

11237  
Rej  
2/15



# Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Post-grado  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Hospital General Centro Médico La Raza

RESPUESTA ESTEROIDEA EN LOS PACIENTES  
PEDIATRICOS CON SINDROME NEFROTICO  
PRIMARIO Y SU CORRELACION HISTOPATOLOGICA

## TESIS DE POST-GRADO

Que para obtener el título de especialista en:

PEDIATRIA MEDICA

presenta

ALIDA SOTO URINA

Director de tesis  
DR. JUAN MANUEL GUIZAR M.



I.M.S.S.

México, D.F.

1988

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

	pág.
DATOS GENERALES.....	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
HIPOTESIS.....	7
MATERIAL Y METODOS.....	8
ESTADISTICA.....	12
CRONOGRAMA.....	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSION.....	17
CONCLUSIONES.....	19
BIELIOGRAFIA.....	20

DIRECTOR DE TESIS :

DR. JUAN MANUEL GUIZAR MENDOZA  
MEDICO ADJUNTO AL SERVICIO DE  
NEFROLOGIA PEDIATRICA DEL  
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO  
LA RAZA

PRESENTA :

DRA. ALIDA SOTO URINA  
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE  
PEDIATRIA MEDICA  
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO  
LA RAZA

COLABORADOR :

DR. ROMEO GARCIA TORRES  
JEFE DEL SERVICIO PATOLOGIA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO LA RAZA

## I.- DATOS GENERALES

### 1.- TITULO DEL PROYECTO

"Respuesta esteroidea en los pacientes pediátricos con Síndrome Nefrótico Primario y su correlación histopatológica".

### 2.- OBJETIVO

Conocer el número de pacientes pediátricos con Síndrome Nefrótico, su respuesta al esteroide y la lesión histopatológica.

## II.- DISEÑO DE LA INVESTIGACION

### ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El Síndrome Nefrótico Primario de forma convencional se entiende por la asociación de proteinuria, hipoproteí -  
mia e hipoalbuminemia. La proteinuria debe ser igual o su  
perior a  $40\text{mg/Kg}/24\text{h}$  ( $2\text{mg}/\text{min}/1.75\text{m}^2$  superficie corporal),  
hipoproteí -  
nemia igual o inferior a  $5\text{g}/\text{dl}$  e hipoalbuminemia  
sérica igual o menor de  $2.5\text{g}/\text{dl}$ ; habitualmente se acompaña  
de hiperlipidemia, hipercolesterolemia, oliguria y edema(1,  
2,3,4).

Es decir en el Síndrome Nefrótico Primario (SNP) se da la  
manifestación clínica de un gran número de alteraciones  
en la morfología glomerular y en un 90% de los casos resul  
ta de problemas primarios en el glomérulo y solo 10% son  
secundarios a enfermedades sistémicas.(3)

Habib y Kleinknecht al revisar las biopsias renales de 406  
pacientes, correspondiendo en su mayoría niños, al microsc  
opio de luz en el 96% de ellos no observaron lesiones glo  
merulares llamándole, Glomerulonefritis de cambios mínimos.  
(3,4,6,7,14).

White y Glasgow en 1970 con estudios de 145 niños con SNP  
también al revisar biopsias renales encontraron 77% corres  
pondían a cambios glomerulares mínimos y 7% glomeruloescl  
rosis focal, seguida de glomerulonefritis proliferativa.

En 1970, en México, se estudiaron 213 casos en pacientes de  
2 a 5 años de edad con SNP, el resultado de la biopsia re  
nal mostró cambios glomerulares mínimos 67%, esclerosis fo  
cal y segmentaria 13% y posteriormente proliferación me  
sangial. Todos éstos casos y datos se ajustan a los mencio  
nados previamente. Las dos lesiones histológicas comenta-

tadas anteriormente a menudo alternan con lesión de cambios mínimos, pero su diferencia la vemos en que aquellas muestran mala respuesta al tratamiento con esteroides, hay una frecuencia elevada a la resistencia a esteroides y una progresión de la enfermedad hacia la insuficiencia renal, o acompañarse de otros datos clínicos como la hipertensión arterial, hematuria, retención de azoados, hipocomplementemia en algunos. La lesión de cambios glomerulares mínimos se caracteriza por una rápida respuesta a la terapia con esteroides (8,9,14,15,16,17,18,20).

Existe un porcentaje de pacientes referidos por el Estudio Internacional de Enfermedades Renales en Niños (EIERN), en un grupo de 363 niños, 93% con cambios glomerulares mínimos comprobados éstos por biopsia renal y con reacción satisfactoria al tratamiento con esteroides (16).

Pero hay otro grupo de pacientes que en algunas series lo refieren hasta de un 40% en que presentan recaídas frecuentes en intervalos cortos y han requerido de manejo con esteroides en múltiples esquemas con la subsecuente morbilidad que este ocasiona (depresión medular, detención en el crecimiento, mayor riesgo a infecciones, hipertensión, Síndrome de Cushing, convulsiones, miopatías etc.) (16)

Desde 1964 McGovern estudió un grupo de pacientes que presentaron recaídas frecuentes, o pobre respuesta a esteroides, el estudio se hizo referente a la lesión morfológica, encontrando que los pacientes estudiados 23% mostraron evolución a glomeruloesclerosis focal y segmentaria. (6,9,18,20).

Siegel y colaboradores, reportan un grupo de casos en el que 50% de sus pacientes esteroideo-dependientes que presentaron lesión de cambios mínimos el inicio del padeci-

miento en la segunda biopsia mostraron transición a glomeruloesclerosis focal y segmentaria en un lapso de 6 años. Transiciones similares de lesiones de cambios mínimos a lesión focal y segmentaria se ha observado tanto en niños como en adultos y el pronóstico es malo. (6-10-20)

En Zimbabwe (Africa) niños con SNP, al revisar biopsias se encontró asociación a glomerulonefritis membranosa y proliferativa en 41% seguido de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria y no fué de curso benigno. (13)

Hay evidencias de un factor genético para determinar la presencia o ausencia de lesión glomerular de cambios mínimos. Alfiler y colaboradores revelaron una asociación importante del HLA DR7 y la enfermedad con cambios mínimos en Europa y otras poblaciones que han estado en contacto con ellas.

Se hace necesario que el estudio secuencial de la morfología renal de los pacientes con SNP con pobre respuesta a esteroides o refractarios a ellos; cada vez mas aumenta la incidencia de la transición morfológica, la cual muestra un pronóstico reservado a éstos pacientes, si se conoce este cambio morfológico podría orientar hacia nuevas modalidades terapéuticas (6,14,20). Hay que destacar la importancia del diagnóstico diferencial temprano en pacientes con SNP con cambios glomerulares mínimos y los secundarios a glomeruloesclerosis focal y segmentaria y otras formas de nefritis, esto considerado por la EIERI.

Iniciada la terapia con esteroides el 73% reaccionan favorablemente a los 14 días, y 94% en término de 28 días, y en los sujetos que al finalizar el esquema no ha sido satisfactorio se sugiere nuevo estudio histopatológico para di



lucidar a fondo la etiología de la respuesta y conocer la  
lesión morfológica predominante. (19,3,6)

### III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Necesitamos conocer nuestra población de pacientes pediátricos con Síndrome Nefrótico Primario, asociados a la respuesta esteroidea y su correlación histopatológica.

#### IV HIPOTESIS DE TRABAJO

En nuestro grupo de pacientes pediátricos con SNP un gran porcentaje tiene mala respuesta al tratamiento con esteroides y en ellos predominan las lesiones histopatológicas diferentes a la de cambios mínimos.

##### 1. HIPOTESIS NULA

En los pacientes pediátricos con SNP con mala respuesta a los esteroides, se encontrará lesión glomerular de cambios mínimos

##### 2. HIPOTESIS ALTERNA

En pacientes con SNP predomina la lesión histopatológica de cambios glomerulares mínimos y tienen respuesta adecuada al uso de esteroides.

## V.- MATERIAL Y METODOS

Se revisaron todos los pacientes con SNP en edad pediátrica del Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza.

### 1.-CRITERIOS DE INCLUSION

a)pacientes con SNP definido por los siguientes datos:

- proteinuria mayor de  $40\text{mg/hora/m}^2$  superficie corporal
- hipoalbuminemia menor de  $2.5\text{g/dl}$
- hipoproteinemia menor de  $5\text{gm/dl}$
- hipercolesterolemia mayor de  $280\text{mg/dl}$
- edema

b)ausencia de otra enfermedad renal y/o sistémica

c)pacientes que al momento del estudio no presenten cuadro infeccioso agregado.

d)pacientes de cualquier sexo en edades comprendidas entre los 2 y 16 años de edad.

e)pacientes a quienes sus familiares autoricen por escrito la realización del estudio.

### 2.-CRITERIOS DE NO INCLUSION

a)pacientes a quienes el familiar no autorice el estudio.

b)pacientes que al momento del estudio presenten cuadro infeccioso agregado.

c)pacientes mayores de 16 años de edad

d)presencia de otra enfermedad renal y/o sistémica

### 3.-CRITERIOS DE EXCLUSION

a)aquellos en los que posterior a la realización del estudio demuestre alguno de los factores señalados en el inciso de no inclusión.

El esquema de tratamiento esteroideo administrado a los niños con SNP fué:  $60\text{mg}/\text{m}^2$  superficie corporal por cuatro semanas; luego  $40\text{mg}/\text{m}^2$  superficie corporal en días alternos por cuatro semanas mas. (16)

Se revisó el expediente clínico, para conocer la respuesta esteroidea y ésta se consideró:

- a) Cortico-sensible: los que presentaron remisión completa durante o al finalizar las 8 semanas del tratamiento, persistiendo ésta un mínimo de 8 semanas al término del esquema.
- b) Cortico-dependiente: los que presentaron remisión completa con 4 a 8 semanas de tratamiento pero que recayeron al disminuir la dosis ó en el siguiente mes luego de suspendido el tratamiento.
- c) Cortico-resistente: aquellos que no remitieron después de un mínimo de 8 semanas consecutivas del medicamento.
- d) Recaídas frecuentes: aparición de proteinuria mayor de  $40\text{mg}/\text{hora}/\text{m}^2$  superficie corporal, dos recaídas en un período menor de seis meses posterior a la respuesta inicial.

Se practicó biopsia renal a aquellos pacientes que presentaron la respuesta a los esteroides en forma inadecuada, los que tuvieron mas de 8 años de edad y/o hipocomplementemia, hematuria, hipertensión, o incremento de la creatinina. Aquellos que se encontraron entre los dos y ocho años de

edad con adecuada respuesta a los esteroides y datos de SNP, se consideraron como Síndrome Nefrótico Primario, con lesión histopatológica de cambios mínimos sin necesidad de biopsia renal.

**MATERIAL PARA BIOPSIA:**

- aguja Tru-Cut(desechable) Travenol<sup>R</sup>
- equipo para biopsia
- anestesia local Xilocaina 1-2%

**Preparación:**

Al paciente se debe mantener en ayuno por lo menos 4 horas antes de la intervención; deberá instalarse una venoclisis con Solución Glucosada al 5% a goteo mínimo y en caso necesario se sedará al paciente con diazepam VO ó IV.

Teniendo al paciente en posición decúbito ventral con compresa a la altura de epigastrio se realiza asepsia y antisepsia de la región lumbar, se procede a localizar polo inferior del riñon izquierdo, teniendo como referencia la Urografía excretora; se infiltrará Xilocaina en el sitio elegido (a 2-4cm por debajo de la última costilla en el borde externo de los músculos de la masa común). Se introduce una aguja raquíca calibre 21 y se espera el balanceo de la misma producido por los movimientos respiratorios.

Se extrae la aguja y la longitud alcanzada sirve como referencia para la introducción de la aguja para biopsia. Esta se introduce previa incisión de la piel a 2-3cm, al obtener el mismo balanceo de la aguja se procede a efectuar el corte lo más rápido posible extrayendo la aguja. Se hace compresión manual sobre la

región lumbar y el fragmento obtenido se envía a Patología en gasa húmeda con Solución salina isotónica

Cuidados post-biopsia: el paciente debe permanecer en decúbito prono por dos horas, si no hay complicaciones podrá comer, la venoclisis se vigilará permeabilidad hasta el día siguiente y se le deberá tomar la TA y FC cada 15 minutos por tres veces, cada 30 minutos por tres veces, y cada hora por tres veces

Deberá palpase hemiabdomen izquierdo para detectar la presencia de tumoración (hematoma). Deberá vigilarse la presencia característica de la micción. El paciente debe guardarse reposo relativo por 48 horas después de tomada la biopsia.

## VI.- ANALISIS ESTADISTICO

Relación de porcentajes.



## VII.- CRONOGRAMA

El trabajo se realizó en un período de seis meses, en el Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza. El primer mes se utilizó para acopio de bibliografía y elaboración de protocolo de estudio en conjunto con director de tesis y colaboradores. Los siguientes cuatro meses selección y estudio de pacientes, último mes análisis de los casos, tabulación de datos y redacción de tesis.

### ASPECTO ETICO

Antes de realizar estudio se dió informes a los familiares sobre el mismo y se les solicitó por escrito su autorización

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

VII.- RESULTADOS

Se valoró la respuesta esteroidea en 100 pacientes pediátricos con Síndrome Nefrótico Primario, en el Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza.

En 53 de ellos se encontró remisión completa posterior al uso de esteroides, con evolución satisfactoria y ninguno tuvo alguna indicación para hacer biopsia renal, por lo que se consideraron ser portadores de una lesión glomerular de cambios mínimos.

Los 47 restantes, 32 presentaron corticoresistencia; 10 con recaídas frecuentes, de este grupo 3 tuvieron posteriormente remisión espontánea; y en 5 pacientes que desde el principio ameritaron se les practicara biopsia renal, se observaron lesiones histopatológicas que dieron pauta para no dar tratamiento esteroideo.

De los 47 pacientes en los que tuvimos mala respuesta a los esteroides, se les practicó biopsia renal solo a 32 y se encontraron las lesiones histopatológicas que se encuentran referidos en el cuadro 2. En 15 de ellos se observó esclerosis focal y segmentaria; 4 con lesiones membrano-proliferativas, en 3 glomerulonefritis membranosa idiopática; 2 con esclerosis focal y global; 1 glomerulonefritis mesangial; en 2 observamos lesiones severas por lo que no fué posible clasificarlas; en 15 de ellos no ha sido posible realizarles biopsia renal, algunos por falta de autorización del familiar ó por alguna contraindicación médica.

RESPUESTA A LA PREDNISONA DE 100 NIÑOS  
CON SINDROME NEFROTICO ESTUDIADOS EN  
EL SERVICIO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA  
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA

---

REMISION COMPLETA	53	53%
RESISTENTES	32	32%
RECAIDAS FRECUENTES +	10	10%
SIN TRATAMIENTO	5	5%

---

+3 tuvieron remisión espontánea

LESIONES GLOMERULARES EN NIÑOS CON SINDROME  
NEFROTICO PRIMARIO, RESISTENTE A PREDNISONA  
O DE RECAIDAS FRECUENTES

	NUMERO DE PACIENTES	%
LESIONES MINIMAS	5	5
ESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA	15	15
ESCLEROSIS FOCAL Y GLOBAL	2	2
GLOMERULONEFRITIS MESANGIAL	1	1
GLOMERULONEFRITIS MEMBRANO-PROLIFERATIVA	4	4
GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA	3	3
NO CLASIFICABLES	2	2
SIN BIOPSIA	15	15
TOTAL	100	

### VIII.- DISCUSION

El Síndrome Nefrótico es una de las patologías mas frecuentes, que vemos en el área de Nefrología Pediátrica y de cuya etiología no se encuentra causa aparente. Se ha postulado, que los linfocitos sensibilizados al estar en contacto con un antígeno específico, secretan una mayor cantidad de linfocinas que alteran, los sitios aniónicos glomerulares, lo que resulta en permitir el paso de albúmina a través de la membrana basal glomerular y dar el cuadro clínico del Síndrome Nefrótico.

Bajo la premisa de que se trata de una alteración inmunológica y que bajo el microscopio de luz no se observaron alteraciones histopatológicas, el uso de corticoesteroides se ha aceptado como terapia para corregir la alteración de los linfocitos, y revertir la proteinuria y secundariamente el cuadro clínico de Síndrome Nefrótico (11).

El uso de la biopsia renal en pacientes con ésta entidad permitió distinciones y clasificación de patrón histológico predominante en el Síndrome. El grupo pediátrico entre los dos a ocho años de edad sin hematuria, hipertensión, o retención de azoados, hasta aproximadamente el 90% tiene la lesión histopatológica " cambios mínimos " y se ha reportado ser el 75% en niños con Síndrome Nefrótico Primario no seleccionados y en hospitales especializados (centros de referencia ) son el 41% (14 18). Mientras que en algunos otros sitios como Africa no reportan casos de Síndrome Nefrótico Pri-

mario con lesiones glomerulares de cambios mínimos (13).

Nosotros hemos encontrado el 53% de pacientes corticosenesibles que lleven los requisitos para ser catalogados con " lesión de cambios mínimos " a los ya mencionados se agrega el  $C_3$  normal, proteinuria selectiva, tienen una buena respuesta a los esteroides y buen pronóstico.

El 47% restante se observó mala respuesta con predominio a la cortico resistencia en 32%. El patrón histológico de ésta última serie el primer lugar lo obtuvo la esclerosis focal y segmentaria, seguida de glomerulonefritis membrano-proliferativa; estos datos también son referidos en otras series en la que 41% de sus lesiones son esclerosis focal y segmentaria, secundándola la membrano proliferativa (11). Estos hallazgos sugieren aun más lo relacionado que está la morfología glomerular con la respuesta esteroidea y la evolución clínica del paciente.

En esta revisión encontramos 5 pacientes con mala respuesta a los esteroides y una biopsia inicial con cambios mínimos, posteriormente se encontró otro tipo histológico, lo cual sugiere la posibilidad de transición hacia un patrón histológico más complejo (6).

Cabe hacer notar que la mayoría de ellos (no cuantificado) aquí recibió su primer esquema de esteroides y otro grupo fué referido a nuestro hospital por no presentar respuesta a su primer esquema de esteroides.

## IX.- CONCLUSIONES

- 1) Tenemos un grupo de pacientes con Síndrome Nefrótico Primario, que presentan un mayor porcentaje que lo reportado, de mala respuesta esteroidea, que se correlaciona con lesiones histopatológicas diferentes a las lesiones "de cambios mínimos"; pensamos se debe a que nuestro grupo analizado se encuentra en un hospital donde se refieren aquellos casos que presentan problemas al pediatra para su manejo, por tener mala respuesta inicial al esteroide o acompañarse de otros datos que sugieren lesión renal diferente a los cambios mínimos.
- 2) De aquellos pacientes que no responden a los inmunosupresores o que presentan lesiones histopatológicas que se sabe no responden al uso de estos medicamentos, debemos buscar el uso de otras medidas que favorezca una mejor evolución al paciente sin ocasionarle el efecto adverso o tóxico de las drogas que hasta ahora se han empleado.

X.- BIBLIOGRAFIA

1. Gómez S y Conde P. Síndrome Nefrótico. *Medicine* 1984; 31: 1812-1824.
2. Sawyer N. Nephrotic Syndrome. *IM* 1987;8:134-144.
3. McEnery P, Strife P. Nephrotic Syndrome in Childhood. *Pediatr Clin NA* 1982;29:875-894.
4. Gordillo G, Velásquez L. Síndrome Nefrótico Idiopático. En *Nefrología Pediátrica*. 1976 México Ediciones Médicas del Hospital Infantil de Mexico, p 133-171.
5. Gordillo G, Mota H. Síndrome Nefrótico Idiopático. *Rev Mex Ped* 1970;39:121-127.
6. Tejani A. Relapsing Nephrotic Syndrome. *Nephron* 1987; 45:81-85.
7. Nicastri D, Tejani A. Long Term Evaluation of Children with Nephrotic Syndrome and Focal Segmental Sclerosis. *Nephron* 1983;35:225-231.
8. International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic Syndrome in Children Prediction of Histopathologic from Clinical Laboratory Characteristics at time Diagnosis. *Kidney* 1978;13:159-165.
9. Siegel M. Steroid dependent nephrotic syndrome in children: Histopathology and relapses after cyclophosphamide treatment. *Kidney Int* 1981;19:454-459.
10. Tejani A. Morphological Transition in minimal Change Nephrotic Syndrome. *Nephron* 1985;39:157-159.
11. Warren E. Relapsing nephrotic syndrome in childhood. *Kidney Int.* 1979;16: 75-85.
12. Wingen A. Spontaneous remissions in frequently relapsing and steroid dependent idiopathic nephrotic syn-



- drome. *Clin Nephrol* 1985;23:35-40.
13. Seggie L. Nephrotic Syndrome in tropical Africa; Glomerulonephritis in Zimbabwe, en Dennis U, Ferris T *Nephrology*, Vol II 1984, Editorial Springer Verlag, p 1030-1035.
  14. Churg J, Habib R, White R. Pathology of Nephrotic - Syndrome in children. *Lancet* 1970; Junio:1330-1335.
  15. White R, Glasgow E, Mills R. Clinicopathological Study of Nephrotic Syndrome in Childhood. *Lancet* 1970; Julio:1353-1359.
  16. International Study of Kidney Diseases in Children. Nephrotic Syndrome in Children: a randomized trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. *J of Pediatr* 1979; 95:239-243.
  17. International Study of Kidney Diseases in Children. The primary nephrotic syndrome in children; Identification of patients with minimal change nephrotic Syndrome from initial response to prednisone. *J of Pediatr* 1981; 98:561-564.
  18. International Study of Kidney Diseases in Children. Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13: 159-165.
  19. Waldher R, Gubler M. The significance of pure mesangial proliferation in idiopathic syndrome. *Clin Nephrol* 1978; 10:171-174.
  20. Russel W, Chesney W, Novello A. Formas del Síndrome Nefrótico con mayor tendencia a evolucionar hasta el trastorno renal. *Pediatr Clin NA* 1987; 4:655-674.