



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TE S I S

RELACIÓN DEL DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO
CON CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME
NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA.

PRESENTA:

DR. ELÍAS MAURICIO CORONADO AGUILAR.

DIRECTOR DE TESIS: DR. SAÚL VALVERDE ROSAS.

Ciudad de México, Febrero de 2019





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.

Hoja de firmas.

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO.

DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO.

A handwritten signature in black ink, consisting of a central vertical stroke with several horizontal and diagonal strokes crossing it, forming a complex, abstract shape.

DR. SÁUL VALVERDE ROSAS.

JEFE DE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA.

A handwritten signature in black ink, featuring a prominent vertical stroke with a circular flourish at the top and a horizontal stroke at the bottom.

DR. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ

ADSCRITO DE LA UNIDAD DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN HIMFG.

Dedicatorias.

Gracias:

Al infinito laberinto de las causas y los efectos.

Por los incontables dones que la vida me ha prodigado.

A los Horta, los Doce y Pitágoras 321 (Mención especial para Ángel, Arturo y Juan José).

Por redefinir el concepto de “familia”

A Mérida, Guillermo, María Sofía, Susana y mi adoración en la figura de mi tío Memo.

Por ser, estar y permanecer.

A María del Pilar.

Por ser inspiración, amiga, compañera de desvelos, pero sobretodo Encanto.

A García Márquez, Saramago, Hemingway, Thompson, Faulkner y Dehesa.

Que me enseñaron la palabra escrita.

A los maristas, a Julián Náder, a mis maestros, pero especialmente a los doctores Reyes-Retana, Velásquez-Jones, Romo y Valverde.

Que se esforzaron por educarme y me mostraron el camino de la ciencia.

A la UNAM y al Hospital Infantil de México.

Que me instruyeron en la medicina y las humanidades, volviéndome Pediatra y mejor persona.

A mis pacientes.

Que poniéndome y quitándome, demostraron ser los mejores maestros, dándome cuerpo y alma.

A la Ciudad de México.

Por permanecer loca, terrible, electrizante, llena de movimiento, pero sobretodo: apasionante.

Finalmente, gracias a mi país; que me ha dado todo.

Índice.

Resumen.....	05.
Introducción.....	06.
Antecedentes.....	08.
Marco teórico.....	10.
Planteamiento del problema.....	12.
Pregunta de investigación.....	13.
Justificación.....	14.
Objetivos.....	15.
Métodos.....	16.
Descripción de variables.....	17.
Plan de análisis estadístico.....	19.
Consideraciones éticas.....	20.
Resultados finales.....	21.
Discusión.....	27.
Conclusión.....	31.
Limitación del estudio	32.
Cronograma de actividades.....	33.
Referencias bibliográficas.....	34.
Anexos.....	36.

Resumen.

Antecedentes: El término “síndrome nefrótico”, obedece a una entidad clínica condicionada por la pérdida de proteínas a través del filtrado glomerular¹. La proteinuria resultante, es la que condiciona el resto de los síntomas y explica la clínica de esta enfermedad, ya que será la causa del edema, hipoalbuminemia, dislipidemia y otros trastornos metabólicos². Debido a que hasta un 80 % de los pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico responden al tratamiento con esteroide, la realización de una biopsia renal no es de rutina¹³. El riesgo de desarrollar ERCT en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente (tras corroborar ocho semanas de tratamiento), justifica la realización de la biopsia renal que permita definir histopatología, establecer diagnóstico, guiar tratamiento y establecer pronóstico⁴⁻⁶.

Objetivo: Comparar las diferencias de presentación clínica y variables bioquímicas con los distintos patrones histopatológicos en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico corticorresistente. Conocer si desde el debut o al momento de realización de la biopsia, existe algún resultado de laboratorio o variable clínica, que permita predecir si los pacientes con síndrome nefrótico presentarán o no corticorresistencia y definir si existe alguna correlación entre las variables clínicas y de laboratorio, con el resultado de las biopsias y el patrón histopatológico de cada lesión.

Diseño: Transversal analítico, observacional, transversal, Retrolectivo con análisis comparativo. Pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente sometidos a biopsia renal percutánea. Variables dependientes: Clínicas (sexo, grupo de edad, tratamiento antiproteinúrico e inmunosupresor instaurados y número de recaídas) y de laboratorio (estadio KDOQI [en función de creatinina sérica], albúmina, proteinuria, colesterol, fracción de complemento C3/C4 e Inmunoglobulinas [G/M]). Variable independiente: Histología de la lesión (Enfermedad por cambios mínimos, proliferación mesangial difusa, glomerulosclerosis focal y segmentaria y glomerulosclerosis global). Realización de análisis comparativo de los resultados de biopsias realizadas a pacientes del HIMFG con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente entre 2012-2017 y las diversas características clínicas y bioquímicas que se identificaron tanto al diagnóstico como al momento de realización de la biopsia; considerando significancia estadística un valor de $p < 0.05$.

Resultados. Una relación 2:1 en favor del sexo masculino, ya que de las 68 biopsias revisadas durante el lapso seleccionado, 32 % de los casos correspondieron a afección del sexo femenino. Distribución por edad en favor de los pacientes comprendidos entre el 1er y 10º año de vida, en la evaluación de esta variable que identificamos por primera vez un valor de $p < 0.05$. La tasa de filtrado glomerular, no se ve comprometida de manera habitual en los pacientes con síndrome nefrótico. El cuadro clínico en el síndrome nefrótico se encuentra justificada en la proteinuria, que puede ser interpretada como “significativa” cuando supera los 4 mgm²SC_h, pero no llega a un valor de 40 mgm²SC_h, valor en el que puede interpretarse como “rangos nefróticos” y afectaba a casi el 80 % de los pacientes con diagnóstico de SNCR al momento de biopsia. Consecuencia natural de la proteinuria, es la disminución en la albúmina sérica, misma que se encuentra por debajo de un valor de 2 g/dL en la mitad de los pacientes al momento del diagnóstico y solo en uno de cada 3 pacientes con SNCR, estarán en rangos normales. Por otro lado, se encuentra bien descrito como parte del espectro clínico, la presencia de dislipidemia, condicionando hipercolesterolemia en un 70 % de los pacientes con SNCR. El único tratamiento efectivo en el caso de los pacientes con síndrome nefrótico (además de ser, indirectamente, el mejor diurético), es la inmunosupresión, sin embargo aquellos pacientes que exhiben corticorresistencia, pueden beneficiarse de la combinación de inhibidores de la calcineurina (tacrolimus / ciclosporina), Antiproliferativo (micofenolato de mofetilo) o una combinación de cualquiera de ellos con esteroide, ya sea a dosis plenas durante los episodios de recaídas o en días alternos a razón de 40 mgm²SC en esquema de reducción, dependiendo de la respuesta (o ausencia de ella) al tratamiento en cada paciente, destacando por su frecuencia el uso de inhibidores de la calcineurina con esteroide en días alternos. Uno de los rubros que define la necesidad de biopsia renal, radica en el número de recaídas en los pacientes con SNCR, encontrándose que este criterio exhibió la mayor significancia estadística, con un valor de $p < 0.01$, presentando un patrón histopatológico particular de acuerdo a la temporalidad y número de eventos. Dentro de las variables bioquímicas que debemos evaluar en los pacientes con síndrome nefrótico, se encuentra la fracción de complemento, ya que al representar fracciones proteicas, son susceptibles de excretarse en la orina aunque casi un 70 % de los pacientes exhibieron valores dentro de la normalidad para su edad. Finalmente, no es posible obviar otro grupo de proteínas, representadas por las inmunoglobulinas, destacando el papel de IgG, ya que el valor de P, se acerca a la significancia estadística, representando el único parámetro de laboratorio que exhibe dichas características.

Conclusiones: La evaluación sistemática del comportamiento clínico del síndrome nefrótico mediante el número de recaídas (entre una y tres en un lapso de tres meses), además de la edad de presentación (pacientes mayores de 10 años), aunado a los niveles de inmunoglobulina G (percentila acorde a la edad) al momento del debut de la enfermedad (valor que se deberá tomar con cautela en función de que la evidencia no fue estadísticamente significativa; ciertamente, el valor se acercó a $P < 0.05$, pero fue mayor que éste) permitirían predecir de manera oportuna el riesgo de resistencia al tratamiento con corticoesteroides, inclusive sin requerir de una biopsia renal.

Introducción.

El término “síndrome nefrótico”, obedece a una entidad clínica condicionada por la pérdida de proteínas a través del filtrado glomerular¹. La proteinuria resultante, es la que condiciona el resto de los síntomas y explica la clínica de esta enfermedad, ya que será la causa del edema, hipoalbuminemia, dislipidemia y otros trastornos metabólicos².

De manera rutinaria, se tiene entendido que en la mayoría de los pacientes, no se requiere realizar biopsia renal de manera habitual para indicar el tratamiento inicial con corticoesteroides⁴, ya que aproximadamente del 80 al 90 % (algunas series⁴⁻⁵ del International Study of Kidney Disease in Children con resultados cercanos al 95 %) de los niños con síndrome nefrótico van a responder al tratamiento con corticoesteroides⁵.

Aproximadamente la tercera parte de los niños afectados por esta entidad, presentarán un solo episodio del cuadro nefrótico y después de responder al tratamiento con corticoesteroides, no tendrán nuevas recaídas⁸. Se ha estimado que si un niño no presenta recaídas después de 18-24 meses de la respuesta inicial, probablemente se mantendrá en remisión permanente⁸⁻⁹.

En cuanto a los pacientes que no responden al tratamiento, para que el síndrome nefrótico que les aqueja pueda ser catalogado como resistente a esteroides, se requiere que reciba tratamiento inicial con durante un periodo de 8 semanas, para definir la presencia de corticorresistencia⁷. Concepto definido y adoptado desde 2012, momento de publicación de la “Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis” Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO); definiendo el punto de partida para la selección de pacientes en este proyecto hasta diciembre de 2017, momento en que se dio por terminada la inclusión de pacientes para iniciar la recolección de datos y análisis de resultados.

En el caso de aquellos pacientes que no responden al tratamiento médico, está indicada la realización de una biopsia renal percutánea guiada por ultrasonido, con la finalidad de realizar el diagnóstico histopatológico que permita definir la lesión renal, para orientar tratamiento e inclusive, pronóstico.

El hallazgo más frecuente es de GEFyS conforme el paciente es de mayor edad y en el caso de pacientes más jóvenes, el diagnóstico histopatológico predominante es la enfermedad por cambios mínimos (ECM) ¹⁰⁻¹².

Finalmente, a modo de conclusión, para recalcar aún más la importancia y papel pronóstico de la biopsia renal, se debe destacar que aproximadamente el 30% de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente, en los que se evidenció GEFyS en el estudio histopatológico, presentarán recurrencia de la enfermedad después de practicado un trasplante renal¹⁶.

Antecedentes.

El síndrome nefrótico es una enfermedad que por su epidemiología, frecuencia y potenciales complicaciones no podemos minimizar, ni su impacto ni desestimar su estudio: se calcula una incidencia anual de síndrome nefrótico de 1-3 pacientes por 100,000 niños menores de 16 años¹⁻³.

Al realizar los estudios confirmatorios pertinentes, la proteinuria es positiva en el examen general de orina con tres o cuatro cruces (equivalente a 300-500 mg/dL), mayor de 2 en una relación albúmina-creatinina urinaria y mayor de 40 mg/m²/h cuando se determina en recolección de orina de 12 horas. Como resultado de dicha proteinuria se observa hipoalbuminemia en el orden menor de 2.5 g/dl, mientras que la determinación de inmunoglobulinas muestra una reducción de la IgG e IgA con aumento de IgM y en el caso de los complementos, disminución a expensas de C3¹⁻⁴. En relación con el metabolismo de los lípidos, habitualmente se observa un aumento de la concentración de colesterol en suero (valores superiores a 250 mg/dL) y de triglicéridos (valores superiores al percentil 95 para la edad del paciente)³⁻⁴. Es importante destacar que no es frecuente documentar elevación de los niveles de creatinina y en dado caso de que se llegara a incrementar, sería de un modo discreto al evidenciar disminución del volumen intravascular efectivo³⁻⁴.

Debido a que hasta un 80 % de los pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico responden al tratamiento con esteroide, la realización de una biopsia renal no es de rutina¹³ (en el contexto de SNCR, se encuentra recomendada, ya que permitirá determinar alteración y patrón histológico que guiará tratamiento e inclusive, pronóstico), e inclusive, una vez realizada la misma, 93 % de los pacientes con ECM responden, del 25 al 50 % presentarán remisión en dado caso de evidenciar una proliferación mesangial difusa (PMD) o GEFyS¹³⁻¹⁴.

El riesgo de desarrollar ERCT en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente (tras corroborar ocho semanas de tratamiento con esteroide a dosis plena [60 mgm²SCd], acorde a lo recomendado por la KDIGO en su "Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis" publicada en 2012), justifica la realización de la biopsia renal que

permita definir histopatología, establecer diagnóstico, guiar tratamiento y establecer pronóstico⁴⁻⁶. El beneficio potencial del tratamiento incluye la curación de la enfermedad, control del síndrome nefrótico, y/o retrasar la progresión de ERCT⁷⁻⁹.

Marco teórico.

El síndrome nefrótico es una condición en la cual ocurre pérdida de proteínas a través de la membrana glomerular, lo cual conduce a hipoproteinemia y desarrollo de edema generalizado¹⁻³.

La mayoría de los niños afectados con síndrome nefrótico idiopático presentan al estudio de biopsia renal enfermedad por cambios mínimos o proliferación mesangial difusa y responden habitualmente al tratamiento con corticoesteroides. Sin embargo, una proporción aproximada de 5 % de los niños presentan síndrome nefrótico corticorresistente. La mayoría de estos pacientes muestran en la biopsia renal glomeruloesclerosis focal y segmentaria; en algunos casos, dichas lesiones muestran depósitos de IgM y C3. Dada su característica focal, en la biopsia renal de algunos pacientes, si esta contiene pocos glomérulos corticales, o la biopsia no contiene un mínimo de 20 glomérulos, puede no observarse la presencia de esta lesión sin que esta condición descarte el diagnóstico³⁻⁹.

Inclusive, de los niños que fueron sometidos a biopsia renal, el 25-50 % que exhibieron una histología con proliferación mesangial difusa (PMD) o glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFyS) también respondieron a un ciclo de tratamiento con corticoesteroides de manera inicial⁵⁻⁶.

La GEFyS puede progresar a ERCT, ya que la mayoría no responden al tratamiento con corticoesteroides o presentan dependencia a la administración de dosis altas del medicamento, lo cual incrementa y agrava sus efectos colaterales. En los pacientes en los que la enfermedad original fue SNCR con GEFyS comprobada por biopsia renal, la enfermedad recurre en 30-40 % de los pacientes que reciben su primer trasplante. A su vez, la GEFyS es la principal causa de pérdida del injerto dentro de las enfermedades renales que recurren en el riñón trasplantado^{3,5-9,14-16}.

El pronóstico y evolución de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente, depende de su respuesta al tratamiento instaurado¹⁰. Los pacientes que se mantienen en remisión de la proteinuria evolucionan habitualmente en forma favorable, con

conservación de la función renal¹⁵. Los niños que llegan a ERCT secundaria a un SNCR, tienen una esperanza de vida menor, 19 años en promedio después de iniciar la diálisis y aproximadamente 40 años después del trasplante ³.

Es por ello que se decide realizar un trabajo de investigación con la finalidad de describir e identificar características en la presentación clínica y en los valores de laboratorio durante el abordaje diagnóstico y progresión del SNCR , tratando de establecer alguna relación con los resultados del análisis histopatológicos de la biopsia; tratando de definir si existe algún dato clínico o bioquímico que permita predecir la corticorresistencia o el resultado histopatológico de la biopsia renal con los datos obtenidos de manera previa.

Planteamiento del problema.

“Ante la ausencia de información disponible en la literatura (no sólo en población con síndrome nefrótico, sino de aquellos pacientes con resistencia al tratamiento con esteroides), que permita correlacionar las distintas condiciones clínicas, bioquímicas y de laboratorio con los resultados histopatológicos de los pacientes que exhiben corticorresistencia, surge la posibilidad de realizar un proyecto de investigación que aporte alguna descripción al respecto, con la finalidad de definir las principales variables que se encuentran alteradas en la población del Hospital Infantil de México Federico Gómez, afectada por dicho padecimiento entre enero de 2012 y diciembre de 2017”.

“En función de que no existe descripción alguna en la población pediátrica global (menos aún de la situación en México), se maximiza la utilidad de consumir un protocolo de tesis con el objetivo de encontrar (o inclusive descartar) si desde el momento del debut del síndrome nefrótico o durante su evolución (previo a la realización de biopsia), existe alguna variable bioquímica o clínica que permita definir que pacientes presentarán corticorresistencia y establecer alguna relación con los hallazgos de histopatología”.

Pregunta de investigación.

- ¿Cuáles serán las diferencias en la presentación clínica y bioquímica de los distintos patrones histopatológicos en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico corticorresistente?
- ¿Existe alguna variable clínica, bioquímica o de laboratorio que permita predecir desde el momento de presentación del síndrome nefrótico la resistencia al tratamiento con corticoesteroides?

Justificación.

“El síndrome nefrótico corticorresistente en términos generales (un patrón histopatológico de glomérulo esclerosis focal y segmentaria [GEFS] de manera particular) se asocia con un riesgo del 50 % de presentar enfermedad renal crónica terminal dentro de los primeros 5 años del diagnóstico si los pacientes no logran alcanzar remisión completa o parcial, del mismo modo que disminuye calidad de vida, incrementa el número de eventos trombóticos, hipertensión peritonitis, dislipidemia y muerte; por lo que ante el retraso en la realización de la biopsia, la identificación de algún marcador clínico o bioquímico predictor de corticorresistencia o de una lesión histopatológica desfavorable, podría contribuir a evitar o retrasar la progresión a enfermedad renal crónica terminal a través de la instauración del tratamiento óptimo”.

Desde el año 2000 se han definido 455 casos de síndrome nefrótico en el Hospital Infantil de México ‘Dr. Federico Gómez’, sin embargo no se ha determinado cuántos corresponden a una variedad corticorresistente; por otro lado, tampoco se han definido cuáles son las distintas características clínicas y de laboratorio asociadas con cada patrón histológico, ni se han identificado variables que pudieran permitir definir o predecir que pacientes presentarán corticorresistencia desde el momento de presentación de la enfermedad.

Objetivos.

- Comparar las diferencias de presentación clínica y variables bioquímicas con los distintos patrones histopatológicos en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico corticorresistente.
- Conocer si desde el debut o al momento de realización de la biopsia, existe algún resultado de laboratorio o variable clínica, que permita predecir si los pacientes con síndrome nefrótico presentarán o no corticorresistencia.
- Definir si existe alguna correlación entre las variables clínicas y de laboratorio al momento de la presentación del síndrome nefrótico, con el resultado de las biopsias y el patrón histopatológico de cada lesión.

Métodos.

- **Diseño.**
 - Transversal analítico.
- **Intervención.**
 - Observacional.
- **Temporalidad.**
 - Transversal.
- **Recolección de datos.**
 - Retrolectivo.
- **Análisis.**
 - Comparativo.
- **Criterios de selección.**
 - Pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez” con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente sometidos a biopsia renal percutánea entre 2012 y diciembre de 2017.
 - Variables dependientes: Hallazgos clínicos y resultados laboratorio.
 - Clínicas: Sexo, grupo de edad, tratamiento antiproteinúrico e inmunosupresor instaurados y número de recaídas.
 - Laboratorio: Estadio KDOQI (en función de creatinina sérica), albúmina, proteinuria, colesterol, fracción de complemento C3/C4 e Inmunoglobulinas (G/M).
 - Variable independiente: Histología de la lesión.
 - Enfermedad por cambios mínimos.
 - Proliferación mesangial difusa.
 - Glomeruloesclerosis focal y segmentaria.
 - Glomeruloesclerosis global.
- **Procedimientos a realizar:** Análisis comparativo de los resultados de las 68 biopsias realizadas a pacientes del HIMFG con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente y las diversas características clínicas y bioquímicas que se identificaron tanto al diagnóstico como al momento de realización de la biopsia.

Descripción de variables.

Variable.	Definición conceptual.	Definición operacional.	Unidad de medición.	Escala de medición.
Edad.	Tiempo que ha vivido una persona. Definida desde el nacimiento hasta el momento de la medición. Dividida acorde a la definición del síndrome nefrótico: del primer año de vida, idiopático (1.1-10 años) y secundario (10.1-18 años).	Obtenido del expediente del paciente.	Cuantitativa continua.	Años.
Sexo.	Condición orgánica. Establecido desde el nacimiento.	Obtenido del expediente del paciente.	Cualitativa.	Masculino. Femenino.
Estadio KDOQI.	Medida óptima para determinar la función renal, reflejo de la tasa de filtrado total de las nefronas funcionales en el riñón. Resultado del cociente derivado de producto: [(talla* 0.413) / creatinina sérica en mg/dL].	Obtención de creatinina y talla del expediente del paciente.	Cuantitativa continua.	Cálculo TFG mL/min/1.73m ² I: > 90. II: 60-89. III: 30-59. IV: 15-29. V: < 15.
Albúmina.	Proteína soluble en agua, que constituye el componente principal del plasma sanguíneo y principal determinante de presión oncótica. Definiendo hipoalbuminemia si es menor de 2.5 y límite superior de 4.	Obtenido del expediente del paciente.	Cuantitativa continua.	g/dL.
Proteinuria.	Determinación de la excreción urinaria de proteínas, en recolección de orina de 12 horas. Entendiéndose como negativa un valor menor de 4, positiva de 4.1 a 40 y en rangos nefróticos mayor de 40.1.	Obtenido del expediente del paciente.	Cuantitativa continua.	mg/m ² /hora.
Colesterol.	Sustancia grasa que se encuentra en las membranas de células animales y en el plasma. Con un límite superior de 250, definiendo cualquier valor por encima de esta cifra como hipercolesterolemia.	Obtenido del expediente del paciente.	Cuantitativa continua.	mg/dL.
Bloqueo antiproteinúrico.	Fármacos que a través de efecto en las arteriolas aferente/eferente reducen la tasa de filtrado glomerular, ya sean inhibidores de la enzima	Obtenido del expediente del paciente.	Cualitativa.	Ninguno. IECA. ARA II Ambos.

	convertidora de angiotensina (enalapril/captopril) o antagonistas del receptor de angiotensinógeno II (losartán).			
Tratamiento inmunosupresor.	Manejo indicado para el síndrome nefrótico, pudiendo recibir esteroide diario a dosis plenas por 6 semanas, seguido de otras 4 con reducción de dosis y días alternos. Pacientes que exhiben corticorresistencia podrán recibir Tacrolimus/Ciclosporina o Micofenolato de mofetilo.	Obtenido del expediente del paciente.	Cualitativa.	PDN 60 mgm2/día PDN 40 mgm2 c/48hrs. Anticalcineurínico. Antiproliferativo. Ninguno.
Recaídas.	Reaparición de las características clínicas o bioquímicas del síndrome nefrótico tras haber documentado remisión. Siendo frecuentes si se documentan 2 en 6 meses o 4 en un año.	Obtenido del expediente del paciente.	Cuantitativa continua.	Número de eventos.
Fracción del complemento C3. Fracción del complemento C4	Proteínas constituyentes de la inmunidad innata, cuya activación es esencial para la formación del complejo de ataque a membrana, debido a sus dimensiones y conformación, permiten determinar actividad inmunológica y reflejo indirecto de la proteinuria.	Obtenido del expediente del paciente.	Cuantitativa continua.	Percentilas. P < 9. P 10-90. P >91. En mg/dL.
Inmunoglobulina G. Inmunoglobulina M.	Proteínas plasmáticas componentes las globulinas, encargadas de la inmunidad humoral, por sus características son susceptibles de ser eliminadas a través de la orinal.	Obtenido del expediente del paciente.	Cuantitativa continua.	Percentilas. P < 9. P 10-90. P >91. En mg/dL.
Patrón histopatológico.	Tejido renal obtenido a través de biopsia percutánea, normalmente guiada por ultrasonido, que a través del análisis microscópico, particularmente con tinción H&E permite definir alteraciones a nivel de mesangio, membrana basal, generación de medias lunas o zonas de esclerosis que permiten establecer diagnóstico y esclarecer pronóstico.	Obtenido del expediente del paciente y reporte de Patología.	Cualitativa.	Enfermedad por cambios mínimos. Proliferación mesangial difusa. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Glomeruloesclerosis global.

Plan de análisis estadístico.

Se decidió el uso de estadística descriptiva para realizar el registro de datos en forma de tablas, auxiliados por la hoja de recolección de datos.

Posteriormente los valores obtenidos, fueron organizados de manera individualizada, para correlacionar los resultados de cada una de las variables dependientes, en función de los resultados histopatológicos (variable independiente) comparando la frecuencia de cada uno de ellos, con la variable correspondiente.

Con la finalidad de identificar las diferencias entre los valores previamente obtenidos, se utilizó la prueba de Pearson para variables cualitativas como sexo, bloqueo antiproteinúrico, número de recaídas y tipo de tratamiento; mientras que para variables como edad, estadio KDOQI, albúmina sérica, proteinuria, hipercolesterolemia, fracción del complemento C3/C4 y niveles de inmunoglobulina G/M fueron sometidas a análisis para asociación lineal.

Finalmente, los datos fueron evaluados a través de la versión 16.0 del programa de análisis estadístico SPSS, con la finalidad de definir mayor coherencia de la información obtenida considerando una significancia estadística cuando el valor de $p < 0.05$.

Consideraciones éticas.

No deberá suponer cuestionamiento alguno por parte de los comités de ética, ya que es un estudio que no involucra investigación prospectiva en seres humanos; más allá de la temática académica y de representar un método de titulación de curso de posgrado, no cuenta con algún conflicto de intereses que pudiera impedir la realización del proyecto.

Resultados finales.

De manera inicial, debemos mencionar que las proyecciones demográficas descritas en la literatura, se cumplen en los pacientes del Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez” en el período comprendido entre enero de 2012 y diciembre de 2017 sometidos a biopsia renal percutánea bajo el diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente; ya que acorde a lo descrito en la **tabla 1** se observa una relación 2:1 en favor del sexo masculino, ya que de las 68 biopsias revisadas durante el lapso seleccionado, solamente el 32 % de los casos correspondieron a afección del sexo femenino.

Tabla 1. Número de pacientes de cada sexo afectados por síndrome nefrótico corticorresistente, sometidos a biopsia y porcentaje total de que representa.

SEXO.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.
Mujer.	22	32.4 %
Hombre.	46	67.6 %

Del mismo modo, que se pudo observar una distribución por edad en favor de los pacientes comprendidos entre el 1er y 10º año de vida (edad en la que se establece el diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático siempre y cuando no existan otras condiciones asociadas), con solamente dos casos de síndrome nefrótico del primer año de vida, identificando que los pacientes con SIN acaparan 2/3 partes de los casos estudiados; por otro lado, debemos destacar que es en la evaluación de esta variable que identificamos por primera vez un valor de $p < 0.05$, significativa acorde a lo descrito en el plan de análisis estadístico y que se representa de manera gráfica en la **tabla 2**, exhibiendo la distribución por cada patrón histológico en la **tabla 3**.

Tabla 2. Número de pacientes de cada grupo de edad al momento del diagnóstico y porcentaje total de cada grupo etario con valor de significancia estadística.

GRUPO DE EDAD.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.	VALOR DE P.
Menores de 1 año.	2	2.9 %	0.04
1.1 a 10 años.	43	63.2 %	
>10.1 años.	23	33.8 %	

Tabla 3. Número de pacientes de cada grupo de edad al momento de toma de biopsia renal, porcentaje total de cada grupo etario y hallazgo histopatológico.

GRUPO EDAD	GEFyS.		PROLIFERACIÓN MESANGIAL DIFUSA.		ENFERMEDAD POR CAMBIOS MÍNIMOS.		GLOMERULOESCLEROSIS GLOBAL.	
	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.
Menores de 1 año	1	2.7 %	0	0 %	0	0 %	1	20 %
de 1.1 a 10 años	19	51.4 %	10	76.9 %	12	92.3 %	2	40 %
>10.1 años	17	45.9 %	3	23.1 %	1	7.7 %	2	40 %

De manera inicial, la tasa de filtrado glomerular, no se ve comprometida de manera habitual en los pacientes con síndrome nefrótico (sin importar respuesta a corticoesteroides o edad de presentación), ya que al contrario, se puede documentar un estado de “hiperfiltración glomerular” (factor de mal pronóstico para la progresión del daño renal); estableciendo que al momento de decidir la realización de biopsia, como queda evidenciado en el **tabla 4**, ya que tras haber corroborado corticorresistencia, ninguno de los pacientes se encontraba en un estadio terminal de enfermedad renal crónica.

Tabla 4. Distribución de pacientes acorde a la tasa de filtrado glomerular (estableciendo estadio KDOQI) al momento de determinar corticorresistencia.

ESTADIO KDOQI.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.
TFG >90 mL/min1.73m ² .	21	30.9 %
60-89 mL/min1.73m ² .	26	38.2 %
30-59 mL/min1.73m ² .	12	17.6 %
15-29 mL/min1.73m ² .	9	13.2 %
TFG <14 mL/min1.73m ² .	0	0 %

La base del cuadro clínico en el síndrome nefrótico se encuentra justificada en la proteinuria, que puede ser interpretada como “significativa” cuando supera los 4 mgm2SChra, pero no llega a un valor de 40 mgm2SChra, valor en el que puede interpretarse como “rangos nefróticos” y acorde a lo evidenciado en el **tabla 5**, afectaba a casi el 80 % de los pacientes con diagnóstico de SNCR al momento de toma de biopsia.

Tabla 5. Rangos de proteinuria al momento de realización de biopsia renal y porcentaje correspondiente a un valor negativo, significativo y en rangos nefróticos.

PROTEINURIA.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.
Negativa.	5	7.4 %
4-40 mg/m²/hra.	9	13.2 %
>40.1 mg/m²/hra.	54	79.4 %

Consecuencia natural de la proteinuria, es la disminución en la albúmina sérica, misma que se encuentra por debajo de un valor de 2 g/dL en la mitad de los pacientes al momento del diagnóstico (**tabla 6**) y solo en uno de cada 3 pacientes con SNCR, estarán en rangos normales.

Tabla 6. Número de pacientes que exhibieron valores superiores de albúmina sérica, dentro de normalidad e hipoalbuminemia con distribución por porcentajes correspondiente a cada valor.

ALBÚMINA.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.
>4 g/dL.	10	14.7 %
2-3.9 g/dL.	23	33.8 %
<1.9 g/dL.	35	51.5 %

Por otro lado, se encuentra bien descrito como parte del espectro clínico, la presencia de dislipidemia, condicionando hipercolesterolemia, situación que queda de manifiesto en la **tabla 7**, presente en un 70 % de los pacientes con SNCR.

Tabla 7. Descripción del número total y porcentaje de pacientes que exhibieron elevación en niveles de colesterol sérico al momento de toma de biopsia al diagnóstico de síndrome nefrótico.

HIPERCOLESTEROLEMIA.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.
<250 mg/dL.	20	29.4 %
>250 mg/dL.	48	70.6 %

Dentro de las estrategias terapéuticas, se han propuesto fármacos (**tabla 8**) con la finalidad de reducir la proteinuria, destacando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensinógeno II (ARA II) o ambos, como en el 40 % de los casos.

Tabla 8. Distribución (o ausencia) del bloqueo antiproteinúrico mediante enalapril/captopril, losartán o ambos, al momento de la toma de biopsia.

ANTIPROTEINÚRICO.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.
Ninguno.	20	29.4 %
Ambos.	27	39.7 %
IECA.	17	25 %
ARA II.	4	5.9 %

El único tratamiento efectivo en el caso de los pacientes con síndrome nefrótico (además de ser, indirectamente, el mejor diurético), es la inmunosupresión, sin embargo aquellos pacientes que exhiben corticorresistencia, pueden beneficiarse de la combinación de inhibidores de la calcineurina (tacrolimus / ciclosporina), Antiproliferativo (micofenolato de mofetilo) o una combinación de cualquiera de ellos con esteroide, ya sea a dosis plenas durante los episodios de recaídas o en días alternos a razón de 40 mg/m²SC en esquema de reducción (**tabla 9**), dependiendo de la respuesta (o ausencia de ella) al tratamiento en cada paciente, destacando por su frecuencia el uso de inhibidores de la calcineurina con esteroide en días alternos.

Tabla 9. Tratamiento establecido para cada paciente al momento de la realización de biopsia, desglosado en porcentajes.

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.
Ninguno.	17	25 %
PREDNISONA 60 mg/m²/día.	15	22.1 %
PREDNISONA 40 mg/m² cada 48h.	30	44.1 %
ANTICALCINEURÍNICO.	5	7.4 %
ANTIPROLIFERATIVO.	1	1.5 %

Uno de los rubros que define la necesidad de biopsia renal, radica en el número de recaídas en los pacientes con SNCR, encontrándose que este criterio exhibió la mayor significancia desde el punto de vista estrictamente estadístico, con un valor de $p < 0.01$ (**tabla 10**), presentando un patrón histopatológico particular (**tabla 11**) de acuerdo a la temporalidad y número de eventos.

Tabla 10. Número de recaídas en cada paciente, previo a la realización de biopsia: detallando porcentaje y valor de significancia estadística.

RECAÍDAS.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.	VALOR DE P.
Ninguna.	3	4.4 %	0.01
1-3 en 6 meses.	41	60.3 %	
>4 en 1 año.	24	35.3 %	

Tabla 11. Número de recaídas previo a la toma de biopsia, así como la distribución y porcentaje correspondiente a cada hallazgo histopatológico.

RECAÍDAS.	GEFyS.		PROLIFERACIÓN MESANGIAL DIFUSA.		ENFERMEDAD POR CAMBIOS MÍNIMOS.		GLOMERULOESCLEROSIS GLOBAL.	
	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.
Ninguna.	0	0 %	3	23.1 %	0	0 %	0	0 %
1-3 recaídas en 6 meses.	24	64.9 %	4	30.8 %	9	69.2 %	4	80 %
>4 recaídas en 1 año.	13	35.1 %	6	46.2 %	4	30.8 %	1	20 %

A modo de conclusión, dentro de las variables bioquímicas que debemos evaluar en los pacientes con síndrome nefrótico, se encuentra la determinación de fracciones de complemento (**tablas 12 y 13**), ya que al representar fracciones proteicas, son susceptibles de excretarse en la orina aunque casi un 70 % de los pacientes exhibieron valores dentro de la normalidad para su edad.

Tabla 12. Valor de la fracción C3 del complemento, al momento del diagnóstico de síndrome nefrótico y distribución acorde a percentilas ajustadas por edad.

FRACCIÓN DE COMPLEMENTO C3.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.
P 10-90.	44	64.7 %
P < 9.	13	19.1 %
P > 91.	11	16.2 %

Tabla 13. Valor de la fracción C4 del complemento, al momento del diagnóstico de síndrome nefrótico y distribución acorde a percentilas ajustadas por edad.

FRACCIÓN DE COMPLEMENTO C4.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.
P 10-90.	50	73.5 %
P < 9.	7	10.3 %
P > 91.	11	16.2 %

Finalmente, no es posible obviar otro grupo de proteínas, representadas por las inmunoglobulinas, destacando el papel de IgM (**tabla 14**), pero particularmente IgG, ya que como queda demostrado en la **tabla 15 y 16**, el valor de P, se acerca a la significancia estadística, representando el único parámetro de laboratorio que exhibe dichas características.

Tabla 14. Valor de la fracción M de las inmunoglobulinas, al momento del diagnóstico de síndrome nefrótico y distribución acorde a percentilas ajustadas por edad.

INMUNOGLOBULINA M.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.
P 10-90.	49	72.1 %
P < 9.	0	0 %
P > 91.	19	27.9 %

Tabla 15. Valor de la fracción G de las inmunoglobulinas, al momento del diagnóstico de síndrome nefrótico y distribución acorde a percentilas ajustadas por edad.

INMUNOGLOBULINA G.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.	VALOR DE P.
P 10-90.	22	32.4 %	0.07
P < 9.	39	57.4 %	
P > 91.	7	10.3 %	

Tabla 16. Número de pacientes de cada grupo de edad al momento del diagnóstico y porcentaje total de cada grupo etario con valor de significancia estadística.

IgG.	GEFyS.		PROLIFERACIÓN MESANGIAL DIFUSA.		ENFERMEDAD POR CAMBIOS MÍNIMOS.		GLOMERULOESCLEROSIS GLOBAL.	
	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.	FRECUENCIA.	PORCENTAJE.
P 10-90.	9	24.3 %	6	46.2 %	4	30.8 %	3	60 %
P < 9.	23	62.2 %	5	38.5 %	9	69.2 %	2	40 %
P > 91.	5	13.5 %	2	15.4 %	0	0 %	0	0 %

Discusión.

Las complicaciones y evolución desfavorable del síndrome nefrótico cuando exhibe corticorresistencia, se encuentran ampliamente descritas en la literatura médica, inclusive la recurrencia de la enfermedad en el contexto de un trasplante renal; sin embargo la información respecto a algún predictor clínico o bioquímico es inexistente, situación que se recubre de importancia cuando el diagnóstico histopatológico se ve retrasado por múltiples cuestiones, algunas propias de la logística institucional otras inherentes al paciente; lamentablemente, dicha demora tiene impacto directo en el incremento de comorbilidades (debido a las complicaciones asociadas a dicha patología) y en el posterior desenlace de la enfermedad.

Inicialmente, al considerar la distribución por sexo (detallada en la **tabla 1**), se corrobora lo descrito en la literatura: el síndrome nefrótico afecta con una frecuencia del 67 % (dos de cada tres pacientes) al sexo masculino, sin que este dato tenga alguna repercusión en la resistencia al tratamiento con corticoesteroides ni al patrón histopatológico evidenciado en la biopsia renal; sin embargo, el resultado de la **tabla 2** muestra que la edad del diagnóstico, es un predictor de la respuesta al manejo tradicional de esta entidad, ya que como queda de manifiesto en **tabla 3**, el diagnóstico después de los 10 años de edad, exhibirá en la biopsia una glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFyS) o una glomeruloesclerosis global (GEG) en un total superior 85 % mientras que el 92 % de los casos de enfermedad por cambios mínimos (ECM) y más del 75 % de los resultados de biopsia que mostraron una proliferación mesangial difusa (PMD) se encuentran distribuidos entre aquellos pacientes entre 1 a 10 años de edad, exhibiendo un valor de $p < 0.05$, que acorde a lo definido en el plan de análisis estadístico es significativo.

Por otro lado, se confirma lo descrito en el marco teórico de este proyecto: la tasa de filtrado glomerular (calculada a través de la fórmula de Bedside), no se encuentra comprometido al momento del diagnóstico de la enfermedad, ni siquiera en aquellos casos de resistencia al tratamiento con esteroides (detallado en la **tabla 4**), ya que cerca del 70 % de los pacientes, presentaron un estadio KDOQI igual o mayor de II (TFG > 60 mL/min $1.73m^2SC$), del mismo modo que al ser condiciones asociadas al síndrome nefrótico, inclusive para fines de diagnóstico, ni la proteinuria (**tabla 5**), niveles de albúmina (**tabla 6**) o hipercolesterolemia (**tabla 7**), mostraron significancia desde el punto

de vista estadístico: mostrando que la proteinuria en rangos nefróticos (79 %), hipoalbuminemia (51 %) y niveles de colesterol mayores de 250 mg/dL (70 %), son constantes (incluso, criterios diagnósticos) en los pacientes con síndrome nefrótico, independientemente si éste es corticorresistente (SNCR).

En función del tratamiento instaurado, tampoco mostraron un valor estadísticamente representativo ni el uso de antiproteinúricos (**tabla 8**), inclusive al momento de la biopsia, cerca del 30 % de los pacientes no se encontraban recibiendo manejo de este tipo (aunque el 40 % tomaba ambos y un 25 % con preferencia por el uso de IECA). En función del manejo inmunosupresor (**tabla 9**), tampoco fue un predictor de corticorresistencia, ya que cuando se realizó la biopsia, ya sea por alguna recaída (22 % con dosis plenas) o por recibir prednisona en días alternos con una dosis de 40 mg/m² (44 %) de manera concomitante algún anticalcineurínico (7%) o antiproliferativo (1.5 %) destacando que la indicación de otro tipo de tratamiento inmunosupresor, además del corticoesteroide, normalmente se encuentra supeditado al resultado de la biopsia.

Otro de los rubros que demostró un valor $P < 0.01$, fue el número de recaídas, (**tabla 10**), particularmente durante los primeros 6 meses posterior al diagnóstico (60 % de los pacientes sometidos a biopsia), ya que acorde lo descrito en la **tabla 11**, el 65 % de los casos de GEFyS habían presentado 1-3 recaídas en 6 meses (contrastando con 35 % de aquellos que mostraron más de 4 en el primer año) y que solamente 20 % de los casos de glomeruloesclerosis global, se presentaron en aquellos con más de 4 recaídas en doce meses; números que palidecen francamente ante el 80 % de los resultados con GEG en aquellos que tuvieron 1-3 en los primeros 6 meses.

Las últimas variables que se consideraron, fueron las fracciones del complemento C3 y C4 (**tabla 12 y 13**), ajustadas a la edad de cada paciente al momento del diagnóstico del síndrome nefrótico y considerando valores dentro de la “normalidad”, aquellos comprendidos entre las percentilas 10-90, mientras que aquellos valores por debajo de la P10 o mayores de la P90, se consideraron anómalos; evidenciando resultados que no tuvieron relación con la resistencia al uso de esteroides ni con resultado de la biopsia, ya que presentaron valores inclusive “promedio” el 64 % de los pacientes en los que se evaluó C3 (19 % por debajo de la percentila 10) y en el caso de la fracción C4, únicamente el 10 % tuvo cifras menores a dicha percentila e inclusive, 75 % fluctuaron

entre las percentilas 10 a 90. Caso similar a lo acontecido con la inmunoglobulina M (**tabla 14**), donde ningún paciente mostró valores por debajo de la percentila 10, mientras que 28 % se mostraron por encima del límite superior y el resto (72 %) se encontraron en la normalidad.

Finalmente, no podemos dejar de mencionar los valores obtenidos en la **tabla 15**, ya que impresiona la cercanía a obtener un valor estadísticamente significativo ($P < 0.07$) en el caso de la evaluación de la inmunoglobulina G; habitualmente descrita como disminuida en los pacientes afectados por síndrome nefrótico (confirmado en este estudio, ya que el 57 % se encontró con valores por debajo de la percentila 10) y que de acuerdo a lo expuesto en la **tabla 16** es el valor que se encuentra asociado con mayor frecuencia (62 %) a los casos de GEFyS y ECM (69 %) , sin dejar de impresionar que el 46 % de los casos de PMD se observó en aquellos pacientes con niveles de IgG comprendidas dentro de la normalidad y que el encontrar niveles de dicha inmunoglobulina por encima de la percentila 90, prácticamente podría descartar otro hallazgo histopatológico más allá de GEFyS (5 casos, que corresponden al 13 %) o PMD (15 % de los resultados con dicho patrón microscópico, un total de 2 pacientes), ya que en ninguno de los pacientes fue posible observar enfermedad por cambios mínimos ni esclerosis global.

Es por ello, que posterior a los resultados obtenidos tras el análisis estadístico, de las diversas variables clínicas y bioquímicas (en función del planteamiento del problema, pregunta de investigación y objetivos de este proyecto de tesis), podemos concluir que los datos que tienen mayor relevancia desde el punto de vista estadístico para predecir corticorresistencia en los pacientes con síndrome nefrótico (ordenados de mayor a menor) son: el número de recaídas (entre 1-3 en los primeros seis meses posteriores al diagnóstico inicial), la edad del paciente (riesgo incrementado de presentar un patrón histológico desfavorable en aquellos mayores de 10 años) y por último los niveles de inmunoglobulina G al momento del diagnóstico (por debajo de la percentila 10 para la edad del paciente); por lo que en aquellos pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico, que exhiban resistencia al tratamiento con corticoesteroides y que por cualquier motivo, no se les ha realizado biopsia renal, se puede justificar la modificación del tratamiento inmunosupresor, ya que de acuerdo a las variables previamente descritas (que exhibieron significancia estadística), es altamente probable que exhiban un patrón histológico desfavorable (glomeruloesclerosis focal y segmentaria) con alta recurrencia

posterior al trasplante renal, por lo que es menester iniciar el tratamiento óptimo de manera oportuna, con la finalidad de retrasar la progresión de la enfermedad renal hacia la cronicidad o a un estadio terminal.

Conclusión.

La evaluación sistemática del comportamiento clínico del síndrome nefrótico mediante el número de recaídas (entre una y tres en un lapso de tres meses), además de la edad de presentación (pacientes mayores de 10 años), aunado a los niveles de inmunoglobulina G (percentila acorde a la edad) al momento del debut de la enfermedad (valor que se deberá tomar con cautela en función de que la evidencia no fue estadísticamente significativa; ciertamente, el valor se acercó a $P < 0.05$, pero fue mayor que éste) permitirían predecir de manera oportuna el riesgo de resistencia al tratamiento con corticoesteroides, inclusive sin requerir de una biopsia renal (retrasada en muchas ocasiones por elementos ajenos al paciente, particularmente logística de ocupación hospitalaria y tiempos quirúrgicos) con la finalidad intervenir de manera efectiva, al proporcionar el tratamiento óptimo para aquellos pacientes con síndrome nefrótico y evidencia de corticorresistencia.

Las complicaciones inherentes al síndrome nefrótico (en el caso particular de coexistencia con corticorresistencia), disminuyen la calidad de vida, incrementan la dislipidemia, hipertensión, número de eventos tromboticos, procesos infecciosos (particularmente neumonías y peritonitis); además de progresión de la enfermedad hacia la cronicidad, condición que adquiere una mayor importancia al considerar un potencial trasplante renal, debido a la elevada tasa de replicación de la enfermedad, aunada a la mortalidad y por verse incrementada conforme la enfermedad evoluciona en el tiempo, razón por la cual, conocer desde un inicio o de manera temprana la potencial lesión histológica a partir de datos clínicos y de laboratorio en el momento de presentación (o etapas iniciales) adquiere un valor superlativo, por lo que al ser identificadas, deberán orientar abordaje, guiar terapéutica y predecir desenlace en función de cada una de ellas; destacando el papel de la edad de presentación del síndrome nefrótico, valor de inmunoglobulina G (ajustada a la percentil correspondiente para la edad) y el número de recaídas en los primeros seis meses tras el debut de la enfermedad.

Limitación del estudio.

La primera limitación con la que nos enfrentamos fue la falta de una definición estandarizada de síndrome nefrótico en el archivo de nuestro Instituto Nacional de Salud, que permitiera hacer una búsqueda enfocada y limitada a aquellos pacientes que han exhibido resistencia al tratamiento con corticoesteroides como parte de esta afección glomerular. Sin embargo, dicha falencia obedece a un organismo superior, ya que la misma Clasificación Internacional de Enfermedades en su 10ª versión (CIE-10), en su Capítulo XIV (**Enfermedades del aparato genitourinario**) apartado N04 de Enfermedades glomerulares, engloba al síndrome nefrótico en su totalidad, considerando como entidad independiente únicamente al síndrome nefrótico congénito; situación que resulta incongruente, máxime al considerar las guías 2012 de la KDIGO, donde se hace una clasificación específica y exquisita de dicha entidad clínica.

No permitiendo afinar criterios de búsqueda a través del CIE-10, se obtuvieron 455 registros distintos de pacientes que fueron diagnosticados como síndrome nefrótico desde 2010 a diciembre de 2017, por lo que se tuvo que apelar a un criterio distinto de búsqueda, realizándose de manera retrógrada a través de los archivos del servicio de Patología del HIMFG, ubicando de manera inicial aquellos pacientes a los que además de la Glomerulopatía se les pudo definir corticorresistencia y ya habían sido sujetos a biopsia.

Finalmente, es menester mencionar que la principal limitación del estudio, es el número de pacientes a los que no se les ha realizado la biopsia renal pese a ser candidatos; obedeciendo a diversas causas, sin embargo imperando aquellas de orden logístico al no poder hospitalizarlos debido a la falta de espacio físico en el área asistencial o por la falta de tiempo quirúrgico para la realización de la biopsia, situación que también se encuentra justificada ante la falta de recursos materiales y humanos, limitando a únicamente 68 biopsias en el lapso circunscrito a los últimos cinco años.

Cronograma de actividades.

AÑO. ACTIVIDAD	2017	2018
SELECCIÓN DE TUTORES Y ASIGNACIÓN DE TEMA.	X	
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.	X	
REGISTRO DE NOMBRE / TEMA.	X	
DISEÑO DE PRESENTACIÓN DE ANTEPROYECTO.	X	
PRESENTACIÓN DE ANTEPROYECTO.	X	
BÚSQUEDA Y REVISIÓN DE EXPEDIENTES.		X
REDACCIÓN DE ANTECEDENTES.		X
REPORTE DE AVANCES ANTE TUTOR METODOLÓGICO Y DIRECTOR DE TESIS.		X
INTERPRETACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.		X
REPORTE DE RESULTADOS.		X
REDACCIÓN Y PRESENTACIÓN DE PROYECTO FINAL.		X

Referencias bibliográficas.

1. Antolino TC, Reid-Adam J, Nephrotic Syndrome. *Pediatrics in Review* 2015; 36; 117.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter., Suppl.* 2012; **2**: 139-274.
3. Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS, Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:409.
4. Paik KH, Lee BH, Cho HY, Kang HG, Ha IS, Cheong AI, et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: Clinical course and prognosis. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22: 389-95.
5. Abrantes MM, Cardoso LSB, Lima EM, Silva JMP, Diniz JS, Bambirra EA, et al. Clinical course of 110 children and adolescents with primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 482-9.
6. Akchurin OM, Kaskel FJ. Late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome: Do we now know more than 40 years ago? *Pediatr Nephrol.* 2013; 28: 1157-60.
7. Hodson EM, Wong SC, Willis NS, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10:CD003594.
8. Hodson EM, Craig JC. Therapies for steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1391–1394.
9. Kim JS, Bellew CA, Silverstein DM, et al. High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2005; 68:1275.

10. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:592.
11. Velásquez JL. Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2014; 71 (5):315-22.
12. Straatmann C, Ayoob R, Gbadegesin R, Gibson K, Rheault M, Srivastava T, et al. Treatment outcome of late steroid-resistant nephrotic syndrome: a study by the Midwest Pediatric Nephrology Consortium. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28: 1235-41.
13. Gipson DS, Chin H, Presler TP, Jennette C, Ferris ME, Massengill S, et al. Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21: 344-9.
14. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:1279.
15. Hammad A, Yahia S, Gouida MS, et al. Low expression of glucocorticoid receptors in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:759.
16. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Ziętkiewicz BS, et al. Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:3055.

Anexos.

FECHA DE BIOPSIA.	REGISTRO	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO.

Anexo 1. Hoja de recolección de datos: Diagnóstico histopatológico.

Anexos.

REGISTRO	SEXO	EDAD	CREATININA	ALBÚMINA	PROTEINURIA	COLESTEROL	IECA ARA	Tx	RECAÍDAS

Anexo 3. Hoja de recolección de datos: variables de laboratorio, tratamiento instaurado y evolución al momento en que fue realizada la biopsia por parte del Departamento de Nefrología.