



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“Estudio descriptivo de la frecuencia y curso clínico de pacientes con síndrome nefrótico idiopático tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre Enero de 2000 y Diciembre del 2010”.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA EL
DR. MARIO ALBERTO HERNANDEZ DIMAS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
NEFROLOGIA PEDIÁTRICA

TUTOR DE TESIS:
DR. ALFONSO HUANTE ANAYA

ASESOR METODOLÓGICO:
DR. ALEJANDRO GONZALEZ GARAY

<<Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca otorgada por el Gobierno de México, a través de la Secretaría de Relaciones Exteriores. >>

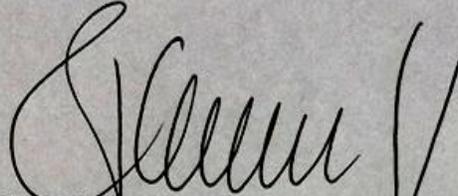


MÉXICO D.F.

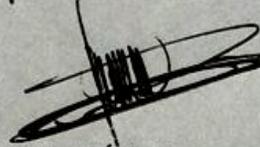
FEBRERO 2012

NEFROLOGIA PEDIATRICA

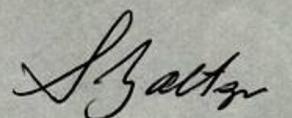
“Estudio descriptivo de la frecuencia y curso clínico de pacientes con síndrome nefrótico idiopático tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre Enero de 2000 y Diciembre del 2010”.



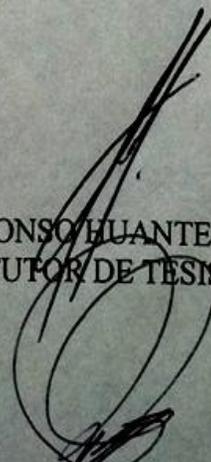
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA



DR. ALFONSO HUANTE ANAYA
TUTOR DE TESIS

DR. ALEJANDRO GONZALEZ GARAY
ASESOR METODOLÓGICO

Dedico esta tesis.....

En primer lugar a Dios por permitir que cumpla todas las metas trazadas en mi vida.....

.....A mi querida esposa Jessica Delgado Mendiola e hijo Mario Eduardo Hernández, por todas las horas robadas durante estos dos años, por su paciencia , por su apoyo y por su comprensión.....

..... A mi Madre por su ayuda, consejos y Aliento.....

.....A mis maestros: por que contribuyeron todos a mi formación.

.....A todos muchas gracias.

INDICE

INDICE.....	4
RESUMEN ESTRUCTURADO	5
ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
JUSTIFICACION.....	20
HIPOTESIS	21
OBJETIVO GENERAL	22
OBJETIVO ESPECIFICO.....	22
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	22
CRITERIOS DE SELECCIÓN	23
DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES	24
UBICACIÓN DEL ESTUDIO.....	28
CALCULO TAMAÑO DE MUESTRA	28
ANALISIS ESTADÍSTICO	28
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES.....	34
BIBLIOGRAFIA	35

Resumen estructurado

El término síndrome nefrótico se define como la asociación de proteinuria masiva, hipoalbuminemia, hiperlipidemia y edema. Consiste en un desorden de permeabilidad selectiva a las proteínas que puede ser primario (85-90%) o secundario (10-15%). En niños la variedad de síndrome nefrótico más frecuente es aquella caracterizada por glomérulos con cambios histopatológicos mínimos a la microscopia de luz y por lo general sensible a los corticoesteroides. Los niños con síndrome nefrótico resistente a los corticoesteroides pueden tener diferentes patrones histológicos que incluyen glomérulo esclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis membranosa, membrano proliferativa, entre otras, las cuales pueden progresar a enfermedad renal terminal.

Diseño del estudio: Observacional, descriptivo, longitudinal, retrolectivo

Se incluyeron niños con diagnóstico de Síndrome Nefrótico que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero de 2000 a diciembre 2010 que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. La incidencia de síndrome nefrótico primario en el Instituto Nacional de Pediatría es de 14 casos por año. Los tipos histopatológicos más frecuentes en orden de frecuencia son cambios mínimos, hiperplasia mesangial, glomérulo esclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis membrano proliferativa y glomerulonefritis membranosa, sin encontrar diferencia con lo reportado en otros estudios. La resistencia a los corticoesteroides fue la siguiente: para cambios mínimos: 8.5%, hiperplasia mesangial 46.2%, glomérulo esclerosis focal y segmentaria 75%, glomerulonefritis membrano proliferativa y membranosa 100% coincidente con lo reportado en la literatura. La frecuencia de recaídas según tipo histológico para cambios mínimos fue de un 32.9%, hiperplasia mesangial 100%, glomérulo esclerosis focal y segmentaria solo 3 casos fueron sensibles a esteroides y de esos 1 recayó. Encontrando una tendencia a recaídas más tempranas en hiperplasia mesangial. El 40% de los pacientes presento algún efecto adverso, los cuales no comprometen la vida, por lo que la valoración de riesgo beneficio sigue siendo a favor del uso de terapias prolongadas con corticoesteroides.

Antecedentes y Marco teórico

El término síndrome nefrótico se define como la asociación de proteinuria masiva, hipoalbuminemia, hiperlipidemia y edema.¹ Consiste en un desorden de permeabilidad selectiva a las proteínas que puede ser primario o idiopático (85-90%) y secundario (10-15%).²

En niños la variedad de síndrome nefrótico más frecuente es aquella caracterizada por glomérulos con cambios histopatológicos mínimos a la microscopia de luz y por lo general sensible a los corticoesteroides³.

Los niños con síndrome nefrótico resistente a los corticoesteroides pueden tener diferentes patrones histológicos que incluyen glomérulo esclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis membrano proliferativa, entre otras, las cuales pueden progresar a enfermedad renal terminal.⁴

Sin embargo, existe consenso en clasificar a los pacientes según la respuesta a los esteroides y al patrón histológico.

La incidencia mundial del síndrome nefrótico en pediatría es de 2 a 7 casos nuevos por año x 100 000 habitantes y la prevalencia en niños menores de 16 años de edad es de 16 x 100 000 habitantes.

El síndrome nefrótico suele aparecer principalmente en niños de 2 a 8 años con una mayor frecuencia entre 3 y 5 años de edad.

Los varones son afectados más frecuentemente, en una proporción de 1.8:1 aunque en adultos la proporción es igual en ambos sexos.⁵

El síndrome nefrótico se puede clasificar en primario o idiopático o secundario a enfermedades sistémicas.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Dentro de la clasificación del síndrome nefrótico primario se encuentran según su tipo histopatológico la glomerulopatía de cambios mínimos, hiperplasia mesangial, glomérulo esclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis membrano proliferativa, glomerulonefritis membranosa, glomerulopatía por depósito de IgG y glomerulopatía por depósitos de C1q.⁶

Lesión de cambios mínimos: Se denomina así porque los glomérulos parecen normales a la microscopia de luz.

En la inmunofluorescencia los glomérulos por lo general muestran tinción negativa para anticuerpos específicos del gG, IgA, IgM, C3, C4, o C1q. En algunas ocasiones presentan tinciones positivas con un bajo nivel de depósitos de IgM, y de C3 en el mesangio.

En la Microscopía Electrónica existe fusión de los procesos de los pedicelos de las células epiteliales viscerales. Sin embargo, esto no es una característica específica, ya que se produce en los glomérulos de los pacientes con proteinuria severa de cualquier causa.

Durante nefrosis activa, la fusión a menudo es muy extensa, con sólo unos pocos procesos podocitarios dispersos intacto. A medida que el paciente entra en remisión, el grado de fusión de los procesos podocitarios disminuye.^{5,6,7}

Hiperplasia mesangial: En la microscopía de luz presenta expansión de la matriz mesangial con hiper celularidad. La inmunofluorescencia muestra depósitos de IgM, IgG y C3.

Se define hiper celularidad como la presencia de 3 o más células en un segmento del mesangio.

Glomérulo esclerosis focal y segmentaria: En la microscopía de luz existe fibrosis intersticial leve a moderada, esclerosis segmentaria (solo una porción del glomérulo afectado) y focal (solo algunos glomérulos), hialización arteriolar, atrofia tubular y depósitos inespecíficos de IgM, C3, C1q. Hay fusión y vacuolización de podocitos con colapso de asas capilares.^{7,8}

Otras glomerulopatías causante de síndrome nefrótico primario o idiopático.

Glomerulonefritis membrano proliferativa:

La glomerulonefritis membrano proliferativa se caracteriza por hiper celularidad glomerular, engrosamiento de las paredes de los capilares y expansión de la matriz mesangial dentro de la membrana basal glomerular. Asociado a hipocomplementemia⁹.

Glomerulonefritis membranosa

La nefropatía membranosa es una enfermedad que se presenta típicamente con síndrome nefrótico, y aunque más común en la población adulta, se ha descrito en los niños, e incluso en el recién nacido. La enfermedad se define por la presencia de depósitos inmunes subepiteliales (entre la membrana basal glomerular y los podocitos) con crecimiento de la membrana basal glomerular.

La inmunofluorescencia muestra depósitos de IgG, C3, C5.

Se debe recordar no obstante, que la mayoría de los niños con síndrome nefrótico idiopático corresponden a la variedad histopatológica de cambios mínimos y no se someten a una biopsia renal hasta después de un curso de terapia con esteroides y que sin respuesta al tratamiento o que presenten recaída de la enfermedad.^{1,5,6,10}

Manifestaciones clínicas:

La glomerulopatía de cambios mínimos corresponde al 85% de los casos de síndrome nefrótico idiopático. Las manifestaciones clínicas habituales son edema que puede progresar hasta anasarca, proteinuria mayor de 1g por metro cuadrado de superficie corporal por día, asociado a hipoalbuminemia, hipertrigliceridemia, con tensión arterial normal, sin hematuria.

El espectro clínico de la hiperplasia mesangial es parecido a la de cambios mínimos y ocurre del 5 al 10% de los casos de síndrome nefrótico reportados en la infancia, pero se asocia a presencia de hematuria microscópica en el 80% de los casos.

La glomerulopatía esclerosis focal y segmentaria se acompaña de hematuria microscópica e hipertensión arterial, en 70% a 80% de los casos y puede progresar hasta la insuficiencia renal^{7,8,9,10}

Mortalidad y pronóstico:

La mortalidad del síndrome nefrótico idiopático era de 65%, ha descendido en forma significativa; primero, tras la aparición de los antibióticos a un 35% y después al introducir la terapia con corticoesteroides a un 3%, sin embargo el uso de corticoesteroides puede derivar en efectos adversos conocidos como la obesidad, disminución del crecimiento, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus esteroidea, osteopenia y/o supresión adrenal; los efectos adversos son particularmente frecuentes en aquellos niños que recaen con frecuencia y que por lo tanto necesitan múltiples cursos de corticoesteroides^{11,12,13}

El pronóstico a largo plazo está condicionado en gran medida por la respuesta a corticoesteroides, de ahí que la una de las clasificaciones más utilizadas es de acuerdo a la respuesta al tratamiento¹⁴.

Clasificación de acuerdo a la respuesta al tratamiento con esteroides

-El Síndrome Nefrótico corticoesteroide sensible es aquel que alcanza la remisión completa cuando la proteinuria es menor de $4\text{mg/h/m}^{2\text{SC}}$ en las primeras 4 semanas de haber iniciado el tratamiento.

Los pacientes sensibles evolucionan habitualmente hacia la resolución de su enfermedad con preservación de la función renal. A pesar de que más del 90% de los pacientes responde a prednisona, un alto porcentaje (50-70%) de ellos cursa con recaídas frecuentes (Recaída es la presencia de proteinuria mayor de 40mg/h/m^2 o mayor de 50mg/kg/día después de haber estado en remisión; recaedor frecuente es el que presenta 2 recaídas en los 6 meses de la respuesta inicial, 3 recaídas en un plazo de 1 año, 4 en 2 años o 5 en 3 años).

-El Síndrome nefrótico dependiente de corticoesteroides es el que presenta: 2 recaídas consecutivas durante la terapia con corticosteroides o dentro de 14 días después de la interrupción del tratamiento.

-El paciente Corticoesteroide resistente es aquel que no consigue remisión después del tratamiento por 4 semanas a $60\text{mg}/\text{m}^2$. Estos pacientes en su mayoría corresponden a Glomerulonefritis focal y segmentaria de los cuales, el 50% desarrollará insuficiencia renal crónica.^{1,15,16}

-Si el paciente presenta resistencia al tratamiento con esteroide en su primer episodio de síndrome nefrótico se le denominara no respondedor temprano, pero si el paciente ya había respondido previamente al tratamiento con esteroide y en episodios subsecuentes presenta resistencia al tratamiento se denominara no respondedor tardío^{1,14,15,16}

Tratamiento

Los esquemas iniciales de tratamiento con corticoesteroide fueron diseñados en forma empírica por los diferentes médicos que atendieron a dichos pacientes, y aunque para el episodio inicial del síndrome nefrótico se utilizaron diferentes regímenes de tratamiento, el Grupo Colaborativo Internacional (International Study for Kidney Diseases in Children) recomendó un esquema de tratamiento a razón de 60 mg de prednisona por m^2 de superficie corporal al día durante 4 semanas, seguido de una dosis de $40\text{ mg}/\text{m}^2$ en días alternos durante 4 semanas más, hasta completar 8 semanas de tratamiento; este esquema se utilizó por más de 25 años aproximadamente.

Estudios posteriores sugirieron la prolongación del tratamiento durante 12 semanas con la reducción de las recaídas, aunque aumenta la frecuencia de los efectos adversos de este tratamiento.

Para el tratamiento de las recaídas se sigue recomendando el esquema establecido con anterioridad: $60\text{ mg}/\text{m}^2$ al día hasta obtener respuesta al tratamiento (desaparición de la proteinuria en la primera micción del día, durante 3 días consecutivos) posteriormente a $40\text{ mg}/\text{m}^2$ en días alternos durante 4 semanas más. En caso de no obtenerse respuesta durante las 2 primeras semanas se continuará el tratamiento hasta 4 semanas. Si hay respuesta, se pasa a $40\text{ mg}/\text{m}^2$ en días alternos durante otras 4 semanas.

Pese a la alta tasa de remisión inicial, un 50-70% de los pacientes presentó recaída después de los dos meses de tratamiento, por lo que se ensayaron esquemas más prolongados.

Si bien la duración óptima del tratamiento con prednisona oral permanece en discusión, se puede concluir que el primer episodio debe tratarse por lo menos durante tres meses, no existiendo evidencia que un tratamiento más intensivo de las recaídas reduzca el riesgo de recaídas posteriores^{15,16,15,16,17,18}

En una revisión sistemática realizada por la Dra. Elisabeth Hodson, analizó los beneficios y los daños de los regímenes de corticosteroides en la prevención de recaídas en niños con síndrome nefrótico corticosteroides sensibles.

Se identificaron 24 ensayos, seis ensayos que compararon los dos meses prednisona o prednisolona con tres meses o más en el primer episodio de

síndrome nefrótico mostraron que una mayor duración del tratamiento redujo significativamente el riesgo de recaída de 12 a 24 meses (RR 0.70, IC 95%: 0,58 a 0,84). Hubo una relación lineal inversa entre la duración del tratamiento y el riesgo de recaída (RR = 1,26 a 0,112 duración, $p = 0,03$). Cuatro ensayos mostraron que seis meses de prednisona fueron más eficaces que tres meses para reducir el riesgo de recaída (RR 0,57, IC 95% 0,45 a 0,71). Las conclusiones de los revisores fueron: Los niños en su primer episodio de síndrome nefrótico esteroide sensible deben ser tratados durante al menos tres meses con un aumento en el beneficio de hasta siete meses de tratamiento. Para una línea de base de riesgo de recaída tras un primer episodio de 60% con dos meses de tratamiento, la prednisona diaria o prednisolona durante cuatro semanas, seguido de tratamiento en días alternos por seis meses reduce el número de niños con recaídas en un 33%.^{20,21}

Figura No-1

Correlación entre el riesgo relativo de recidiva (eje Y) y la duración del tratamiento (eje X) que muestra que el riesgo relativo de recidiva disminuye con el aumento en la duración del tratamiento con prednisona.

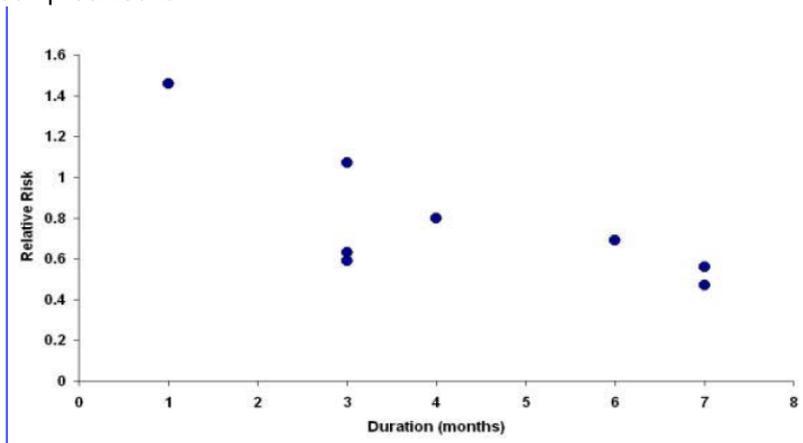


Figura No -2

Correlación entre el riesgo relativo de recaída (eje Y) y la dosis de inducción total de prednisona (eje X) que muestran que el riesgo relativo de recidiva disminuye con aumento de la dosis de prednisona.

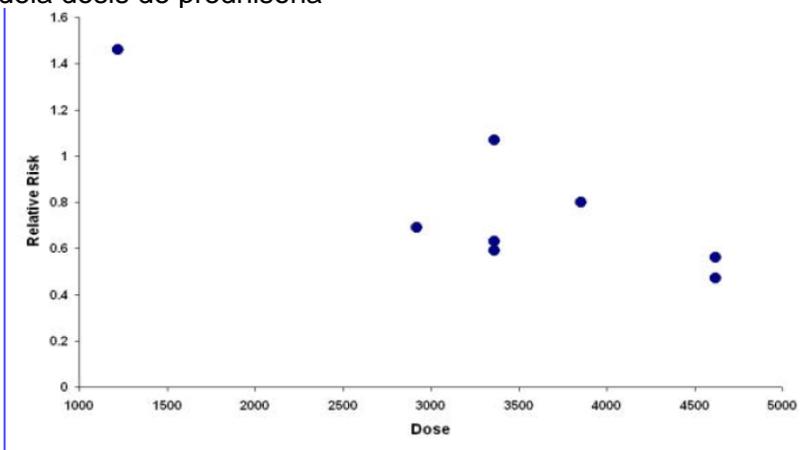
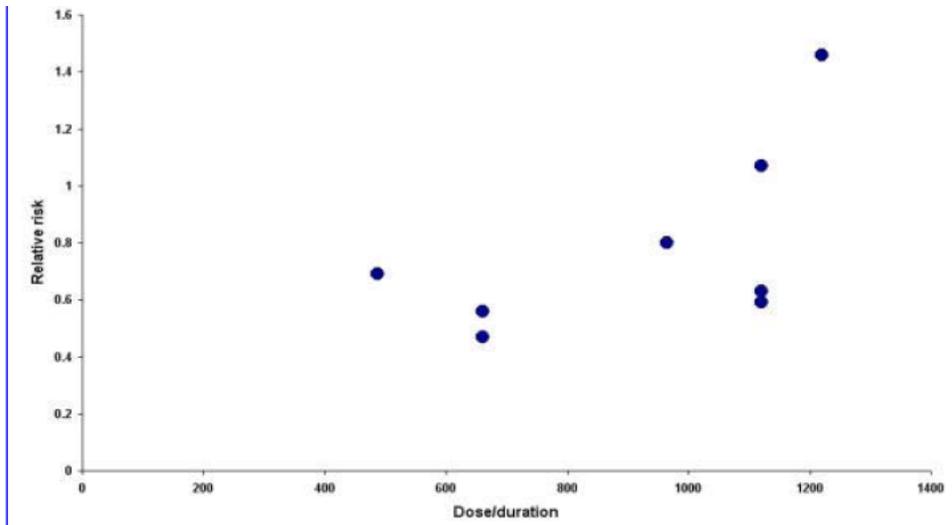


Figura No3

Reducción en el riesgo de recaída se asoció principalmente con un aumento en la duración de la dosis no ya que un aumento de la dosis al mes parece estar asociada con un aumento más que disminución de RR de recaída



Los antecedentes nos muestran que una terapia mínima de 3 meses disminuye las recaídas, con aumento de los beneficios a mayor tiempo, en el Instituto la terapia utilizada es por 6 meses, aun queda la duda, si el uso de mayor tiempo realmente no tiene ninguna repercusión en el aumento de los efectos adversos por el uso prolongado de los corticoides.

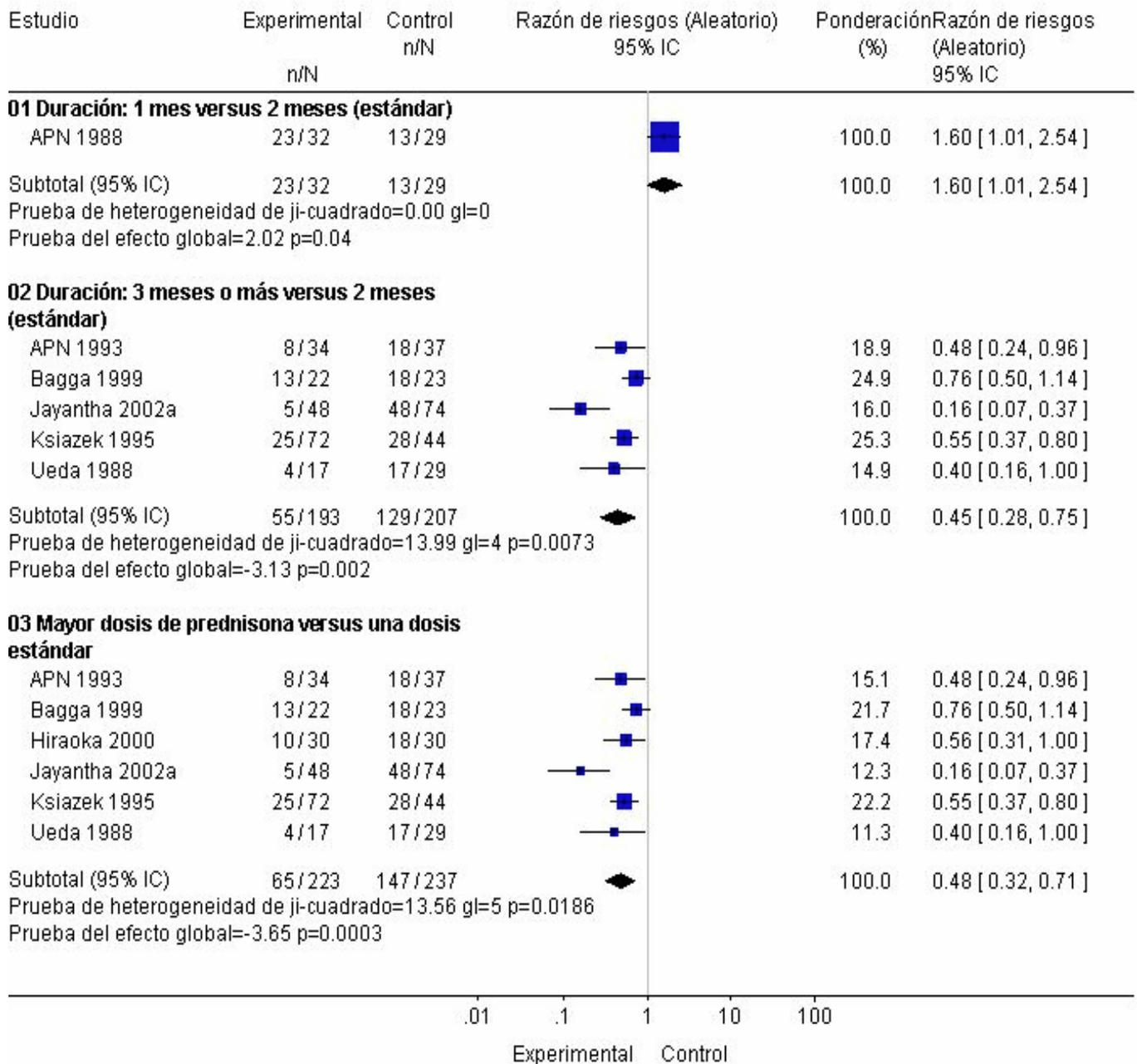
Aunque aun no hay un consenso claro de cuánto debe durar la terapia de corticoesteroide, es sugerente que el uso a largo plazo aumenta los efectos adversos, por lo que aun no se logra encontrar el punto de equilibrio entre máximo beneficio y mínimos efectos adversos.

Tratamiento con esteroides en el primer episodio del síndrome nefrótico: comparaciones con el tratamiento estándar del ISKDC(The International Study of Kidney Disease in Children)

Revisión: Tratamiento con corticosteroides para el síndrome nefrótico en niños

Comparación: 01 Tratamiento con esteroides en el primer episodio del síndrome nefrótico: comparaciones con el tratamiento estándar del ISKDC

Resultado: 01 Número de niños que recaen a los seis meses

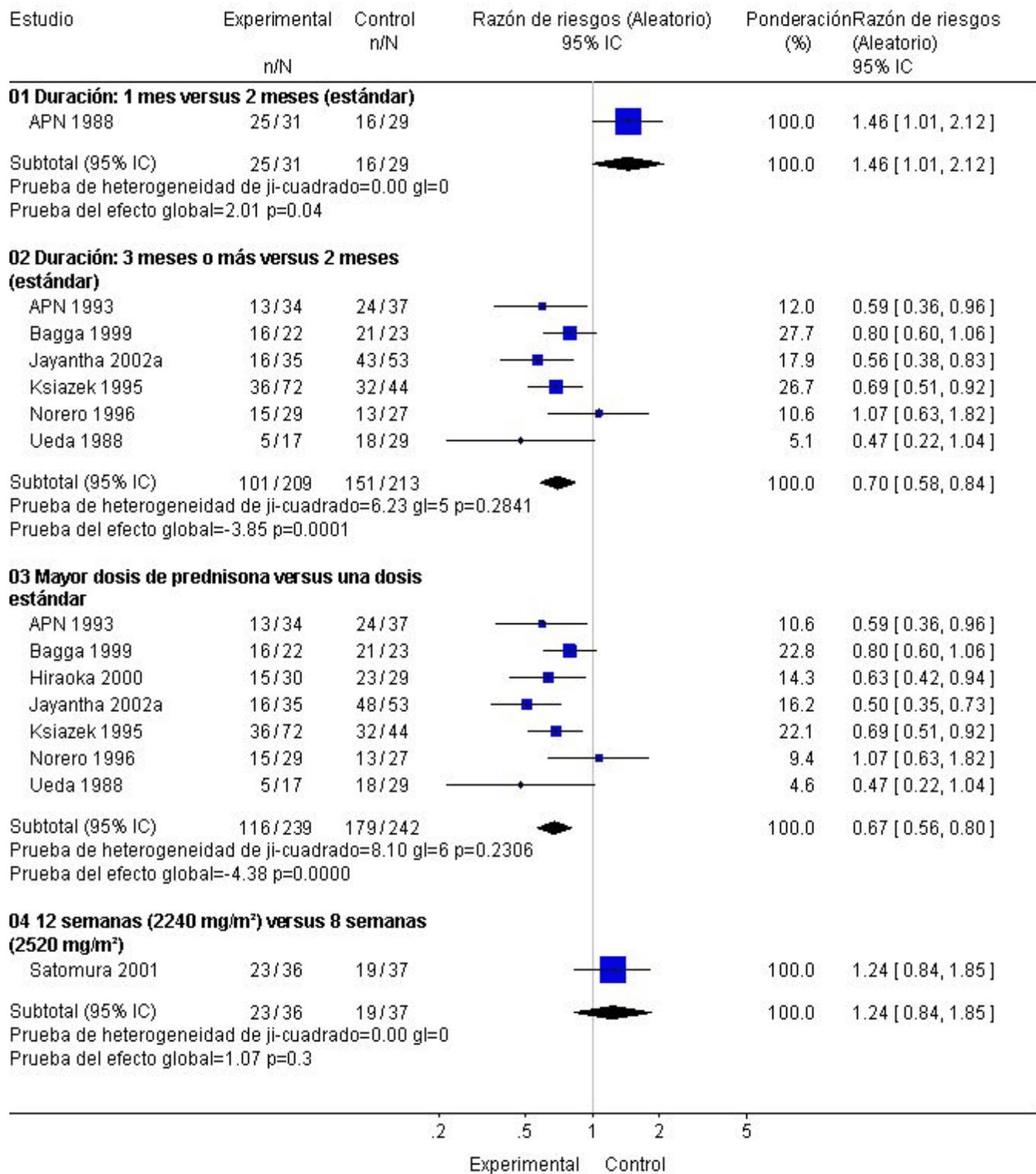


“Estudio descriptivo de la frecuencia y curso clínico de pacientes con síndrome nefrótico idiopático tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre Enero de 2000 y Diciembre del 2010”

Revisión: Tratamiento con corticosteroides para el síndrome nefrótico en niños

Comparación: 01 Tratamiento con esteroides en el primer episodio del síndrome nefrótico: comparaciones con el tratamiento estándar del ISKDC

Resultado: 02 Número de niños que recaen a los 12 a 24 meses

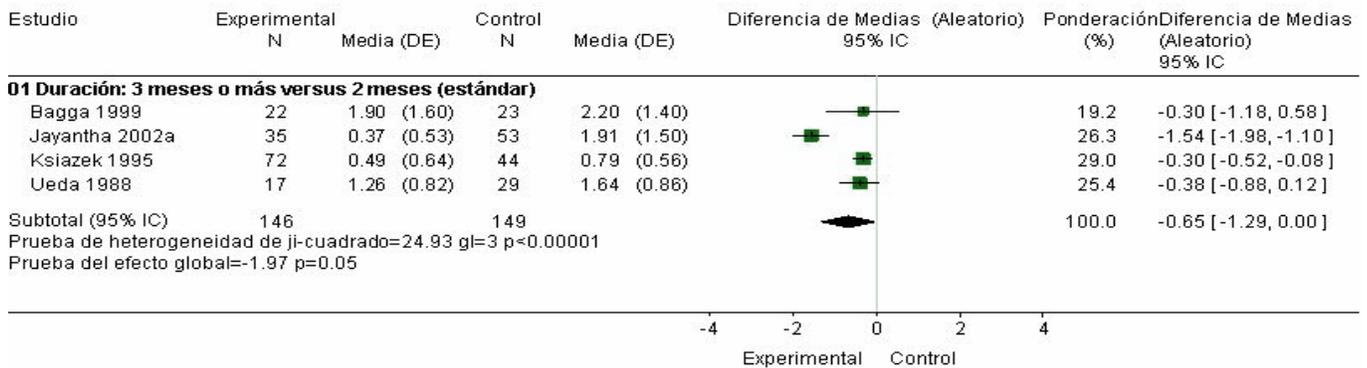


“Estudio descriptivo de la frecuencia y curso clínico de pacientes con síndrome nefrótico idiopático tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre Enero de 2000 y Diciembre del 2010”

Revisión: Tratamiento con corticosteroides para el síndrome nefrótico en niños

Comparación: 01 Tratamiento con esteroides en el primer episodio del síndrome nefrótico: comparaciones con el tratamiento estándar del ISKDC

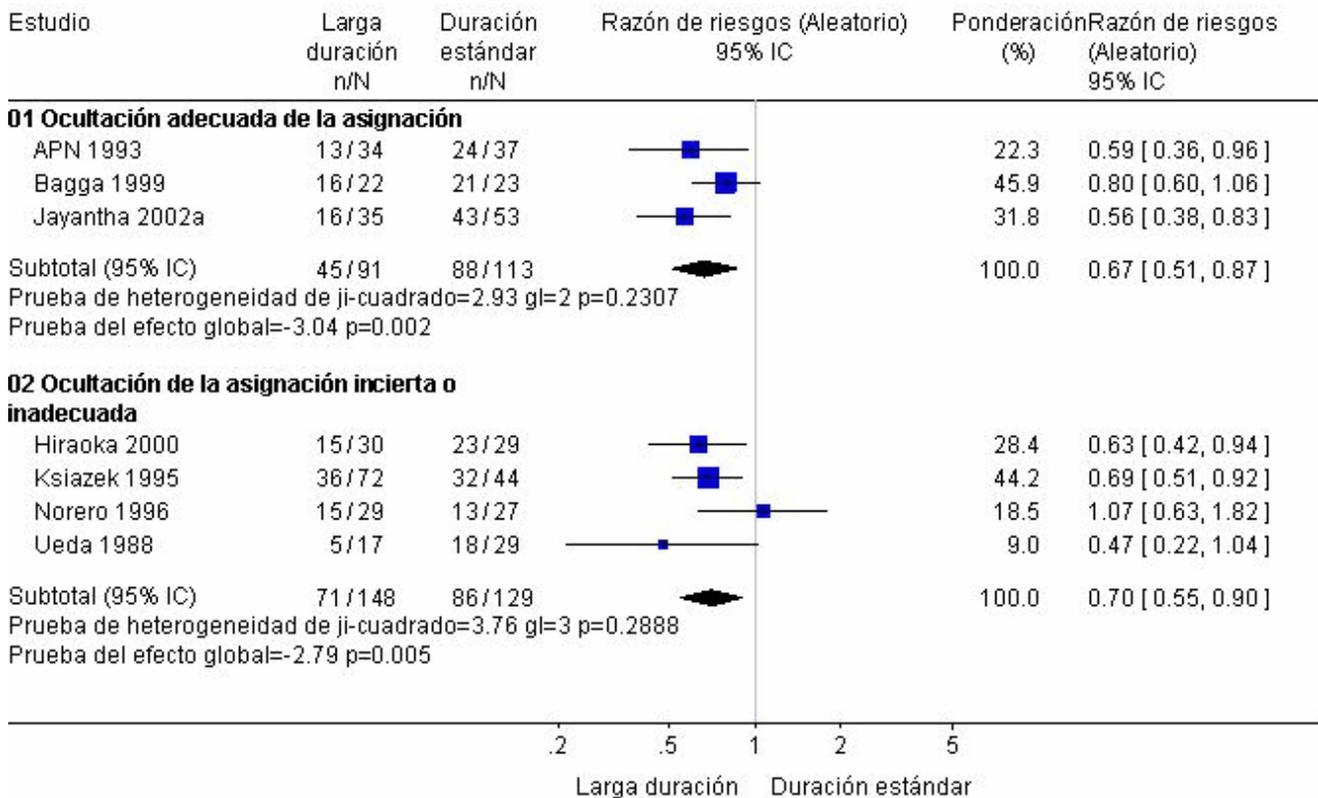
Resultado: 03 Tasa/paciente/año de recurrencias promedio



Revisión: Tratamiento con corticosteroides para el síndrome nefrótico en niños

Comparación: 01 Tratamiento con esteroides en el primer episodio del síndrome nefrótico: comparaciones con el tratamiento estándar del ISKDC

Resultado: 07 Análisis de subgrupos: Recurrencias a los 12 a 24 meses según la adecuación de la ocultación de la asignación

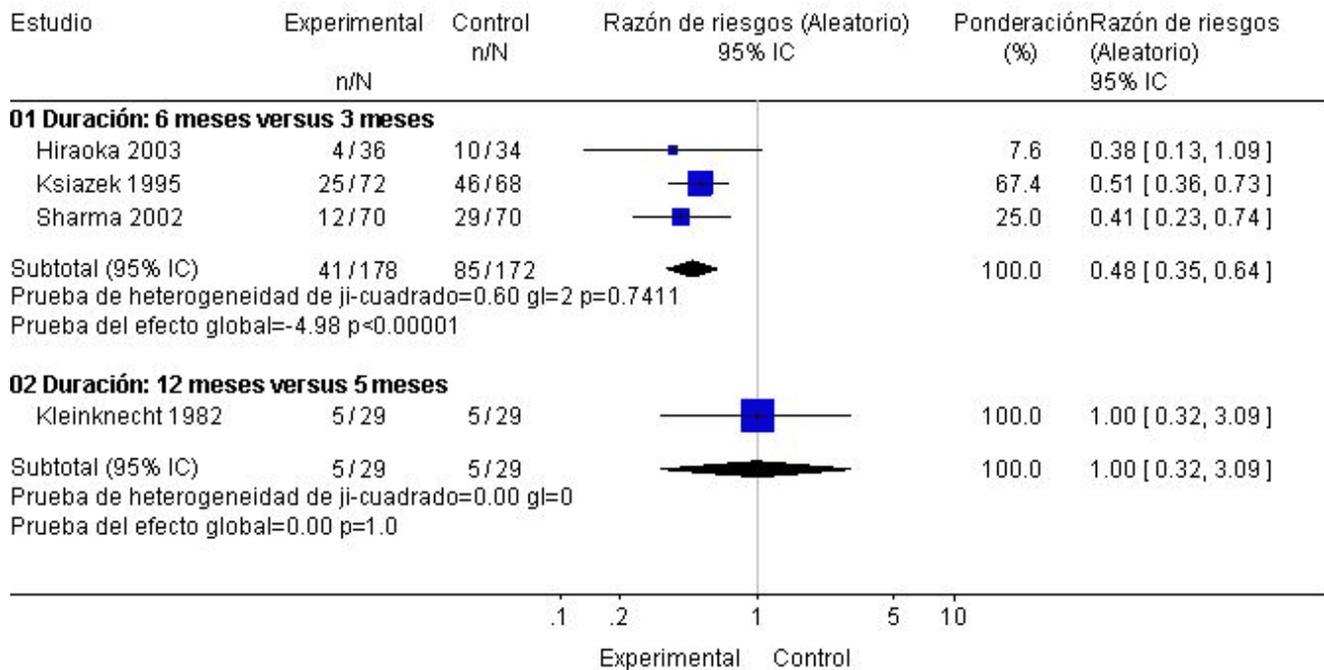


“Estudio descriptivo de la frecuencia y curso clínico de pacientes con síndrome nefrótico idiopático tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre Enero de 2000 y Diciembre del 2010”

Revisión: Tratamiento con corticosteroides para el síndrome nefrótico en niños

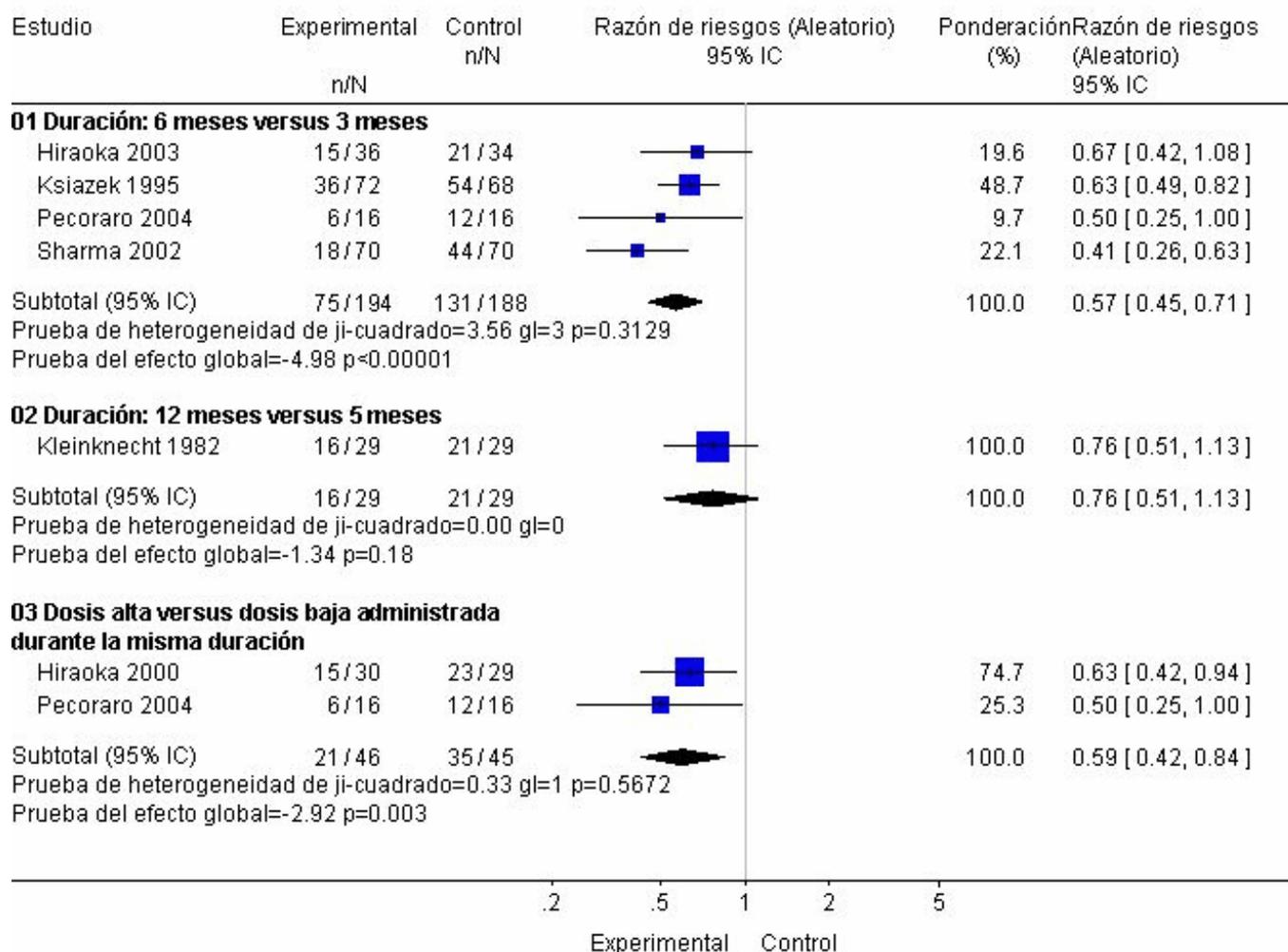
Comparación: 02 Tratamiento con esteroides en el primer episodio del síndrome nefrótico: comparaciones de tres meses o más de esteroides

Resultado: 01 Número de niños que recaen a los seis meses



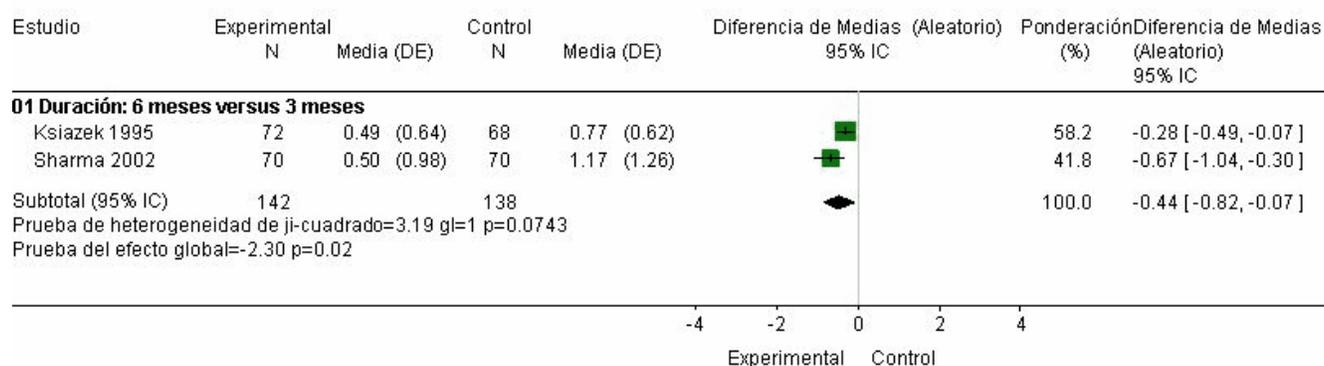
“Estudio descriptivo de la frecuencia y curso clínico de pacientes con síndrome nefrótico idiopático tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre Enero de 2000 y Diciembre del 2010”

Revisión: Tratamiento con corticosteroides para el síndrome nefrótico en niños
 Comparación: 02 Tratamiento con esteroides en el primer episodio del síndrome nefrótico: comparaciones de tres meses o más de esteroides
 Resultado: 02 Número de niños que recaen a los 12 a 24 meses



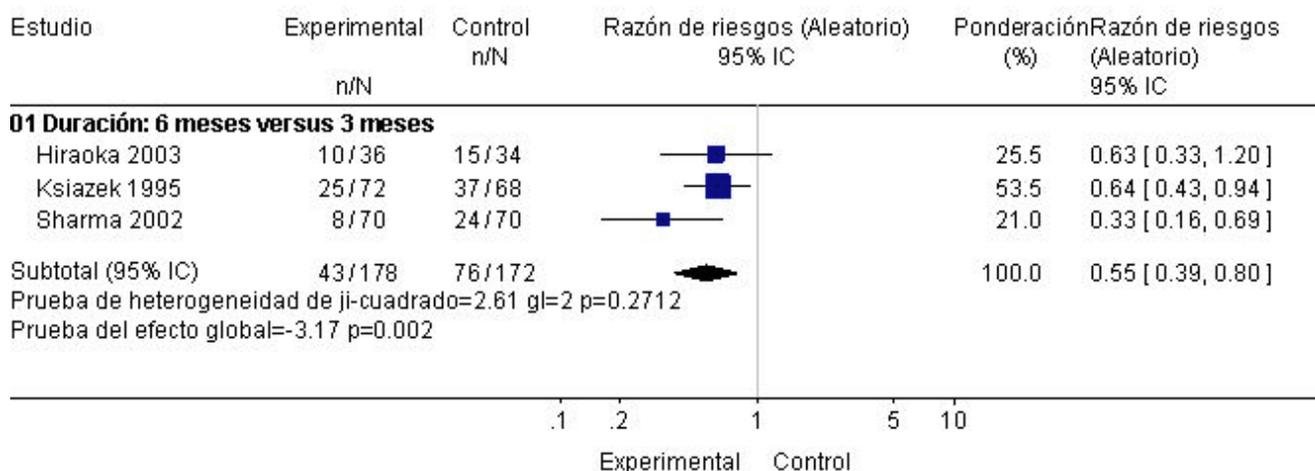
Tasa promedio de recurrencias/paciente/año

Revisión: Tratamiento con corticosteroides para el síndrome nefrótico en niños
 Comparación: 02 Tratamiento con esteroides en el primer episodio del síndrome nefrótico: comparaciones de tres meses o más de esteroides
 Resultado: 03 Tasa/paciente/año de recurrencias promedio



Número con recurrencias frecuentes

Revisión: Tratamiento con corticosteroides para el síndrome nefrótico en niños
 Comparación: 02 Tratamiento con esteroides en el primer episodio del síndrome nefrótico: comparaciones de tres meses o más de esteroides
 Resultado: 04 Número con recurrencias frecuentes



Un estudio de cohorte retrospectivo realizado por University of Rochester, Rochester, New York, USA. por Lande MB, Gullion C, Hogg RJ, en el 2003 para describir si un curso de mayor duración inicial de corticosteroides en pacientes con síndrome nefrótico idiopático ofrece una protección superior contra la recidiva, sin aumentar los efectos adversos.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico que habían respondido a un curso inicial de corticoesteroides y que se le dio seguimiento por lo menos 1 año.

El régimen estándar consistió en prednisona 2 mg/kg/día o 60 mg/m² por día durante 28 ±4 días, seguido de prednisona en días alternos durante 4-12 semanas. El régimen de tiempo consistió en prednisona diaria 2 mg/kg/día o 60 mg/m²/día durante 42 ±6 días, seguido de prednisona en días alternos durante 6-14 semanas. Había 151 niños que cumplían los criterios para el estudio, 82 recibieron el tratamiento estándar y 69 el régimen de largo plazo. Los dos grupos no diferían en edad, la raza, la presión arterial, la albúmina sérica, o colesterol sérico antes del curso inicial de esteroides.

La dosis de prednisona acumulada fue de 49% mayor en el grupo régimen de largo plazo que en el grupo de tratamiento estándar. Se informó Recaída a los 12 meses en el 72,5% de los pacientes que recibieron el régimen de largo frente al 84,1% de los que recibieron el tratamiento estándar. Los datos sugieren que la prolongación del tratamiento con esteroides para el episodio inicial de síndrome nefrótico sensibles a los esteroides pueden tener un efecto beneficioso, pero a costa de mayores efectos secundarios.¹⁹

Guido Filler, Universidad de Ottawa, Canadá, realizó una revisión sistemática en el año 2003 cuyo objetivo era determinar la terapia secuencial de síndrome nefrótico infantil, con nefropatía de cambios mínimos con la evidencia de los ensayos clínicos. Se realizó un Meta-análisis de 22 ensayos controlados aleatorios, utilizando la frecuencia de recaídas y efectos secundarios de los regímenes terapéuticos.

Los resultados de siete ensayos que compararon la duración de la terapia inicial mostraron que la duración de al menos 3 meses redujo significativamente el riesgo de recidiva de 12-24 meses, sin un aumento en los eventos adversos. La frecuencia de las recaídas no podía estar influenciada por la duración de la terapia de recaída. La terapia a días alternos fue más eficaz que el uso intermitente de prednisona.

Se concluyó que los niños con la aparición inicial de Síndrome Nefrótico deben ser tratados con prednisona a dosis de 60mg/m²/día durante 6 semanas, seguida de una dosis de 40mg/m²/48h durante al menos 6 semanas. Toxicidad de esteroides para el tratamiento de Síndrome Nefrótico recurrente requiere un tratamiento alternativo, ciclofosfamida (2 mg/kg/día durante al menos 8 semanas) sigue siendo la droga de elección con un potencial curativo.²⁰

Otros fármacos utilizados

Ciclosporina en dosis de 6 mg/kg/día disminuye la tasa de recaídas en pacientes con Síndrome Nefrótico cortico dependiente y Síndrome Nefrótico cortico resistente. Se reportó que el 80% de un grupo de 45 pacientes se mantuvo en remisión sin corticoides durante el tratamiento⁽¹²⁾. Su efectividad es comparable a la de los agentes alquilantes, pero mientras con estos últimos el efecto se mantiene hasta dos años, con ciclosporina el efecto beneficioso se pierde una vez suspendido el tratamiento^{21,22,23,24}

Tacrolimus: esta droga ha sido utilizada con éxito en pacientes aislados con Síndrome Nefrótico Corticoesteroide Dependiente y Síndrome Nefrótico Resistente Corticoesteroide. Tendría como ventaja con respecto a la ciclosporina una acción más potente en la supresión de citoquinas. No existen Estudios randomizados controlados que demuestren su eficacia y tampoco reportes de la evolución una vez suspendido el tratamiento, recomendándose su uso en pacientes en que la terapia convencional no ha dado resultado o que, habiendo respondido a la ciclosporina, presentan manifestaciones de toxicidad secundaria

Se usa en dosis de 0,1-0,2 mg/kg/día, asociado a corticoides, y se recomienda mantener niveles plasmáticos basales entre 5-10 ng/ml. Sus principales efectos adversos son hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, neurotoxicidad, anemia y nefrotoxicidad.^{25,26}

Micofenolato Mofetil: Además de su efecto inmunosupresor, el micofenolato mofetil tiene efectos sobre el control de la proliferación mesangial y la atenuación del daño renal mediado por inflamación en varios modelos de enfermedades

glomerulares. Los efectos adversos reportados en pacientes trasplantados incluyen intolerancia gastrointestinal y depleción medular (particularmente anemia y leucopenia), así como una mayor susceptibilidad a infecciones virales.²⁷

Corticoides intravenosos: La utilización de la metilprednisolona en bolos calculados a 30mg/k es una alternativa al tratamiento, cuando a fracasado la prednisona²⁸

Otros: Azatioprina, Levamisol, Inmunoglobulina intravenosa y Cromoglicato sódico no han demostrado eficacia en síndrome nefrótico cortico resistente. Hay reportes de éxito en casos aislados tratados con Mizoribina y Rituximab^{29,30}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia del Síndrome nefrótico en menores de 16 años de edad es de 16 x 100 000 habitantes, tiene una evolución variable, en correspondencia con el tratamiento y con los resultados histopatológicos obtenidos en la biopsia renal; puede presentar recaídas frecuentes y evolucionar a enfermedad renal crónica terminal, con todas las repercusiones que esto implica en cuanto a gastos económicos y disminución de la calidad de vida del paciente. Las modificaciones en cuanto duración e intensidad del tratamiento corticoesteroide están en discusión ya que por una parte hay estudios que apoyan que el uso prolongado disminuye el número de recaídas, la morbilidad asociada a la proteinuria persistente y la evolución hacia enfermedad renal terminal; sin embargo otros autores sugieren que solamente incrementan los efectos adversos.

En el departamento de nefrología del Instituto Nacional de Pediatría se utiliza un esquema de 6 meses de tratamiento (esquema largo), pero desconocíamos el porcentaje de recaídas en los diferentes tipos histopatológicos y los efectos adversos. Realizar este estudio nos permitió tener una base para futuros estudios comparativos de los diferentes esquemas terapéuticos que se puedan utilizar en el Instituto Nacional de Pediatría; que permitan un menor número de recaídas, menor estancia hospitalaria con lo que se ahorrarían recursos económicos, mejorando la calidad de vida de los pacientes, y reduciendo en lo posible el número de efectos adversos.^(15,16,27)

JUSTIFICACION

El Síndrome Nefrótico es una causa de enfermedad renal terminal, cuyo tratamiento inicial consiste en corticoesteroides, sin embargo se ha observado por diferentes investigaciones que dicho esquema terapéutico no se encuentra estandarizado debido a que hay diferentes propuestas en cuanto al tiempo de duración dosis e intervalos, así como en la incidencia de efectos adversos, y porcentajes de recaídas en los diferentes tipos histológicos y en la combinación con otros inmunosupresores.

El motivo por el cual se realizó este estudio es describir la frecuencia de los tipos histológicos, respuesta al tratamiento con corticoesteroides, el número de recaídas y efectos adversos secundarios al tratamiento a largo plazo con corticoesteroide en el síndrome nefrótico idiopático; para generar sugerencias en el esquema de tratamiento que nos permitirá una reducción en los eventos adversos, complicaciones, tiempo de estancia hospitalaria, costos de atención y mejor calidad de vida de nuestros pacientes sobre todo por las implicaciones sociales, familiares y emocionales que esto conlleva.

Preguntas de investigación

- 1) ¿Cuál es la frecuencia de pacientes con síndrome nefrótico idiopático en el del Instituto Nacional de Pediatría entre Enero de 2000 y Diciembre del 2010?
- 2) ¿Cuáles fueron los resultados histopatológicos más frecuentes de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre Enero 2000 a Diciembre 2010?
- 3) ¿Cuál es la frecuencia de recaídas de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático en sus diferentes tipos histopatológicos en el Instituto Nacional de Pediatría entre Enero 2000 a Diciembre 2010?
- 4) ¿Cuál es la frecuencia de pacientes con resistencia al tratamiento con corticoesteroide en síndrome nefrótico idiopático en sus diferentes tipos histopatológicos en el Instituto Nacional de Pediatría entre Enero 2000 a Diciembre 2010?
- 5) ¿Cuáles son los efectos adversos más frecuentes de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático en sus diferentes tipos histopatológicos tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre Enero 2000 a Diciembre 2010?

HIPOTESIS

- 1) La frecuencia de pacientes con síndrome nefrótico idiopático tratados en el del Instituto Nacional de Pediatría entre Enero de 2000 y Diciembre del 2010 será de 30 por año .
- 2) Los resultados histopatológicos más frecuentes de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático tratados a los que se le realizó biopsia renal en el Instituto Nacional Pediatría entre Enero 2000 a Diciembre 2010 serán: cambios mínimos en 43%, glomérulo esclerosis focal y segmentaria en 31%, proliferación mesangial difusa en 7%, glomerulonefritis membranoproliferativa en 8%
- 3) La frecuencia de recaídas de los pacientes con síndrome nefrótico idiopáticos tratados en el Instituto Nacional Pediatría entre Enero 2000 a Diciembre 2010 será del 33% para cambios mínimos. El 100% glomérulo esclerosis focal y segmentaria, 100% en proliferación mesangial y 100% membranoproliferativa, 30% membranosa.
- 4) La frecuencia de pacientes con resistencia al tratamiento con corticoesteroide en síndrome nefrótico idiopático en sus diferentes tipos histopatológicos en el Instituto Nacional de Pediatría entre Enero 2000 a Diciembre 2010 será para

cambios mínimos de 5%, glomérulo esclerosis focal y segmentaria 80%, proliferación mesangial difusa 45%, membrano proliferativa 95%, membranosa 30%

5) Los efectos adversos más frecuentes de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático tratados en el Instituto Nacional Pediatría entre Enero 2000 a Diciembre 2010 serán la obesidad, disminución de la velocidad de crecimiento, hipertensión, diabetes.

OBJETIVO GENERAL

Describir la frecuencia y curso clínico de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático tratados en Instituto Nacional de Pediatría entre 2000 y 2010.

OBJETIVO ESPECIFICO

- 1) Identificar la frecuencia de pacientes con síndrome nefrótico idiopático tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre enero 2000 hasta Diciembre del 2010
- 2) Describir los resultados histopatológicos más frecuentes de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático tratados en el Instituto Nacional Pediatría entre Enero 2000 a Diciembre 2010
- 3) Conocer la frecuencia de resistencia según tipos histopatológicos de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre enero 2000 hasta Diciembre del 2010
- 4) Conocer frecuencia de recaídas de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre enero 2000 hasta Diciembre del 2010
- 5) Conocer los efectos adversos más frecuentes y curso clínico de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre enero 2000 hasta Diciembre del 2010

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de investigación

Observacional, descriptivo, longitudinal, retrolectivo.

Población objetivo: Expedientes de Pacientes pediátricos con el diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático atendidos en un hospital de tercer nivel en la ciudad de México

Población elegible: Pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático tratados en el departamento de nefrología del Instituto Nacional de Pediatría entre enero del 2000 hasta diciembre del 2010

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN GRUPO DE ESTUDIO

- Expedientes de pacientes pediátricos mayores de 1 año y menores de 18 años
- De cualquier sexo
- Con síndrome nefrótico que acudieron a la consulta externa o a urgencias del Instituto Nacional de Pediatría entre Enero 2000 y Diciembre de 2010.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico secundario a enfermedades sistémicas, Lupus eritematoso Sistémico, artritis reumatoide, Tumor de Wills, púrpura de Henoch-Schonlein; síndrome nefrítico; nefrítico-nefrótico, síndrome nefrótico congénito

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO

- Expedientes de paciente que no cumplieron el tratamiento
- Expedientes de pacientes con síndrome nefrótico idiopático con seguimiento mayor de seis meses tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre enero de 2000 y Diciembre del 2010.

Recursos materiales y recursos humanos

Los recursos materiales que se necesitaran para la realización de este protocolo son:

- 1) Papelería: 400 fichas de recolección de datos del tamaño carta
- 2) 2 plumas, 2 lápiz, 1 borrador, 1 saca puntas,
- 3) 1 tabla de apoyo
- 4) 2 carpetas
- 5) 1 computadora portátil

Recursos humanos.

- 1) Residente de nefrología: se encargara de recolección de datos, análisis, resultados y conclusión de la tesis, así como de las recomendaciones al servicio si hubiesen.
- 2) Adscrito de nefrología: analizar junto con residente los resultados y conclusiones obtenidos.

- 3) Asesor en metodología: asesoría en metodología, análisis de resultados y conclusiones.

MATERIAL Y METODOS

1. Se solicitó registro de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Síndrome Nefrótico que fueron atendidos en INP en el periodo de enero de 2000 a diciembre 2010, en este caso se escogió este periodo de tiempo ya que en una revisión preliminar nos dimos cuenta que los expedientes antes del 2000 están en su gran mayoría como expediente muertos, por lo que los de los últimos 12 son los que están disponibles para la recolección de datos
2. Se selecciono los expedientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.
3. Se anotó mediante revisión del expediente clínico, los siguientes datos: Registro, que se obtuvo de la hoja frontal del expediente, edad al diagnóstico de la nota de primer ingreso, diagnóstico de ingreso de la nota del primer ingreso, fecha de nacimiento de la nota del primer ingreso, sexo, fecha de ingreso, inicio de síntomas, todo de la nota del primer ingreso si tenía o no hipertensión arterial previa, peso y talla inicial y peso y talla final, tiempo de evolución, número de recaídas, y tratamiento empleado, inicio y final de tratamiento corticoesteroide se obtuvo de la notas de evolución subsecuentes, así como los efectos adversos como hipertensión, obesidad, retraso de crecimiento, diabetes mellitus y se llenó en hoja de recolección de datos(anexo).
4. Se identificó y se anotó todo aquel resultado de laboratorio proteínas totales, albumina, colesterol total, triglicéridos, proteinuria, creatinina sérica para confirmación del diagnóstico inicial, respuesta al tratamiento, recaída en las consultas iniciales y de seguimiento.
5. Todos los datos fueron llenados en hoja Excel para el análisis de los datos

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Variables independientes

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medida
Síndrome nefrótico	Es un cuadro clínico-humoral caracterizado por edema, proteinuria, hipoproteinemia, hiperlipidemia e hipercoagulabilidad como consecuencia de un aumento de la permeabilidad de la	Cualitativa Nominal Dicotómica	Cumplan los tres requisitos Edema: Infiltración serosa de diversos tejidos y, en particular, del tejido conjuntivo Proteinuria en rango nefrótico : >40 mg/h/m ² o >50	Si No

	membrana basal glomerular para las proteínas y que obedece a múltiples causas.		mg/kg/día Hipoalbuminemia: Albumina sérica < 25 g/l Hipercolesterolemia: Colesterol sérico por a 250 g/dl (Avner ED, Harmon WE, Niaudet) (SE OBTENDRA DE LA PRIMERA NOTA DE INGRESO DE NEFROLOGIA)	
Edad	Tiempo que una persona, ha vivido desde que nació.	Cuantitativa discreta	Calendario (NOTAS DE EVOLUCION DE NEFROLOGIA PEDIATRICA)	meses
Sexo	Conjunto de características fenotípicas que distinguen al hombre de la mujer	Cualitativa Nominal Dicotómica	(NOTAS DE EVOLUCION DE NEFROLOGIA PEDIATRICA)	Masculino Femenino:
Variables Dependientes				
Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medida
Remisión del síndrome nefrótico	Es el descenso de la proteinuria a valores fisiológicos 4mg/m ² /h, después de presentar síndrome nefrótico,	Cualitativa Nominal Dicotómica	Proteinuria no significativa < 4 mg/m ² /h o 0-trazas en cinta por 3 días consecutivos. (Avner ED, Harmon WE, Niaudet) (NOTAS DE EVOLUCION DE NEFROLOGIA PEDIATRICA Y CONFIRMADO CON LOS EXAMENES DEL DIA)	Si No
Recaída del síndrome nefrótico	Proteinuria en rango nefrótico después de haber estado en remisión	Cualitativa Nominal Dicotómica	Proteinuria rango nefrotico > 40 mg/h/m ² o > 50 mg/kg/día o cinta +++ por 3 días consecutivos después	Si No

			de haber estado en remisión (Avner ED, Harmon WE, Niaudet) (NOTAS DE EVOLUCION DE NEFROLOGIA PEDIATRICA Y CONFIRMADO CON LOS EXAMENES DEL DIA)	
Síndrome nefrótico cortico sensible	Es aquel que alcanza la remisión completa con la terapia de esteroide en las primeras 4 semanas de haber iniciado el tratamiento	Cualitativa Nominal Dicotómica	Proteinuria <4 mg/m ² /h, en la primeras 4 semanas de tratamiento con corticoesteroide (NOTAS DE EVOLUCION DE NEFROLOGIA PEDIATRICA Y CONFIRMADO CON LOS EXAMENES DEL DIA)	Si No
Síndrome nefrótico corticoresistente	Es aquel que no consigue remisión después del tratamiento con corticoesteroide por 4 semanas a 60mg/m ²	Cualitativa Nominal Dicotómica	Proteinuria >40mg/m ² /h, después de 4 semanas de tratamiento con corticoesteroide (NOTAS DE EVOLUCION DE NEFROLOGIA PEDIATRICA Y CONFIRMADO CON LOS EXAMENES DEL DIA)	
Síndrome nefrótico corticodependiente	Es aquel que presenta 2 recaídas consecutivas durante la terapia con corticoesteroide o dentro de los 14 días después de la interrupción del tratamiento	Cualitativa Nominal Dicotómica	Proteinuria >40mg/m ² /h, después de estar en remisión durante el tratamiento o dentro de los 14 días después de la interrupción del tratamiento (NOTAS DE EVOLUCION DE NEFROLOGIA	Si No

			PEDIATRICA Y CONFIRMADO CON LOS EXAMENES DEL DIA)	
Biopsia renal	Es la extracción de un pequeño fragmento de tejido del riñón para su análisis en el laboratorio.	Cualitativa Nominal Politémica	1-Glomerulopatía cambios mínimos: asignado por el servicio de patología 2-Hiperplasi mesangial difusa: asignado por el servicio de patología 3-Glomerulonefritis focal y segmentaria: asignado por el servicio de patología 4-Glomerulonefritis membranosa: asignado por el servicio de patología (Según clasificación de Churg y Shoin7 clínico patológica) (NOTAS DE EVOLUCION DE NEFROLOGIA PEDIATRICA Y CONFIRMADO CON RESULTADO DE PATOLOGIA)	1-Glomerulopatía cambios mínimos 2-Hiperplasia mesangial difusa 3- Glomerulonefritis focal y segmentaria 4Glomerulonefritis membranosa .
Efectos adversos	Efectos no deseables atribuidas al uso de corticoides.	Cualitativa Nominal Politémica	1)Hipertensión arterial, aumento por arriba de percentil 95, para talla posterior al uso de corticoide en mas de una toma durante la misma consulta. 2) Obesidad, aumento del índice de masa corporal superior a el percentil 95 habiendo estado previamente normal, una vez que el paciente no muestra datos de edema.	1)Hipertensión 2)Obesidad, 3)disminución de la velocidad de crecimiento, 4) Diabetes por corticoesteroide

			3) Disminución de la velocidad de crecimiento, definido como la disminución del percentil de talla para edad en consultas posteriores. 4) Diabetes por corticoesteroide: valor por arriba de 125 mg/dl de glucosa sanguínea en ayunas en paciente con glicemias previas normales(Avner ED, Harmon WE, Niaudet) (NOTAS DE EVOLUCION DE NEFROLOGIA PEDIATRICA)	
--	--	--	---	--

UBICACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en el departamento de Nefrología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría

CALCULO TAMAÑO DE MUESTRA

Debido a la prevalencia de la realización de paciente con Síndrome Nefrótico la cual es sumamente baja (1%) se analizó todos los pacientes que ingresaron a este Instituto con el dx. Síndrome Nefrótico que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión atendidos en el departamento de Nefrología desde enero de 2000 de forma consecutiva no probabilística con la finalidad de alcanzar un tamaño muestra suficiente con el cual pudimos analizar la población.

ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis univariado para identificar las medidas de tendencia central y así conocer las características de la muestra estudiada, se estableció el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables de tipo numérico continuo se analizó a través de media y desviación estándar,(Edad).

En caso de que las variables a medir no tuvieron una distribución con tendencia a la normalidad se estimó la mediana y los valores mínimo y máximo.

Se analizó las siguientes variables para conocer las características de la población estudiada: (sexo, recaída del Síndrome Nefrótico, biopsia renal, frecuencia de efectos adversos secundarios al tratamiento corticoesteroideo), obteniendo sus proporciones y gráficos correspondientes, de acuerdo al estrato de patología nefrótica a estudiar (cambios mínimos, hiperplasia mesangial, membranoso, membrano proliferativa).

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 154 pacientes en 11 años, que cumplieron los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, de los cuales el 69.4% (n=107) eran del sexo masculino y el 30.6% (n=47) femenino, encontrándose una relación hombre: mujer 2.2:1.

Los resultados histopatológicos en orden de frecuencia fueron: cambios mínimos 69% (n=106), hiperplasia mesangial 18% (n=26), glomérulo esclerosis focal y segmentaria 7% (n=12), glomerulonefritis membrano proliferativa 5% (n=8), y glomerulonefritis membranosa 1% (n=2).

En los casos de glomerulopatía con cambios mínimos: el 91.5% (n=97) fueron sensibles a los corticoesteroides y el 8.5% (n=9) corticoresistentes. Para hiperplasia mesangial el 53.8% (n=14) corticosensibles y el 46.2% de resistentes. En los pacientes con glomérulo esclerosis focal y segmentaria 75% (n=9) fueron corticoresistentes y solo el 25% (n=3) fueron corticosensibles, en los casos de glomerulonefritis membrano proliferativa y membranosa todos los casos presentaron resistencia a los corticoesteroides.

En total fueron 74% (n=114) pacientes corticosensibles, y 26% (40) corticoresistentes.

Tabla 1. TIPO HISTOLOGICO, CORTICOSENSIBILIDAD Y CORTICORESISTENCIA DE LOS PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

Biopsia	Corticosensibles	Corticoresistente	total	%
Cambios mínimos	97(91.5%)	9(8.5%)	106	69%
Hiperplasia mesangial	14(53.8%)	12(46.2%)	26	18%
Focal y segmentaria	3(25%)	9(75%)	12	7%
Membrano proliferativa	0(0%)	8(100%)	8	5%
Membranosa	0(0%)	2(100%)	2	1%
Total	114(74%)	40(26%)	154	100%

En los pacientes cortico sensibles (n=114), la primera recaída posterior a la suspensión del tratamiento fue del 20%(n=23) en los primeros 6 meses, entre los 6 y los 12 meses fue del 14%(n=16.) y después del año 7%(n=8)

En los pacientes con glomerulopatía de cambios mínimos(n=97) la primera recaída fue 12.7% en los primeros 6 meses, 15.9% en los siguientes 6 meses y el 5.3% después del año de suspendido el tratamiento con corticoesteroides

En los pacientes con diagnóstico histopatológico de hiperplasia mesangial (n=14) 71%(n=10) recayeron en los primeros 6 meses, el 7%(n=1) en los segundos 6 meses y 21%(n=3) después del año. Recayendo el 100% de los pacientes.

En los pacientes con glomérulo esclerosis focal y segmentaria(n=3), 1 recayó en los primeros 6 meses. En el caso de la glomerulonefritis membrano proliferativa y membranosa no se encontro recaída ya que todos los casos fueron corticoresistentes.

Tabla 2. PRIMER RECAIDA EN PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO CORTICOSENSIBLE SEGÚN TIPO HISTOLOGICO

Tipo Histológico en pacientes corticosensibles	Recaídas<6meses	6-1año	Más de 1 año	Total
Cambios mínimos (97)	12(12.7%)	15(15.9%)	5(5.3%)	32(32.9%)
Hiperplasia mesangial (14)	10(71%)	1(7%)	3(21%)	14(100%)
Focal y segmentaria (3)	1(33%)	0	0	1(33%)
Total(114)	23(20.1%)	16(14%)	8(7%)	47(41.5%)

El 52%(n=60) de los pacientes presentaron algún efecto adverso al uso de corticoides.1 Paciente presento 3 complicaciones, obesidad, hipertensión, disminución de la velocidad de crecimiento, 13 presentaron dos complicaciones y 46 una sola complicación. Los efectos adversos más frecuentes fueron: obesidad en 25.9%(n=40), retraso en la velocidad de crecimiento en 17%(n=27), hipertensión arterial sistémica en 5.8%(n=9) y no encontramos pacientes que presentaran diabetes mellitus esteroidea.

Tabla 3. Número de pacientes con Efectos Adversos

Numero de efectos adversos	Pacientes	%
3 efectos adversos	1	0.8%
2 efectos adversos	13	11%
1 efecto adverso	46	40%
total	60	52%

Tabla 4. Efectos adversos más frecuentes

	Pacientes	%
Obesidad	40	25.9%
Retraso en el crecimiento	27	17%
Hipertensión arterial sistémica	9	5.8%
Diabetes Mellitus esteroidea	0	0%

DISCUSIÓN

La frecuencia de pacientes con síndrome nefrótico idiopático es menor de lo esperado, esto se debe que existen otros centros hospitalarios en donde son atendidos pacientes con este diagnóstico, enviando a este centro solo los casos especiales que ameritan biopsia, son corticoresistente, o de centros en los que no hay nefrólogo pediatra.

Encontramos un predominio del sexo masculino, 2.2:1 lo que corresponde a lo reportado en la literatura internacional en pediatría, esto a diferencia de los estudios realizados en adultos en cual ambos sexos están en iguales proporciones.

La glomerulopatía de cambios mínimos, fue más frecuente seguida de hiperplasia mesangial, glomérulo esclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis membrano proliferativa y membranosa, como era de esperar la glomerulopatía de cambios mínimos sigue siendo el tipo histológico más común, algunos estudios muestran proporciones diferentes en los tipos histológicos, dependiendo si se incluyeron o no los pacientes con biopsias. El criterio tomado en el instituto para realizar biopsias renales, es entre otros a los pacientes corticoresistentes, o que hayan recaído, en nuestro estudio incluimos a pacientes que no tuvieron biopsia pero que por el rango de edad y respuesta al tratamiento se consideraron glomerulopatía de cambios mínimos, siempre y cumplieran los criterios de selección, evitando el sesgo de no incluir a pacientes sin biopsias, elevando sustancialmente el porcentaje de los otros tipos histológicos. Además que para evaluar los efectos adversos a corticoides es necesario la inclusión de estos pacientes para obtener la representatividad de todos los pacientes corticosensibles, con esta aclaración podemos decir que los pacientes de nuestro estudio considerados glomerulopatía de cambios mínimos incluyen pacientes con y sin biopsia renal.

Los pacientes que presentaron recaídas se estratificaron para cada tipo histológico tomando en cuenta a los pacientes que fueron corticosensibles únicamente, ya que los que fueron corticoresistentes, además de prednisona, se asociaron otros medicamentos como clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina, y en la mayoría de los pacientes no se logró la remisión completa del síndrome nefrótico, por lo que no podemos incluirlos como una recaída sin existir una remisión del síndrome nefrótico, por esa razón se excluyeron a los pacientes con glomerulonefritis membrano proliferativas y membranosas, en las cuales nunca se logró la remisión de la enfermedad, esto era esperado ya que las glomerulopatías membranosas y membrano proliferativa, tienden a ser más del 90% resistentes a esteroides.

Los pacientes con glomerulopatía de cambios mínimos resultaron corticosensibles casi en su totalidad, en cuanto a los que resultaron corticoresistentes no encontramos la justificación por el cual se presentó esta corticoresistencia, los pacientes con hiperplasia mesangial, además de tener una corticoresistencia también esperado fue notoria la tendencia a recaer más rápido que los cambios

mínimos lo cual muestra la labilidad de los pacientes con este tipo histológico, en el caso específico de la glomerulopatía por esclerosis focal y segmentaria, se reportaron dos casos en los cuales no se reportó recaída, lo que va en contra de lo que esperaríamos en este tipo histológico, pero analizamos los casos, los cuales eran pacientes muy pronto a cumplir los 18 años, y después de esa edad, ya no se le da seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría, por lo que durante los 6 meses de tratamiento se reportaron como cortico sensibles y el seguimiento posterior a los 6 meses fue discontinuado, sin poder evaluar en este sentido las recaídas de las glomérulo esclerosis focal y segmentaria.

Los efectos adversos encontrados desde el inicio hasta finalizar la terapia con corticoesteroides se presentaron en el 52% de los pacientes, pero no ocasionó cambios irreversibles o lesión considerada como grave a corto o largo plazo, ya que la obesidad se pudo controlar en citas posteriores con dieta, la hipertensión se controló al suspender el corticoesteroide, el retraso de crecimiento, solo fue durante el uso de esteroide, posterior a eso la curva de crecimiento fue normal y no hubo casos de diabetes esteroidea

CONCLUSIONES

- 1) La frecuencia de pacientes con síndrome nefrótico idiopático fue menor de lo esperado este se debe que existen otros centros hospitalarios en donde son atendidos pacientes con este diagnóstico.
- 2) El tipo histológico más frecuente fue glomerulopatía de cambios mínimos, hiperplasia mesangial y glomérulo esclerosis focal y segmentaria,
- 3) La resistencia a los corticoides fue la esperada, no encontrando diferencia con lo reportado en la literatura internacional.
- 4) En cuanto a las recaídas, la glomerulopatía de cambios mínimos fue 91.5% sensible a corticoesteroide, se evidenció la labilidad de los pacientes con hiperplasia mesangial a recaer más temprano que los cambios mínimos, en el caso de la glomérulo esclerosis focal y segmentaria, no es concluyente ya que el seguimiento fue por corto tiempo ya que estaban muy cerca a ser catalogados como adultos.
- 5) Los efectos adversos encontrados desde el inicio hasta finalizar la terapia con corticoesteroides se presentaron en el 52% de los pacientes, pero no ocasionó cambios irreversibles o lesión considerada como grave a corto o largo plazo, ya que la obesidad se pudo controlar en citas posteriores con dieta, la hipertensión se controló al suspender el corticoesteroide, el retraso de crecimiento, solo fue durante el uso de esteroide, posterior a eso la curva de crecimiento fue normal y no hubo casos de diabetes esteroidea

BIBLIOGRAFIA

¹Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, *Pediatric nephrology* 6ta ed 2009.

²Sellarés V. *Manual de Nefrología Clínica, Diálisis y Trasplante Renal*. Harcourt Brace España 1998.

³International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981; 98: 561-4

⁴Broyer M, Meyrier A, Niaudet P et al. Minimal changes and focal segmental glomerulosclerosis. *Textbook of Clinical Nephrology* 2^o ed Oxford University Press 1997

⁵ Meadow S, Sarsfield J. Steroid responsive Nephrotic Syndrome and Allergy: Clinical Studies. *Arch Dis Child* 1981; 56: 509-16.

⁶Eddy AA, Symons JM: Nephrotic syndrome in childhood, *Lancet* 362:629–638, 2003

⁷Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, Jennette JC. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int*. 2006 Mar;69(5):920-6.

⁸ Benz K: Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 794-7

⁹Latta K, Von Schnakenburg C, Ehrich J: A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 271-82.

¹⁰Durkan A: Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med* 1982; 306: 451-4.

¹¹Jennette JC, Falk RJ: Adult minimal change glomerulopathy with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1990; 16:432-437

¹²Arneil GC: The nephrotic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1971; 18: 547-59

¹³Hodson E: The management of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 335-49.

- ¹⁴Hodson EM: Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev 2005: CD001533.
- ¹⁵ Eddy AA, Symons JM: Nephrotic syndrome in childhood. Lancet 2003; 362: 629-39.
- ¹⁶Report of International Study of Kidney Diseases in Children. Clinical significance of histopathologic variant of minimal change and a diffuse mesangial hypercellularity. Kidney Int. 1981;20:765-71.
- ¹⁷Bagga A, Han P, Srivastava RN. Prolonged versus standard initial prednisolone treatment for idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1999;13:824-7.
- ¹⁸Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database System Rev. 2007;CD001533
- ¹⁹Indian Pediatric Nephrology Group. Management of steroid-sensitive nephrotic syndrome: Revised guidelines. *Indian Pediatr*. 2008;45:203-15.
- ²⁰Lande MB, Gullion C, Hogg RJ et al. Long Versus standard initial steroid therapy for children with the Nephrotic Syndrome. A report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol* 18: 342-346, 2003
- ²¹Filler G: Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 75-8.
- ²²Durkan AM: Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int* 2001; 59: 1919-27.
- ²³Durkan AM: Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev 2005: CD002290.
- ²⁴Niaudet P, Broyer M, Habib R: Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin Nephrol* 1991; 35: 31-6
- ²⁵Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V: Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 281-7.
- ²⁶Pennesi M, Gagliardo A, Minisini S: Effective tacrolimus treatment in a child suffering from severe nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 477-8.
- ²⁷Gellermann J, Querfeld U: Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 101-4

²⁸Hodson EM, Craig JC, Willis NS: Evidence-based management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *PediatrNephrol* 2005; 20: 1523-30

²⁹ Habashy D, Hodson E, Craig J: Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD003594

³⁰ Cohen AH, Border WA, Glassock RJ: Nephrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposits. *Lab Invest* 1978; 38:610-619

ANEXOS

ANEXO 1. Estudio descriptivo de la frecuencia y curso clínico de pacientes con síndrome nefrótico tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre Enero de 1990 y Diciembre del 2010

Hoja de recolección de datos:

Número de expediente _____ sexo: Hombre ___ Mujer ___

Dx de ingreso: _____

Fecha de Ingr. al INP: _____

Edad: _____ / _____ / _____ dd/mm/aa

Datos al ingreso

Peso: _____ Kg Talla : _____ cm

Hipertensión antes del uso de esteroide _____

Fecha de inicio de corticoide: _____ / _____ / _____ dd/mm/aa

Fecha de suspensión de corticoide _____ / _____ / _____ dd/mm/aa

Otros tratamientos

agregados: _____

Corticoesteroide sensible Si _____ Corticoide resistente Si _____

Corticoide dependiente Si _____

Remisión Si _____ ; Recaidas Si _____ ; Numero de recaidas _____

Numero de recaida	Fecha

Efectos adversos

Hipertension arterial: Si _____ No _____

Obesidad: Si _____ No _____

Retraso de crecimiento : Si _____ No _____

Diabetes mellitus Si _____ No _____

Talla final: _____ Peso final: _____

Observacion _____

Resultado de la biopsia renal

Glomerulopatía de cambios mínimos Si _____

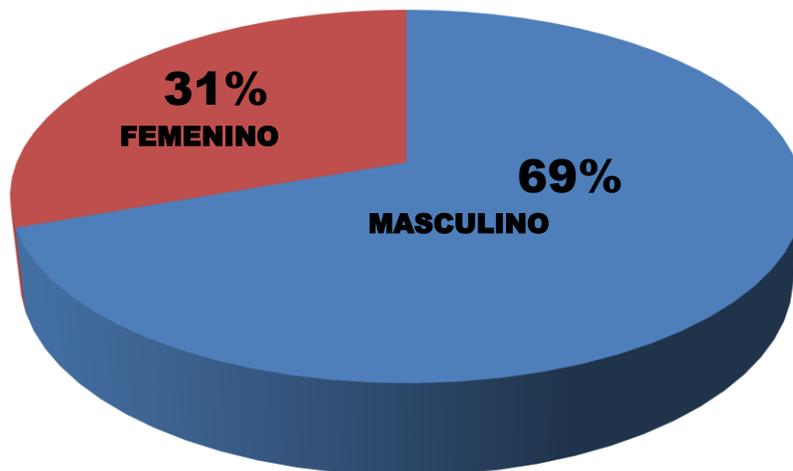
Hiperplasia mesangial Si _____

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria Si _____

Mesangioproliferativa Si _____

Membranosa Si _____

Grafico 1 Distribución por sexo de pacientes con síndrome nefrótico ideopatico tratados en el Instituto Nacional de pediatria entre Enero 2000 a Diciembre 2010



ANEXO 2. DISTRIBUCION POR SEXO DE PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO

Biopsia	Corticosen­sibles	Corticoresistente	total	%
Cambios mínimos	97(91.5%)	9(8.5%)	106	69%
Hiperplasia mesangial	14(53.8%)	12(46.2%)	26	18%
Focal y segmentaria	3(25%)	9(75%)	12	7%
Membrano proliferativa	0(0%)	8(100%)	8	5%
Membranosa	0(0%)	2(100%)	2	1%
Total	114(74%)	40(26%)	154	100%

ANEXO 3. TIPO HISTOLOGICO, CORTICOSENSIBILIDAD Y CORTICORESISTENCIA DE LOS PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

Tipo Histológico en pacientes corticosensibles	Recaídas < 6 meses	6-1 año	Más de 1 año	Total
Cambios mínimos (97)	12(12.7%)	15(15.9%)	5(5.3%)	32(32.9%)
Hiperplasia mesangial (14)	10(71%)	1(7%)	3(21%)	14(100%)
Focal y segmentaria(3)	1(33%)	0	0	1(33%)
Total(114)	23(20.1%)	16(14%)	8(7%)	47(41.5%)

ANEXO 4. PRIMER RECAIDA EN PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO CORTICOSENSIBLE SEGÚN TIPO HISTOLOGICO

Efecto adverso	Pacientes	%
3	1	0.8%
2	13	11%
1	46	40%
total	60	52%

ANEXO 5. Número de pacientes con Efecto Adverso

	Pacientes	%
Obesidad	40	25.9%
Retraso en el crecimiento	27	17%
hipertensión	9	5.8%
Diabetes M.	0	0%

ANEXO 6. Efectos adversos más frecuentes