



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN

PEDIATRIA

“IMPACTO EN EL CRECIMIENTO PONDOESTATURAL DE LOS
PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO
TRATADOS CON ESTEROIDE.”

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTA
ROCIO HOYOS CORONA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA

DIRECTOR DE TESIS
DR. JORGE LOPEZ HERNANDEZ

AGOSTO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Impacto en el crecimiento ponderoestatural de los pacientes con Síndrome Nefrótico Idiopático tratados con esteroide.

DRA. ROCIO HOYOS CORONA

Vo. Bo.

DR. LUIS RAMIRO GARCIA LOPEZ

Titular del curso en especialización en Pediatría.

VO. BO

DR. ANTONIO FRAGA MOURET

Director de educación e Investigación

**Impacto en el crecimiento pondoestatural de los pacientes con Síndrome Nefrótico
Idiopático tratados con esteroide.**

DRA. ROCIO HOYOS CORONA

Vo. Bo.

DR. JORGE LOPEZ HERNANDEZ

Medico Nefrólogo Adscrito al Hospital Pediátrico Iztacalco

VO. BO.

DR. FEDERICO MIGUEL LAZCANO RAMIREZ

Jefe de Unidad Departamental de Investigación

AGRADECIMIENTOS:

Dedico esta tesis a mi familia porque con su amor y comprensión han sido mi impulso para seguir adelante, sin importar la distancia ni el tiempo me han demostrado su apoyo. A mi madre por ser mi ejemplo y mi apoyo incondicional, a mi padre por apoyarme en cada idea y proyecto que emprendo, por mostrarse orgulloso de mi, a mis hermanos que me demuestran siempre su cariño en toda circunstancia, a mi abuela quererme tanto y creer en mi, a mi Paito por apoyarme y guiarme en el transcurso de mi vida, y a Diego U por haber formado parte de mi vida y el motivo por el cual emprendí un nuevo camino y aunque suene raro, a mi Fridis por ser mi fiel compañera y esperarme con paciencia.

A mis maestros que con sus enseñanzas pulieron esa parte de mi y me obligan a superarme y sobre todo a cada niño que tuve oportunidad de atender de día o de noche no importaba cuan larga pudiera ser, que me permitió aprender y adquirir experiencias que jamás olvidaré. Y por todo lo ser residente significa

INDICE

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
JUSTIFICACION.....	16
HIPOTESIS.....	17
OBJETIVOS.....	18
MATERIAL Y METODOS.....	19
RESULTADOS	21
DISCUSION.....	31
CONCLUSION	32
BIBLIOGRAFIA	33
ANEXO.....	35

INTRODUCCION

La evaluación del crecimiento físico del niño constituye una parte importante de la atención pediátrica, tiene decisiva utilidad en la valoración de la salud general infantil, en la medición del impacto de las enfermedades y de otros factores medioambientales sobre su desarrollo, esta evaluación requiere de la disponibilidad de normas de antropometría y de gráficas normales que pueden ser usadas como referencia. Para valorar el crecimiento de un niño y observar si es adecuado, se realiza seguimiento en forma seriada. Ello pretende detectar tempranamente cualquier alteración en el crecimiento o desarrollo, ver si existe una causa responsable y si esta debe ser tratada.

El Síndrome Nefrótico es la causa más frecuente de enfermedades glomerulares en la infancia. El crecimiento en los pacientes que lo padecen está influido por muchos factores, entre ellos el tratamiento continuado y prolongado con esteroides representa un riesgo, ya sea por una acción directa en el cartílago de crecimiento o perturbando los factores de crecimiento.

En los niños, el Síndrome Nefrótico se caracteriza por su buena respuesta al tratamiento con esteroides siendo el tratamiento de elección ya que alrededor del 85% de los niños que lo reciben desaparecen todos los datos clínicos y de laboratorio que lo caracterizan. Siendo el curso de la enfermedad habitualmente prolongado, con mayor o menor número de recaídas, la elección del esquema terapéutico con corticoides debe plantearse con unos objetivos básicos: Inducción lo más rápidamente posible de la remisión, prevención de las recaídas y evitar la iatrogenia farmacológica inducida por la inmunosupresión.

ANTECEDENTES

El Síndrome Nefrótico es una de las enfermedades conocida ya desde hace muchos siglos cuando Hipócrates asociaba la orina espumosa sin conocer la causa, más tarde le dio el nombre de hidropesía y a principios del siglo XIX se describió el nombre nefrótico formalmente, sobre la base de las observaciones hechas años atrás por Doménico Cotugno, en su obra *De Ischiade Nervosa Comentarius* la cual data de 1771 en la que describe la asociación de edema y proteinuria y no fue hasta 1827 que Richard Bright hace la descripción completa del Síndrome nefrótico en su escrito *Reports of medical cases*, conjuntamente con las descripciones químicas de un colega menos conocido, John Bostock químico y medico de Liverpool, quien cuantifico las proteínas urinarias y séricas por métodos que dependían de la gravedad específica, haciendo notar que a mayor cantidad en la orina, menor cantidad en el suero, una observación confirmada en 1829 por Robert Christison de Edimburgo “La gravedad específica del suero ha sido siempre mejor cuando mayor era la cantidad de albumina en orina, es probable por tanto que la secreción albuminosa de la orina no sea más que una trasudación del suero a partir de la sangre. Por consiguiente ya en 1830 se había establecido el concepto de Síndrome Nefrótico, con albuminuria profusa, hipoalbuminemia y edema resultante de riñones enfermos que dejaban escapar proteínas en la orina.”⁽²⁾

Actualmente se define como la manifestación clínica de las alteraciones bioquímicas producidas por una lesión glomerular que tiene como punto fundamental la alteración de la permeabilidad de la pared capilar glomerular, dando origen una proteinuria masiva con hipoalbuminemia. Las manifestaciones clínicas son derivadas como consecuencia directa de la afectación de otros órganos y sistemas así como de los mecanismos de compensación inducidos por ello.^(4,3)

El concepto de Síndrome Nefrótico Idiopático (SNI) lo constituirá aquel que no está incluido en ninguna enfermedad causal, siendo él mismo la única manifestación de enfermedad, incluso excluyendo del termino el iniciado en el primer año de vida, cuyas características etiopatogenicas le confieren una entidad especial.⁽⁴⁾ Las enfermedades glomerulares producidas por enfermedades sistémicas, metabólicas, infecciosas, neoplasias, intoxicación por fármacos etc., en

las que una de sus manifestaciones es un Síndrome Nefrótico, originan el denominado SN secundario ^(5,6)

Tabla I. Clasificación del Síndrome Nefrótico	
<p>SN Primario</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idiopático • Del 1er año de vida: <ul style="list-style-type: none"> – Congénito: aparición en los primeros 3 meses. – Infantil: de aparición entre los 3 y 12 meses. <p>SN secundario a enfermedades sistémicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vasculítis, • Lupus eritematoso, • Púrpura de Schönlein Henoch, • Amiloidosis, • Síndrome hemolítico-urémico, • Diabetes Mellitus, • Poliarteritis nodosa, • Artritis reumatoide, • Granulomatosis de Wegener 	<p>SN secundario a enfermedades infecciosas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis B. • Citomegalovirus, • Infecciones de shunt ventriculoatrial, • Malaria • HIV. <p>SN secundarios a drogas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sales de oro, • D-penicilamina, mercurio • Captoril • Antiinflamatorios no esteroideos <p>SN secundarios a neoplasias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hodking • Linfomas

Se desconoce con claridad la incidencia del SNI en México, sin embargo es una de las enfermedades glomerulares más frecuentes en la etapa pediátrica, cuya edad de presentación va entre los 2 y 16 años de edad. ^(7, 8) En la literatura se estima la presentación de 2 a 7 x 10⁵ nuevos casos anuales y una prevalencia de 15x10⁵ casos en niños menores de 16 años. Aproximadamente la mitad de los pacientes son de edad preescolar con prevalencia del sexo masculino en proporción de 1.5:1. ⁽¹⁾ A nivel mundial se reporta un mayor número de casos en poblaciones asiáticas y afroamericanas. Existen diferencias en cuanto a la demografía, clínica e histopatología y respuesta al tratamiento en diferentes regiones, basadas probablemente en factores genéticos, culturales y ambientales ⁽⁹⁾.

La causa del síndrome nefrótico es desconocida ⁽⁷⁾. Diversas teorías intentan explicar su etiopatogenia con implicación de mecanismos moleculares e inmunológicos como pérdida de carga eléctrica, alteraciones en el tamaño del poro endotelial, existencia de un factor plasmático de permeabilidad y/o la ausencia de otros factores que afectan la estabilidad de la estructura proteínica del diafragma de filtración, alteraciones funcionales de los linfocitos T con producción de citoquinas, entre otros, conduciendo a la pérdida de estabilidad del podocito y del diafragma de hendidura y alterando la permeabilidad de la pared capilar glomerular. ⁽⁴⁾

La presentación clínica y diagnóstico se realiza en base a cuatro criterios de acuerdo con la International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC): presencia de edema, proteinuria >40mg/m²/hr, hipoalbuminemia < 2.5g/dl, e hipercolesterolemia >200mg/dl ^(7,4).

El edema es la manifestación clínica más aparente del SN y constituye la razón principal para solicitar atención médica. Inicialmente el edema es matutino y aparece en cara y párpados, luego se distribuye en las partes declives y se generaliza hasta llegar a la anasarca, manifestándose como derrame pleural, ascitis a tensión, hinchazón de miembros inferiores y edema escrotal en los varones. Para que el edema se manifieste clínicamente se requiere que exista un aumento mínimo de peso corporal del 10%. ⁽¹⁾

La fisiopatología inicial en la formación del edema implica el aumento de la permeabilidad de la membrana basal glomerular, la cual en condiciones normales solamente permite el paso de agua y moléculas de bajo peso molecular hacia el filtrado glomerular, tales como electrolitos y glucosa, mientras no permite el paso a proteínas y otros péptidos de mayor peso molecular. Al aumentar la permeabilidad de la membrana basal glomerular la primera proteína que pasa es la albumina con un peso molecular de 68000d, por lo que se filtra y se pierde en la orina. La pérdida de albumina se traduce en reducción de la presión oncótica plasmática con alteraciones del equilibrio de las fuerzas de Starling que provoca la extravasación de sodio y agua del espacio vascular hacia el espacio intersticial. ⁽¹⁾

Clínicamente el edema aparece cuando los niveles séricos de albumina descienden por debajo de 2.5g/dL., la hipoalbuminemia provoca un descenso en la presión oncótica del plasma lo cual permite la trasudación de líquidos desde el compartimiento intravascular hacia el espacio intersticial, que al disminuir el volumen intravascular se reduce la presión de perfusión renal activándose secundariamente el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que estimula la reabsorción de sodio en el túbulo distal, por otro lado la reducción de volumen intravascular también potencia la liberación de hormona antidiurética que favorece la reabsorción de agua en el

túbulo colector, debido a la disminución de la presión osmótica del plasma, el agua y sodio reabsorbidos pasan al espacio intersticial lo que incrementa más el edema.⁽¹⁾

La mayoría de los niños con SNI desarrollan hipovolemia secundaria al escape del líquido vascular lo que a su vez induce a respuesta renal con mayor reabsorción tubular de sodio y agua que empeora el estado edematoso.⁽¹⁾

La proteinuria es el signo cardinal y requisito para establecer el diagnóstico, la cual es abundante y se detecta fácilmente por medio de las tiras reactivas colorimétricas marcadas con tetrabromofenol que cambia progresivamente de coloración (de amarillo a verde y azul) con relación a la cantidad de proteínas presentes en la orina, o por la determinación de turbidez de la orina con ácido sulfosalicílico (se marcan +++ ó ++++). Para una determinación más precisa se cuantifica la proteinuria de una muestra urinaria de 12 horas de colección nocturna con el objeto de evitar confusión con la presencia de proteinuria ortostática, que en algunas personas suele ser un hallazgo normal y no implicar enfermedad.⁽¹⁾

Cuando se colecta orina, la excreción urinaria normal de proteínas es de hasta 4mg/hora/m²SC, entre 4 y 39mg/hora/m²SC se considera proteinuria significativa y deberá descartarse algún problema renal, mientras que cifras iguales o mayores a 40mg/hora/m²SC se considera determinante de SN. Por ser este un método difícil para realizarse en niños, en forma alterna se puede determinar la relación urinaria de albumina/creatinina (UA_{1b}/UCr), que se puede realizar en una muestra urinaria tomada al azar sin necesidad de colección horaria. La relación normal es de menos de 0.15, mientras que una relación igual o mayor de 1.0 significa proteinuria masiva.^(6,3)

La hipoalbuminemia generalmente es menor de 2.5g/dL, con frecuencia con concentraciones entre 0.5 y 1.0 g/dL. La producción de albumina se encuentra normal o elevada por lo que se descarta que la síntesis de albumina sea la causa de la hipoalbuminemia. Se presenta en niños con SN como resultado de las pérdidas urinarias que ocurren por aumento en las condiciones de permeabilidad de la membrana basal glomerular. Las cifras de proteínas totales en sangre se reducen entre 4 y 5 g/dl. Otras proteínas principalmente las inmunoglobulinas se alteran en el SN

aunque más bien debido a un proceso inmunológico y no a pérdidas renales ocasionadas por la presencia de proteinuria. ⁽¹⁾

La síntesis hepática de las lipoproteínas se encuentra aumentada y tanto el colesterol total como los triglicéridos se elevan entre 250 y 1000 mg/dl. Las lipoproteínas de baja densidad y de muy baja densidad son las que se encuentran más afectadas, lo que traduce en alteraciones del transporte de las lipoproteínas. En la mayoría de los pacientes estas alteraciones son temporales y desaparecen con la remisión el cuadro nefrótico. Casi todos los lípidos (colesterol, triglicéridos) y los niveles de lipoproteínas aumentan en los estados nefróticos, secundario principalmente a dos factores: 1. La hipoproteinemia estimula la síntesis generalizada de proteínas en el hígado, incluidas lipoproteínas 1 y 2.

2. Se reduce el catabolismo de los lípidos debido al descenso de los niveles plasmáticos de la lipoproteinlipasa, que es el principal sistema enzimático que elimina los lípidos del plasma. ⁽¹⁾

La hematuria y la hipertensión arterial son manifestaciones clínicas que predominan en el síndrome nefrótico pero que aparecen ocasionalmente en el SN. ⁽¹⁾

El cuadro clínico en adolescentes difiere de la variedad en la niñez por presentar una frecuencia significativamente mayor de hematuria microscópica, resistencia a esteroides e histología diferente a enfermedad de cambios mínimos. No se reporta diferencia en los parámetros bioquímicos en el momento de la presentación del SN en adolescentes. ⁽⁷⁾

Una de las contribuciones más importantes de la biopsia renal ha sido identificar estas diferentes enfermedades glomerulares y proporcionar ayuda para conocer el pronóstico y decidir el tratamiento. Existen relativamente pocas lesiones histopatológicas que son las responsables de la mayoría de los casos de SN, entre esas se encuentran cuatro variantes:

- SN con cambios mínimos (CM)
- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS)
- Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP)
- Nefropatía membranosa (NM)

Desde el año de 1970 el ISKDC reporto la lesión histológica más frecuente en biopsias de niños con SNI la enfermedad de cambios mínimos hasta en 80% de los casos ⁽⁹⁾, por tanto, la biopsia renal en la actualidad es diferida en pacientes pediátricos y realizada a aquellos casos los cuales tendrán indicaciones específicas tales como: deterioro progresivo de la función renal, retención de azoados, hipocomplementemia, no respuesta a esteroides, recaídas frecuentes, tratamiento prolongado (>18 meses) con anticalcineurínicos. ^(1,4).

El espécimen de biopsia renal se procesa para microscopia óptica, inmunofluorescencia y microscopia electrónica.

Aunado a esto la respuesta a esteroides como prueba diagnóstico-terapéutica, se relaciona con alta precisión con los hallazgos histológicos ⁽⁷⁾. Sin embargo, también en los últimos años se ha reportado un cambio en la epidemiología del síndrome nefrótico con incremento en la incidencia de la esclerosis segmentaria y focal que va del 23 al 50% según estudios recientes, siendo más frecuentes a mayor edad de los pacientes ⁽¹⁰⁾. Las causas de este incremento no se conocen muy bien. Entre las explicaciones para este fenómeno destaca la mezcla racial, la contaminación ambiental, así como ciertas condiciones de vida caracterizadas por la urbanización, la sobrepoblación y la mala higiene, que ocasionan un desequilibrio inmunológico entre la respuesta Th1 y Th2 que activa diferentes efectores inmunes y favorece el desarrollo de glomerulopatías. De la misma manera se ha visto un aumento en la esclerosis segmentaria y focal asociada con obesidad y, como sabemos, en México la prevalencia del sobrepeso y de la obesidad en niños de 5 a 11 años va en aumento ⁽¹¹⁾.

El tratamiento debe incluir recomendaciones con relación a la dieta, actividad, control de edema, exposición y tratamiento de infecciones, inmunizaciones, apoyo psicológico al paciente y su familia así como terapia inmunosupresora. ⁽¹⁾.

Dieta: la restricción de sodio forma parte del manejo del edema. El niño debe ser alimentado según su apetito, sin forzarlo. El aporte proteico debe ser calculado para requerimientos normales según la edad del paciente. En general no es necesario restringir los líquidos, sin embargo en pacientes

con anasarca se debe disminuir el aporte de líquidos de 30-60 ml/kg/día, dependiendo del volumen urinario diario.

Se recomienda que las calorías aportadas por alimentos grasos sea menor de 30% del total y de preferencia consumir ácidos grasos poliinsaturados. ⁽¹⁾ Es aconsejables los suplementos de calcio y vitamina D3 en dosis profilácticas mientras estén tomando los esteroides. ⁽⁴⁾

Existe la Posibilidad de una desnutrición crónica en un organismo en crecimiento como el niño. Todo ello tiene su máxima expresión durante la fase aguda del proceso y en los SN de difícil control como los CD y CR, donde la persistencia del cuadro condiciona un mayor riesgo y obliga a un tratamiento prolongado y agresivo. ⁽⁴⁾

Actividad física: De forma general, no debe limitarse la actividad física del niño ⁽⁴⁾.

Diuréticos: debe limitarse a diuréticos como tiacidas y/o espironolactona; un diurético de asa, como furosemida, debe ser reservado para situaciones de anasarca, con compromiso respiratorio por ascitis, hidrotórax o hidrocele a tensión y no deben emplearse de primera intención o indiscriminadamente, ya que al incrementar la natriuresis disminuye el volumen plasmático y favorecer fenómenos trombóticos y alteraciones hidroelectrolíticas. ⁽⁴⁾ El diurético debe asociarse a la administración de albumina intravenosa con el fin de elevar la presión oncótica intravascular, favoreciendo el paso de agua del espacio intersticial al intravascular provocando aumento del volumen plasmático y disminución del edema. ⁽¹⁾

Tratamiento de infecciones: Estas representan las principal causa de mortalidad en los niños con SN ya que son susceptibles a las infecciones pues tienen disminución en los niveles de inmunoglobulinas, deficiencia proteica generalizada, defecto en la opsonización de bacterias, hipofunción esplénica además de los efectos deletéreos de la terapia inmunosupresora. Son comunes las infecciones respiratorias altas y bajas, peritonitis e infecciones en la piel como erisipela y celulitis. ^(1,4)

Inmunizaciones: se recomienda que un paciente nefrótico detenga el esquema de inmunizaciones hasta que transcurra un periodo mínimo de dos años en remisión. Es conveniente aplicar la vacuna para neumococo por la gran susceptibilidad que tienen a este germen, de preferencia cuando se encuentre en remisión. La prevención de procesos infecciosos es de suma importancia

en estos pacientes y se debe completar el programa de vacunación de acuerdo a las indicaciones vigentes para la población pediátrica en general con precaución de no administrar vacunas con virus vivos mientras se administran corticoesteroides y hasta tres meses después de terminar el tratamiento.

El tratamiento con esteroides se basa fundamentalmente en el protocolo del ISKDC con prednisona inicialmente a dosis de 60mg/m²/día (máximo 80mg/día) durante 4-6 semanas en la 1ª manifestación manteniéndose la dosis hasta que la proteinuria haya desaparecido durante 2 semanas o en las situaciones de recaídas hasta alcanzar una proteinuria negativa durante 5 días consecutivos. Seguido en ambos casos de 40mg/m²/días alternos durante 4-6 semanas y posterior reducción de la dosis de prednisona hasta su retirada en 6 semanas.

En caso de persistencia del SN después de las primeras 6 semanas de tratamiento tras la manifestación inicial, se administran 3 bolos de metilprednisolona IV (30mg/kg) cada 48 horas manteniendo alterna la prednisona a dosis de 60mg/m². Si la proteinuria desaparece se continua con tratamiento alterno de prednisona según el protocolo del paciente corticosensible con 40mg/m²/días alternos antes de iniciarlo. Se realizara la misma actitud en caso de pacientes previamente corticosensibles sin respuesta a prednisona tras una recaída en su evolución (corticorresistencia tardía).⁽⁸⁾

Aunque inicialmente los esteroides fueron considerados como terapia sustitutiva en la insuficiencia suprarrenal, sus efectos contra la inflamación y la respuesta inmune han ampliado su uso a múltiples enfermedades, como lo es en el síndrome nefrótico, en el cual se requiere una administración prolongada y/o altas dosis por lo cual se ponen de manifiesto efectos indeseados.

⁽¹²⁾ La prednisona y prednisolona son agentes más comúnmente empleados. El 90% de los pacientes con SNI responde al tratamiento con esteroides.⁽¹⁾ La respuesta a esteroides hasta este momento es el mejor factor pronóstico en esta enfermedad. El objetivo del tratamiento es lograr la remisión del SN y evitar en lo posible su evolución hacia insuficiencia renal.⁽⁸⁾ Aproximadamente 10% a 20% de los niños con SN no responden a los esteroides, y de estos, hasta 60% llegan al

estadio terminal de la falla renal en un período de 10 años ⁽⁶⁾. El SNCM es el que mejor responde al tratamiento, con remisión hasta en 80% de los casos ⁽¹¹⁾; sin embargo, alrededor de 70% pueden recaer con frecuencia en el primer año y algunos ser corticodependientes o corticorresistentes y, por este motivo, requerir otro tipo de medicamento inmunosupresor ⁽¹³⁾.

La mayor duración de la terapia respecto al protocolo inicial del ISKDC obedece a observar un menor índice de recaídas aumentando la duración del mismo tratamiento del paciente corticodependiente:

La primera medida consiste en mantener al paciente con la menor dosis posible de PRD en días alternos; se suele empezar con 0,5 -1 mg/kg que se mantiene al menos 1 año si no presenta recaídas o hasta que parecen efectos secundarios o no se logra un control aceptable. ⁽⁴⁾

La segunda fase en el manejo de la dependencia a los esteroides es la administración de inmunosupresores, siendo una decisión que debe ser cuidadosamente valorada, ya que no están exentos de efectos secundarios y su eficacia en mantener una remisión prolongada alcanza aproximadamente a un 50%, con peores expectativas cuanto menor sea la edad del paciente. ⁽⁴⁾

Los agentes citotóxicos no deben emplearse como terapia inicial del SN y deben reservarse para aquellos pacientes que desarrollan efectos adversos al tratamiento con esteroides, corticodependencia, corticorresistencia. En estos casos se ha empleado ciclofosfamida, ciclosporina o clorambucil. ⁽¹⁾

En cuanto a la respuesta al tratamiento se encuentra la siguiente clasificación: ^(4,5)

1. Corticosensibles (CS): pacientes en quienes desapareció el edema y la proteinuria se redujo a menos de 4mg/h/m²sc durante las ocho semanas del tratamiento con prednisona. Según su evolución se diferenciarán tres categorías:

- a) Brote único: tras la remisión no vuelve a presentarse ninguna recaída posterior.
- b) Recaídas Infrecuentes: pacientes con un número de recaídas de 2 o menos en 6 meses o menor de 4 en un año tras la manifestación inicial.

- c) **Recaídas frecuentes (RF):** pacientes que respondieron al tratamiento con prednisona pero presentaron dos o más recaídas en 6 meses, o cuatro o más recaídas en un año.
- d) **Corticodependientes:** pacientes en los que remitió el edema y la proteinuria, mientras estaban con prednisona a 60mg/m²sc/día, durante días continuos por 4 semanas, pero al disminuir la dosis de prednisona a 40mg/m²sc/día y administrarla en días alternos, por cuatro semanas adicionales reaparecía nuevamente el SN, o durante las dos semanas siguientes a su supresión.

2. **Corticorresistentes:** en pacientes en quienes persistió el edema y proteinuria menor de 40mg/h/m²sc durante el tratamiento con prednisona, en el mismo lapso de tiempo que el anterior.

Es aconsejable esperar un tiempo prudente en el paciente asintomático (1-2 semanas) antes de confirmar las recaídas y reintroducir los esteroides, ya que en muchos casos se origina una proteinuria transitoria asociada a un foco infeccioso que puede ser autolimitado.

En cuanto a su evolución y clasificación clínica se encuentran los siguientes conceptos: ^(4,5)

- **Remisión:** desaparición de la proteinuria < 4mg/m²/hora o Índice Proteína/Creatinina < 0,2 o tira reactiva negativo/indicios durante 5 días consecutivos.
- **Remisión parcial:** normalización de la albuminemia (> 2,5 g/dl) con persistencia de proteinuria en rango no nefrótico (4-40mg/m²/hora).
- **Remisión total:** desaparición de la proteinuria y normalización de la albuminemia.
- **Recaída:** aparición de proteinuria en tira reactiva de +++ durante 5 días consecutivos en cualquier momento evolutivo.
- **Resistencia:** persistencia de proteinuria a pesar de tratamiento con corticoides.

La evolución natural del padecimiento se caracteriza por la presentación de recaídas esporádicas una o dos veces por año, que ceden paulatinamente hasta la adolescencia durante la cual la remisión se vuelve permanente conservándose la función renal y sin dejar secuelas ⁽⁶⁾.

Entre los efectos adversos más temidos en la edad pediátrica ante el uso de esteroides, se encuentra la supresión del crecimiento lineal, muy relacionado con la dosis y el tiempo de administración de estos medicamentos. En los últimos 20 años se ha trabajado para disminuir los efectos adversos que se pusieron de manifiesto en cuanto estas drogas se usaron, sobre todo los

relacionados con la supresión del crecimiento lineal, aunque se han descrito efectos perjudiciales en casi todos los aparatos y sistemas.

En dosis fisiológicas los esteroides son inductores del crecimiento, actuando sinérgicamente con otros factores, en dosis elevadas y sobre todo cuando se administran en largos periodos de tiempo se hace evidente un efecto catabólico e inhibidor del crecimiento lineal, ya sea de forma directa o indirecta.⁽¹²⁾

Los efectos indirectos son mediados por citoquinas, factores de crecimiento y hormonas calcitrópicas, así como niveles disminuidos de la proteína de unión al factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGFBP-1) descrita en enfermos con síndrome de Cushing. Existen receptores para glucocorticoides tanto en fibroblastos como osteoblastos, lo que nos indica un efecto directo de estas drogas.

Las altas concentraciones de esteroides inhiben la producción de colágeno tipo I y III por los fibroblastos, así como de glucosaminoglicano, afectando por tanto la formación de la matriz y el colágeno extracelular. La biosíntesis de colágeno tipo I es un proceso complejo que involucra la transcripción de 2 diferentes genes procolágeno (pro-A1 y pro A2), el procesamiento de pre ARN mensajero al respectivo ARN mensajero, la formación de cadenas preprocolágeno A y por último de una molécula madura de colágeno (2 cadenas A1 y una cadena A2 enrolladas en triple hélix).⁽¹²⁾

El cortisol reduce la acumulación intracelular de ARN mensajero para ambas cadenas e incrementa su degradación. La administración in vivo de altas dosis de glucocorticoides a niños, produce caída en niveles séricos de procolágeno tipo 1 en 24 horas, lo que conlleva a un bloqueo del crecimiento lineal, en un efecto relacionado con la dosis y el intervalo de administración.⁽¹⁴⁾

Los esteroides también pueden actuar sobre el factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF1) de forma directa, suprimiendo su síntesis al nivel celular (hígado, fibroblastos, y otros tejidos periféricos) o actuando directamente sobre los condrocitos, lo que disminuye su respuesta a IGF-1 y otros mitógenos. Al nivel del hueso, en dosis fisiológicas los esteroides incrementan la actividad osteoblastica, promoviendo la diferenciación y maduración de células óseas, con un incremento en

la producción de colágeno. Los osteoblastos maduros, además de colágeno, sintetizan osteocalcina y otras proteínas no colágeno. En altas dosis el efecto es totalmente contrario, con disminución de los niveles de osteocalcina y un balance negativo de calcio. La absorción intestinal así como su transporte se reduce, oponiéndose a la acción de la vitamina D. también puede haber reducida síntesis de una proteína de unión al calcio intestinal y posible inhibición de otro gen controlado por la vitamina D. El hipercortisolismo promueve también el incremento en la excreción urinaria del calcio probablemente por efecto directo en los riñones. Hay hiperparatiroidismo secundario en respuesta a la disminución del influjo de calcio en el intestino. ^(14, 15)

La combinación de elevadas concentraciones de paratohormona y disminuidos niveles de calcitonina favorecen la elevada reabsorción ósea asociada con altas dosis de esteroide. También se ha señalado que los esteroides disminuyen la síntesis endógena de prostaglandina E2 (PGE2) lo que interfiere con la proliferación de los osteoblastos. ⁽¹⁵⁾. Tanto la inhibición directa de la formación de hueso como el incremento indirecto en su reabsorción contribuyen a la pérdida progresiva de masa ósea. ⁽¹⁶⁾

Los esteroides retardan el cierre epifisiario, contribuyendo a la maduración ósea retrasada que es característica de niños tratados con altas dosis ⁽¹⁷⁾. El efecto esteroideo depende no solo de la dosis, ya que persiste en los tejidos aunque se haya eliminado en sangre, toda vez que su biodisponibilidad excede su vida media en el plasma. Una vez que la expresión de un gen es modificada por la presencia de un receptor esteroideo activado y que la síntesis de proteína y el ARN mensajero han sido activados, estos cambios persistirán por horas o días, aunque ya los esteroides hayan desaparecido de la sangre.

Estudios que evalúan el crecimiento en estatura tanto de forma transversal como longitudinal, la mayoría de los autores reportan desaceleración del crecimiento en niños con tratamiento de esteroides orales. Allen, en un metaanálisis de 21 investigaciones que comprendieron 810 pacientes asmáticos, encontró una significativa aunque pequeña tendencia de los esteroides a estar asociados con talla baja final, sobre todo en pacientes que recibieron esteroides orales. ⁽²⁰⁾

El uso de regímenes de administración en días alternos siempre y cuando logre mantener el control de los síntomas, es una alternativa que minimiza los efectos indeseados, entre ellos los relativos al crecimiento.

Los estudios que han evaluado los efectos sobre el hueso, han utilizado la radiografía del carpo para determinar la maduración ósea, marcadores séricos de formación de huesos: fosfatasa alcalina sérica total y fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina y PICP (carboxipropeptido de procolageno tipo 1), así como de reabsorción ósea, excreción urinaria de hidroxipirrolina, calcio, piridinilina y desoxipiridolina urinarias y el telopéptido sérico del colágeno tipo 1. También se utilizan técnicas que miden densidad ósea, ya sean gammagráficas o radiológicas como la absorciometría fotonica simple, absorciometria fotónica dual y la densitometría radiológica de doble energía.

No debe olvidarse sin embargo, que al suprimirse los esteroides, esta descrito un crecimiento de recuperación, que puede normalizar el ritmo de crecimiento en niños que los reciben en ciclos cortos, y no en aquellos que se les administra en altas dosis y de forma prolongada ⁽¹⁸⁾. Debe tenerse en cuenta además, que su enfermedad crónica de base puede ser una limitante del crecimiento, asociado con factores dietéticos, metabólicos, emocionales y otros ^(19,20)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El objetivo del tratamiento del Síndrome Nefrótico es lograr la remisión del cuadro y evitar en lo posible su evolución hacia insuficiencia renal, la respuesta al tratamiento con esteroides es un factor pronóstico ante esta enfermedad, en la mayoría de los casos llevan un tratamiento por varios meses, pudiendo secundariamente repercutir en el crecimiento normal del paciente. Por lo anterior, se considera relevante, conocer si:

¿Es el tratamiento con esteroides en el Síndrome Nefrótico Idiopático un factor para el retraso en la velocidad de crecimiento y el crecimiento ponderoestatural de los pacientes que lo han recibido con un seguimiento de 30 meses a partir de su inicio?

JUSTIFICACION

El Síndrome Nefrótico Idiopático representa una de las causas de glomerulopatía más frecuentes en la población pediátrica; y es una de las primeras patologías atendidas en el servicio de Nefrología del Hospital Pediátrico Iztacalco, donde en promedio se reportan 15 casos nuevos por año, su diagnóstico integra información clínica y laboratorio, con la presencia de edema, proteinuria, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia.

Posterior al inicio del tratamiento con esteroides en la mayoría de los casos el cuadro remite, sin embargo la duración del tratamiento puede llevar varios meses y esto secundariamente repercutir en la velocidad de crecimiento y el crecimiento pondoestatural del paciente.

HIPOTESIS

El tratamiento prolongado con esteroides detiene la velocidad de crecimiento y afecta el crecimiento ponderoestatural en los pacientes con síndrome nefrótico.

OBJETIVOS:

General:

- Evaluar el impacto sobre el crecimiento ponderoestatural a largo plazo en los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico idiopático tratados con esteroide.

Específicos:

- Evaluar el efecto a 30 meses de la dosis acumulada de esteroide en el indicador de velocidad de crecimiento.
- Evaluar el efecto a 30 meses de la dosis acumulada de esteroide en el indicador de la talla
- Evaluar el efecto a 30 meses la dosis acumulada de esteroide en el indicador del peso.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio en el área de investigación clínica con un diseño observacional, transversal, descriptivo, y retrospectivo, con un universo finito: población pediátrica con diagnóstico de Síndrome Nefrótico Idiopático y con seguimiento a 30 meses de tratamiento con prednisona, atendidos en la consulta externa y hospitalización en el servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital Pediátrico Iztacalco.

Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos revisados en el periodo comprendido de enero de 2009 a diciembre de 2011, se incluyeron 27 pacientes entre 1 y 16 años de edad, se capturaron la base de datos en Excel ®. Se realizó el análisis estadístico correspondiente, se transfirió la base de datos a formato DBF, para su análisis estadístico. En el análisis se obtuvieron frecuencias simples, y se aplicaron como pruebas de hipótesis χ^2 cuadrada de Mantel y Haensel para datos estratificados, y regresión lineal simple en programa Epi Info versión 6.0.4.D

Se excluyeron pacientes menores de 1.1 años y mayores de 16.1 años con diagnóstico de Síndrome Nefrótico Secundario o que al inicio del estudio se detecte desnutrición crónica. que per se afecta a la talla. Y también aquellos pacientes con un seguimiento menor de 30 meses a partir del diagnóstico del síndrome.

Desde el punto de vista ético se trató de una investigación sin riesgo.

VARIABLES EN ESTUDIO

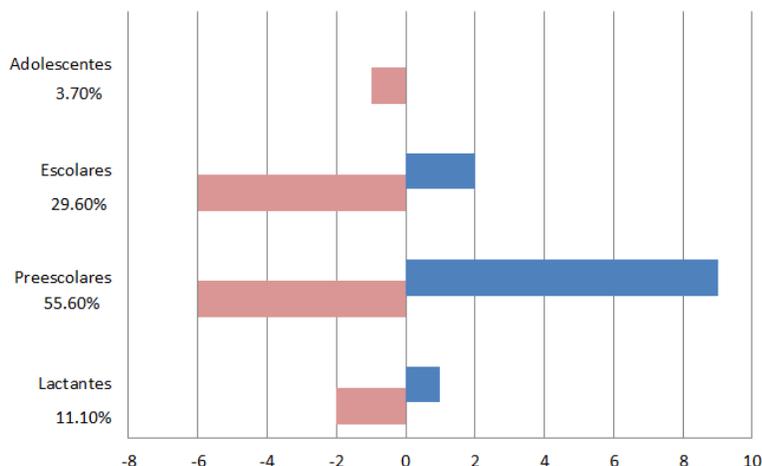
VARIABLE / CATEGORÍA (Índice- indicador/criterio - constructo)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Edad	Control	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta la fecha del estudio en meses y años cumplidos. Para este estudio se incluirán solo de 1 a 16 años cumplidos.	Cuantitativa continua	Lactantes (de 1 mes a 2 años) Preescolares (2 años a 6 años) Escolares (6 a 12 años) Adolescentes (12 a 18 años)
Sexo	Control	Características genotípicas del individuo, relativas a su papel reproductivo	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Edad de inicio del SNI	Independiente	Tiempo transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas hasta la integración diagnóstica en años y meses.	cuantitativa continua	Edad en meses
Peso seco	Control	Peso estimado antes de la enfermedad que es medido durante el ajuste de dosis de reducción de esteroide.	Cuantitativa continua.	Medida en gramos
Peso al corte	Control	Medición antropométrica que mide la masa corporal expresada en gramos. Se toma la medición en la última consulta a los 30 meses de seguimiento.	Cuantitativa continua	Medida en gramos.
Talla inicial	Control	Medición antropométrica que mide la longitud en niños menores de 2 años o la talla en niños mayores de 2 años, se expresa en centímetros y se define como la primera medición al inicio de la enfermedad.	Cuantitativa continua	Medida en centímetros
Talla final	Control	Medición antropométrica que mide la longitud en niños menores de 2 años o la talla en niños mayores de 2 años, se expresa en centímetros y se define como medición durante la última consulta a los 30 meses de seguimiento	cuantitativa continua	Medica en centímetros
Estado nutricional	Dependiente	Situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas que tienen lugar tras el ingreso de nutrientes. Se eligió a partir de la clasificación de Waterlow para la clasificación de los pacientes en base al peso para la talla y la talla para la edad. Se mide al inicio y al final del seguimiento.	Cualitativa nominal	Normal: cuando el peso para la talla y la talla para la edad se encuentran dentro de valores adecuados para la edad. Desnutrición aguda: peso para la talla bajo y talla para la edad normal. Desnutrición crónica recuperada o en homeorresis: talla para la edad alterada y peso para la talla normal. Desnutrición crónica agudizada: talla para la estatura alterada y peso para la talla baja.
Velocidad de crecimiento	Dependiente	Se calcula a partir de dos mediciones de estatura separadas por un intervalo de tiempo. Se medirá la estatura final restando la estatura inicial y se divide entre 30 meses.	Cuantitativa continua	Normal: si es mayor de 0.5cm Detenida: si es menor de 0.5cm.
Dosis acumulada	independiente	Dosis acumulada de prednisona, calculada por el la superficie corporal y el número de ciclos administrados.	Cualitativa continua	Dosis de prednisona en mg
Recaídas	Control	Aparición de proteinuria en tira reactiva de +++ durante 5 días consecutivos en cualquier momento evolutivo	Cuantitativa continua	Numero de recaídas
Procesos infecciosos subyacentes	Control	Resultado de un desequilibrio en la relación entre el microorganismo y el huésped (ser humano). El grado de severidad de la infección varía de acuerdo a la agresividad del microorganismo y al estado inmunológico del huésped para hacer frente a dicha infección. Se buscara alguna relación con el problema principal.	Cualitativa nominal	Se reportaron No se reportaron

RESULTADOS

Se estudió un total de 27 pacientes de los cuales 15 (55.6%), corresponden al sexo femenino y 12 (44.4%) al sexo masculino.

Encontramos que poco más de la mitad se encuentra en la categoría preescolar con 15 pacientes (55.6%) presentes en esta categoría, le siguen los escolares con 8 pacientes equivalentes al 29,6%, los lactantes con 3 pacientes equivalen al 11.1% y sólo hubo en nuestra muestra un adolescente y equivale al 3,7% del total de la muestra.

Figura 1 Distribución por sexo y grupo de edad



La edad al debut del Síndrome Nefrótico se sitúa en una media de 53.259 meses con una desviación estándar de 33.4 meses. La edad al corte del estudio a 30 meses con una media de 82.741 meses y una desviación estándar de 34.092 meses.

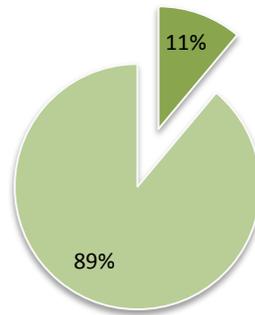
Se evaluó el estado nutricional de cada paciente en base a la clasificación de Waterlow, se realizó en 2 mediciones la primera al inicio de la enfermedad y la segunda al corte del estudio, pudiendo determinar la cronología y la intensidad de la desnutrición, mediante dos indicadores: Porcentaje de peso para la talla y porcentaje de talla para la edad. Se tomó tanto el peso estimado antes de la enfermedad (peso seco) y talla (talla inicial) así como el peso y la talla al corte del estudio. El

valor correspondiente a la talla ideal para cada paciente en base a percentil 50 en las gráficas de crecimiento de la OMS, pudiendo obtener los siguientes resultados:

Figura 2

Estado Nutricional Inicial

■ Desnutricion aguda 3 ■ Normal 24

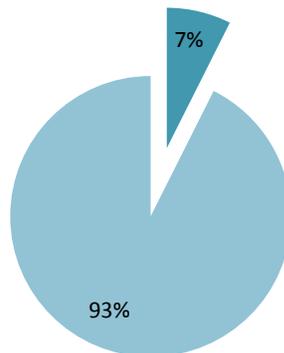


De 27 pacientes estudiados al principio 3 (11%) de ellos presentan una desnutrición aguda; dos pacientes de intensidad grado II y un paciente con desnutrición grado III. Al finalizar el estudio 2 pacientes (7%) presentan una desnutrición crónica recuperada y 25 pacientes (93%) se encuentran con un estado de nutrición normal.

Figura 3

Estado nutricional final

■ Desnutrición cronica armonizada ■ Normal



Se evaluó la ganancia de talla reportada en centímetros durante los 30 meses del estudio. Se tomaron la primera y la última medición realizadas, se agrupó de la siguiente manera:

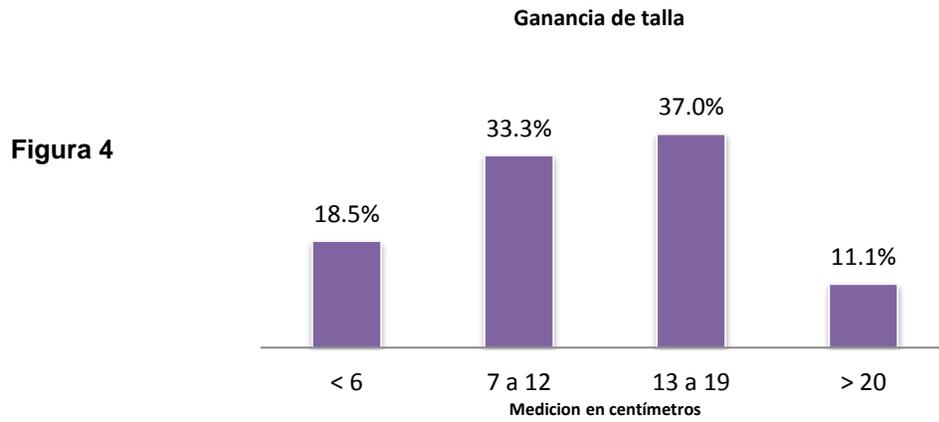


Figura 4

Encontramos que el 11% de los pacientes estudiados tuvieron una ganancia de talla de más de 20 cm durante el tiempo del estudio, alrededor de un 18.5% de los pacientes su ganancia de talla fue menor a 6cm y 70.3% de los pacientes ganaron entre 7 y 19 cm durante el estudio. Con una media de 12.3cm y una desviación estándar de 6.5cm, una mínima de 0 cm y una máxima de 23cm lineales.

La velocidad de crecimiento se midió en todos los pacientes estudiados, tomando en cuenta la talla inicial y final dividida entre el número de meses estudiados (30), y se consideró una velocidad de crecimiento normal si es mayor a 0.5cm/mes, se consideró que el crecimiento se detuvo si esta es menor a 0.5cm.

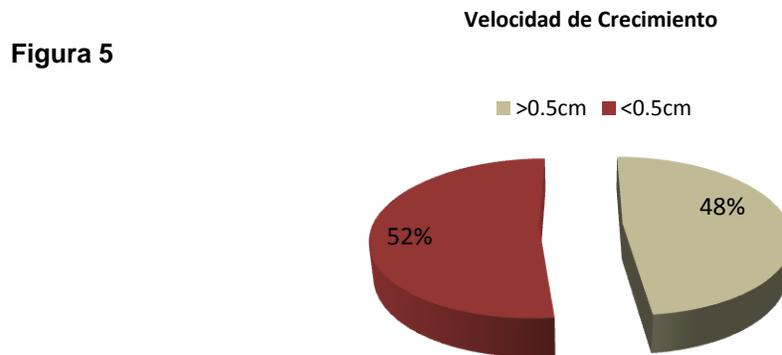
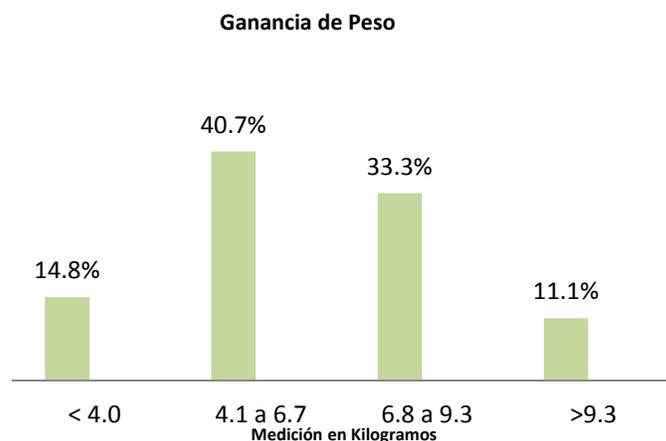


Figura 5

La velocidad de crecimiento fue menor de 0.5cm/mes en el 52% de los pacientes estudiados, y mayor de 0.5cm/mes en el 48% de los pacientes.

Se evaluó la ganancia de peso reportada en Kilogramos durante los 30 meses del estudio. Se tomó el peso estimado antes de la enfermedad ante la desaparición clínica del edema y el último peso tomado al final del estudio. Se agrupó de la siguiente manera:

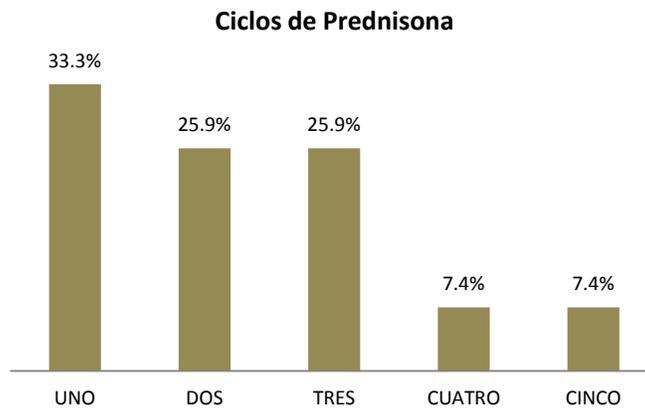
Figura 6



Se encontró que alrededor de 14.8% de los pacientes tuvo una ganancia de peso menor de 4kg, el 11.1% tuvo una ganancia de peso mayor de 9.3kg, y el 74.1% de los pacientes ganaron entre 4.1 y 9.3 kg de peso durante el estudio, con una media de 6.67kg y una desviación estándar de 2.6kg, con un mínimo de 2.5kg y un máximo de 14.5kg.

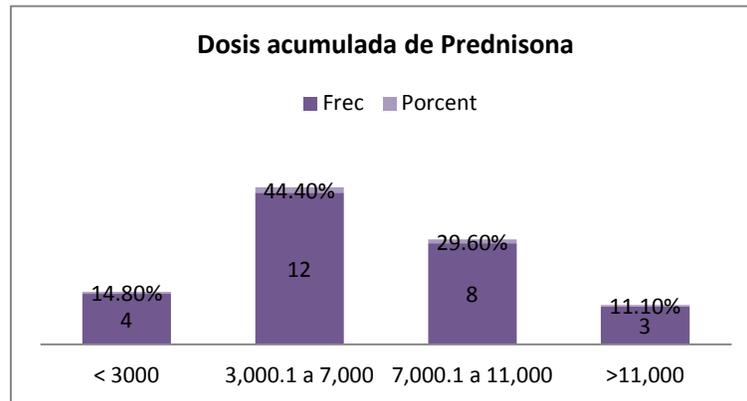
Se contó el número de ciclos de prednisona administrados desde uno hasta cinco, encontramos que la frecuencia máxima se localiza en los tres primeros (1-3) de la siguiente manera; 9 de los 27 pacientes recibieron un ciclo de prednisona (33,3%) 14 pacientes recibieron de 2 a 3 ciclos de prednisona equivalentes al 25,9% cada uno, asumiendo que más de la mitad de nuestros pacientes reciben entre dos y tres ciclos de esteroide al diagnóstico de SNI.

Figura 7



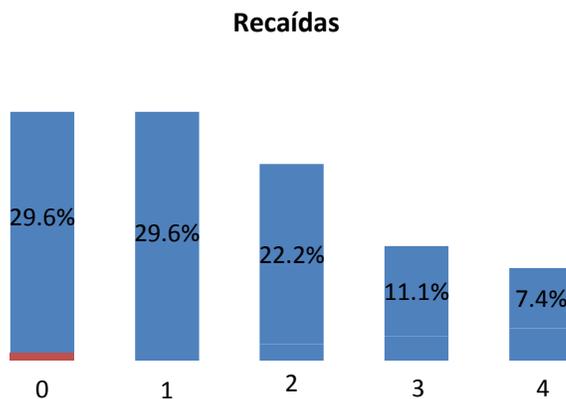
Se identificó y se agrupó la dosis acumulada de prednisona, con los siguientes resultados: 12 pacientes que representan el 44.4% de la población estudiada recibieron una dosis acumulada de prednisona entre 3000 y 7000 mg, con una media de 6839.3 mg y una desviación estándar de 3869.2 mg, mínima de 2402mg. Y máxima de 19173.0 mg. como se muestra en la siguiente figura:

Figura 8



Se identificó el número de recaídas de cada paciente, con una mínima de 0 y máxima de 4 en el tiempo estudiado; encontrando que más de la mitad (51,8%) tienden a presentar de una o dos recaídas durante el tratamiento, el 29,6% (8 pacientes) no presentan recaídas y sólo el 7,4% presentan hasta cuatro recaídas durante el tratamiento con esteroide al diagnóstico de SNI.

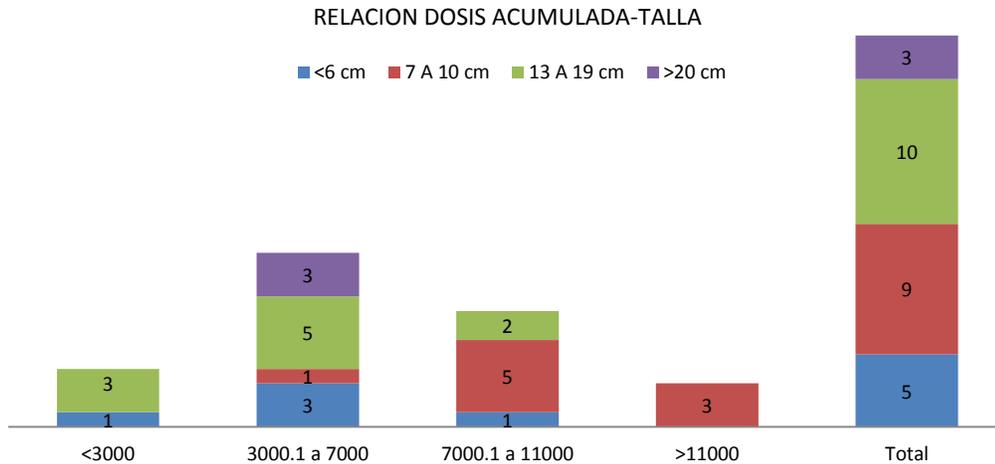
Figura 9



Se buscó de forma intencionada la presencia de comorbilidades que pudieran ser un factor ante el número de recaídas y por tanto número de ciclos administrados. Se encontró que 14 de 27 pacientes no presentaron comorbilidades (51,9%). De los 13 pacientes que si presentaron comorbilidades la frecuencia máxima se reflejó en la categoría IVU con 4 pacientes es decir el 30,7% de los pacientes positivos a la presencia de alguna comorbilidad.

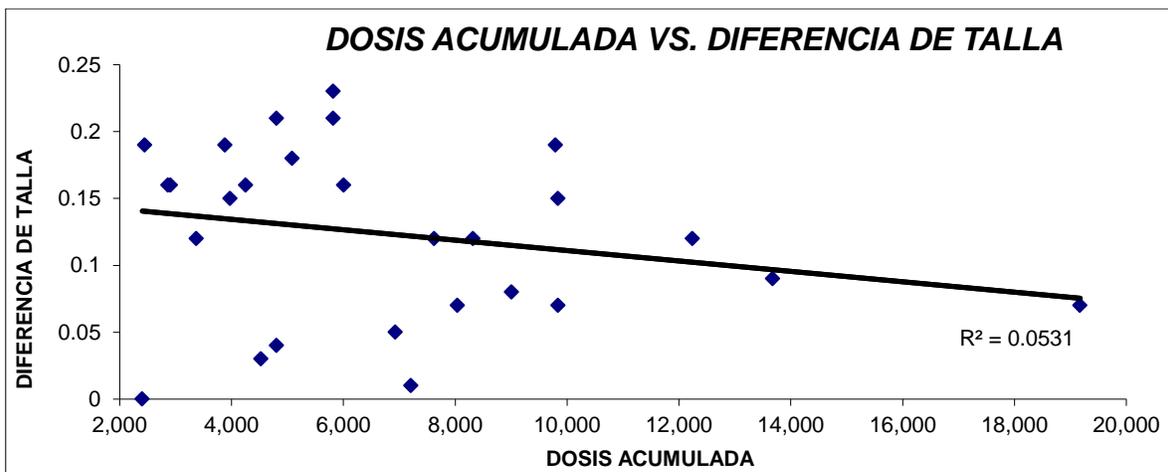
Se buscó la relación entre la dosis acumulada de prednisona reportada en miligramos y la ganancia de talla en los 27 pacientes estudiados en un plazo de 30 meses. En pacientes en que se administró una dosis acumulada de prednisona menor de 3000mg en 3 pacientes la ganancia de talla fue en promedio entre 13 y 19cm; a los pacientes que se administró una dosis entre 3000.1 y 7000 mg la ganancia de talla fue entre 13 a 19 cm en 5 pacientes; los que recibieron una dosis entre 7000.1 y 11000 mg la ganancia de talla fue de 7 a 10cm en 5 pacientes, y por último los pacientes que recibieron dosis mayor de 11000mg 3 pacientes tuvieron una ganancia de talla entre 7 y 10cm como se muestra a continuación:

Figura 9



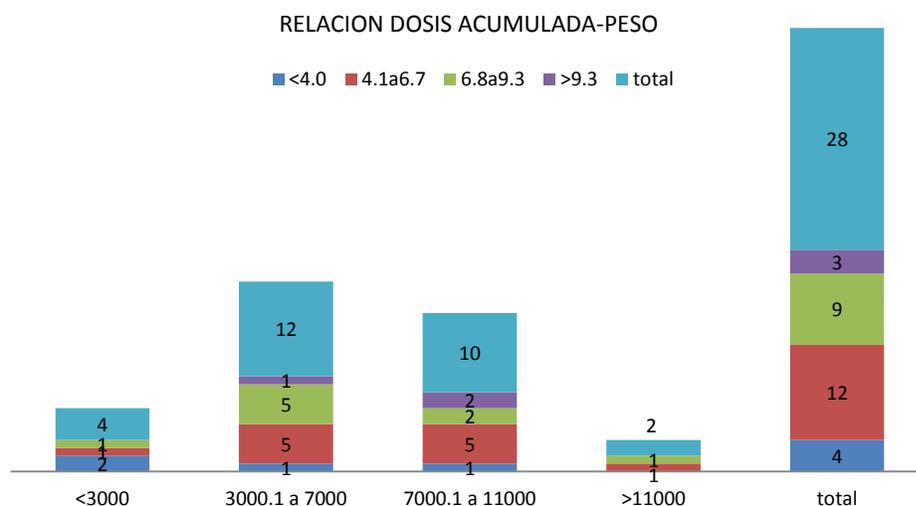
Se corroboró, mediante la prueba de chi cuadrada para datos estratificados, que existe diferencia estadísticamente significativa entre la dosis acumulada y la diferencia entre la talla al inicio y al final del tratamiento, con un valor calculado para X^2 de 17.50 con 9 grados de libertad, que es mayor al 16.919 esperado con un nivel de confianza de 95%, alcanzando un valor de $P= 0.04143803$, concluyendo que: a mayor dosis acumulada de prednisona, menor es la ganancia de talla.

Con el mismo propósito, se realizó también una prueba de regresión lineal entre los valores naturales de dosis acumulada y diferencia de talla. El resultado indica que la correlación no es muy fuerte ($R^2 = 0.0531$). Al observar los límites de confianza, estos corren de $- 0.58$ a 0.65 , por lo que al incorporar el valor nulo, la prueba resulta no significativa.



Se buscó también la relación entre dosis acumulada de prednisona y ganancia de peso en kilogramos en los 27 pacientes estudiados en el plazo de 30 meses. Los pacientes con una dosis acumulada de prednisona menor de 3000mg, dos de ellos con una ganancia menor de 4kg. Pacientes con una dosis entre 3000.1 a 7000mg cinco pacientes con una ganancia de peso entre 6.8 y 9.3kg y cinco también con una ganancia de peso entre 4.1 y 6.7kg. Pacientes con dosis de prednisona entre 7000.1 a 11000 mg cinco pacientes con una ganancia de 4.1 a 6.7 kg, por ultimo pacientes con una dosis de prednisona mayor de 11000 mg un paciente con una ganancia de peso entre 6.8 y 9.3 kg y un paciente con una ganancia de peso entre 4.1 y 6.7 kg.

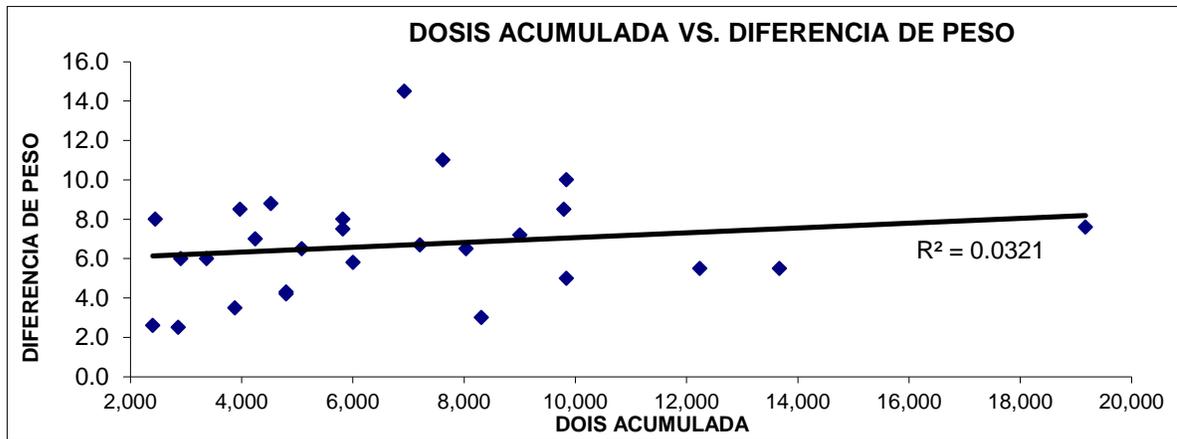
Figura 10.



Se corroboró, mediante la prueba de chi cuadrada para datos estratificados, que no existe diferencia estadísticamente significativa entre la dosis acumulada de prednisona y la diferencia entre el peso al inicio y al final del tratamiento, con un valor calculado para X^2 de 7.67 con 9 grados de libertad, que es menor al 16.919 esperado con un nivel de confianza de 95%, alcanzando un valor de $P=0.56795823$ concluyendo que: la dosis acumulada de prednisona no influye en la ganancia de peso en el paciente.

Con el mismo propósito, se realizó también una prueba de regresión lineal entre los valores naturales de dosis acumulada y diferencia de peso. El resultado indica que la correlación no es

muy fuerte ($R^2 = 0.00321$). Al observar los límites de confianza, estos corren de -0.35 a 0.41 , por lo que al incorporar el valor nulo, la prueba resulta no significativa.



Se buscó también la relación entre dosis acumulada de prednisona y la velocidad de crecimiento, encontrando que una dosis acumulada de prednisona menor de 3000mg dos pacientes tuvieron una velocidad de crecimiento entre 0.41 y 0.60cm/mes. Con una dosis acumulada entre 3000 y 7000mg cuatro pacientes tuvieron una velocidad de crecimiento de 0.41 a 0.60 cm/mes y cuatro mas con una velocidad de crecimiento mayor de 0.61cm/mes. Con una dosis acumulada entre 7000 y 11000mg se encontró que cinco pacientes tuvieron una velocidad de crecimiento de 0.20 a 0.40cm/mes. Y por último con una dosis acumulada mayor a 11000mg tres pacientes tuvieron una velocidad de crecimiento entre 0.20 y 0.40cm/mes. Concluyendo que: a menor dosis acumulada de prednisona, mayor es la velocidad de crecimiento reportada en los pacientes, y a mayor dosis acumulada de prednisona, la velocidad de crecimiento es menor.

Relacion dosis acumulada-velocidad de crecimiento

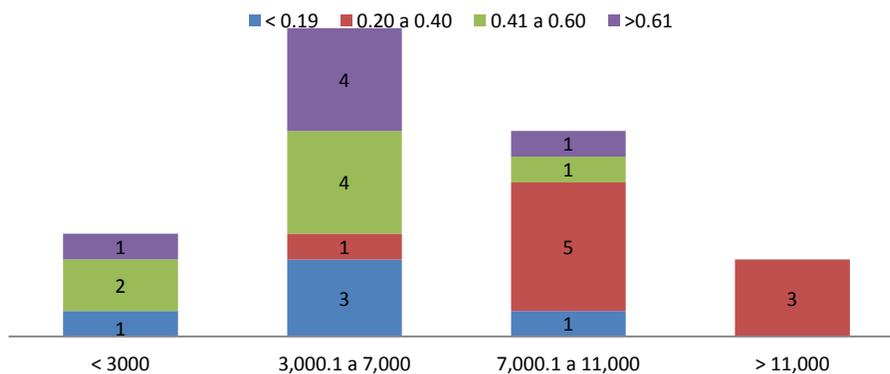
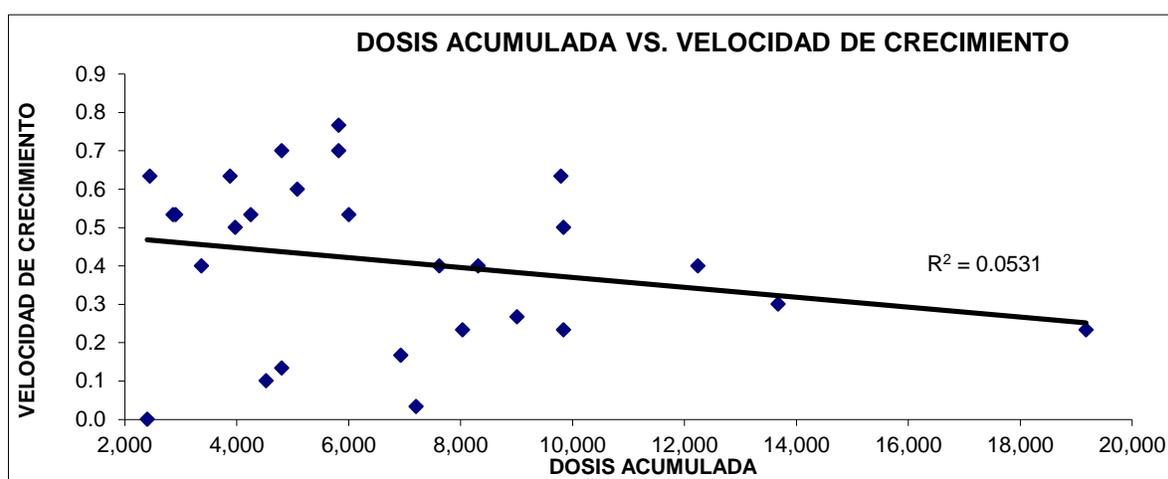


Figura 11.

Sin embargo no se corroboró, mediante la prueba de chi cuadrada para datos estratificados, ya que no existe diferencia estadísticamente significativa entre la dosis acumulada y la velocidad de crecimiento, con un valor calculado para X^2 de 14.87 con 9 grados de libertad, que es mayor al 16.919 esperado con un nivel de confianza de 95%, alcanzando un valor de $P= 0.09457946$, Con el mismo propósito, se realizó también una prueba de regresión lineal entre los valores naturales de dosis acumulada y velocidad de crecimiento. El resultado indica que la correlación no es muy fuerte ($R^2 = 0.0531$). Al observar los límites de confianza, estos corren de $- 0.58$ a 0.65 , por lo que al incorporar el valor nulo, la prueba resulta no significativa.



DISCUSION

El grupo de cohorte mostró un predominio del sexo femenino a diferencia de la literatura universal que reporta un predominio en el sexo masculino. El rango de edad se ubicó en el grupo de los preescolares, coincidiendo con la literatura revisada.

Para la variable *ganancia de talla* en relación con la *dosis acumulada* de prednisona, la prueba de chi cuadrada para datos estratificados encontró que a mayor dosis acumulada de prednisona menor es la ganancia de talla, como lo señala la literatura consultada. Esta correlación no se corrobora con la prueba de regresión lineal, ya que el intervalo de confianza abarca el valor nulo, lo que implica que la probabilidad de este fenómeno es prácticamente imposible. Sin embargo, dado que una prueba no paramétrica (X^2) si acusó resultados significativos y también el coeficiente de regresión es negativo, es muy probable que con un tamaño de muestra mayor las pruebas de regresión resulten significativas.

Para la variable *ganancia de peso* en relación con la *dosis acumulada* de prednisona, no existe relación significativa ni mediante la prueba de chi cuadrada para datos estratificados ni mediante la prueba de regresión lineal, concluyendo que la ganancia de peso es independiente a la dosis acumulada de prednisona y no se ve afectado por este efecto.

La variable *velocidad de crecimiento* en relación a la *dosis acumulada* de prednisona se observa positiva en inicialmente en las gráficas, pero no se corrobora con la prueba no paramétrica de chi cuadrada ni la de regresión lineal en la que el intervalo de confianza abarca el valor nulo, lo que implica que la probabilidad de este fenómeno es prácticamente imposible. Sin embargo, es muy probable que con un tamaño de muestra mayor las pruebas de regresión resulten significativas.

CONCLUSIONES

Se sabe que el crecimiento de los pacientes con SNI está influido por muchos factores. Antes del inicio de los síntomas de la enfermedad están sometidos a las mismas influencias que la población en general.

El inicio del uso de esteroides para el tratamiento del SNI altera el crecimiento por una acción directa en el cartílago del crecimiento o perturbando los factores del crecimiento; aunque, solo un limitado número de estudios han investigado el efecto del tratamiento con esteroides en el crecimiento del paciente. La prednisona ha sido usada como primera línea de tratamiento en los pacientes con Síndrome Nefrótico Idiopático por más de un siglo, además es un medicamento ampliamente usado en pediatría. Sus efectos adversos en general, pero sobre todo aquellos relacionados con la desaceleración del crecimiento lineal, deben ser conocidos, vigilados y sobre todo evitados con el uso de regímenes terapéuticos eficaces pero menos perjudiciales.

Los 27 pacientes estudiados en un periodo de 30 meses presentaron valores negativos en los índices para el crecimiento estatural pero no para el ponderal y Tomando en cuenta el tamaño de la muestra estudiada y los resultados obtenidos para la velocidad de crecimiento, es necesaria la inclusión de un mayor número de pacientes a la muestra, para aplicar pruebas paramétricas con supuestos estadísticos satisfactorios y en lo posible, también significativos.

BIBLIOGRAFIA

1. Síndrome nefrótico en niños. Bol Med. Hosp. Infant.Mex. Volumen 57 numero 9 septiembre 2010. Academia Mexicana de Pediatría.
2. Anton Gamero, Rodriguez Fernandez. NEFROLOGIA PEDIATRICA. Asociación española de nefrología pediátrica. Editorial Panamericana 2010.
3. Rebecca M. Lombel. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* (2013) 28:409–414
4. *Antonia Peña. Santiago Mendizabal.* Síndrome nefrótico en la edad pediátrica. Servicio Nefrología Pediátrica Hospital La Paz Madrid. Asociacion Española de Pediatría. 2008.
5. Roberto Alcazar. Manuel Praga. Tratamiento del Síndrome Nefrótico Primario. *Nefrologia.* Volumen 27, suplemento 2. 2007.
6. Beata Banaszak. The increasing incidence of initial steroid resistance in childhood. Nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (2012) 27:927–932.
7. Mildred Paola Ríos Moreno. Características del síndrome nefrótico primario en edades no habituales, en un hospital pediátrico de tercer nivel en Guadalajara, Jalisco, México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011; 68(4):271-277.
8. Yuko Hamasaki. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic síndrome. *Pediatr Nephrol* (2009) 24:2177–2185.
9. Janusz Feber. Prednisone dosing per body weight or body surface area in children with nephrotic syndrome—is it equivalent?. *Pediatr Nephrol* (2009) 24:1027–1031
10. Margarita Halty. Características evolutivas del síndrome nefrótico idiopático. Análisis de 70 casos. *Arch Pediatr Urug* 2010; 81(3): 146-157.
11. Mara Medeiros. Enfermedad renal en niños. Un problema de salud pública. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011; 68(4):259-261.
12. Gladys Abreu Suarez. Jose A. Gozalez Valdes. Esteroides y Crecimiento. *Rev. Cubana Aliment. Nutr.* 1998; 12 (1):40-5

13. Paola Shyrley Atehortua Baena, Vilma Piedrahita Echeverry. Evolucion a largo plazo de los niños con diagnóstico de síndrome nefrótico atendidos en el Hospital Universitario San Vicente de Paul, Medellín. Iatreia Vol. 26 (2): 127-135, abril-junio 2013
14. Munson PL, Mueller RA, Breese GR,. Principles of pharmacology. New York: Chapman and Hall, 199:749-62.
15. Barnes PT. Inhaled glucocorticoids for asthma. New Engl J Med 1995;332 (13): 686-74.
16. Carrascosa A, Rio L del Gussiniyi M, Yeste D, Audi L. Mineralizacion del esqueleto oseο durante la infancia
17. Berhman R, Kiegman R. Nelson textbook of pediatrics. 14 ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1994:587-96) la adolescencia. Factores reguladores y patrones de normalidad. An Esp Padiatr 1994; 40(4): 246-52.
18. Brown DCP, Savacorl AM, Letigia CM. A retrospectie review of the effects of one year of triamcinolone acetonide aerosol treatment on the growth patterns of asthmatic children. Ann Allergy 1989; 63 (7): 47-52.
19. Champ CS , Byard RW, Sudden death in asthma in childhood. Forensic SC Int 1994; 66 (2): 117-27.
20. Allen DB, Mulen M. Mullen B. a meta analysis of the effect of oral and inhaled corticoesteroids on growth J Allergy Clin Immunol 1994;93 (6) 967-76

ANEXO

Impacto en el crecimiento pondoestatural de los pacientes con Síndrome Nefrótico Idiopático tratados con esteroide.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos generales

1. Expediente
2. Nombre
3. Sexo

Antecedentes:

4. Edad cumplida en meses al momento del diagnóstico
5. Edad cumplida a los 30 meses del tratamiento con esteroide
6. Peso inicial
7. Peso seco
8. Peso a 30 meses de seguimiento
9. Talla al momento del diagnóstico
10. Talla a los 30 meses del seguimiento
11. Estado nutricional inicial
12. Estado nutricional final
13. Velocidad de crecimiento
14. Talla final
15. Talla final esperada
16. Percentil de talla para la edad

Tratamiento con esteroides:

17. Número de ciclos
18. dosis acumulada de prednisona

Evolución:

- a) Recaídas
19. Comorbilidades infecciosas:
20. Comorbilidades no infecciosas.