualitativa	Nominal	Corticosensible Corticorresistente Corticodependiente Recaídas frecuentes

IV.7. Operacionalización de las variables (Continuación).....

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Unidad de medición
Hallazgos histopatológicos de SN.	Características de los tejidos al observarlos en microscopía de luz que hacen diagnóstico de una enfermedad en particular.	Clasificación de la glomerulopatía en base a los hallazgos microscópicos en glomerulonefritis (GN) de Cambios mínimos, GN membranosa, GN focal y segmentaria, GN mesangio capitar, GN membrano proliferativa, GN en semilunas. *	Cualitativa	Nominal	GN de Cambios mínimos GN membranosa GN focal y segmentaria GN mesangiocapilar GN membrano proliferativa GN con semilunas

****GN cambios mínimos** los glomérulos son normales en la microscopia óptica. **GN mesangial difusa:** presencia de depósitos granulares de IgA (subclase IgA1) o IgM en el mesangio glomerular, detectados con técnica de inmunofluorescencia en la biopsia renal. **GN focal y segmentaria:** segmentos de cicatrización y consolidación en algunos glomérulos, con acumulación de colágeno glomerular o de material hialino. **GN membranoproliferativa:** neoformación de membrana basal rodeando los depósitos ofrece una imagen típica de "dobles contornos". **GN Membranosa:** engrosamiento uniforme de la pared de los capilares glomerulares debido al depósito de complejos inmunes a lo largo del espacio subepitelial, en ausencia de inflamación o cambios proliferativos en el resto del glomérulo. **GN con semilunas: El elemento distintivo es la** rotura de la membrana basal, los mediadores de la inflamación escapan al espacio de Bowman y provocan la proliferación epitelial y la maduración de los macrófagos lo que resulta en la formación de la semiluna.

IV.8. Instrumento de recolección de datos:

El instrumento de recolección de datos se dividió en 4 partes (ver anexo 1).

La primera se centra en los datos generales del paciente: se toma nota de nombre, teléfono, edad en años y sexo del paciente. La segunda parte hace referencia a la presentación clínica inicial del paciente, consta de 8 enunciados. Se investigó la presencia de proteinuria, edema, hipercolesterolemia, hipoalbuminemia y de los indicadores de mal pronóstico hipertensión, hematuria microscópica e hipocomplementemia. La tercera parte del instrumento consta de 9 enunciados y hace referencia, de manera escalonada, al esquema terapéutico empleado, iniciando con prednisona (dosis inicial a 60 mg/m²/día por cuatro semanas, luego disminución progresiva a 40 mg/m²/día en días alternos por 4 semanas y luego disminución de 25% de dosis por semana durante 4 semanas), ciclofosfamida (2-3 mg/kg/día por 12 semanas u 84 días), ciclosporina A (5 mg/Kg/día por 3-6 meses) y micofenolato de mofetilo (1200 mg/m²/día por 3-6 meses). Se clasifica al paciente en base a la respuesta al tratamiento como corticosensible, corticorresistente inicial, corticorresistente tardío, corticodependiente, ó SN recaídas frecuentes. La cuarta parte del instrumento hace referencia a la clasificación histológica de la enfermedad en aquellos pacientes en quienes se realizó biopsia renal, donde debe seleccionarse el tipo histológico correspondiente al paciente.

IV.9. Procedimiento para la recolección de la información:

Se incluyó en el estudio a todos los niños y niñas de 1 mes a 12 años de edad que se presenten a la emergencia de pediatría y consulta externa de pediatría o nefrología con diagnóstico de SN. De acuerdo a la estabilidad del paciente, se ingresaron a alguna de las Unidades del Departamento de Pediatría o se manejaron ambulatoriamente, con seguimiento por nefrología. Se documentó registro clínico completo y se llenó en ese momento las partes I y II del Instrumento de recolección de datos (anexo 1). Se tomó en todos los pacientes muestra de orina al azar con medición de proteínas y creatinina, ambas en mg/dL y se calculará la relación proteínas/creatinina con los resultados obtenidos. Se obtuvo muestra sanguínea venosa en tubos sin anticoagulante para determinar: nivel de albúmina (g/dL), niveles de colesterol (mg/dL), niveles de triglicéridos (mg/dL) y de acuerdo a las

disponibilidades del hospital y a los recursos económicos del paciente se determinó complemento sérico. Se tomó como edema de origen nefrótico aquel que se presentó en tejidos laxos como párpados, genitales, dorso de las manos, maleolar, con o sin evolución a ascitis, derrame pleural o anasarca. Se midió la presión arterial y se correlacionó los datos obtenidos con la tabla de presión arterial según edad, sexo y talla del paciente (anexo 2). En la muestra simple de orina se midió hematuria. Luego de la confirmación diagnóstica y la estabilización inicial se inició tratamiento con prednisona, el cual se dosificó a $60 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ ó 2 mg/Kg/día (máximo 60 mg) durante 4 semanas. En caso de haber requerido ingreso se dará egreso al paciente al alcanzar estabilidad hemodinámica, con tratamiento por vía oral ambulatorio.

Se reevaluó al paciente al terminar el régimen inicial de 4 semanas. Se realizó nuevamente medición de proteinuria para determinar si hay sensibilidad a los esteroides en este momento. Se redosificó el medicamento ahora a $40 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ o 1 mg/Kg/día , en días alternos y se continuó así por 4 semanas más. En los que no respondieron al tratamiento en estas 4 semanas se continuó con régimen inicial por 8 semanas.

La tercera reevaluación se realizó al cumplir 8 semanas de tratamiento. Nuevamente se tomó medición de proteinuria para detectar si los pacientes son corticodependientes (en aquellos que se había iniciado ya la disminución del tratamiento con prednisona), corticorresistentes o corticosensibles (en aquellos pacientes que cumplieron el esquema inicial de prednisona por 8 semanas). Si el paciente no presentó proteinuria se continuó la disminución del esquema de esteroides en un 25% (en días alternos) cada semana hasta omitir en un periodo de cuatro semanas o se pasó al esquema de $40 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ o 1 mg/Kg/día , en días alternos por 4 semanas más según sea el caso. Si persistió la proteinuria se clasificó como corticorresistente, se continuó el tratamiento esteroideo y se programó de acuerdo a la estabilidad del paciente biopsia renal. En los pacientes inestables, se valoró riesgo-beneficio del inicio de tratamiento inmunosupresor previo a la toma de biopsia renal.

La cuarta reevaluación para los pacientes con SN corticosensible se realizó al omitir el tratamiento con prednisona. Se midió proteinuria nuevamente para detectar corticodependencia. A partir de este momento, a los pacientes con SN corticosensible se les citó cada 3-4 meses o al aparecer síntomas de la enfermedad para determinar la aparición de recaídas.

Para llenar la parte IV del instrumento de recolección de datos, a los pacientes que se clasifican como corticorresistente, corticodependiente y con recaídas frecuentes se les realizó biopsia renal, siempre y cuando su estabilidad hemodinámica lo permitiera y se firmara la autorización del procedimiento. Se inició tratamiento con citotóxicos: ciclofosfamida (dosis de 2-3 mg/Kg/día durante 12 semanas, u 84 días). A quienes no respondieron con esto se inició micofenolato de mofetilo (1,200 mg/m²/día en tres dosis por 3-6 meses) o en su defecto ciclosporina A (5 mg/kg/día en 2 dosis durante 3-6 meses). Las biopsias renales fueron realizadas por el equipo de nefrólogos pediatras del hospital Roosevelt. Se tomaron 2 muestras, una fija en formol que se envió a la Unidad de Patología para su coloración y evaluación en microscopía de luz y la segunda muestra se preservó en solución especial para la realización de inmunofluorescencia en el laboratorio de la Unidad de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Para la tabulación de los datos se introdujeron los mismos en el programa Microsoft Excel. Cada boleta se introdujo de manera individual, con una numeración correlativa. Con esta base se realizó la tabulación y posterior creación de las gráficas representativas de los resultados de la investigación.

IV.10. Procedimientos para garantizar los aspectos éticos:

La presente es una investigación de tipo descriptivo, que determinó la respuesta al tratamiento con prednisona, así como determinó la incidencia de Corticorresistencia, corticodependencia y recaídas frecuentes de la enfermedad en los pacientes que al inicio del tratamiento presentan hallazgos clínicos de mal pronóstico. El tratamiento de los pacientes se basa en los protocolos del tratamiento de SN utilizados tanto en el Hospital Roosevelt como a nivel internacional. No se instituyeron tratamientos de carácter experimental, por lo que la firma de consentimiento informado se reservó para los pacientes que requirieron biopsia renal, ya se trata de un procedimiento invasivo que no está exento de complicaciones. El nombre del paciente y registro clínico fue registrado en el instrumento únicamente para dar seguimiento de cada caso en particular y para minimizar el número de pacientes que desertan del estudio. El instrumento fue manejado únicamente por autor, asesor, coasesor y revisor de esta investigación y los datos obtenidos a través del mismo fueron manejados anónimamente al momento de su publicación.

IV.11. Procedimientos de análisis estadístico:

Los datos obtenidos se introdujeron una a una con una numeración correlativa en el programa Microsoft Excel. La hoja de cálculo de Microsoft Excel fue dividida en secciones de acuerdo a la estructura del instrumento, marcando para cada boleta la sección que corresponda en la hoja de cálculo. La estructura se detalla de la siguiente manera:

- Edad: menores de 1 año, de 1-8 años, mayores de 8 años
- Sexo: masculino, femenino
- Características del síndrome nefrótico: proteinuria, hipoalbuminemia, edema, hipercolesterolemia.
- Indicadores de mal pronóstico: hematuria, hipertensión arterial, hipocomplementemia
- Tratamiento instituido: prednisona, ciclofosfamida, ciclosporina A, micofenolato de mofetilo.
- Clasificación de acuerdo a la respuesta al tratamiento: corticosensible, corticorresistente, corticodependiente, recaídas frecuentes.
- Hallazgos histopatológicos: síndrome nefrótico de cambios mínimos, proliferación mesangial difusa, GN focal y segmentaria, GN mesangiocapilar, nefropatía membranosa y GN en semilunas, muestra insuficiente para diagnóstico.

Luego de haber introducido todas las boletas, los datos se cuantificaron y se realizaron porcentajes de los mismos. Con el mismo programa de Microsoft Excel se realizaron gráficas de barras para la representación de las variables edad y género, y gráficas tipo pie para la presentación de los factores de mal pronóstico, respuesta al tratamiento esteroide y hallazgos histopatológicos de los pacientes con SN.

V. RESULTADOS:

Datos demográficos: Se incluyeron en el estudio un total de 104 pacientes, 62 de sexo masculino y 42 femenino, con relación 1.5:1 respectivamente. Del total de pacientes, 59 (56%) se encontraban entre las edades de 1-8 años, 1 paciente fue menor de 1 año y 44 (42%) pacientes mayores de 8 años (Ver gráfico 1). En relación a los pacientes con Corticorresistencia, el 82% fue mayor de 8 años al momento del debut clínico.

Gráfico No. 1: Distribución por edad y sexo de pacientes con síndrome nefrótico:

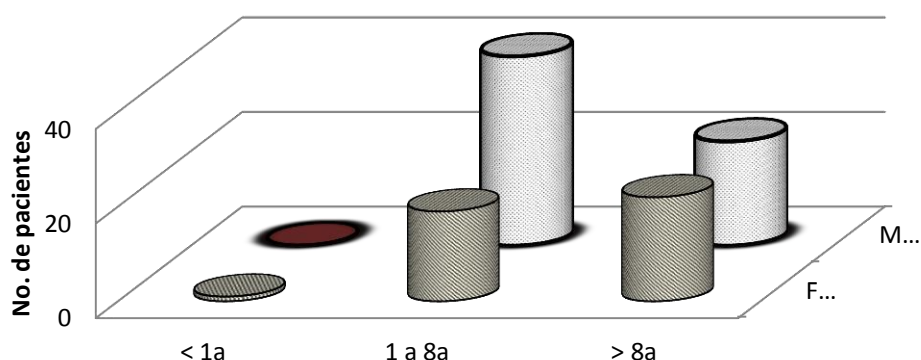


Gráfico No. 1: Representación de la distribución por edad y sexo de los pacientes diagnosticados de síndrome nefrótico. Puede observarse la mayor incidencia en pacientes de sexo masculino, así como su distribución mayoritaria en las edades de 1 a 8 años. Fuente: Boleta de recolección de datos elaborada para esta investigación.

Todos los pacientes cumplieron con al menos 3 criterios diagnósticos de síndrome nefrótico, sin embargo la medición de hipercolesterolemia no se realizó en todos los pacientes (únicamente en 98/104) ya que lamentablemente no se contaba con el reactivo a nivel hospitalario.

Signos clínicos de mal pronóstico: En 47 (45%) pacientes se documentó hipertensión arterial al momento del ingreso, hematuria microscópica en 37 (35%) y niveles de C3 y C4 bajos en 13 (Lamentablemente solo pudo realizarse niveles de complemento sérico en este número de pacientes, de quienes el total presentaron niveles de complemento sérico por debajo de lo normal). Estos datos fueron correlacionados con la respuesta al tratamiento

esteroideo, encontrándose que el 67% de los pacientes con hematuria microscópica (23/37), el 61% de los pacientes con hipertensión arterial (29/47) y el 61% de los pacientes con hipocomplementemia (8/13) presentaron corticorresistencia. (Ver gráfico No. 2).

Con respecto a la asociación de estos factores con el desarrollo de resistencia a los esteroides, se documentó que el 28% de los pacientes que presentó un factor aislado evolucionó de esta manera, mientras que si se asocian 2 ó más factores, el 55% de los pacientes presentó esta evolución (RR: 8.95).

Gráfico No. 2: Relación entre factores pronósticos y respuesta a tratamiento esteroideo de pacientes con síndrome nefrótico:

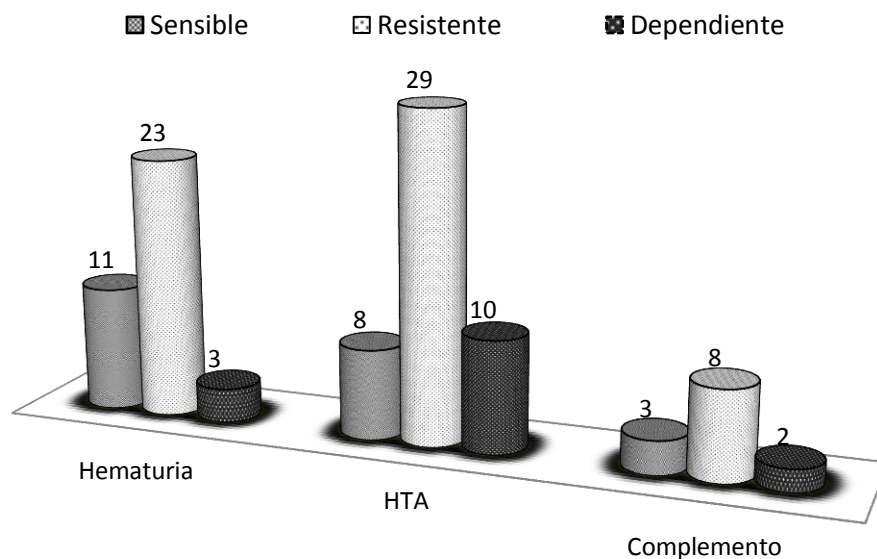


Gráfico No. 2: Representación gráfica de la relación entre los factores de mal pronóstico al momento del diagnóstico de los pacientes con síndrome nefrótico (eje X) y la sensibilidad al tratamiento con esteroides. Puede observarse que los pacientes con corticorresistencia presentaron mayor incidencia de hematuria microscópica, hipertensión arterial e hipocomplementemia que aquellos que tuvieron una respuesta corticosensible. Fuente: Boleta de recolección de datos elaborada para esta investigación.

Respuesta al tratamiento esteroideo: Se instituyó tratamiento con prednisona y se encontró sensibilidad al mismo en 47/104 pacientes (44%), corticorresistencia en 38/104 (37%), de los cuales 12 fueron de institución tardía y 26 inicial, corticodependencia en 10/104 (10%) y SN con recaídas frecuentes en 9/104 (9%). (Ver distribución en gráfico No. 3).

Gráfico No. 3: Respuesta al tratamiento esteroideo en pacientes con síndrome nefrotico:

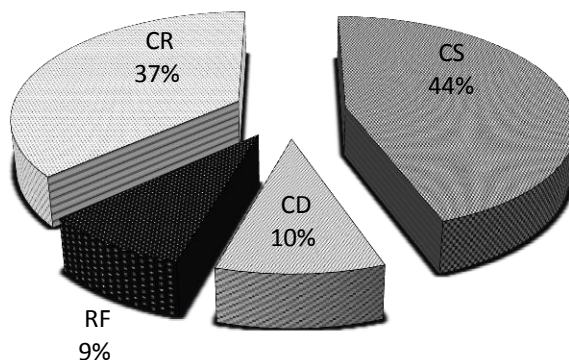


Gráfico No. 3: Respuesta al tratamiento corticoesteroide. CR: Corticorresistente, RF: Recaídas frecuentes, CD: Corticodependiente, CS: corticosensible. Fuente: Boleta de recolección de datos elaborada para esta investigación.

A todos los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente, corticodependiente y con recaídas frecuentes además de continuar con el tratamiento con prednisona se indicó ciclofosfamida (57/57)), en 11/57 fue necesario adicionar micofenolato de mofetilo y en 3/57 se utilizó ciclosporina A.

Hallazgos histopatológicos: Se realizó biopsia renal en 13 pacientes (gráfico No. 5). Todos los pacientes biopsiados fueron corticorresistentes. Se obtuvo como resultado 1 caso con enfermedad de cambios mínimos, 1 caso con nefropatía membranosa, 1 caso con glomeruloesclerosis focal y segmentaria, 5 casos con nefropatía mesangiocapilar, 2 casos con proliferación mesangial difusa, 1 caso con nefropatía en semilunas y 2 casos con muestra con resultado insuficiente para diagnóstico.

Gráfico No. 4: Hallazgos histopatológicos de los pacientes con síndrome nefrótico

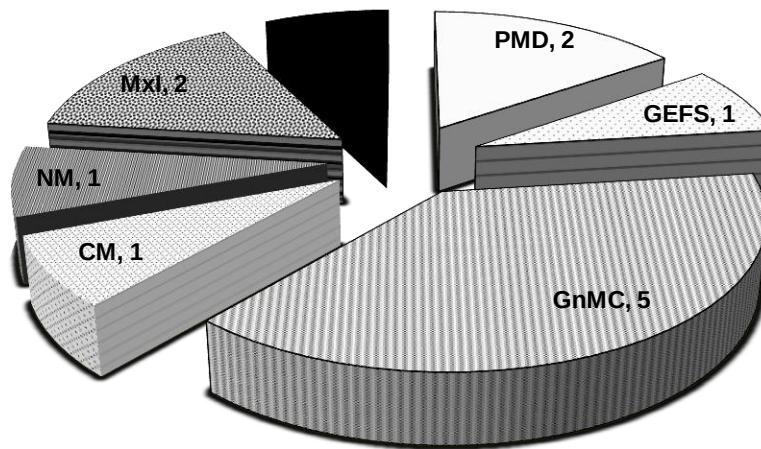


Gráfico No. 6: Hallazgos histopatológicos de los pacientes con síndrome nefrótico. Se esquematizan los porcentajes de cada patología encontrada. GnRP glomerulonefritis rápidamente progresiva; PMD proliferación mesangial difusa; GEFS glomerulosclerosis focal y segmentaria; GnMC glomerulonefritis mesangiocapilar; CM enfermedad de cambios mínimos; NM nefropatía membranosa; MxI muestra insuficiente para diagnóstico. Fuente: Boleta de recolección de datos elaborada para esta investigación.

VI. DISCUSION Y ANALISIS:

El síndrome nefrótico es una condición clínica con evolución variable en la población pediátrica. La edad más frecuente de inicio de la sintomatología se encuentra entre 1 y 8 años, que se considera como el período de pronóstico favorable por correlacionarse en varios estudios con la histología de cambios mínimos (1), sin embargo, un alto porcentaje de los pacientes del estudio debutó fuera de este rango de edad (44/104), que es uno de los factores de riesgo de corticorresistencia. De los pacientes que no respondieron a la terapia con prednisona, el 82% tenía una edad menor de 1 año o mayor de 8 años al momento del diagnóstico, lo cual puede agregarse a los factores con pronóstico desfavorable para el paciente.

Al documentar la incidencia de factores de mal pronóstico al momento del diagnóstico, el 36% de los pacientes presentaron hematuria, 45% hipertensión arterial y en 13 pacientes se encontró niveles de complemento sérico bajo. Del total de pacientes que presentaron hipertensión al momento de diagnóstico, el 83% evolucionó a corticorresistencia, corticodependencia o recaídas frecuentes de la enfermedad, 62% de los que presentaron hematuria microscópica y 8/13 (77%) de los pacientes con hipocomplementemia tuvieron el mismo desenlace, hallazgos similares a lo encontrado en otras revisiones de Latinoamérica (35). Lamentablemente los niveles de complemento no pudieron documentarse en el total de pacientes, pero parece haber una relación entre los niveles de complemento bajo y el desarrollo de corticorresistencia, por lo que este aspecto deberá investigarse exhaustivamente en próximas oportunidades. Se realizó una correlación entre los factores de mal pronóstico y el desarrollo de resistencia a esteroides y se documentó que la asociación de 2 o más factores aumentó la incidencia de corticorresistencia de 28 a 55%, con un RR 8.95.

La corticorresistencia, se documentó en el 37% de los pacientes, en 12/36 la resistencia fue tardía y 24/36 desde el inicio del tratamiento. Se encontró corticodependencia en 10% y enfermedad con recaídas frecuentes en 9%. Los pacientes sensibles al tratamiento representan el 44% del total estudiado. Estos hallazgos varían de acuerdo a la literatura consultada, ya que en países industrializados puede encontrarse sensibilidad al tratamiento esteroide en 80-90% de los casos, mientras que en otras revisiones latinoamericanas los datos son similares a los de este estudio (23, 35,36). En nuestro caso, esto puede explicarse por varias razones, entre ellas la edad de los pacientes y la presencia de signos clínicos

asociados a una respuesta desfavorable en el paciente. En todos los casos se requirió la institución de tratamiento inmunosupresor asociado al esteroide.

En los pacientes que fueron estudiados con biopsia renal, únicamente 1/13 presentó hallazgos histopatológicos compatibles con nefropatía de cambios mínimos, con grandes diferencias respecto a la literatura consultada, donde la lesión predominante es la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (35,36), la cual en esta revisión se documentó en 1/13, siendo la patología predominante glomerulonefritis mesangiocapilar o membrano proliferativa, encontrada en 5/13 (3,9). Lamentablemente la biopsia renal no pudo realizarse en todos los pacientes que cumplían criterios para su realización, sin embargo es interesante ver la tendencia de la población estudiada, ya que los hallazgos demuestran patologías con un pronóstico reservado y con una potencial evolución a enfermedad renal crónica.

El síndrome nefrótico en nuestro país es epidemiológicamente similar a otros países de Latinoamérica, con una incidencia de corticorresistencia y requerimiento de tratamiento inmunosupresor para su manejo mayor que el esperado en países desarrollados, donde la sensibilidad a esteroides alcanza el 90% (8,9). Es pertinente mencionar que en algunos pacientes se instituye el tratamiento inmunosupresor previo a la toma de biopsia renal, debido a la condición clínica. Estas situaciones condicionan una pérdida de oportunidad de diagnóstico definitivo del paciente.

VI.1. Conclusiones:

- El 44% de los pacientes tuvo una respuesta corticosensible.
- El 37% de los pacientes presenta una respuesta clínica corticorresistente, y amerita inicio de terapia inmunomoduladora específica como ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo y ciclosporina A como coadyuvante de la terapia esteroidea.
- 12/13 de los pacientes con biopsia renal presenta una histopatología distinta de cambios mínimos, siendo la más común la glomerulonefritis mesangiocapilar.
- La presencia de un factor de mal pronóstico como hipertensión arterial, hematuria microscópica o hipocomplementemia al momento del diagnóstico en los pacientes con SNCR se documentó en el 28%, cifra que aumentó a 55% al asociarse 2 ó más factores (RR: 8.95)

- El sexo predominante de los pacientes fue masculino con una relación masculino: femenino de 1.5: 1 respectivamente.
- La edad predominante de diagnóstico de los pacientes fue de 1-8 años, sin embargo el 82% de los pacientes con SNCR debutó fuera de estas edades.

VI.2. Recomendaciones:

- Realizar una investigación exhaustiva en la que se relacione la incidencia de hipocomplementemia en los pacientes con síndrome nefrótico.
- Implementar en la Unidad de Nefrología las condiciones necesarias para realizar biopsia renal en los pacientes que cumplan con los criterios establecidos en los protocolos a nivel internacional para dar un diagnóstico certero oportunamente y con ello mejorar la calidad de vida de los pacientes.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Pedraza N, Ceballos MI, Cano F. **Síndrome nefrótico cortico-resistente secundario amutación genética, a propósito de 2 casos clínicos.** Rev Chil Pediatr [revista en línea]; 2008 [accesado el 9 de diciembre de 2008]; 79 (4): [398-403].
2. Vogel A, Azócar M, Nazal V, Salas P. **Actualizaciones en el tratamiento del Síndrome Nefrótico Idiopático Recomendaciones de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría.** Rev Chil Pediatr [revista en línea]; 2006 [accesado el 10 de diciembre de 2008]; 77 (3): [295-303].
3. Encinas Arana ME. **Síndrome nefrótico en pediatría.** Pediatr [revista en línea]; 2002 [accesado el 14 de diciembre de 2008]; 4(3): [33 – 40].
4. Bolaños L, De Castaño I. **Características del Síndrome Nefrótico Primario.** Colombia Médica [revista en línea]; 2005 [accesada el 10 de diciembre de 2008]; 36 (1): [29-33].
5. López Aguilar A. **Síndrome Nefrotico Primario En Niños: Estudio Epidemiológico Clínico E Histológico.** Honduras Pediatr [revista en línea]; 2005 [accesada el 9 de diciembre de 2008]; 25 (3): [17-23]
6. Dubravcic A. **Síndrome Nefrótico: Complicaciones.** Nefrored [en línea]; 2008 [accesada el 14 de diciembre de 2008].
7. Santos F. **Síndrome Nefrótico.** An Pediatr Contin [revista en línea]; 2004 [accesado el 10 de diciembre de 2008]; 2 (4): [:223-9]
8. Guzmán K, Rodríguez C. **Características Clínicas Y Epidemiológicas Del Paciente Pediátrico Con Síndrome Nefrótico Idiopático En El Hospital Escuela.** Revista Médica de los Postgrados de Medicina UNAH [revista en línea]; 2007 [accesado el 10 de diciembre de 2008]; 10 (1): [27-28]
9. Noguera Valverde RA, Madrigal Campos G, Carranza Portocarrero A. **Síndrome nefrótico primario: análisis clínico patológico.** Rev Cubana Pediatr [revista en línea]; 2007 [accesado el 10 de diciembre de 2008]; 79 (3)
10. Benzaquén de De Giovanni E y Meletti Madile B. **Síndrome nefrótico por glomerulonefritis membranosa en la infancia.** Arch.argent.pediatr [revista en línea]; 2004 [accesada el 3 de marzo 2009]; 102 (3): 296-300.

11. Santos F. **Protocolos de nefrología: Síndrome nefrótico.** BOL PEDIATR [revista en línea]; 2006 [accesada el 10 de diciembre de 2008]; 46 (SUPL. 1): [19-23]
12. Gulati S, Sengupta D, Sharma RK, Sharma A, Gupta RK, Singh U et al. **Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: Role of Histopathology.** Indian Pediatrics [revista en línea]. 2006 [accesada el 19 de marzo de 2009]; 43 (17): [55-61].
13. Praga Terente M, Fonrodona AG, Pérez García R. **Capítulo 13: Glomerulonefritis primitivas.** Normas de Actuación clínica en nefrología [Monografía en Línea] [accesado el 6 de diciembre de 2008] p. 35-44.
14. Castillo Zegarra ME, Matsuoka Sato J, Asato Higa C, Sumire Umeres J, Rojas Rivera J, Hurtado Aréstegui A. **Primary glomerulopathies: Frequency of presentation between 1996 and 2005 in Lima, Peru.** Rev. Soc. Per. Med. Inter. [revista en línea]; 2005 [accesado el 6 de diciembre de 2008] 18(1): [15-21].
15. Argote E, Castro AL, Otero LM. **Glomerulonefritis.** Colombia Médica [revista en línea]; 2004 [accesado el 8 de diciembre 2008] 35 (1): [38-45].
16. Pietrángelo C. **Las glomerulopatías: enfoque clínico patológico.** Revista de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires [Revista en línea] [accesado el 6 de diciembre de 2008].
17. Berilo JC, Gutiérrez C. **Glomerulosclerosis segmentaria y focal: Lesiones tempranas en el síndrome nefrótico primitivo.** Arch Pediatr Urug [revista en línea]; 2006 [accesada el 10 de diciembre de 2008]; 77 (2): [93-102]
18. Praga M. **Tratamiento De La Glomeruloesclerosis Segmentaria Y Focal.** NEFROLOGÍA [revista en línea]; 2005 [accesado el 9 de diciembre de 2008]; 25 (6): [612-621].
19. Govantes JM, Moreno Vega A, Fijo López-Viota J. **Glomerulonefritis crónicas primarias.** Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría [Monografía en línea] [accesado el 6 de diciembre de 2008].
20. Praga M, Polanco N, Gutiérrez E. **¿Cuándo y cómo tratar a los pacientes con glomerulonefritis membranosa?** Revista de Nefrología [revista en línea]; [accesado el 10 de diciembre de 2008]; 1 pantalla.
21. Sobarzo Toro M, Vilches A. **La Nefropatía Membranosa Del Adulto.** Medicina [revista en línea]; 2004 [accesada el 8 de diciembre de 2008]; 64: [59-65].
22. Ruiz Méndez AS, Garrido Arce C, Ruiz Jorge L, Hernández Fndez M, Ores Viego JA, Roche Albernas C, Pedraza Alonso NE. **Análisis clínico morfológico de la**

- Glomerulonefritis con semilunas.** Actas hispanoamericanas de patología [en línea]; 2006 [accesado el 08 de diciembre de 2008]; p. 1-23.
23. Callís Bracons LM. **Biopsia renal y patología nefrológica.** Anales de Pediatría [revista en línea]; 2000 [accesado el 08 de diciembre de 2008] 52: [411-412].
 24. Praga M. **Tratamiento de la glomerulonefritis membranosa.** Nefrología [revista en línea]. 2005 [accesado mayo 2009]; 25 (5): 467-474.
 25. Hodson EM, Habashy D, Craig JC. **Intervenciones para el síndrome nefrótico idiopático resistente a los esteroides en niños.** La Biblioteca Cochrane Plus [Revisión Cochrane traducida, disponible en línea]. 2008 [accesado 17 junio 2009] Número 2. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
 26. Simón J, Zamora I. **Tratamiento del síndrome nefrótico en el niño en los inicios del siglo XXI.** Nefrología [revista en línea]; 2003 [accesada el 10 de diciembre de 2008]; 23 (4): [287-290].
 27. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. **Tratamiento con corticosteroides para el síndrome nefrótico en niños.** La Biblioteca Cochrane Plus [revista en línea]; 2008 [accesada el 10 de diciembre de 2008]; (1): [1 pantalla].
 28. Ordoñez FA, Ibáñez Fernández F, Martínez Suarez V, Santos Rodríguez F, Malaga Guerrero S. **Medicinas alternativas en el manejo del síndrome nefrótico.** BOL PEDIATR [revista en línea]; 2006 [accesada el 10 de diciembre de 2008]; 46: [192-199].
 29. Durkan A, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. **Tratamiento no corticosteroide para el síndrome nefrótico en niños.** La Biblioteca Cochrane Plus [revista en línea]; 2006 [accesada el 10 de diciembre de 2008]; (2): [1 pantalla]
 30. Martinelli R, Pereira LJ, Silva OMM, Okumura AS y Rocha H. **Cyclophosphamide in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis.** Brazilian Journal of Medical and Biological Research [revista en línea]; 2004 [accesado junio 2009]; 37: 1365-1372.
 31. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. **Tratamiento no corticosteroide para el síndrome nefrótico en niños.** La Biblioteca Cochrane Plus [Revisión Cochrane traducida, revista en línea]. 2008 [accesada el 18 de junio de 2009] Número 2. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
 32. Saeed B, Ossman MI, Sherif S. **Cyclosporine utilization in idiopathic nephrotic syndrome in children.** Saudy J Kidney Dis Transplant [revista en línea]; 2006 [accesada el 19 de abril de 2009]; 17 (4): 497-502.

33. De Mello V, Guersoni AC, Martíni D y Toporovski J. **Ciclosporina en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático corticoresistente y corticodependiente.** J Bras Nefrol [revista en línea]; 2002 [accesado junio de 2009]; 24 (suplemento 1^a): 25-30.
34. Márquez Peiró JF, Porta Oltra B, Marín Serra J. **Micofenolato de mofetilo y ciclosporina en el tratamiento del síndrome nefrótico dependiente de corticoides con recaídas frecuentes.** An Pediatr (Barc) [revista en línea]. 2008 [accesado el 19 de enero de 2009]; 69(3) :258-62.
35. Urdaneta Carruyo Eliexer et al. **Síndrome nefrótico, particularidades clínicas e histopatológicas en 58 niños.** Revista Mexicana de Pediatría (en línea) 2009 (accesado el 20 de enero de 2011), 76 (1) pp 5-8.
36. Montell H, Oscar A, et al. **Síndrome Nefrótico: un estudio de 18 años.** Revista Medica Electronica (en línea) 2009 (accesado el 20 enero de 2011); 31 (5)

VIII. ANEXOS

ANEXO No. 1: Instrumento de recolección de datos:

Parte I: datos generales:

Nombre: _____ Edad: _____

Género: ☐ ☐ Registro clínico: _____ Teléfono: _____

Parte II:

Criterios diagnósticos del síndrome nefrótico:

Proteinuria: Si ☐ ☐ albuminemia: Si No ☐ ☐

Hipercolesterolemia: Si ☐ ☐ ema: Si No ☐ ☐

Indicadores de mal pronóstico:

Hematuria >5 eritros/campo: Si ☐ ☐ hipertensión arterial: Si No ☐ ☐

hipocomplementemia: Si ☐ ☐

Parte III:

Esquema terapéutico empleado:

Prednisona 60 mg/m²/día ☐ 40 mg/m²/día ☐ ism. 25% semanal ☐

Ciclofosfamida (2-3 mg/Kg/día) ☐ Ciclosporina A (5 mg/Kg/día) ☐

Micofenolato de mofetilo (1.2 g/m²/día) ☐

Respuesta al tratamiento corticoesteroide:

SN Corticosensible: Si ☐ No ☐ SN Corticorresistente Si No ☐ ☐

SN Corticodependiente: Si ☐ No ☐ SN Corticorresistente tardío: Si ☐ No ☐

Parte IV:

Hallazgos histopatológicos:

Síndrome nefrótico de cambios mínimos ☐ Glomerulonefritis mesangiocapilar ☐

Proliferación mesangial difusa ☐ Neuropatía membranosa ☐

Glomerulosclerosis focal y segmentaria ☐ Glomerulopatía con semilunas ☐

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: RESPUESTA CLÍNICA AL TRATAMIENTO CORTICOESTEROIDE Y HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS DE PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.