



UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA

DR. DIDIER MAURICIO ARCOS FRANCO
Residente de Tercer año de la especialidad Pediatría Médica
UMAE Centro Médico Nacional La Raza, Hospital General "Gaudencio González Garza"
Teléfono 044 55 66757271, 57522835
Correo electrónico: didierarcos@gmail.com

TÍTULO:

**"FRECUENCIA DE LOS DISTINTOS TIPOS HISTOLÓGICOS DE
GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA EN NIÑOS CON SÍNDROME
NEFRÓTICO CORTICO RESISTENTE Y CORTICO DEPENDIENTE, ATENDIDOS EN UMAE
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA "**

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dr. Juan Antonio García Bello
Médico Adscrito al Servicio de Nefrología Pediátrica de la
UMAE Centro Médico Nacional La Raza, Hospital General "Gaudencio González Garza"
Correo electrónico: jagbello67@gmail.com
Teléfono: (55) 5724 5900 Extensión: 23501 y 23502

COLABORADORES:

Dr. Juan Jaime Estrada Soriano
Médico Adscrito al Servicio de Nefrología Pediátrica de la
UMAE Centro Médico Nacional La Raza, Hospital General "Gaudencio González Garza"
Correo electrónico: estradanephron@gmail.com
Teléfono: (55) 5724 5900 Extensión: 23501 y 23502

Dra. Circe Gómez Tenorio
Médico jefe de Servicio de Nefrología Pediátrica de la
UMAE Centro Médico Nacional La Raza, Hospital General "Gaudencio González Garza"
Correo electrónico: circe.gomez@imss.gob
Teléfono: (55) 5724 5900 Extensión 23501 y 23502



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

Apartado	Página
Resumen	03
Antecedentes	04
Justificación	13
Planteamiento del Problema	14
Objetivo	15
Hipótesis	15
Material y métodos	16
Lugar del estudio	16
Diseño	16
Criterios de selección	16
Tamaño de la muestra	17
Definición de las variables	18
Descripción general del estudio	20
Análisis de los datos	20
Aspectos éticos	21
Factibilidad	23
Cronograma	24
Resultados	25
Discusión	33
Conclusiones	38
Bibliografía	39
Anexos	43
Hoja de colección de datos	43
Consentimiento informado	44

FRECUENCIA DE LOS DISTINTOS TIPOS HISTOLÓGICOS DE GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA EN NIÑOS CON SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICO RESISTENTE Y CORTICO DEPENDIENTE, ATENDIDOS EN UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

3. RESUMEN

ANTECEDENTES El Síndrome Nefrótico (SN) es una podocitopatía de etiología desconocida con lesión inmunológica/estructural del diafragma de filtración glomerular, es la glomerulopatía primaria más frecuente en pediatría. La mayoría de los casos corresponden a SN primario o idiopático (SNI). La alteración histológica más frecuente es la Enfermedad por Cambios Mínimos (ECM) en 80-90% de los casos, apareciendo en segundo lugar la Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria (GSFS), que representa el 10% de los casos. 95% de los niños con ECM obtienen remisión completa con prednisona, sólo el 30- 40% de los pacientes con GSFS lo logra. No existen estadísticas del Instituto Mexicano del Seguro Social que revelen la incidencia de GSFS y, menos aún, de sus tipos histológicos.

OBJETIVO Medir la frecuencia de los distintos tipos histológicos de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria en pacientes del Servicio de Nefrología Pediátrica de la UMAE Centro Médico Nacional La Raza con diagnóstico de síndrome nefrótico cortico resistente o cortico dependiente, biopsiados en el periodo comprendido de Enero 2012 a Enero 2015

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio descriptivo, observacional, retrolectivo, transversal Se analizaron los expedientes clínicos, de laboratorio y los reportes de patología de todos los pacientes biopsiados en el HGCM La Raza por síndrome nefrótico corticoresistente o corticodependiente en el período comprendido entre Enero 2012 a Enero 2015 con reporte histopatológico de GSFS. Se consignaron el género, edad, tiempo de tratamiento con prednisona antes de la biopsia, proteinuria, depuración de creatinina, tipo histológico y tratamiento. Para el análisis se determinaron medias con desviación estándar, frecuencias simples y proporciones con programa SPSS 20.0.

RESULTADOS: Se revisaron 23 expedientes, nueve pacientes fueron mujeres (39%) con edad de 6.6 ± 4.6 años, peso 31.2 ± 16.3 kilogramos y talla de 121.3 ± 27.9 centímetros. Al iniciar su estudio: dos pacientes (8.7%) eran menores de 2 años, 10 (43.5%) tenían de 2 a 6 años, 7 (17.4%) de 6 a 12 años y 4 (17.4%) más de 12 años. Ninguno tuvo antecedente heredo familiar de nefropatía conocido. Habían sido tratados con prednisona durante 4.6 ± 4.0 meses. Cuatro (17.4%) no recibieron tratamiento previo con prednisona, 3 (13.0%) la recibieron menos de 3 meses, 9 (39.1%) de 3 a 6 meses, 4 (17.4%) de 7 a 12 meses y 3 (13.0%) por más de 12 meses. Dos (8.7%) pacientes tuvieron hematuria, dos (8.7%) hipertensión arterial, y tres (13%) aumento de azoados. Tres (13.0%) pacientes tuvieron proteínas en orina menores de 4 mg/m²/h, 11 (47.8%) entre 4 y 40 mg/m²/h y 9 (39.1%) mayor de 40 mg/m²/h. La depuración de creatinina fue de 156.1 ± 86.8 ml/min/1.73 m²sc, el colesterol 317.7 ± 188.7 mg/dL, triglicéridos 286.0 ± 279.1 mg/dL, albúmina 3.1 ± 1.2 mg/dL, IgG 547 ± 325 UI/mL, IgA 165.5 ± 88.2 UI/mL, IgM 201.4 ± 81.3 UI/mL, C4 133.2 ± 27.0 mg/dL, C4 36.7 ± 19.2 mg/dL. Ningún paciente tuvo hipocomplementemia. En 9 pacientes (39.1%) el motivo de la biopsia fue cortico dependencia y en 14 (60.9%) cortico resistencia. La variante histológica más frecuente fue la perihiliar en 11 pacientes (47.8%), seguida de la no especificada en 9 (39.1%), la de la punta en 2 (8.7%) y la celular en uno (4.3%). Se encontraron sin fibrosis 4 biopsias (17.4%), grado I en 16 (69.6%) y grado II en 3 (13.0%). Como tratamiento inmunosupresor posterior a la biopsia se usó ciclosporina en 9 pacientes (39.1%), mofetil micofenolato en 2 (8.7%) y ciclofosfamida en 1 (4.3%), el resto solo tuvieron tratamiento coadyuvante. Dos pacientes requirieron tratamiento con diálisis crónica (8.7%).

CONCLUSIONES: La GSF es rara. Las características demográficas y clínicas de nuestros pacientes no son distintas a lo reportado en la literatura Latinoamericana. Estudios longitudinales y multicéntricos que incluyan más pacientes son necesarios para evaluar las variables clínicas, de laboratorio e histológicas que influyen en la evolución de los pacientes con la enfermedad.

4. ANTECEDENTES:

Síndrome Nefrótico (SN)

El Síndrome Nefrótico (SN) es una podocitopatía de etiología desconocida con lesión inmunológica/estructural del diafragma de filtración glomerular, es la glomerulopatía primaria más frecuente en pediatría. Su incidencia varía entre 1 a 2 casos por 100 000 habitantes menores de 16 años, siendo mayor en poblaciones asiáticas y afro-americanas (1). La mayoría de los casos que debutan entre los dos y diez años de edad corresponden a SN primario o idiopático (SNI); más raras son las formas secundarias a enfermedades sistémicas como vasculitis, Lupus Eritematoso Sistémico, infecciones virales y otras. La presentación del SN durante el primer año de vida se debe generalmente a alteraciones genéticas y hereditarias e infecciones congénitas. En este grupo se distinguen el SN congénito (desde el nacimiento hasta los 3 meses de vida) y el SN infantil (entre los 3 y 12 meses de edad) (1). La alteración histológica subyacente al SN más frecuente es la Enfermedad por Cambios Mínimos (ECM) o Nefrosis Lipoídea, representa aproximadamente el 80-90% de los casos (2), apareciendo en segundo lugar la Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria (GSFS), que representa el 10% de los casos (3). Es difícil distinguir entre ambas entidades en el debut del SN, sin embargo, la respuesta al tratamiento con esteroides es distinta: 95% de los niños con ECM obtienen remisión completa con prednisona, mientras que sólo el 30- 40% de los pacientes con GSFS lo logra. Mucho menos frecuentes son la Glomerulonefritis Membrano-proliferativa (GNMP), la Glomerulonefritis Mesangiocapilar (GNMC) o la Nefropatía Membranosa (NM). La biopsia renal no está indicada en todos los casos, pero niños menores de 1 año, mayores de 8 años, corticorresistencia, corticodependencia, recaídas frecuentes son factores de riesgo para una lesión histológica compleja (1).

En cuanto a la patogenia de la enfermedad en el glomérulo normal la barrera de filtración la conforman la membrana basal glomerular, el diafragma de filtración entre los procesos podocíticos, células epiteliales viscerales que cubren la superficie externa de la membrana basal de las asas capilares

glomerulares, la lesión del podocito y el diafragma de filtración es el factor calve de la proteinuria, bien por procesos inmunológicos o genéticos implicados de forma independiente o multifactorial. Las alteraciones de los linfocitos T, B y factores de permeabilidad vascular predomina en SN primario generando disfunción y/o desestructuración, pérdida de carga negativa, aumento de permeabilidad endotelial, alteración del balance de fluidos, retención tubular de sodio y edema. Alteraciones de las poblaciones linfocitarias T por desequilibrio en la activación de las T efectoras (CD4, CD25 y Fox3), secreción de citosinas y anomalías moleculares de los linfocitos T. Interleucina 13 se asocia a sobreexpresión de CD80 en podocitos y proteinuria. Las células B podrían estar directamente implicadas a través de la secreción de inmunoglobulinas, a favor de esta hipótesis, algunos casos de SN remiten utilizando anticuerpos monoclonales anti CD20 (Rituximab) que producen depleción de células B. Factores circulantes de permeabilidad propuestos: factor de crecimiento vascular endotelial, interleucina 8, factor de necrosis tumoral alfa (FNT) y óxido nítrico producido por las células T y B.

El SN se caracteriza por proteinuria mayor de 40 mg/m²/hrs, hipoalbuminemia (<2.5 gr/dl), edema, dislipidemia y otras alteraciones metabólicas, siendo la proteinuria el signo clínico de la lesión del podocito que causa la pérdida en la permeabilidad selectiva de la barrera de filtración glomerular al paso de las proteínas a través de la pared capilar. La sintomatología del SN de cualquier causa es común: edema, proteinuria, hipoalbuminemia, dislipidemia, la distribución del edema predomina en zonas declive, significativo en cara y genitales, puede presentarse derrame pleural sin disnea, la presencia de polipnea o hipoxemia obliga a descartar tromboembolismo pulmonar, no es común el edema pulmonar pero si en pacientes que han recibido tratamiento con albumina intravenosa (en general contraindicada), son muy frecuentes la ascitis, dolor abdominal que precisa una cuidadosa valoración para descartar peritonitis primaria que puede estar presente al debut, los pacientes son más susceptibles a infecciones por disfunción de las células T y B, pérdida urinaria de inmunoglobulinas, complemento y properdina, con mayor riesgo de peritonitis primaria, celulitis neumonía, meningitis y sepsis, las alteraciones secundarias son dislipidemia, hipercoagulabilidad, la asociación de hipovolemia, diuréticos, infecciones, punciones venosas e inmovilización contribuyen al riesgo de fenómenos tromboembolicos en miembros inferiores, renal, seno longitudinal o pulmonar (2-8%). Se

define la remisión de la proteinuria cuando hay un descenso de la proteinuria a valores fisiológicos ($< 5 \text{ mg/kg/d}$ o $< 4 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ o un índice PrU/CrU $< 0,20$) o una tirilla reactiva en orina negativa, durante 3 días consecutivos. El 80% de los pacientes presenta remisión luego de un tratamiento inicial con corticoides. Recaída con la reaparición de la proteinuria en rango nefrótico o tirilla reactiva en orina con 2 o más cruces durante 5 días consecutivos o reaparición de edema, sin proceso infeccioso concomitante, más del 80% de los pacientes presentan recaídas en la evolución de la enfermedad, recaídas frecuentes: más de 2 recaídas en 6 meses o más de 3 en 1 año (4).

Se define como corticodependencia a la presencia de recaídas de la proteinuria consecutiva al descenso de los corticoides o dentro de las 2 semanas siguientes a la suspensión de estos. Ambos grupos de pacientes responden al tratamiento con corticoides y en la práctica clínica no se diferencian en las alternativas de tratamiento propuestas por el consenso (4). Corticorresistencia es la falta de remisión de la proteinuria luego de un tratamiento con:

a) prednisona 2 mg/kg/d o $60 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ (dosis máxima, 60 mg) en días continuos durante 4-6 semanas en 1 dosis diaria a la mañana entre las 8 y las 10 h, seguido de prednisona $1,5 \text{ mg/kg}$ o 40 mg/m^2 en días alternos durante 4-6 semanas o b) prednisona $60 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ o 2 mg/kg/d durante 4-6 semanas en días continuos más 3 pulsos de metilprednisolona de 10 mg/kg/dosis (4).

La evolución, histología renal y la respuesta al tratamiento abarca un amplio espectro de posibilidades, de modo que los pacientes pueden mostrar grandes diferencias en cuanto al pronóstico, tratamiento y el riesgo de enfermedad renal crónica.

Aguilar KMA realizó un estudio retrospectivo, longitudinal en niños con síndrome nefrótico corticorresistente, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se determinaron los resultados de la remisión y la supervivencia renal. Se incluyeron 156 pacientes. El 66.7% de sexo masculino, la edad media al diagnóstico fue de 5.9 ± 4.2 años. La biopsia inicial resultó con cambios mínimos en 33 pacientes (21.9%), proliferación mesangial difusa en 74 (49%) y glomeruloesclerosis

focal y segmentaria en 44 (29.1%). El promedio de seguimiento fue de 59.3 meses (mín. 3 y máx 178 meses). Recibieron ciclosporina 59%; ciclofosfamida, 17.3% y 26 pacientes recibieron secuencialmente ambos esquemas. Remitieron 78.2% de ellos, requirieron diálisis 5.8% y fallecieron 1.9%. La supervivencia renal a 5 años fue de 92.9% y a 10 años, de 80%. La remisión en cambios mínimos y proliferación mesangial difusa fue de 79.8% y 86.5%, respectivamente y en glomeruloesclerosis focal y segmentaria 59.1%. La insuficiencia renal fue más frecuente en glomeruloesclerosis focal y segmentaria (20.4%). El riesgo de desarrollar insuficiencia renal con glomeruloesclerosis focal comparado con proliferación mesangial difusa fue 4.7 veces mayor, y comparado con cambios mínimos, el riesgo fue 8.72 veces mayor. En este estudio se encontró remisión similar y frecuencia de progresión a insuficiencia renal mejor a lo que se ha reportado en la literatura (5).

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GSFS)

El término glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GSFS) se utiliza para describir tanto una enfermedad caracterizada por lesiones morfológicas y con patrón histológico de la lesión reconocida en biopsia renal, que se caracteriza por esclerosis (fibrosis), lesiones en glomérulos que son focales (50% de todos los glomérulos afectados en microscopía de luz) y segmentarias (el 50% de el penacho glomerular afectados) (6). Este patrón de lesión anatomopatológico característico en la microscopía óptica tiene múltiples etiologías posibles. En términos prácticos, la GSFS se clasifica en primaria o secundaria en función de si se identifica o no una etiología responsable de esta (7).

Las lesiones en los podocitos es la característica morfológica más temprana de GSFS, lo que ha llevado al actual paradigma clásico, GSFS es principalmente un trastorno de podocitos, al menos inicialmente. **(Tabla 1)** (7):

Tabla 1. Clasificación de la GSFS por causa subyacente

CLASIFICACIÓN	ETIOLOGÍA	CAUSAS
PRIMARIA	Factor de permeabilidad primaria de circulación	Idiopática
SECUNDARIA	*Hiperfiltración glomerular secundaria	*Masa de nefronas Reducido A. Congénita (bajo peso al nacer, displasia renal) B. Adquirida pérdida de nefronas (por ejemplo, la nefropatía por reflujo, la enfermedad renal diabética) *Respuesta adaptativa A. Reducción de masa renal: Oligomeganefronia, Agenesia renal, Displasia renal, Nefropatía por reflujo, Secuela de lesiones segmentarias proliferativas o necróticas, Nefrectomía parcial, Reducción del número de nefronas B. Masa renal normal: Hipertensión, Nefroangiosclerosis, Obesidad, Apneas obstructivas del sueño, Cardiopatías congénitas, Anemia falciforme
	* Infección viral * Drogas y toxinas	* VIH, parvovirus B19, citomegalovirus *Heroína, pamidronato, litio, esteroides anabólicos
FAMILIAR	Podocitos trastornos de genes familiares	Nefrina, podocina, IFN 2, alfa-actinina-4, CD2AP, WT1; TRPC6; fosfolipasa Cε1

La GSFS primaria resultante de lesiones de los podocitos, es la causa más común del síndrome nefrótico en adultos en Estados Unidos, y representa alrededor del 4% de la enfermedad renal en etapa terminal (ESRD). Las lesiones se caracterizan por la participación focal en un patrón segmentario. GSFS se manifiesta con frecuencia como el síndrome nefrótico, pero es mucho menos sensible a la terapia con esteroides que la enfermedad de cambios mínimos (MCD), aproximadamente el 50% de los pacientes con GSFS responden, mientras que casi todos los niños con MCD tienen remisión dentro de 8 semanas de tratamiento, y alrededor del 80% de los adultos con MCD responden (3).

La glomeruloesclerosis tiene un amplio espectro de aspectos morfológicos. Esta clasificación incluye cinco tipos de lesiones: GSFS no especificados en otra categoría (NOS), variante colapsante, variantes punta, la variante celular y variante perihiliar (Tabla 2). La variante colapsante se

diagnostica si al menos uno glomérulo muestra una lesión colapso. En la ausencia de lesiones colapso, las lesiones de punta se buscan, y si está presente sin lesiones hiliares, la variante punta de la GSFS se diagnostica. En ausencia de los tipos especiales anteriores, lesiones celulares se buscan, y si está presente, esta variante se diagnostica. Si la mayoría de las lesiones segmentarias están en el polo vascular, la variante de hilar se diagnostica. El tipo habitual de esclerosis, o una mezcla de lesiones hiliares y de punta, se diagnostican como GSFS de tipo habitual (3):

Tabla 2. Clasificación de GSFS

TIPO	CARACTERÍSTICA HISTOLÓGICA CLAVE	POSIBLE IMPLICACIÓN PRONOSTICA
GSFS no especificado	Esclerosis segmentaria	Curso típico
Colapso de GSFS	Colapso de penacho, hiperplasia de podocitos	Mal pronostico
GSFS celular	Proliferación endocapilar, a menudo hiperplasia de podocitos	Lesión temprana
Lesión de punta	Esclerosis de penacho en el polo túbulo proximal	Mejor pronostico
Variante perihiliar	Esclerosis y la hialinosis en el polo vascular	Puede reflejar un tipo secundario de la GFS

Los pacientes con la variante colapsante de la GSFS tienen los peores resultados y remisión menos frecuente de la proteinuria, mientras que aquellos con la variante de punta hacen mucho mejor y responder con mayor frecuencia a varios tratamientos inmunosupresores. La variante perihiliar es a menudo menos asociada con síndrome nefrótico, y se postula para representar una respuesta adaptativa a otras lesiones que causan la formación de cicatrices y la pérdida de nefronas funcionales. Las lesiones también pueden cambiar con el tiempo, con todos los subtipos generalmente en evolución a un fenotipo NOS como el riñón de ESRD (3).

Se realizó un análisis adicional de la importancia de estos subtipos morfológicos en el NIH GSFS Ensayos Clínicos, un estudio de cohorte de 138 pacientes con GSFS primaria resistente a los esteroides. Los participantes del ensayo fueron asignados al azar para recibir micofenolato mofetil y dexametasona frente ciclosporina, además de angiotensina estándar la enzima convertidora de

angiotensina (ECA) o bloqueador del receptor de angiotensina terapia (ARB). No se observaron diferencias según el grupo de tratamiento. Sin embargo, se observaron las peores respuestas a la terapia en pacientes con glomerulopatía colapsante y el mejor en los pacientes con la lesión de punta, con resultados intermedios para las personas con GSFS NOS. Estos resultados es aún más notable si se considera que todos los participantes habían fracasado el tratamiento con esteroides. Por lo tanto, los pacientes con lesiones en punta que habían fracasado al tratamiento con esteroides fueron inusuales en comparación con la población GSFS con lesión en punta en su conjunto, ya que estas lesiones suelen responder mejor a los esteroides que otros tipos de GSFS. Sin embargo, los pacientes corticorresistentes con lesiones de punta todavía mostraron mejores resultados que aquellos con otros tipos de GSFS (3).

El objetivo del tratamiento en pacientes con GSFS es la normalización de la excreción urinaria de proteínas y la preservación de la función de los riñones. Sin embargo, la reducción incluso parcial de la proteinuria es beneficiosa. Los estudios en niños y adultos han demostrado una relación directa entre el grado de disminución de la proteinuria y la prolongación de la supervivencia de los riñones. El estándar de tratamiento para los pacientes con primaria GSFS incluye el tratamiento inicial con un ciclo de corticosteroides. Hasta 25% de los pacientes responderá a esta terapia, y su pronóstico es más favorable. Para aquellos que son resistentes a los esteroides, la siguiente opción es un inhibidor de la calcineurina con una tasa de remisión completa o parcial esperado en 40% a 50% de pacientes. Si estos fármacos son ineficaces, a continuación, no existe un tratamiento probado que puede lograr de manera consistente una reducción significativa y sostenida de la proteinuria (2). El tratamiento del SNI pretende lograr y mantener una remisión de la enfermedad, balanceando los riesgos y beneficios de las drogas eficaces en su manejo. Si no se logra una remisión adecuada, existe el riesgo de complicaciones graves, como infecciones bacterianas, eventos tromboembólicos y desnutrición calórico- proteica, entre otras.

El pronóstico a largo plazo está condicionado en gran medida por la respuesta a corticoides. Los pacientes sensibles a ellos 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 (SNRF) o se transforma en corticodependiente (SNCD). Los pacientes con resistencia a esteroides en su mayoría corresponden a GSFS, entre los cuales alrededor del 50% desarrollará insuficiencia renal crónica. La mortalidad del SNI históricamente de alrededor de 65%, ha descendido en forma significativa; primero, tras la aparición de los antibióticos, a un 35%; luego, al introducir la terapia esteroidea, a un 3% (1).

Se realizó un estudio prospectivo en el Beijing Hospital infantil entre 2011 y 2013. Con un total de 165 sujetos, 129 hombres y 36 mujeres, participado en este estudio. Se dividieron en cuatro grupos, MCD, GSFS, otra glomerulopatía y control de grupos. El grupo MCD contenía 37 pacientes, los GSFS grupo 27, el otro grupo glomerulopatía 30 pacientes (glomerulonefritis membranoproliferativa (n = 7), la nefropatía membranosa (n = 5), nefropatía por IgA (N = 10), SLE (n = 5), nefritis glomerular aguda (n = 3), y el grupo de control de 71 personas sanas. Se excluyó la disfunción renal (creatinina sérica > 1,5 mg / dl o tasa de filtración glomerular <60 ml / min). Todos los pacientes fueron sometidos a biopsia renal. Las indicaciones para la biopsia en los niños con MCD eran síndrome nefrótico refractario resistente incluyendo esteroides, dependientes de esteroides, y las recaídas frecuentes (3).

La conclusión es que la lesión de la GSFS por microscopía de luz (que es como se define GSFS) no es realmente segmental y es sólo en raras ocasiones verdaderamente focal en su distribución. También se reconoció que la glomerulosclerosis focal mundial no es sinónimo de la GSFS y es más con frecuencia una manifestación de envejecimiento en sí, una lesión vascular de prolongada hipertensión, mal gestionado o una tubulopatía. Además, los estudios experimentales han sugerido que puede surgir glomerulosclerosis focal de una lesión tubular dirigida. Mientras GSFS no es una causa frecuente de síndrome nefrótico en los ancianos, algunos de estos pacientes pueden presentar el síndrome nefrótico y con GSFS como la única lesión aparente sobre microscopía óptica. La evaluación en el microscopio electrónico de los glomérulos no esclerosados será útil en la identificación de una lesión patológica primaria del podocito por ejemplo, GSFS primaria o enfermedad de cambios mínimos (MCD) superpuesta sobre los cambios relacionados con la edad, tales como

glomeruloesclerosis focal y en la fijación de proceso de lesión en punta que apoya el uso de la terapia inmunosupresora (8,9).

Ríos Moreno realizó un estudio retrospectivo en el servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente Guadalajara, de enero de 2007 a junio de 2009. Se obtuvieron los datos clínicos, bioquímicos e histopatológicos, el manejo médico y la evolución clínica de 23 pacientes con síndrome nefrótico primario en edades no habituales. Se analizaron 10 pacientes < 2 años y 13 pacientes > 10 años (11 de sexo femenino y 12 de sexo masculino). Se reportó glomerulonefritis con proliferación mesangial difusa en 7 pacientes (30.4%), hipertensión arterial diastólica en 16 (69.5%), hematuria en 15 (65.2%), inmunofluorescencia IgM positiva en biopsia renal en 13 (56.5%) y falta de remisión del cuadro en 13 (56.5%). El síndrome nefrótico primario en edades no habituales no presenta predominio de género y la lesión histopatológica más frecuentemente asociada es la glomerulonefritis con proliferación mesangial difusa (10).

5. JUSTIFICACIÓN:

La GSFS es una podocitopatía bien definida clinicopatológicamente, que conduce en forma invariable a Insuficiencia Renal Crónica en un plazo de tiempo variable, condiciona ingresos frecuentes a hospitalización, generalmente con mal pronóstico para la función con necesidad de diálisis, incremento en los costos de tratamiento y dado que se presenta en un 7-15% de los casos de síndrome nefrótico, en un medio hospitalario de tercer nivel como el nuestro hasta el momento no se tiene medido la frecuencia de las variantes histológicas reportadas en la Clasificación Internacional de Columbia, esto motivó la realización de nuestra investigación.

No se ha realizado un estudio en relación a la frecuencia de este padecimiento. Toda vez que en los últimos diez años contamos con registros más fidedignos y estudios histopatológicos realizados de manera estandarizada por una misma persona siempre con el mismo procedimiento, consideramos que es posible describir de una manera más precisa la frecuencia de los casos.

En el aspecto científico-académico, es importante conocer la existencia de la GSFS en nuestro instituto, ya que es la base para continuar con investigaciones futuras sobre la incidencia, tal vez la respuesta al tratamiento y las complicaciones de cada uno de los tipos histopatológicos y, de esta forma, poder ofrecer una atención más individualizada a nuestros pacientes con GSFS.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La GSFS primaria resultante de lesiones es podocitos, es la causa más común del síndrome nefrótico en adultos en Estados Unidos, y representa alrededor del 4% de la enfermedad renal en etapa terminal (ESRD). El síndrome nefrótico (SN) se caracteriza por proteinuria masiva, hipoalbuminemia, dislipidemia y edema. Su incidencia varía entre 1 a 2 casos por 100 000 habitantes menores de 16 años, siendo mayor en poblaciones asiáticas y afro-americanas. La mayoría de los casos que debutan entre los dos y diez años de edad corresponden a SN primario o idiopático (SNI). Aunque la mayoría de los pacientes presentan una lesión de cambios mínimos con buena respuesta al tratamiento con esteroides y una buena evolución, un porcentaje nada despreciable presenta mala evolución con mala respuesta a los esteroides y lesiones de GSFS. En nuestro hospital no sabemos la frecuencia de GSFS ni de sus tipos histológicos por tal motivo se planteó la PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la frecuencia de los distintos tipos histológicos de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria en pacientes del Servicio de Nefrología Pediátrica de la UMAE Hospital General del Centro Médico Nacional la Raza con diagnóstico de síndrome nefrótico cortico resistente o cortico dependiente, biopsiados en el periodo comprendido de Enero 2012 a Enero 2015 ?

7. OBJETIVO

Se determinó cuál es la frecuencia de los distintos tipos histológicos de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria en pacientes del Servicio de Nefrología Pediátrica de la UMAE Hospital General del Centro Médico Nacional la Raza con diagnóstico de síndrome nefrótico cortico resistente o cortico dependiente, biopsiados en el periodo comprendido de Enero 2012 a Enero 2015

7.1 OBJETIVO SECUNDARIO:

Se dio a conocer las características demográficas de los pacientes del Servicio de Nefrología Pediátrica de la UMAE Hospital General del Centro Médico Nacional la Raza con diagnóstico de síndrome nefrótico cortico resistente o cortico dependiente, biopsiados en el periodo comprendido de Enero 2012 a Enero 2015.

8. HIPÓTESIS:

No se formula hipótesis por ser un estudio transversal descriptivo.

9. MATERIAL Y MÉTODOS.

9.1.- LUGAR DONDE SE REALIZO EL ESTUDIO:

- Servicio de Nefrología Pediátrica de la UMAE Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza: Se trata de un Hospital de tercer nivel de atención en salud, Delegación DF Norte que cuenta con los recursos materiales, humanos, tecnológicos necesarios para contestar la pregunta de investigación.

9.2.- DISEÑO:

Por la intervención de los investigadores: Observacional

Por el número de mediciones: Transversal

Por la colección de los datos: Retrospectivo

Por el número de grupos a comparar: Descriptivo

9.3.- CRITERIOS DE SELECCIÓN:

A) CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome nefrótico cortico resistente o cortico dependiente atendidos en la UMAE Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza del periodo de Enero 2012 a Enero 2015
- Que se les realizó biopsia renal y cuenta con reporte de Histopatología.
- Cuentan con Historia clínica en expediente clínico y/o electrónico

B) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Edad mayor a 16 años
- Expedientes o reportes de biopsia perdidos o incompletos.

C) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- No hay criterios de eliminación

9.4.- TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se analizaron los expedientes y reportes de biopsia de TODOS los pacientes biopsiados en el HGCM La Raza por síndrome nefrótico corticorresistente o corticodependiente en el período comprendido entre Enero 2012 a Enero 2015 con reporte histopatológico de GSFS.

9.5.- DEFINICIÓN DE VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDADES DE MEDICIÓN
<u>VARIABLES DE INTERES</u>					
SÍNDROME NEFROTICO CORTICO RESISTENTE O CORTICO DEPENDIENTE	Es una podocitopatía de etiología desconocida con lesión inmunológica/estructural del diafragma de filtración glomerular, es la glomerulopatía primaria más frecuente en pediatría, el mecanismo fundamental del edema es el desbalance tubular renal, retención de sodio y agua en el intersticio.	Fue el motivo de la biopsia referido en el expediente clínico. Se considera variable toda vez que los pacientes habrán podido tener como indicación ya sea la cortico resistencia o la cortico dependencia.	Cualitativo	Nominal	Cortico resistente Cortico dependiente
TIPO HISTOLÓGICO DE LA GSFS	Patrón histológico de la lesión reconocida en biopsia renal, que se caracteriza por esclerosis (fibrosis), lesiones en glomérulos que son focales (50% de todos los glomérulos afectados en microscopía de luz) y segmentarias (el 50% de el penacho glomerular afectados) (6 y 7).	Fue el patrón de GSFS reportado en la biopsia renal.	Cualitativo	Nominal	1. Colapsante 2.No especificada 3. Celular 4.Lesión de la punta 5. Perihiliar.

VARIABLES DESCRIPTORAS:

GENERO	Se refiere a los conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para los hombres y las mujeres (15).	Femenino y Masculino, referido en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
EDAD	Tiempo de existencia desde el nacimiento (16).	La edad a la que se realizó la biopsia registrada en historia clínica	Cuantitativo	Discreto	1.-0-28 días (Recién nacido) 2.-29 días a 12 meses (lactante menor o infante) 3.-1-2 años (lactante mayor un año a un año 11 meses) 4.-2-4 años (preescolar) 5.-4-9 años (escolar) 6.-9-16 años (adolescente)
TRATAMIENTO POSTERIOR AL DIAGNOSTICO.	Es el conjunto de medios de cualquier clase (higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos o físicos) cuya finalidad es la curación o el alivio (paliación) de un padecimiento	Aquel referido en historia clínica	Cualitativo	Nominal	1. Micofenolato de Mofetilo. 2. Ciclosporina. 3. Tacrolimus.

9.6.- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Se realizó un estudio descriptivo, transversal en población pediátrica, en un hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), ubicado en el Valle de México, UMAE Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Gaudencio González Garza” del IMSS. El periodo de estudio comprendió las biopsias realizadas de Enero 2012 a Enero 2015. La recolección de información se hizo por medio de hoja de datos donde se capturaron las variables de estudio, la información se obtuvo del expediente clínico físico y electrónico donde: el Dr. J. Jaime Estrada Soriano selecciono los expedientes y reportes de biopsia de todos los pacientes del Servicio de Nefrología Pediátrica de la UMAE Hospital General Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza con biopsia renal indicada por corticorresistencia o corticodependencia realizada en el periodo de Enero 2012 a Enero 2015 y se las proporcionaron al Dr. Didier Mauricio Arcos para la recopilación de datos.

El Dr. Didier Mauricio recabo todos los datos contenidos en la hoja de recolección correspondiente y elaboro la base de datos que se entregó al Dr. Juan Antonio García Bello para su análisis.

El Dr. Juan Antonio García Bello y la Dra. Circe Gómez Tenorio realizaron el análisis estadístico de los resultados se realizó mediante el programa SPSS para el análisis estadístico.

El equipo de investigación llevo a cabo la discusión de los resultados redactando el informe final, además del trámite para su presentación en foros de especialidad y su publicación.

9.7.- PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS:

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS por medio de análisis univariado determinando medias con desviación estándar o medianas con intervalos inter cuartiles, así como frecuencias simples y proporciones.

10. ASPECTOS ÉTICOS:

El presente trabajo de investigación sigue los lineamientos de la Declaración de Helsinki, Asociación Médica Mundial en su versión modificada y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Riesgo de la investigación:

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y conforme a los Aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17; el estudio se considera SIN RIESGO por tratarse de una revisión de registros clínicos.

Posibles beneficios:

El participante no recibió algún beneficio directo. Se espera beneficio En el caso del beneficio a la sociedad, se espera que los resultados contribuyan a aumentar el conocimiento de la frecuencia con que se presentan cada uno de los tipos histológicos de GSFS en nuestro Servicio.

Posibles inconvenientes:

No existe alguno.

Confidencialidad:

Todos los datos obtenidos durante el estudio se mantienen como confidenciales. Sólo los investigadores tienen acceso a los registros clínicos y las hojas de colección de datos. Los datos que aparecieron en la hoja de colección de datos son identificados con un número de Folio. Los datos que pudieran servir para identificar a los pacientes se conservan en una libreta aparte.

Consentimiento Informado:

Dado a que se trata de una revisión de registros clínicos NO REQUIERE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Condiciones en la que se solicita el consentimiento:

NO APLICA.

Forma de selección de los participantes:

Se revisaron los registros clínicos y reportes de patología de TODOS los pacientes del Servicio de Nefrología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico la Raza del IMSS biopsiados de riñón por diagnóstico de síndrome nefrótico cortico resistente o cortico dependiente, biopsiados en el periodo comprendido de Enero 2012 a Enero 2015.

11. FACTIBILIDAD: RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS, FINANCIEROS:

HUMANOS

- Investigador
- Asesor clínico
- Asesor metodológico

FÍSICOS

- Intel Core 13 Windows 7
- Impresora HP
- Tinta para impresora
- Base de datos de recolección
- Lápiz Mirado 2 ½
- Pluma
- Hojas de bond blancas
- Microsoft office 2010 en su programa Excel
- Fotocopias
- Programa estadístico SPSS
- Insumos de comida
- Insumos de pasajes

FINANCIEROS

- Los propios del investigador

12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.																					
Actividades		AGOSTO 2015				SEPTIEMBRE 2015				OCTUBRE 2015				DICIEMBRE 2015				ENERO 2016			
		Semana				Semana				Semana				Semana				Semana			
		1ra	2da.	3ra.	4ta.	1ra	2da.	3ra.	4ta.	1ra	2da.	3ra.	4ta.	1ra	2da.	3ra.	4ta.	1ra	2da.	3ra.	4ta.
Revisión bibliográfica	Programado	■				■				■				■				■			
	Realizado	■																			
Elaboración de protocolo	Programado	■																			
	Realizado	■																			
Registro de protocolo al CLIEIS y Revisión	Programado			■	■																
	Realizado			■	■																
Aplicación de protocolo	Programado						■	■				■									
	Realizado						■	■				■									
Análisis de resultados	Programado														■	■					
	Realizado														■	■					
Elaboración de discusión y conclusiones	Programado															■					
	Realizado															■					
Revisión final	Programado																		■		
	Realizado																		■		
Entrega de tesis	Programado																			■	
	Realizado																			■	

13. RESULTADOS

Se revisaron 23 expedientes cumpliendo los criterios de inclusión del estudio, 9 de mujeres (39%) y 14 de hombres (61%). Al inicio de la sintomatología, la edad fue de 6.6 ± 4.6 años, el peso 31.2 ± 16.3 kilogramos, la talla 121.3 ± 27.9 centímetros.

Al momento de la biopsia dos pacientes (8.7%) eran menores de 2 años, 10 (43.5%) tenían de 2 a 6 años, 7 (17.4%) de 6 a 12 años y 4 (17.4%) más de 12 años. Ninguno tuvo antecedente heredo familiar de nefropatía conocido y solo 3 (13%) tuvieron el antecedente de atopia.

Los pacientes habían sido tratados con prednisona durante 4.6 ± 4.0 meses. Cuatro (17.4%) no recibieron tratamiento previo con prednisona, 3 (13.0%) la recibieron por menos de 3 meses, 9 (39.1%) de 3 a 6 meses, 4 (17.4%) de 7 a 12 meses y 3 (13.0%) por más de 12 meses.

Al momento de la biopsia dos (8.7%) pacientes tuvieron hematuria, dos (8.7%) hipertensión arterial, y tres (13%) aumento de azoados. Tres (13.0%) pacientes tuvieron proteínas en orina menores de 4 mg/m²/h, 11 (47.8%) entre 4 y 40 mg/m²/h y 9 (39.1%) mayor de 40 mg/m²/h. La depuración de creatinina fue de 156.1 ± 86.8 ml/min/1.73 m²sc, el colesterol 317.7 ± 188.7 mg/dL, triglicéridos 286.0 ± 279.1 mg/dL, albúmina 3.1 ± 1.2 mg/dL, IgG 547 ± 325 UI/mL, IgA 165.5 ± 88.2 UI/mL, IgM 201.4 ± 81.3 UI/mL, C4 133.2 ± 27.0 mg/dL, C4 36.7 ± 19.2 mg/dL. Ningún paciente tuvo hipocomplementemia.

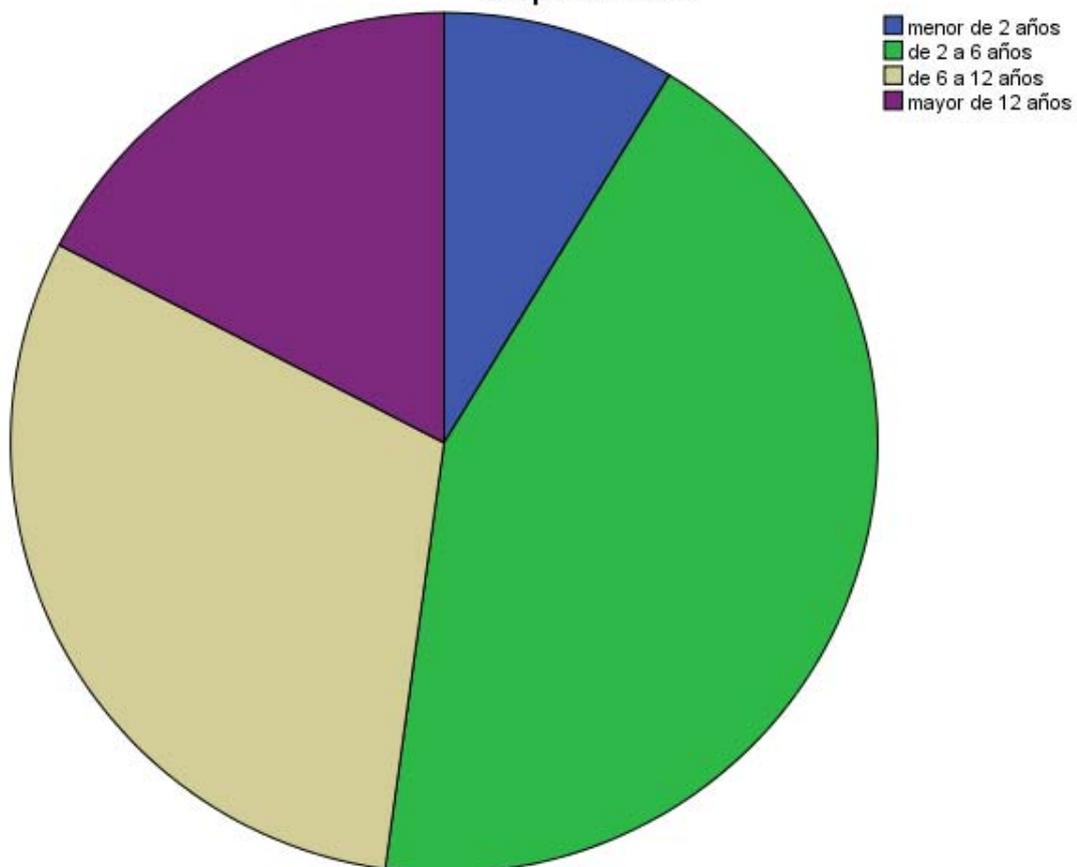
En 9 pacientes (39.1%) el motivo de la biopsia fue cortico dependencia y en 14 (60.9%) cortico resistencia. La variante histológica más frecuente causante de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria fue la perihiliar que se presentó en 11 pacientes (47.8%), seguida de la no especificada en 9 (39.1%), la de la punta en 2 (8.7%) y la celular en uno (4.3%). Se encontraron sin fibrosis 4 biopsias (17.4%), grado I en 16 (69.6%) y grado II en 3 (13.0%).

Como tratamiento inmunosupresor se usó prednisona sola en 10 pacientes (43.5%), ciclosporina en 9 (39.1%), mofetil micofenolato en 2 (8.7%) y ciclofosfamida en 1 (4.3%). Dos pacientes requirieron tratamiento con diálisis crónica (8.7%).

Grupo de edad

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos menor de 2 años	2	8.7	8.7	8.7
de 2 a 6 años	10	43.5	43.5	52.2
de 6 a 12 años	7	30.4	30.4	82.6
mayor de 12 años	4	17.4	17.4	100.0
Total	23	100.0	100.0	

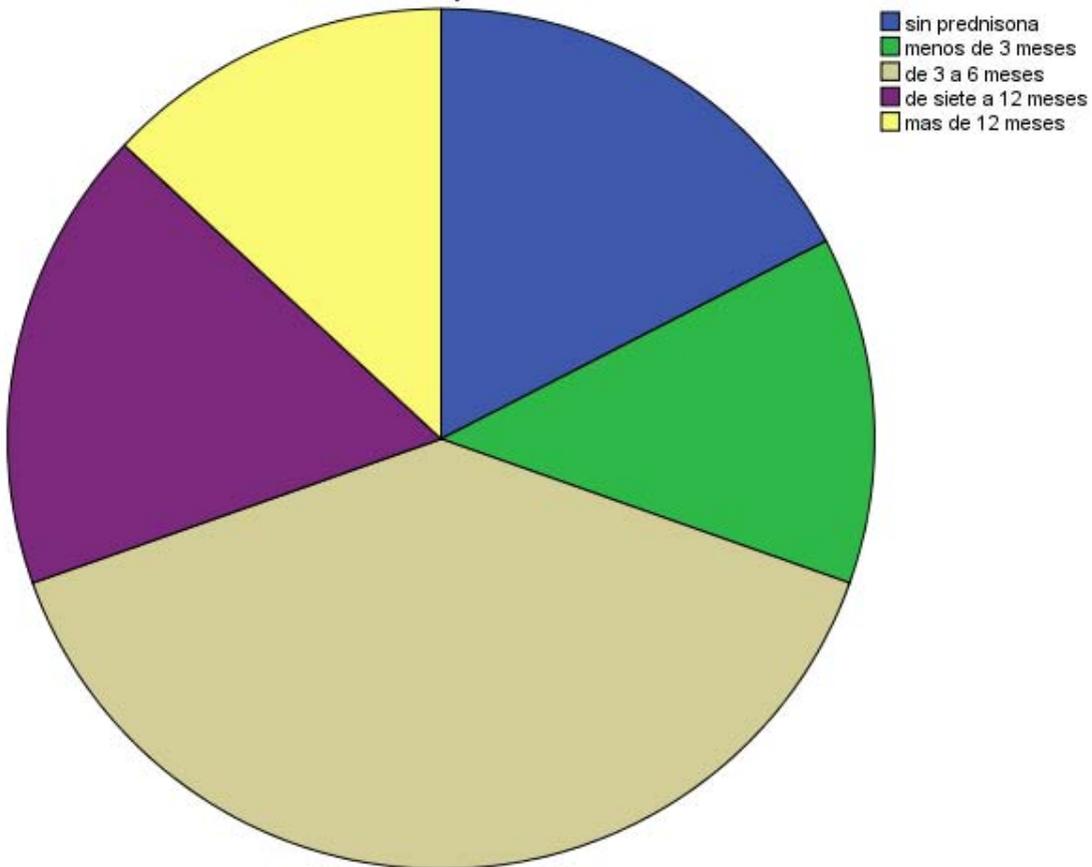
Grupo de edad



Tiempo con PDN cualitativo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos sin prednisona	4	17.4	17.4	17.4
menos de 3 meses	3	13.0	13.0	30.4
de 3 a 6 meses	9	39.1	39.1	69.6
de siete a 12 meses	4	17.4	17.4	87.0
más de 12 meses	3	13.0	13.0	100.0
Total	23	100.0	100.0	

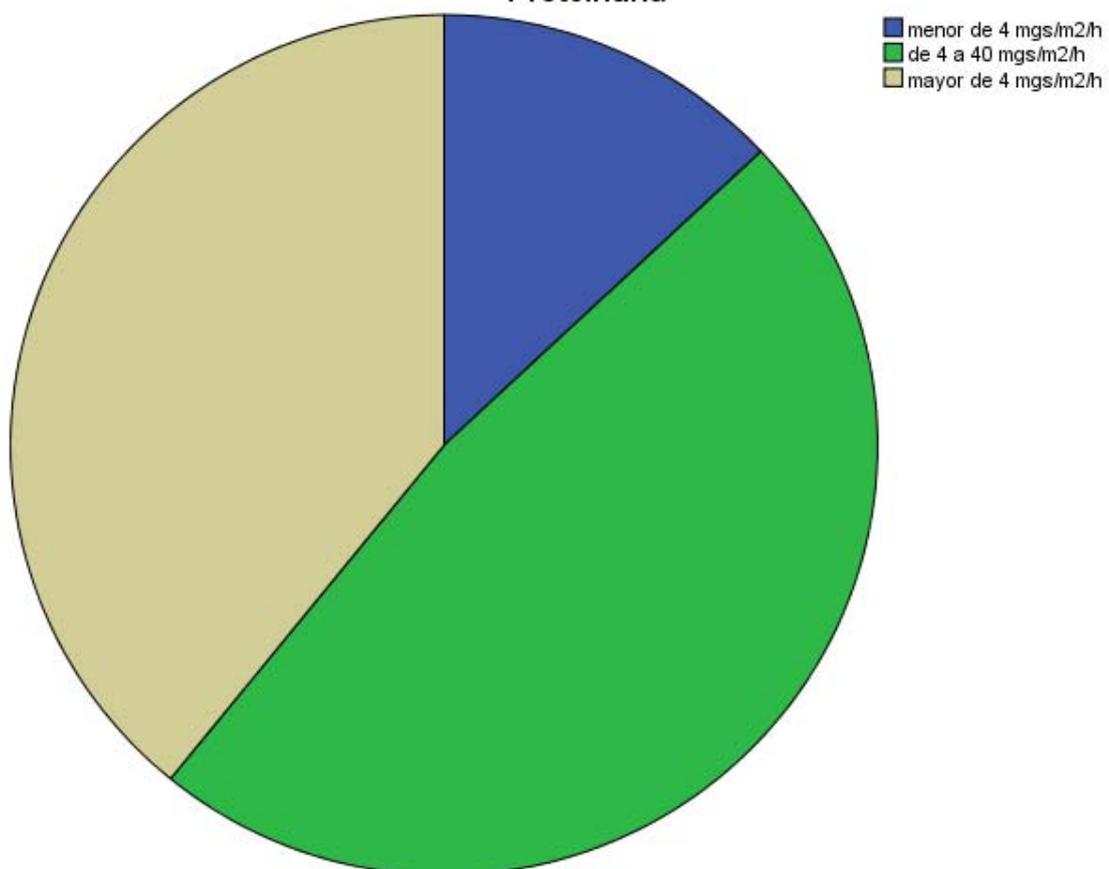
Tiempo con PDN cualitativo



Proteinuria

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos menor de 4 mgs/m2/h	3	13.0	13.0	13.0
de 4 a 40 mgs/m2/h	11	47.8	47.8	60.9
mayor de 4 mgs/m2/h	9	39.1	39.1	100.0
Total	23	100.0	100.0	

Proteinuria

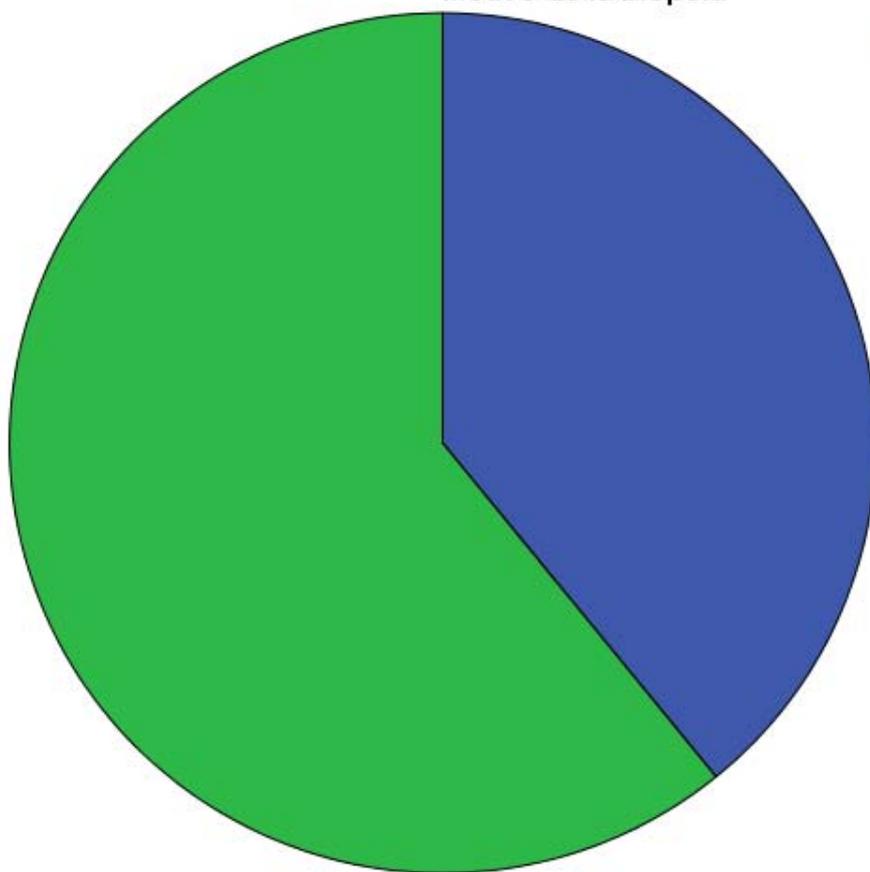


Motivo de la biopsia

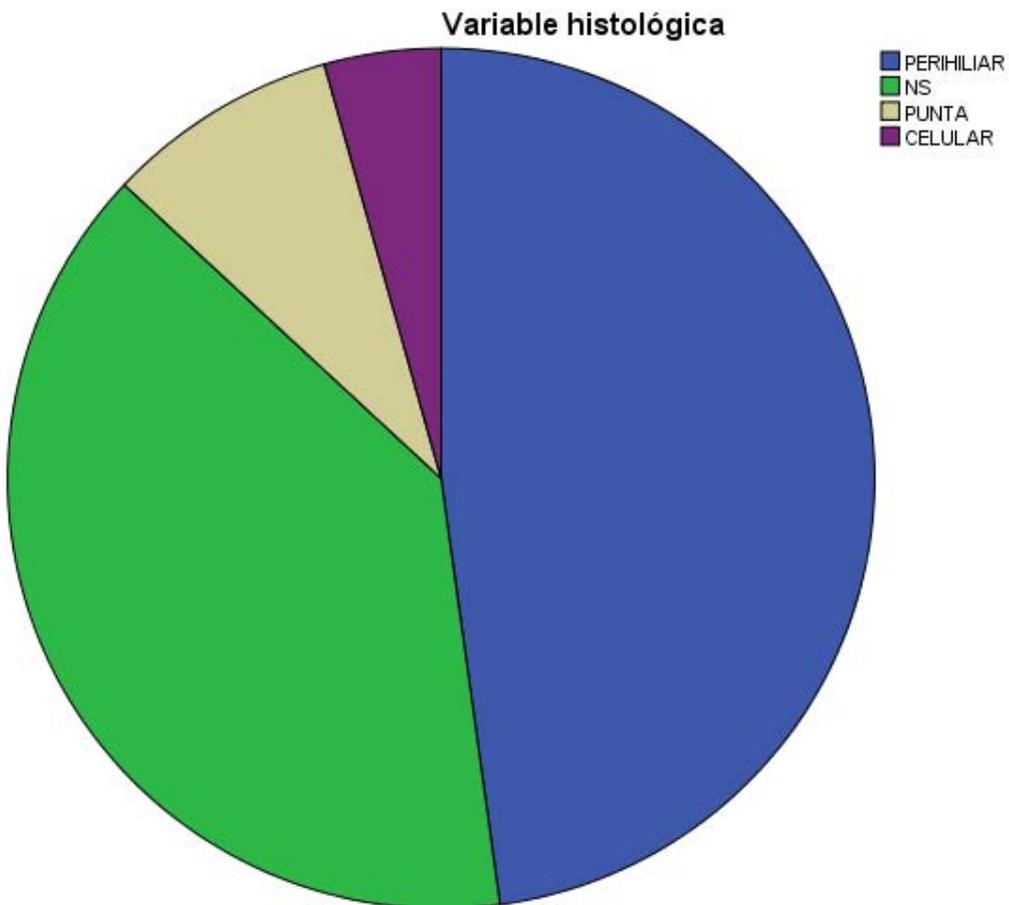
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos Corticodependencia	9	39.1	39.1
Corticorresistencia	14	60.9	60.9
Total	23	100.0	100.0

Motivo de la biopsia

■ Corticodept
■ Corticoresit



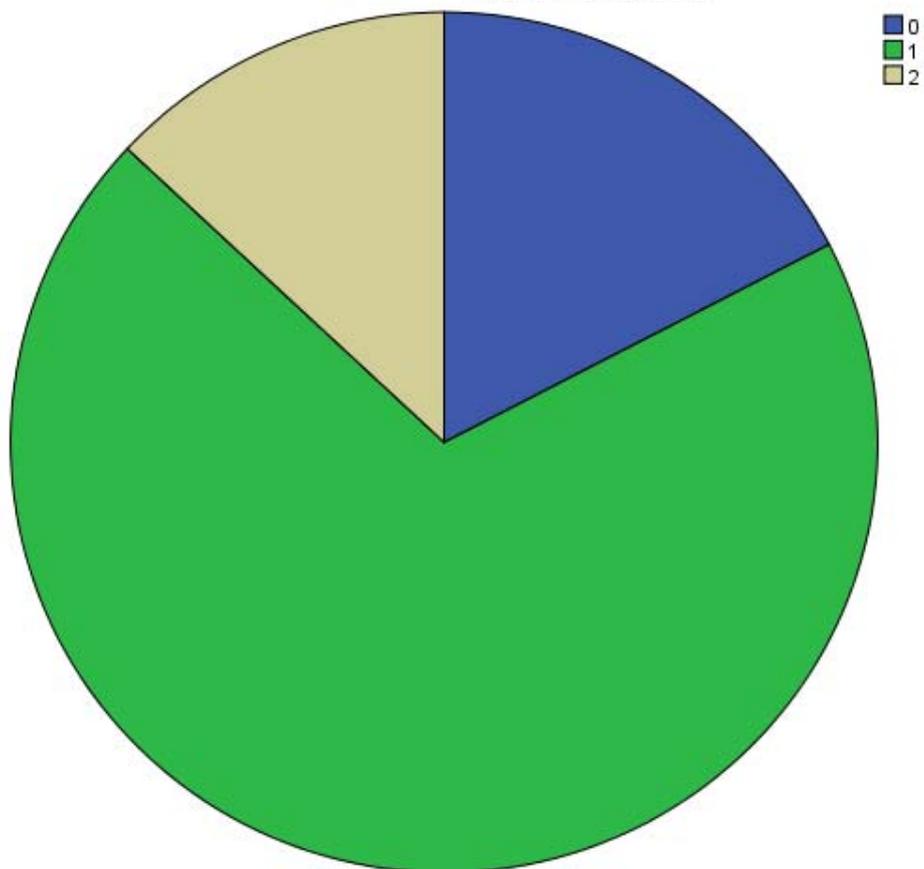
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	PERIHILIAR	11	47.8	47.8	47.8
	NS	9	39.1	39.1	87.0
	PUNTA	2	8.7	8.7	95.7
	CELULAR	1	4.3	4.3	100.0



Grado de fibrosis

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 0	4	17.4	17.4	17.4
1	16	69.6	69.6	87.0
2	3	13.0	13.0	100.0
Total	23	100.0	100.0	

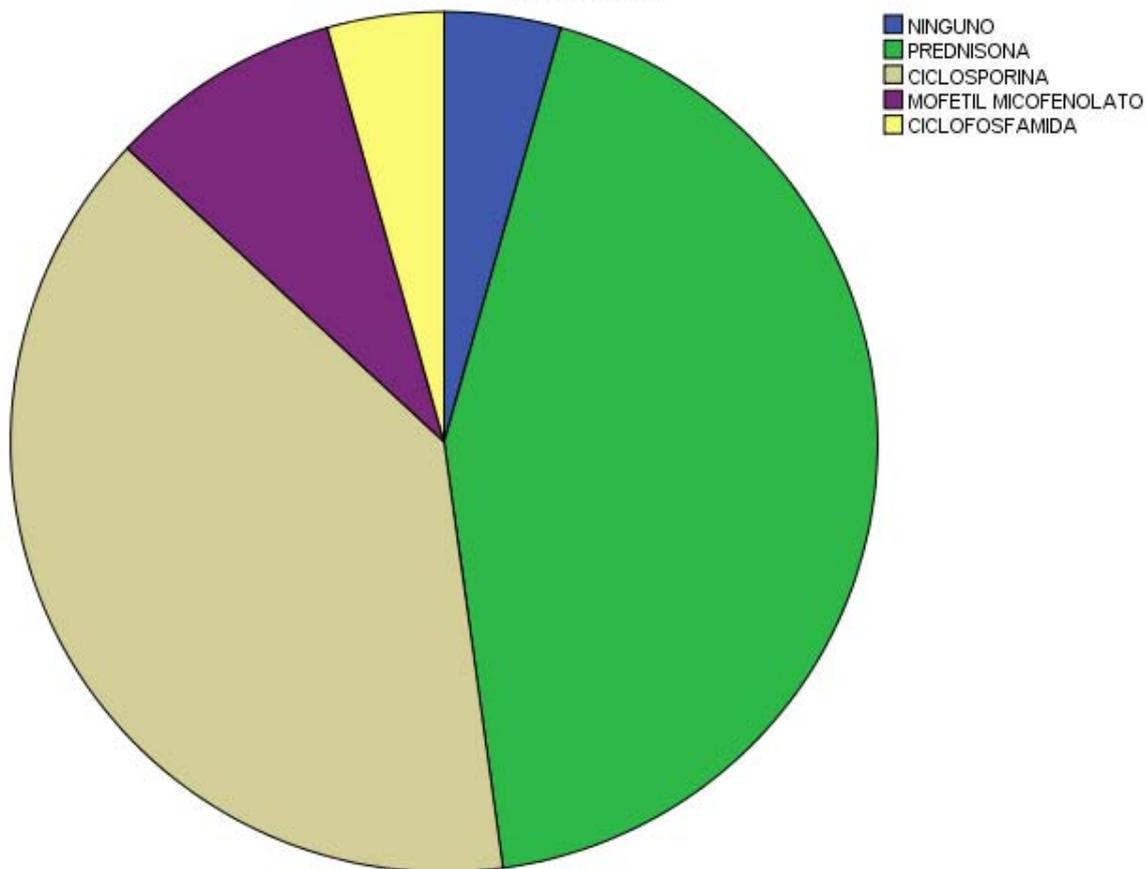
Grado de fibrosis



Tratamiento

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos NINGUNO	1	4.3	4.3	4.3
PREDNISONA	10	43.5	43.5	47.8
CICLOSPORINA	9	39.1	39.1	87.0
MOFETIL	2	8.7	8.7	95.7
MICOFENOLATO				
CICLOFOSFAMIDA	1	4.3	4.3	100.0
Total	23	100.0	100.0	

Tratamiento



14. DISCUSION

El presente análisis nos aporta una aproximación de los casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria en los pacientes del Servicio de Nefrología Pediátrica de la UMAE HGCMR del IMSS, el cual es centro de referencia de pacientes procedentes de regiones diferentes del centro del país. La mayoría de pacientes que ingresan al servicio cuentan con varios meses de tratamientos o de diagnósticos erróneos antes del ingreso al servicio. Este estudio nos permite comparar nuestros resultados con los de otros estudios en América Latina. En el presente estudio, se realizó análisis de 23 expedientes dentro de lo que se reportaron 9 mujeres (39%) y 14 hombres (61%), con edad promedio de aparición de la sintomatología de 6.6 ± 4.6 años, el peso 31.2 ± 16.3 kilogramos, la talla 121.3 ± 27.9 centímetros. Estos resultados comparados con otro estudio realizado en la ciudad de México en la UMAE del Hospital de Pediatría en Centro Médico Nacional Siglo XXI perteneciente también al IMSS, muestran similitudes: se valoraron pacientes en un periodo de 15 años con una muestra de 268 pacientes con síndrome nefrótico, con predominio el sexo masculino 66.7%, edad media al diagnóstico de 5.9 ± 4.2 años (16). En otro estudio realizado en el hospital de especialidades pediátricas de la caja de seguro social de ciudad de Panamá, durante los años 2005 a 2010, se encontraron 43 pacientes los cuales el rango de edad predominante fue de 1 a 5 años, con una proporción de masculino femenino de 0.7 a 1 año (19).

En nuestro estudio al momento de la biopsia dos pacientes (8.7%) eran menores de 2 años, 10 (43.5%) tenían de 2 a 6 años, 7 (17.4%) de 6 a 12 años y 4 (17.4%) más de 12 años. Ninguno tuvo antecedente heredo familiar de nefropatía conocido. Comparado con otro estudio retrospectivo en el servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, México, de enero de 2007 a junio de 2009 donde se analizaron casos de presentación atípica de menores de 2 años y mayores de 10 años, se encontró al momento del diagnóstico como patrón histológico más frecuente la Glomerulonefritis con proliferación mesangial difusa (30.04%), 11 de sexo femenino y 12 de sexo masculino (17). Comparando con nuestro estudio la edad de presentación

inicial se encontraron 6 pacientes mayores de 10 años y la presencia de 5 pacientes menores de 2 años, pero sin predominio de patrón histológico predominante a la valoración de la biopsia.

Con respecto al tratamiento se encontró que los pacientes reciben en promedio tratamiento a base de según el protocolo establecido Estudio Internacional de las Enfermedades Renales Del Niño (ISKDC), consistente 4 semanas de prednisona diaria (60 mg/m²) seguido de 4 semanas de Prednisona alterna (40 mg/m²/48 h), se obtiene remisión En 80-90% de los casos, dependiente de la variables geográficas y de los estudios planteados (18) prednisona durante 4.6±4.0 meses, cuatro (17.4%) no recibieron tratamiento previo con prednisona, 3 (13.0%) la recibieron por menos de 3 meses, 9 (39.1%) de 3 a 6 meses, 4 (17.4%) de 7 a 12 meses y 3 (13.0%) por más de 12 meses. Un estudio previo en la ciudad de Panamá encontró que el tratamiento inicial sigue siendo con esteroides con un 21% de cortico resistencia, que es mayor a lo señalado en el estudio colaborativo internacional de enfermedades renales que reportan hasta 15% de cortico resistencia (19).

En nuestro estudio, al momento de la biopsia dos (8.7%) pacientes tuvieron hematuria, dos (8.7%) hipertensión arterial, y tres (13%) aumento de azoados. Tres (13.0%) pacientes tuvieron proteínas en orina menores de 4 mg/m²/h, 11 (47.8%) entre 4 y 40 mg/m²/h y 9 (39.1%) mayor de 40 mg/m²/h. La depuración de creatinina fue de 156.1±86.8 ml/min/1.73 m²sc, el colesterol 317.7±188.7 mg/dL, triglicéridos 286.0±279.1 mg/dL, albúmina 3.1±1.2 mg/dL, IgG 547±325 UI/mL, IgA 165.5±88.2 UI/mL, IgM 201.4±81.3 UI/mL, C4 133.2±27.0 mg/dL, C4 36.7±19.2 mg/dL. Ningún paciente tuvo hipocomplementemia. Comparado con estudios internacionales la presentación clínica y de laboratorio al inicio de la enfermedad se caracterizó por edema y proteinuria en todos de los casos, hipoalbuminemia 97%, hipercolesterolemia 94%, oliguria en 54%. La hematuria microscópica se presentó en 38% de los pacientes, hipertensión arterial inicial 23%. Se encontró creatinina elevada en 13 (5%) pacientes quienes se catalogaron después como cortico resistente (20).

En 9 pacientes (39.1%) el motivo de la biopsia fue cortico dependencia y en 14 (60.9%) cortico resistencia. La variante histológica más frecuente causante de la glomeruloesclerosis focal y

segmentaria fue la perihiliar que se presentó en 11 pacientes (47.8%), seguida de la no especificada en 9 (39.1%), la de la punta en 2 (8.7%) y la celular en uno (4.3%). Se encontraron sin fibrosis 4 biopsias (17.4%), grado I en 16 (69.6%) y grado II en 3 (13.0%). Dentro de la comparación con estudios internacionales, Colombia, Se practicó biopsia renal a 73 (28%) pacientes y las indicaciones fueron: resistencia a esteroides 21 (29%) y en 52 (71%) pacientes cortico sensibles (recaídas frecuentes o cortico dependientes). Los principales diagnósticos histológicos en los 52 pacientes cortico sensibles fueron: Lesión Glomerular de cambios Mínimos 21 (40%), Proliferación mesangial difusa, 24 (46%), seguidos por esclerosis segmentaria y focal 4 (8%), otras enfermedades 3 (6%). En los 21 pacientes corticorresistente las lesiones fueron: Lesión Glomerular de cambios mínimos 5 (24%), Proliferación mesangial difusa 10 (48%), Glomeruloesclerosis focal y segmentaria 4 (19%), otras lesiones 2 (9%). (20); en otra institución a presencia de síntomas fue de edema en el 100%, seguido de oliguria en el 88%, con presencia de hipertensión 62%, hipoalbuminemia 94%, hipercolesterolemia 100%, hipertrigliceridemia 100%, hematuria 62%, proteinuria 100%, dentro de los niños atendidos en el servicio de nefrología del HEPOTH de 2005 al 2010 (19).

Dentro de la indicación de biopsia renal en general se concluyó que los motivos más frecuentes de indicación fueron pacientes con glomerulopatias primarias, anormalidades urinarias asintomáticas (31%), y el síndrome nefrótico (29%), con un promedio de intentos de biopsia de 2,2 con complicaciones esperadas de hematuria 16%, hematoma en 40% (21).

Como tratamiento inmunosupresor posterior a la biopsia se usó ciclosporina en 9 (39.1%), mofetil micofenolato en 2 (8.7%) y ciclofosfamida en 1 (4.3%). Dos pacientes requirieron tratamiento con diálisis crónica (8.7%). En un estudio similar se encontró que se utilizó algún citotóxico en 31 de los 35 pacientes estudiados, en 25 de los 35 casos (71,4 %) se aplicó ciclofosfamida; en 2 casos (5,7 %) se aplicaron bolos de ciclofosfamida endovenosa y en 4 casos se utilizó clorambucil por vía oral. En 27 de ellos se logró evaluar la respuesta al tratamiento. Globalmente, la respuesta es significativamente positiva, con un valor de $p = 0,014$, considerando los pacientes que respondieron al citotóxico. Aquí se encontró diferencia significativa al comparar los pacientes esteroide-resistentes iniciales con los

esteroide-dependientes, con un valor de $p = 0,003$, pero no se encontró diferencia al comparar a los esteroide resistentes iniciales con los esteroide-resistentes tardíos. Al agrupar a los pacientes con Síndrome nefrótico con características de resistente tardío con los síndromes nefróticos cortico dependientes y compararlos con los esteroide-resistentes iniciales, se encontró una diferencia significativa en relación con su respuesta a los citotóxico, con un valor de $p = 0,010$. (22).

En el Laboratorio de Patología Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell Uruguay en el período comprendido entre los años 1969 y 2005 se estudiaron 1.304 biopsias renales en 1.264 pacientes. En 483 pacientes (38.2% del total de biopsias) la causa fue síndrome nefrótico. La lesión glomerular mínima se observó en 209 casos (43%). La proliferación mesangial difusa se observó en 34 casos (7%) El diagnóstico de glomeruloesclerosis segmentaria y focal se realizó en 148 casos (31%). Dentro de este grupo, se observó la concomitancia de elementos de LGM con GESF en 96 casos; concomitancia de PMD con GESF en 43 casos y se realizó diagnóstico de lesión celular de GESF en nueve casos. Dentro de las GESF se encontró que en 14 pacientes además de la lesión de esclerosis y/o hialinosis perihiliar hubo adherencia del ovillo glomerular (sinequias periféricas) y/o prolapsos del ovillo en el túbulo contorneado proximal. Se realizó diagnóstico de fibrosis global y focal (FGF) en 16 casos. En los pacientes con GESF existe una secuencia patológica con coherencia clínico histológica e inmunofluorecencia negativa para IgA, IgG, C3, C1q. La IgM puede mostrar cambios de mayor significación pues puede mostrar retención o atrapamiento de esta inmunoglobulina (a veces C3) en las áreas escleróticas, o depósitos débiles en áreas donde la matriz mesangial está aumentada y expandida. En los podocitos puede encontrarse algo de IgA, IgG y albúmina debido a reabsorción proteica. Se deberá recordar que depósitos de importancia son *incompatibles* con el diagnóstico de esta entidad. En los primeros 13 años de trabajo, la incidencia de LGM en los Síndrome nefrótico fue de 56%, un valor muy superior al registrado en la totalidad de la muestra. En ese período se estudió el 51% del total de Síndrome nefrótico de los 26 años que abarca esta revisión. En el primer período la incidencia de GESF fue de 25% y la de GNMP 4%, un valor inferior al registrado en segundo período. Esto puede reflejar un cambio en la indicación de biopsia renal en estos pacientes. (23)

Como dato adicional la biopsia solo será prioritaria en aquellos pacientes que no responden a corticoides o que manifiesten características dentro de su cuadro clínico sugerentes de histología diferente a enfermedad por cambios mínimos: a) Edad menor de un año b) Síndrome nefrótico corticorresistente. c) Síndrome nefrótico asociado a hematuria macroscópica, HTA, falla renal (VFG < 90 ml/min/1,73m²), hipocomplementemia) Disminución de la función renal en niños que reciben terapia con Inhibidores de calcineurina. (24)

La glomerulopatía colapsante en sus inicios la lesión se caracteriza por un colapso del ovillo glomerular, marcada hipertrofia e hiperplasia del podocito y enfermedad tubulointersticial grave. Con el progreso de la enfermedad también se observa esclerosis segmentaria o global del glomérulo, en asociación con lesiones colapsantes. Su evolución a la insuficiencia renal es casi invariable, y hay alta recurrencia después del trasplante. La terapéutica de la glomerulopatías colapsante debe tratar de inducir y mantener la diferenciación Podocitaria, o reducir el índice de proliferación. El reto actual es tratar de producir los medicamentos que sean capaces de lograr estos objetivos, con los cuales debe mejorar el pronóstico de estas dos podocitopatía. (25)

15. CONCLUSIONES

1. Dentro del estudio actual podemos observar presencia de similares características demográficas y de edad de presentación comparada con otras partes de América latina.
2. Las indicaciones para biopsia se apegan a las Guías internacionales de Diagnóstico y Tratamiento de las Glomerulopatías.
3. La respuesta al tratamiento y posterior cambio de manejo inmunosupresor, varía según las variantes demográficas
4. Estudios longitudinales que incluyan un mayor número de pacientes, tal vez en estudios multicéntricos con todos los centros de Nefrología Pediátrica del país, son necesarios para evaluar cómo los tipos histológicos y otras variables demográficas, clínicas y de respuesta al tratamiento influyen en el pronóstico de los pacientes.

16. BIBLIOGRAFÍA:

1. Vogel A, Azócar M, “Actualizaciones en el tratamiento del Síndrome Nefrótico Idiopático. Recomendaciones de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría”, Rev Chil Pediatr 2006; 77 (3): 295-303.
2. Chen L, Xiaorong L, Ying S, “Urinary CD80 levels as a diagnostic biomarker of minimal change disease”, Pediatr nephrol 2015; 30: 309–316.
3. Fogo AB, “Focal segmental causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis”, Nature reviews nephrology 2015; 11:76-87.
4. Adragna M, Alconcher L, Ayub JI, “Consenso de tratamiento del síndrome nefrótico en la infancia”, Arch Argent Pediatr 2014;112(3):277-284
5. Aguilar KMA, Zepeda MCC, Ibarra CMP, Sánchez BJL, “Síndrome nefrótico corticorresistente: 15 años de experiencia en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI”, Bol Med Hosp Infant Mex 2012; 69 (5)
6. Jefferson JA, Shankland SJ “The pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis advances in chronic kidney disease”, Advances in Chronic Kidney Disease 2014; 21(5): 408-416.
7. Segarra-Medrano A, Jatem-Escalante E, “Tratamiento de la glomerulosclerosis focal y segmentaria idiopática: opciones en caso de resistencia a corticosteroides y anticalcineurínicos, Nefrologia 2013;33(4):448-61

8. Malaga-Dieguez L, Bouhassira D, Gipson D, “Novel therapies for FSGS: preclinical and clinical studies, *Advances in chronic kidney disease* 2015; 22 (2): e1-e6.
9. Sanjeev S, Richard J, “Focal and segmental glomerulosclerosis: a misleading name”, *Nephrol dial transplant* 2015; 30: 375–384.
10. Ríos Moreno MP, Patiño García G, “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
11. *Diccionario de la Lengua Española*. “Real Academia Española, 2001; 22
12. Organización Mundial de la Salud”, *Definición*, 2014
13. NOM-008-SSA1993 1993, Control de la nutrición, crecimiento y desarrollo del niño y del adolescente (Definiciones)
14. <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/espanol/sistemas/regsoc/> (revisión Marzo 2015)
15. Sánchez de la Nieta MD, Arias LF, et al., Glomerulosclerosis focal y segmentaria familiar. *Nefrologia*. 2003; 23(2):172-6.
16. María Alejandra Aguilar Kitsu, Claudia del Carmen Zepeda Martínez, María del Pilar Ibarra Cazares, Síndrome nefrótico corticorresistente: 15 años de experiencia en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 69(5):411-417

17. Mildred Paola Ríos Moreno, Germán Patiño García, 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
18. J. Simón e I. Zamora, Tratamiento del síndrome nefrótico del niño en los inicios del siglo XXI
Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. Valencia
NEFROLOGÍA. Vol. XXIII. Número 4. 2003
19. Basilio Dobras, Mabel Cedeño, Características clínicas e histopatológicas y evolución de niños con síndrome nefrótico atendidos en hospital de especialidades pediátricas 2005 a 2006
Rev. Medica de Panamá, 2014 34:2(31-35)
20. Laercio Bolaños, M.D.1, Iris de Castaño, M.D., Características clínicas e histopatológicas del síndrome nefrótico primario
Colombia Médica Vol. 36 N° 1, 2005 (Enero-Marzo)
21. Luis Diaz Soto, Orestees Benites Llanes, Jorge Fuentes Abreu La biopsia renal en diagnóstico de las glomerulopatias, Instituto superior de medicina militar Rev. Cubana de medicina, 2002; 4(2)87-92
,
22. Ronald Armando Noguera Valverde, Gilbert Madrigal Campos y Alfonso Carranza Portocarrero, Síndrome nefrótico primario: análisis clínico patológico
Hospital «Dr. Max Peralta Jiménez», San José (Costa Rica),
Rev. Cubana Pediatra. 2007; 79(3)

23. Juan Carlos Beriao, Carmen Gutiérrez, Glomeruloesclerosis segmentaria y focal. Lesiones tempranas en el síndrome nefrótico primitivo

Arch Pediatr Urug 2006; 77(2): 93-102

24. Pilar Hevia a, Vilma Nazalb, María Pía Rosatia, Lily Quirozc, Síndrome nefrótico idiopático: recomendaciones de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría.

Unidad de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile

Rev Chil Pediatr. 2015; 86(4):291---298

25. Sandalio Durán Álvarez, De lo simple a lo complejo en el síndrome nefrótico Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". La Habana

Revista Cubana de Pediatría. 2013; 86(2):129-133



“ FRECUENCIA DE LOS DISTINTOS TIPOS HISTOLÓGICOS DE GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA EN NIÑOS CON SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICO RESISTENTE Y CORTICO DEPENDIENTE, ATENDIDOS EN UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”

1. Género 1.Masculino 2. Femenino

1.

2. Edad _____

2.

- 1. 0-28 días (Recién nacido)
- 2. 29 días a 12 meses (lactante menor o infante)
- 3. 1-2 años (lactante mayor un año a un año 11 meses)
- 4. 2-4 años preescolar)
- 5. 4-9 años (escolar)
- 6. 9-18 años (adolescente)

3. Indicación para la biopsia:

3.

- 1. Cortico resistente
- 2. Coricodependiente

4. Tipo histológico

4.

- 1. Colapsante
- 2. No especificada
- 3. Celular
- 4. Lesión de la punta
- 5. Perihiliar.

5. Tratamiento

5.

- 1. Corticoesteroides
- 2. Ciclosporina o 3. Tacrolimus

Fecha de la biopsia ____/____/____/

No. de folio _____



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE
SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

NOMBRE DEL ESTUDIO:

“ FRECUENCIA DE LOS DISTINTOS TIPOS HISTOLÓGICOS DE GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA EN NIÑOS CON SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICO RESISTENTE Y CORTICO DEPENDIENTE, ATENDIDOS EN UMAE CMN LA RAZA”

Lugar y fecha:

Número de registro:

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y conforme a los Aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17; el estudio se considera SIN RIESGO por tratarse de una revisión de registros clínicos.

Clave: 2810-009-013