



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

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

DIFERENCIAS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,  
BIOQUÍMICAS Y PATRÓN HISTOLÓGICO EN UNA  
SERIE DESCRIPTIVA DE CASOS CON SÍNDROME  
NEFRÓTICO CONGÉNITO E INFANTIL DEL HOSPITAL  
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DR. JUAN JOSÉ RIERA PEREDAVES

DIRECTOR DE TESIS

DR. SAUL VALVERDE ROSAS

ASESOR METODOLÓGICO

DR. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ



Ciudad de México, Febrero 2019





Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

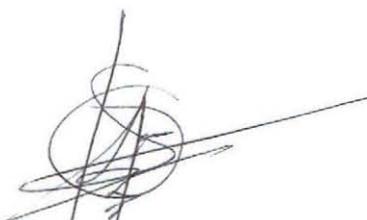
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**HOJA DE FIRMAS.**

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the right.

**DR. SAÚL VALVERDE ROSAS  
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

A handwritten signature in black ink, featuring a tall, thin vertical stroke and a horizontal base with some additional scribbles.

**DR. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ  
ASESOR METODOLÓGICO: MÉDICO ADSCRITO DE LA UNIDAD DE  
INVESTIGACIÓN EN MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA**

## DEDICATORIAS

A Dios: Señor esta ha sido tu voluntad, agradecido por las bendiciones que he recibido y por permitirme mejorar cada día como persona y profesional.

A mis padres: Miguel y Jenny; por todo su apoyo incondicional a lo largo de mi carrera, todos y cada uno de mis logros fue inspirado y dedicado a ustedes.

A mis hermanos: Juan, Carlos, Eliana, María Eugenia; cada uno tiene un significado especial para mí; Juan, siempre has sido mi guía, Carlos, siempre orgulloso; Eliana, mi amiga de siempre, mi compañera; María Eugenia, la más fuerte.

A mis sobrinos: Miguel Ángel, Mateo André, María Alejandra, José Miguel, Constanza, los más pequeños, quienes siempre me recuerdan jamás dejar de ser un niño.

A mis abuelitas Victoria y Magda, mis tías Mariana y Martha, tío Antonio y demás familiares y amigos, gracias porque de alguna manera contribuyeron para que pudiera seguir adelante.

A mis tutores: Dr. Velásquez Jones, Dr. Saúl Valverde, Dr. José Carlos Romo, Dra. Irma del Moral, Dr. Isidro Franco, Dr. Horacio Márquez, Dra. Pilar García; gracias por estos dos años, un placer haberlos conocido y compartido con ustedes este camino lleno de muchas enseñanzas, experiencias, logros, derrotas, amistad y camaradería.

A México, al Hospital Infantil Federico Gómez y a mis amigos del Postgrado: Alan, Feizzar, Eduardo, Mauricio, Gaby y Mariana; por hacerme sentir como en casa en un país extraño, pero que hoy puedo decir que es mi segundo hogar y que gustoso volvería siempre.

## **ÍNDICE**

<b>1.- RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>2.- INTRODUCCIÓN</b>	<b>6</b>
<b>3.- ANTECEDENTES</b>	<b>7</b>
<b>4.- MARCO TEÓRICO</b>	<b>8</b>
<b>5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>19</b>
<b>6.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>20</b>
<b>7.- JUSTIFICACIÓN</b>	<b>21</b>
<b>8.- OBJETIVOS</b>	<b>22</b>
<b>9.- HIPÓTESIS</b>	<b>23</b>
<b>10.- MÉTODOS</b>	<b>24</b>
<b>11.- DESCRIPCIÓN DE VARIABLES</b>	<b>25</b>
<b>12.- PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>26</b>
<b>13.-CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>27</b>
<b>14.- REULTADOS FINALES</b>	<b>28</b>
<b>15.- DISCUSIÓN</b>	<b>32</b>
<b>16.- CONCLUSIÓN</b>	<b>34</b>
<b>17.- LIMITACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<b>35</b>
<b>18.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>	<b>36</b>
<b>19.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>37</b>
<b>20.- ANEXOS</b>	<b>41</b>

## 1.- RESUMEN

El **SNC (síndrome nefrótico congénito)** es una enfermedad autosómica recesiva que se define como aquel que se presenta dentro de los 3 primeros meses de vida, causado por enfermedades glomerulares heterogéneas, teniendo una fuerte base genética; dentro de las mutaciones más frecuentes tenemos NPFS1, NPFS2, LAMB2, WT1, Fosfolipasa C Epsilon 1, que producen un defecto estructural en la barrera de filtración o en proteínas reguladoras; además dentro de las causas no genéticas se incluye infecciones congénitas como la toxoplasmosis, citomegalovirus, sífilis, otras. El **SNI (síndrome nefrótico infantil)** se define como aquel que se presenta entre los 3 y 12 meses de vida; tanto el SNC y el SNI están comúnmente asociados a nefropatía tipo Finlandés o a esclerosis mesangial difusa.

El objetivo de este estudio se basa en conocer la prevalencia del Síndrome Nefrótico Congénito e Infantil en la población pediátrica mexicana en un Hospital de concentración, reconocer las características clínicas, identificar el tipo histológico más frecuente y las correlaciones clínico/histopatológicas, así como sus complicaciones, progreso a enfermedad renal crónica; además es importante que los familiares tengan conocimiento de la enfermedad para que realicen consejería genética en caso de nuevos embarazos.

Se realizó un estudio descriptivo observacional, retrospectivo y analítico durante un período de 10 años, el cual comprendió desde el 1 de Enero de 2007 al 1 de Enero de 2017 en el Hospital Infantil de México; con **criterios de selección:** pacientes con diagnóstico de SNC < 3 meses de edad y síndrome nefrótico infantil de 3 a 12 meses de edad, con las siguientes **variables:** antecedentes familiares, historia antenatal, peso al nacer y peso de la placenta, edad de presentación, función renal al momento del diagnóstico, complicaciones, tratamiento farmacológico, nefrectomía unilateral o bilateral, trasplante renal, años de vida posterior al trasplante, así como el **patrón histopatológico** (glomeruloesclerosis focal y segmentaria - GEFS, esclerosis mesangial difusa – EMD, otros) y mutación genética.

Se analizaron un total de 285 pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico, de los cuales calificaron 12 pacientes para SN menores de 12 meses, con una edad de presentación entre 1 – 11 meses (mediana de 2 meses), diagnosticándose en 8 pacientes SNC, de los cuales eran 5 hombres y 3 mujeres; y 4 pacientes para SNI, 1 hombre y 3 mujeres. Las categorías diagnósticas de la revisión histopatológica fueron: 5 con glomérulo esclerosis focal y segmentaria (GEFS), 2 con enfermedad mesangial difusa (EMD), 1 con cambios mínimos (CM), 2 con reporte de tipo Finlandés.

## 2.- INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico congénito (SNC) se define como la proteinuria en rango nefrótico que se manifiesta en los primeros 3 meses de vida, causado por enfermedades glomerulares heterogéneas, teniendo una fuerte base genética; caracterizado por proteinuria masiva, hipoalbuminemia y edema, que producen un defecto estructural en la barrera de filtración o en proteínas reguladoras. El SNC puede ser heredado o causado por mutación de genes espontánea las cuales cubren la mayoría de los defectos genéticos (80%); o adquirido debido a citoquinas o anticuerpos maternos de transmisión trasplacentaria o a infecciones congénitas como la toxoplasmosis, citomegalovirus, sífilis; toxinas y síndrome hemolítico urémico, entre otros. El SNI (síndrome nefrótico infantil) se define como aquel que se presenta entre los 3 y 12 meses de vida; tanto el SNC como el SIN están comúnmente asociados a nefropatía de Tipo Finlandés o a esclerosis mesangial difusa.

Más de 30 genes han sido descritos como causa de disfunción, sin embargo el 66% de los casos de síndrome nefrótico del primer año de vida se explican principalmente por la mutación en 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, PLCE-1), dentro de las cuales la más frecuente es la mutación del gen de la nefrina (NPHS1) también conocido como Síndrome Nefrótico de Tipo Finlandés, el mismo que tiene una incidencia de 1 caso por cada 10000 nacimientos. El SNC se observa en todo el mundo aunque con una incidencia baja, pero es especialmente común en población finlandesa, donde 2 mutaciones fundadoras están frecuentemente presentes: delección de dos pares de bases en el exón 2 (Fin mayor: p.L41fsX91), y una mutación *nonsense* en el exón 26 (Fin menor: p.R1109X)

Las complicaciones en estos niños resultan directamente del SN y otras secundarias de la terapia usada como tratamiento. Las mayores causas de complicaciones son infección, tromboembolismo, insuficiencia renal, anasarca, hipovolemia e hipotiroidismo. El manejo de esta patología es complicado, manifestando resistencia a los esteroides y a otros inmunosupresores además de progreso rápido a enfermedad renal crónica en 2-3 años. Dentro de su manejo habitualmente requieren de infusiones de albúmina, nutrición parenteral, uso de inmunoglobulinas, hospitalizaciones prolongadas, en ocasiones nefrectomía, terapia sustitutiva renal y trasplante renal, con un alto riesgo de mortalidad

El presente trabajo se realizó con el objetivo de conocer las características de los pacientes con SN congénito e infantil en el servicio de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez de Enero de 2007 a Enero de 2017.

### **3.- ANTECEDENTES**

El Síndrome Nefrótico (SN) es una enfermedad causada por el incremento la permeabilidad de la barrera glomerular, esta se caracteriza por una proteinuria masiva, hipoalbuminemia y edema generalizado. Se clasifica esta entidad nosológica como idiopático e infantil, considerando este ultimo con presentación en el primer año de vida. Una consideración especial se encuentra el síndrome nefrótico congénito (SNC); el cual se define como aquel que aparece en los primeros 90 días de vida, mientras que el síndrome nefrótico infantil con edad de presentación entre los 3 y 12 meses.

La incidencia del SNC a nivel mundial es baja, con reporte anual de 1 caso por cada 10000 nacidos vivos. Al tratarse en la gran mayoría de un defecto de la barrera de filtración glomerular secundario a mutaciones de genes que codifican a proteínas del citoesqueleto el tratamiento con corticosteroide no será de utilidad siendo considerados como corticoresistente. Por otro lado la terapia con inhibidor de la calcineurina tampoco resulta de gran utilidad ya que el problema de fondo es la alteración en la síntesis proteica.

Como es sabido se conocen mas de 40 mutaciones que puede inducir inestabilidad de la membrana basal glomerular con la presentación clínica de síndrome nefrótico. Hasta el momento se han considerado 5 mutaciones como las principales y que determinan la velocidad de conducir a la enfermedad renal crónica, como es el caso del SNC tipo Finlandés con mutación del gen NPHS1 que codifica para la nefrina; proteína que determina la integridad del diafragma de hendidura. Esta alteración conduce a una glomérulo esclerosis focal y segmentaria, siendo la causa de progresión rápida a enfermedad renal crónica. Por lo tanto es de vital importancia el estudio genético, ya que dará la pauta para las decisiones terapéuticas y el pronóstico de los pacientes.

El uso de técnicas moleculares en las formas genéticas de SNC y SNI permite un seguimiento especial durante los primeros años de vida. Es importante que los médicos que están en contacto con estos pacientes se encuentren familiarizados con la existencia de las formas genéticas, lo que conllevará a mejorar el abordaje y manejo terapéutico de los niños con SNC y SIN en las unidades pediátricas (1).

## **4.- MARCO TEÓRICO**

### **SÍNDROME NEFRÓTICO CONGÉNITO E INFANTIL**

El síndrome nefrótico (SN) constituye la glomerulopatía más frecuente en pediatría. Este síndrome hace parte de los síndromes nefróticos del primer año de vida; si el cuadro clínico se presenta en los primeros 3 meses de vida, se hace referencia al síndrome nefrótico congénito y si se presenta más allá de los 4 meses, pero menos de 12 meses de vida, se denomina síndrome nefrótico infantil (3).

En el primer año de vida, predominan las formas genéticas del síndrome nefrótico idiopático y el síndrome nefrótico secundario debido a la infección congénita (2). Dentro de las mutaciones presentes, el 40-50% están asociadas al gen de la nefrina (NPHS1); sin embargo, cuando se presenta un lactante menor con signos de síndrome nefrótico, se debe descartar que no sea un síndrome nefrótico secundario, el cual puede deberse a infecciones congénitas como sífilis, toxoplasmosis o citomegalovirus; toxinas, síndrome hemolítico urémico, entre otros. Las manifestaciones clínicas son derivadas de la hipoalbuminemia, lo que hace que el manejo sea complicado; Este tipo de Síndrome nefrótico congénito, particularmente asociado a mutaciones genéticas, tienen menor tasa de respuesta a corticoides y a otros inmunosupresores, progresando rápidamente en 2-3 años a enfermedad renal crónica. Dentro de su manejo habitualmente requieren infusiones de albúmina, nutrición parenteral, uso de inmunoglobulinas, hospitalizaciones prolongadas, en ocasiones nefrectomía, diálisis y trasplante renal, con un alto riesgo de mortalidad (4).

Para entender cuál es la causa de la mayor incidencia del Síndrome nefrótico congénito en estas poblaciones, hay que extrapolarse a la historia y características socioculturales de estas comunidades. Principalmente en Finlandia, debida a su ubicación geográfica, situada justo en medio del “este y el oeste”, a través de la historia, demuestra la precaria situación por la que pasó por su cercanía con Rusia. Finlandia, fue anexada al Imperio Ruso y de ahí las consecuencias para la política exterior finlandesa, pasando por múltiples cambios socioeconómicos y sobrellevando guerras civiles, para concluir con la integración de Finlandia a la Unión Europea en 1995. Pero el origen del Estado, hoy conocido como Finlandia, se encuentra en el reino de Suecia, y fue a través de su capital, Estocolmo que llegaron inmigraciones e intercambios culturales a esta población. El estado finlandés ha sido considerado tardío, ya que tuvo su edad de oro sólo en la década de 1970-1980, desarrollando sólo hasta ese momento un sistema de seguridad social, sistemas de salud y educación adecuados.

Su estructura social era predominantemente agraria y rural, llegando posteriormente la industrialización.

Todo esto, indica que más allá de las condiciones culturales y sociodemográficas, su ubicación geográfica fue la que permitió el intercambio poblacional, con el asentamiento de grupos generando las condiciones para que enfermedades con base genética como el síndrome Nefrótico tuvieran más prevalencia en estas regiones (5).

Con el correr del tiempo, muchos menonitas de los establecidos en Rusia habían luchado y padecido por su bienestar espiritual, cultural y material en diversas regiones de Europa y de la Rusia asiática; por orden del imperio Ruso, estas condiciones de autonomía le fueron abolidas, por lo que muchos menonitas decidieron emigrar a Canadá, Estados Unidos, donde había muchas comunidades menonitas desde 1683, en esta misma época aparecen registros de menonitas emigrados de Rusia a América y luego de la Primera Guerra Mundial, muchos llegaron a Paraguay, México, Brasil y Bélize; de ahí que el origen de las enfermedades con penetrancia genética, como el síndrome Nefrótico, tiene su base en los asentamientos poblacionales y en partes del mundo donde la consanguinidad es alta y arraigan la expresión de una mutación en determinada región (6).

Más de 30 genes han sido descritos como causa de disfunción podocitaria cuando sufren una mutación, identificando las células epiteliales glomerulares como el sitio crítico de síndrome nefrótico corticoresistente. La identificación del gen asociado a la enfermedad también ha implicado múltiples vías de señalización en la patogénesis de síndrome nefrótico corticosensible (8).

Un estudio de Nueva Zelanda, encontró que la incidencia del síndrome nefrótico llegó a ser casi alrededor de 20 casos por millón de niños menores de 15 años. En poblaciones específicas, tales como las de origen finlandés o menonitas, el síndrome nefrótico congénito puede ocurrir en 1 de cada 10.000 o 1 de cada 500 nacimientos, respectivamente (2). En Finlandia, dos mutaciones son las más frecuentemente relacionadas: delección de dos pares de bases en el exón 2, también denominada Fin-Major (exón 2, p.L41fsX91) y una mutación nonsense en el exon 26, denominada Fin-Minor (exón 26, p.R1109X), que se detectan en el 78 y el 16% de los alelos mutados entre los pacientes finlandeses y en general estas constituyen el 94% del total de las mutaciones, de las cuales se han identificado alrededor de 140 mutaciones (12).

En una cohorte de pacientes finlandeses con síndrome nefrótico congénito (SNC), se identificaron defectos en el gen de la nefrina (NPHS1) como factor causal,

encontrándose en el 94% de los pacientes afectados (9). Estos pacientes presentan manifestaciones clínicas poco después del nacimiento y cursan con proteinuria masiva, progresando rápidamente a enfermedad renal crónica (ERC) en etapas tempranas (12).

La secuenciación de NPHS1, NPHS2, LAMB2 y WT1, en 46 familias de origen europeo y de turquía con el síndrome nefrótico congénito, permitió hallar una prevalencia de la enfermedad monogénica en el 91% y el 64% en las familias, respectivamente (10).

En los niños, el Síndrome nefrótico corticorresistente, se ha asociado a la presencia de múltiples mutaciones en genes que codifican proteínas de los podocitos. La Podocina, y su gen asociado, el gen NPHS2, está descrita como la causa de la gran mayoría de los Síndrome nefrótico corticorresistente en niños, de estos el 42% corresponden a formas familiares y 10% a casos esporádicos; también cabe destacar que se ha encontrado esta mutación en el 39% de los pacientes con síndrome nefrótico congénito (10).

La incidencia de mutaciones del gen WT1 es de 5.7 a 6.4% en diferentes partes del mundo, y es más común en mujeres. La detección de este tipo de mutaciones, cobra importancia ya que recientemente, Lipska et al. han informado que los pacientes con mutaciones WT1 presentan con mayor frecuencia enfermedad renal crónica e hipertensión al momento del diagnóstico con rápida progresión de la enfermedad (11,13).

La probabilidad de una causa genética monogénica en el SNCR es mayor al primer año de vida de los casos, siguiendo una frecuencia según edad: 0 – 3 meses: 100%, de 4 a 12 meses: 57%, de 13 meses a 5 años: 24%, de 6 a 12 años: 36%, de 13 a 17 años: 25%, y en más de 18 años: 14%, en los grupos de mayor edad, la mutación NPHS2 es la más frecuentemente encontrada (22,23,24).

## **FISIOPATOLOGÍA**

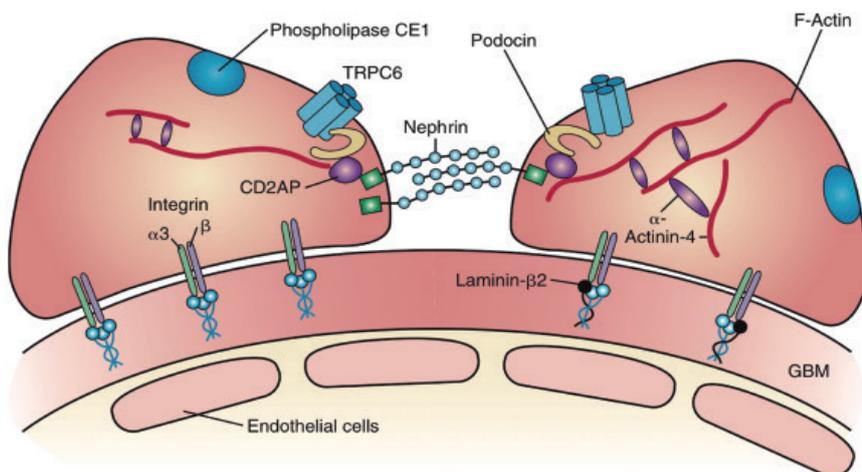
### **Barrera de filtración glomerular**

La característica principal del SNC primario es la extensa fuga de proteínas plasmáticas en la orina a través de la barrera de filtración del riñón (14, 15). Esta barrera está localizada en la pared capilar glomerular y comprende tres capas: endotelio fenestrado, membrana basal glomerular (MBG) y capa de células epiteliales (podocitos) con procesos del pie distal y diafragmas de hendidura intercalados (Fig. 1).

El filtro es un tamiz molecular altamente sofisticado, de tamaño y carga, y normalmente solo el agua y los solutos plasmáticos pequeños pasan al espacio de Bowman (16, 17). La MBG es una red de proteínas formada por colágeno tipo IV, laminina, nidogen y proteoglicanos cargados negativamente. El papel de MBG en la permeabilidad selectiva glomerular se ha debatido, pero ahora se sabe que un defecto primario en un componente de MBG, laminina, da lugar a síndrome nefrótico (18, 19).

Además, las mutaciones de un gen que codifica la integrina  $\alpha 3$  (ITGA3) pueden conducir a un síndrome nefrótico que indique que la unión de la GBM a los podocitos (citoesqueleto) es importante para la barrera de filtración glomerular (20). Los podocitos son células especializadas que consisten en el cuerpo celular y procesos primarios, secundarios y terciarios. El citoesqueleto del cuerpo celular y los principales procesos consisten en microtúbulos y filamentos intermedios, mientras que la actina es el principal componente del citoesqueleto de los procesos del pie.

El citoesqueleto del cuerpo celular y los principales procesos consisten en microtúbulos y filamentos intermedios, mientras que la actina es el principal componente del citoesqueleto de los procesos del pie. La red de actina y las proteínas interactuantes, como  $\alpha$ -actinina-4, formin-2 invertida, miosina-9, miosina-1E y ARHGDI A, mantienen la arquitectura de los procesos del pie y responden a las señales del exterior, modificando las funciones celulares en consecuencia (21).



**Figura 1. Fuente:** Tomada: Weber S. *Hereditary nephrotic syndrome*, in *Comprehensive Pediatric Nephrology*, edited by Geary D. and Schaefer F. 2008; Elsevier 219-28.

## CLASIFICACIÓN

Dado que el manejo del SNC a menudo es diferente de las formas más comunes de SN infantil, la terminología aún parece justificada (Tabla 1). Las enfermedades renales asociadas con el síndrome nefrótico (SN) en el primer año de vida son poco frecuentes y constituyen un grupo heterogéneo de trastornos.

**Tabla 1. Mutaciones genéticas en Síndrome Nefrótico SNC AISLADO**

<b>Histología</b>	<b>Gen</b>	<b>Mutación</b>
Congénito	Dilatación radial túbulo proximal ECM/ESF Esclerosis mesangial difusa	<i>NPHS1</i> (SN tipo finlandés) <i>NPHS2</i> , <i>NPHS1</i> <i>WT1</i> , <i>PLCE1</i>

## SNC SINDRÓMICO

<b>Características</b>	<b>Gen</b>	<b>Mutación</b>
Síndrome de Denys-Drash	AD, esclerosis mesangial difusa, pseudohermaderoditismo masculino, tumor de Wilms	<i>WT1</i>
Síndrome de Frasier	AD, ESF, Fenotipo femenino cariotipo 46XY, gonadoblastoma	<i>WT1</i>
Síndrome de Pierson	AR, Esclerosis mesangial difusa, microcoria, fallo renal	<i>LAMB2</i>
Síndrome de Galloway Mowat	AR, Esclerosis mesangial difusa, microcefalia, retraso mental, hernia hiatal	<i>Gen desconocido</i>
Síndrome de Nail-Patella	AD, Displasia esquelética, ungueal, ocular	<i>LMXB1</i>
Síndrome de Chimke	AR, ESF, displasia espondilohipofisaria inmunoósea, talla baja, procesos oclusivos vasculares	<i>SMARCAL1</i>

**AD:** autosómico dominante; **AR:** autosómico recesivo; **ECM:** enfermedad de cambios mínimos; **ESF:** esclerosis segmentaria y focal; **SN:** síndrome nefrótico

**Fuente:** Tomada y modificada de: Síndrome nefrótico pediátrico, Román Ortiz E. *Protoc diagn ter pediater*. 2014; 1:283-301

## **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:**

La proteinuria en rango nefrótico, es decir mayor a 50 mg/kg por día o 40 mg/m<sup>2</sup>/hora, ó una relación proteína/creatinina en orina al azar >2 (13).

- Hipoalbuminemia, con un rango menor de 2.5 g/dL o de 30 g/L.
- Edema.
- Hiperlipidemia, con un rango de colesterol >200 mg/dl.

## **PROTEINURIA E HIPOALBUMINEMIA**

La naturaleza del factor de circulación es desconocida, sin embargo algunas moléculas y citoquinas han sido implicadas, dentro de estas (25):

- Receptor de IL-2
- Interleuquinas IL -2, IL-4, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18
- El interferón- $\gamma$
- Factor de crecimiento tumoral (TGF)  $-\beta$
- Factor de permeabilidad vascular
- Factor de necrosis tumoral (TNF)  $-\alpha$
- Factor nuclear (NF)  $-\kappa B$

Recientemente, los investigadores han encontrado altos niveles circulantes del receptor de uroquinasa soluble (suPAR) tanto en niños como en adultos con Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (25).

## **EDEMA**

Gracias a la influencia de la presión hidrostática capilar que supera a la presión oncótica de las proteínas, el agua del plasma puede dirigirse al espacio extravascular desde el intersticio. El edema resultante en el síndrome nefrótico, es explicado por la disminución de la presión oncótica del plasma, producto de los niveles disminuidos de albumina, todo esto permite que se dé una extravasación del agua al espacio intersticial (26). La disminución del volumen de plasma, estimula el eje renina-angiotensina-aldosterona (Teoría underfill) y la hormona antidiurética. La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio y agua por los túbulos renales, principalmente en los segmentos distales de la nefrona, que en última instancia prolonga la extensión y el mantenimiento del edema, aunque algunos estudios no han podido documentar la elevación de los niveles de renina,

angiotensina y aldosterona (27). Existe otro modelo acerca de la formación del edema (Teoría Overflow) "hipótesis del sobrellenado", en donde este signo clínico es explicado por un defecto primario en la absorción renal de sodio, que conduce a la retención de líquidos (26).

## **HIPERLIPIDEMIA**

Desde hace muchos años la explicación para la hiperlipidemia en el SN, ha sido dada por el aumento en la síntesis de lipoproteínas que comparten su vía metabólica con la albúmina en el sistema reticuloendoplasmático y el aparato de Golgi en el hepatocito, que acompañan al elevado aumento de la misma síntesis de albumina producto de la hipoalbuminemia (28).

En el transporte del colesterol, participa la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), que desde el comienzo del síndrome nefrótico se encuentra elevado. Esta lipoproteína se convierte en lipoproteína de baja densidad (LDL), paso que es favorecido por la lipasa lipoproteica, que se encuentra disminuida en condiciones como la hipoalbuminemia (29). Adicionalmente, contribuyen a la dislipidemia, la anormalidad de otras enzimas reguladoras, tales como la proteína de transferencia de ésteres de colesterol y lecitina colesterol aciltransferasa (27).

## **ELECTROLITOS SÉRICOS**

El SN produce alteraciones electrolíticas debido a la base de su patología; con afectación principal al sodio, potasio y calcio. El sodio sérico puede estar disminuido debido a la mayor secreción de hormona antidiurética, retención de agua y la hiperlipidemia (34). El potasio puede estar normal o elevado en pacientes oligúricos. La disminución leve de la concentración de sodio en plasma, puede también ser un artefacto relacionado con la hiperlipidemia. El valor del calcio total puede estar disminuido, debido a la pérdida urinaria de 25-hidroxivitamina D (31).

## **EXAMEN GENERAL DE ORINA**

Es el paraclínico más importante en la primera evaluación del paciente con sospecha de síndrome nefrótico en general; ya que presenta proteinuria en rango nefrótico, la cual se puede cuantificar en orina de 24 horas o en orina aislada. Sin embargo, pueden ocurrir falsos positivos, como por ejemplo, en los casos de orina

alcalina, presencia de sangre, pus, entre otros. Se define como proteinuria si esta es mayor de 50 mg/kg por día o 40 mg/m<sup>2</sup>/hora en la orina en 24 horas, pero en niños menores de 2 años se acepta la realización de la razón de Proteinuria/creatinuria (P/CrU) > 2.0 en una muestra al azar (34).

## **PRUEBAS DE FUNCIÓN RENAL**

Al momento de documentar un caso de SN, se deben solicitar las pruebas de función renal, esto con el fin de informar el pronóstico y así mismo, la evaluación de la respuesta a la terapia sucesiva. En presencia de síndrome nefrótico, determinar la tasa de filtración glomerular (TFG), es una buena herramienta para predecir el riesgo a largo plazo para la enfermedad renal (5).

## **COMPLICACIONES**

### **TROMBOSIS**

El síndrome nefrótico se caracteriza por una etapa de hipercogulabilidad (30). Se relaciona principalmente con:

1. Pérdidas urinarias de proteínas antitrombóticas, dentro de estas:
  - Antitrombina III
  - Las proteínas C y S
2. Aumento de la síntesis de factores protrombóticos:
  - Aumento del número, activación y agregación plaquetaria.
  - Elevación de factores V, VIII, factor de Von Willebrand, inhibidor de  $\alpha$ 2-plasmina, inhibidor del activador del plasminógeno 1 y de fibrinógeno.
  - El aumento de las actividades del activador del plasminógeno de tejido y activador de plasminógeno inhibidor-1

### **INFECCIÓN**

Los pacientes con SN del primer año de vida presentan un mayor riesgo en la incidencia de infecciones, debido a niveles bajos de inmunoglobulina (IgG), debido a un trastorno primario en la regulación de linfocitos que interfiere con su síntesis (31).

Se ha encontrado una disminución del factor B, el cual es importante en la opsonización de los microorganismos encapsulados, a mencionar el *Streptococcus pneumoniae*; además existe una alteración en las células T, que aumenta aún más la susceptibilidad a las infecciones (32). A esto se suma el papel de los medicamentos más utilizados en el tratamiento del síndrome nefrótico, como lo son los corticosteroides y agentes alquilantes, que alteran el sistema inmunológico y elevan el riesgo de infección (31).

## **HIPOTIROIDISMO**

El síndrome nefrótico se caracteriza por pérdida urinaria de proteínas plasmáticas de tamaño intermedio y proteínas de unión a hormonas, como la globulina unida a tiroxina, transferrina y albumina, conlleva a una disminución de hormonas tiroideas en la circulación ya que se unen a las proteínas por la globulina, prealbúmina y la albumina. Es posible que esa pérdida urinaria de hormonas tiroideas, asociado a la falla de la glándula tiroidea en compensarla, sea el causante del hipotiroidismo subclínico. Se han encontrado en varios estudios una correlación entre proteinuria y TSH sérica y niveles de T4 (33).

La terapia suplementaria con Levotiroxina tiene efectos benéficos en la regulación de la actividad tiroidea, por lo que no se debe dejar pasar por alto la evolución de la función tiroidea en niños que presenten esta patología. Sin embargo, no hay muchos datos que correlacionen la disfunción tiroidea en niños con síndrome nefrótico resistente a corticoides (33).

## **BIOPSIA RENAL**

Es el método de diagnóstico que nos dará la pauta para el tratamiento y pronóstico, debe incluir, la microscopía electrónica, al igual que la inmunofluorescencia, se necesita una muestra mínima de 20 glomérulos para que los hallazgos encontrados sean seguros, con lo que se pueden identificar, así sea un 5 % de las lesiones los glomérulos afectados. (5).

### **Indicaciones para la biopsia renal (34):**

- Edad menor a 1 año de edad.

### **Hallazgos histológicos en síndrome nefrótico congénito de tipo Finlandés**

Se destaca el de tipo Finlandés, cursan con proteinuria masiva que en muchas ocasiones requiere nefrectomía farmacológica o quirúrgica, incluyendo la terapia

de reemplazo renal y trasplante. En cuanto a los hallazgos de la microscopía de luz, puede no encontrarse nada especial o mostrar proliferación mesangial y/o hiperplasia endocapilar, desarrollando posteriormente la glomeruloesclerosis no específica. En la microscopía electrónica se muestra borramiento podocitario, y en la inmunofluorescencia no muestra una tinción específica, se necesitará un análisis genético para confirmar el diagnóstico, recordando que este tipo de patología, es una enfermedad autosómica recesiva consistente en la mutación del gen NPHS1 (nefrina) que cumple una importante función en el diafragma de hendidura de los podocitos (35,36).

## **ESTUDIO GENÉTICO**

En la última década varias causas genéticas del SNCR han sido identificadas (por ejemplo, las mutaciones en los genes de podocina, WT1 pero también variantes APOL1 y otras ya mencionadas en el párrafo de la etiología), que representa hasta un 30% de los SNCR en los niños. Para los niños menores de 1 año, debe haber una alta sospecha para un diagnóstico de síndrome nefrótico distinto a la enfermedad de cambios mínimos. Aunque estos pacientes requieren de una biopsia, la prueba genética es probable que tenga un rendimiento más alto en este grupo de pacientes y debe ser considerada seriamente (37).

## **TRATAMIENTO**

El síndrome nefrótico en SNC y SNI casi siempre es resistente a los glucocorticoides y a los fármacos inmunosupresores, ya que no es una enfermedad inmunológica. Además, estos medicamentos pueden ser dañinos debido a la ya alta susceptibilidad a la infección (40).

El tratamiento conservador estándar incluye infusión de albúmina diaria o cada dos días, reemplazo de gammaglobulina, nutrición con una dieta alta en proteínas y baja en sal, sustitución de vitaminas y tiroxina, y prevención de infecciones y complicaciones trombóticas. La dieta es provista por alimentación por sonda o por alimentación parenteral. La tasa de complicaciones intercurrentes sigue siendo alta, y el crecimiento y el desarrollo suelen ser retrasados. Como resultado, algunos pacientes se pueden beneficiar de una nefrectomía unilateral ó bilateral para prevenir pérdidas masivas de proteína antes del desarrollo de insuficiencia renal.

Se ha descrito una posible alternativa médica a la nefrectomía en tres niños. La combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina y la terapia con indometacina, que deberían reducir la presión intraglomerular, condujo a una marcada disminución de la excreción de proteínas y una notable mejora en el estado nutricional y el crecimiento (41,42). Si se realiza una nefrectomía, se proporciona diálisis hasta que el paciente alcance un peso de 8 a 9 kg. En esta etapa, se puede considerar el trasplante renal (30,31).

El síndrome nefrótico puede desarrollarse en el riñón trasplantado. En una serie de casos de 65 pacientes que recibieron 77 trasplantes renales, 23 episodios de síndrome nefrótico recurrente ocurrieron en 13 pacientes con 19 injertos. Los 13 pacientes afectados tenían el genotipo Fin-Major / Fin-Minor, que se asocia con la ausencia de nefrina. Ocho (de 11 pacientes evaluados) tenían anticuerpos antinefrina circulantes. La recurrencia de la enfermedad se asocia con la pérdida del injerto (45).

La importancia de las pruebas genéticas también se destaca, por el hecho que ciertas mutaciones resultan en la no respuesta a la terapia con corticosteroides (37).

La mayoría de los nefrólogos pediátricos, en la actualidad usan los inhibidores de la calcineurina, especialmente Ciclosporina, como adyuvante al tratamiento en SNC. La Ciclosporina tiene efectos tanto inmunológicos como efectos hemodinámicos e induce la estabilización de los podocitos, estos efectos pueden contribuir a la reducción de la proteinuria (38, 39).

Recomendado el tratamiento con IECA o ARA II para los niños con SNC. Se ha observado una reducción de la proteinuria dosis-respuesta: un descenso del 33% de la proteinuria con 0,2 mg/kg de dosis de enalapril, y una reducción del 52% en la proteinuria, con una dosis de 0,6 mg/kg de enalapril (5).

## **5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En México y América Latina, son escasos los estudios realizados y se desconoce la frecuencia de presentación clínica e histopatológica del SN del primer año de vida; además, considerando a esta patología como un problema de salud pública, ya que en los últimos años se ha incrementado la cantidad de pacientes pediátricos que la padecen, repercutiendo de diversas maneras sobre su vida y que conllevan a frecuentes hospitalizaciones y aumento de la mortalidad; por lo que es necesario realizar estudios que describan a este grupo de pacientes con la finalidad de mejorar las capacidades del personal médico que labora en las unidades pediátricas para mejorar el abordaje y la toma de decisiones terapéuticas, así como tratar las comorbilidades oportunamente, lo que impactará de forma favorable en el pronóstico de los pacientes.

## **7.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles serán las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con síndrome nefrótico congénito e infantil atendidos en el en el servicio de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

## **6.- JUSTIFICACIÓN**

Debido a que el síndrome nefrótico congénito e infantil es una de las principales causas de falla renal en la población pediátrica y requiere de mayor conocimiento para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Se requiere conocer las características clínicas e histopatológicas de estos pacientes para mejorar su pronóstico, siendo el Hospital Infantil de México Centro de referencia pediátrico a nivel nacional, en el que se reporta alrededor de 1 a 2 casos por año de síndrome nefrótico del primer año de vida se podrá realizar un estudio descriptivo.

Este estudio generará nuevo conocimiento para crear nuevas preguntas de investigación; así como poder realizar en un futuro un tamaño de muestra y avanzar en el tratamiento de estos pacientes.

## **8.- OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Describir las características clínicas, bioquímicas según el patrón histopatológico en un grupo de pacientes con síndrome nefrótico congénito e infantil en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Evaluar la función renal de los pacientes con síndrome nefrótico congénito e infantil.
- Determinar la frecuencia de complicaciones en los pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico congénito e infantil.

## **9.- HIPÓTESIS**

Por el carácter descriptivo del protocolo, no es necesario realizar hipótesis

## 10.- MÉTODOS

Se propone una serie descriptiva de casos.

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Estudio observacional, retrospectivo y analítico

**TEMPORALIDAD DEL ESTUDIO:** Transversal

**UNIVERSO DE ESTUDIO:** Pacientes pediátricos con síndrome nefrótico congénito e infantil atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de enero de 2007 a enero 2017

**RECOLLECCIÓN DE DATOS:** 1/01/2007 al 1/01/2017

### VARIABLES DE ESTUDIO:

- Clínicas
- Bioquímicas
- Histopatológicas

### CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes de ambos sexos mayores de 0 a 12 meses</li><li>• Diagnóstico de síndrome nefrótico congénito e infantil.</li><li>• Biopsia renal</li><li>• Prueba de función renal en el último año.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes mayores de 12 meses.</li><li>• Perdida de seguimiento</li></ul>

**TABLA DE VARIABLES:**

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
<b>INDEPENDIENTE</b>			
<b>SEXO</b>	Género	CUALITATIVA NOMINAL	0=Mujer 1= Hombre
<b>PESO AL NACIMIENTO</b>	Peso en gramos de un bebe inmediatamente después de nacer	CUALITATIVA DE INTERVALO	0= menos de 2500g 1= 2501g a 3000 g 2= >3001g
<b>EDAD AL DIAGNÓSTICO</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el momento en que se realizó el diagnóstico	CUALITATIVA DE INTERVALO	0= <3 meses 1= >3 <12 meses
<b>DEPENDIENTES</b>			
<b>SÍNDROME NEFRÓTICO</b>	Glomerulopatía primaria caracterizada por la presencia de edema, hipoalbuminemia, proteinuria en rango nefrótico, dislipidemia.	CUALITATIVA DE INTERVALO	0= Sínd. Nefrótico Congénito 1= Sínd. Nefrótico Infantil
<b>HISTOLOGÍA</b>	Diagnóstico de enfermedades a través del estudio por biopsia del tejido renal.	CUALITATIVA NOMINAL	0 = Cambios Mínimos 1 = Enf. Mesangial Difusa 2 = Glomerulo Esclerosis Focal y Segmentaria 3 = otras
<b>COMPLICACIONES</b>	Eventos adversos asociados a la enfermedad de base	CUALITATIVA NOMINAL	0 = Ascitis 1 = Choque séptico 2 = Trombosis 3 = Derrame Pleural 4 = Peritonitis 5= Celulitis 6 = Neumonía 7 = Hipotiroidismo
<b>TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO</b>	Terapia a base de medicamentos que tienen como finalidad la curación o el alivio de enfermedades o algunos síntomas.	CUALITATIVO	0 = Ninguno 1 = Esteroides 2 = IECA 3 = ARA 4 = Otros antihipertensivos 5 = Ciclosporina 6 = Indometacina 7 = Omega 3
<b>TRATAMIENTO SUSTITUTIVO RENAL</b>	Terapia de sustitución que consiste en la depuración de toxinas urémicas	CUALITATIVO	0 = Ninguna 1= Diálisis peritoneal 2= Hemodiálisis
<b>TRATAMIENTO QUIRÚRGICO</b>	Hace referencia al procedimiento quirúrgico que consiste en la nefrectomía	CUALITATIVO	0 = Ninguna 1 = Unilateral 2 = Bilateral
<b>TRASPLANTE RENAL</b>	Hace referencia al procedimiento quirúrgico que consiste en implantar un órgano (riñón)	CUALITATIVA NOMINAL	0= No 1= Si

## **12.- PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Estadística descriptiva: en las variables cualitativas serán expresadas en frecuencias y porcentajes; las variables cuantitativas, de acuerdo a la distribución de los datos se expresarán en medianas y rangos intercuartílicos.

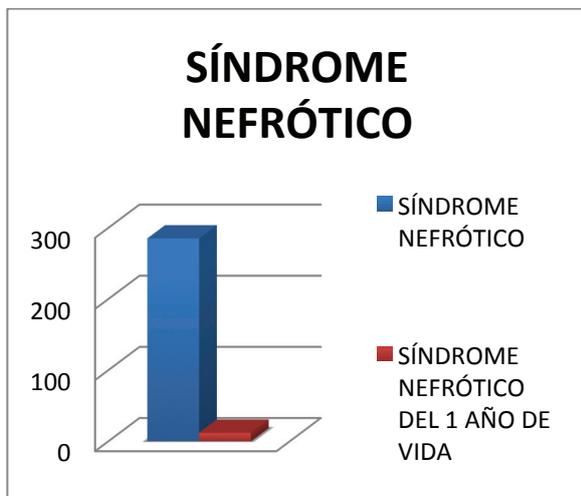
### **13- CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Según la ley general de salud en materia de investigación, por tratarse de un protocolo con carácter transversal y observacional en el cuál se revisará expedientes, se clasifica según el artículo 17 como investigación SIN RIESGO.

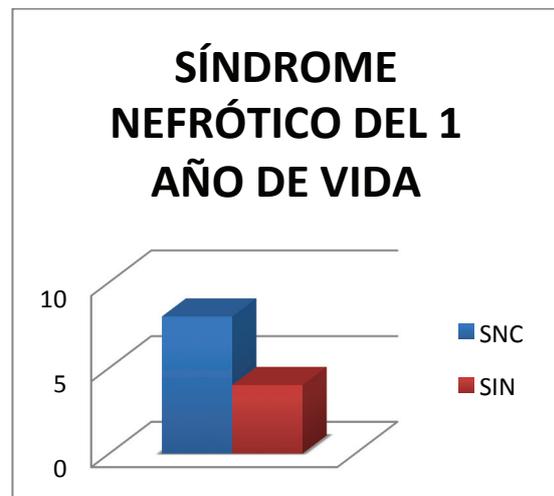
Se salvaguardará la confidencialidad de los datos al asignar contraseñas alfanuméricas para el manejo de los mismos en bases de datos. El resguardo de la identidad será responsabilidad de los investigadores.

## 14.- REULTADOS

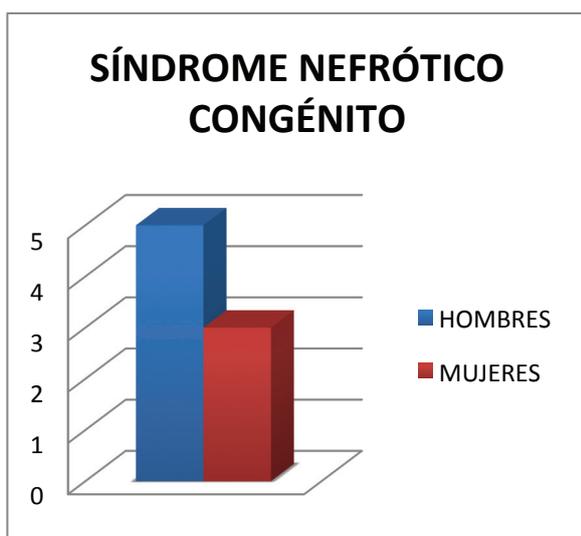
Se analizaron un total de 285 pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico, de los cuales 12 pacientes calificaron para SN menor de 1 año, con una edad de presentación entre 1 – 11 meses (mediana de 2 meses), diagnosticándose en 8 pacientes SNC, de los cuales eran 5 hombres (62.5%) y 3 mujeres (37.5%); y para SN Infantil 4 pacientes, 1 hombres (25%) y 3 mujeres (75%).



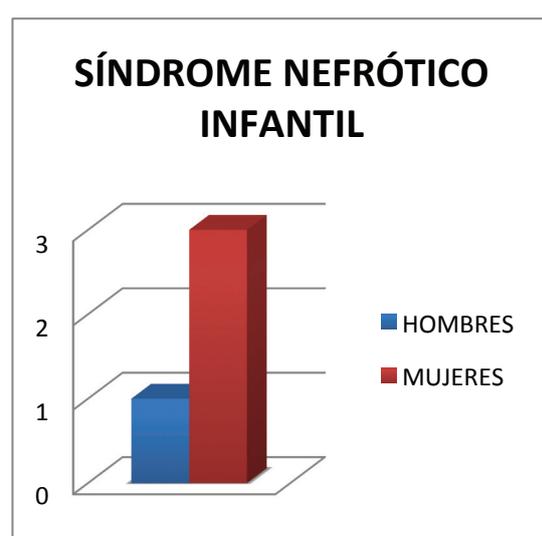
**FIGURA 1.** Porcentaje del SN del primer año de vida 4% (12 pacientes).



**FIGURA 2.** 8 pacientes con SNC (67%) y 4 pacientes con SIN (33%).



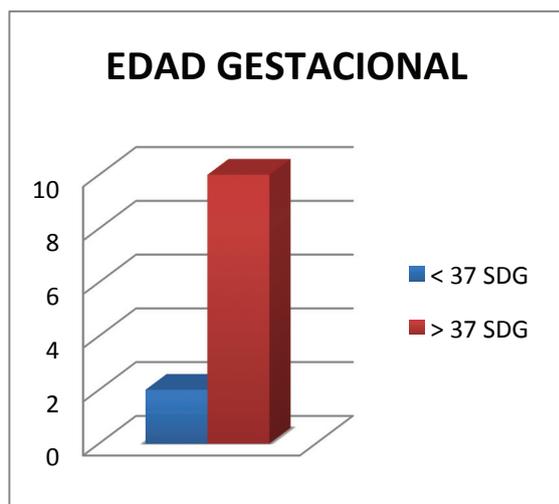
**FIGURA 3.** SNC, 5 hombres (62%) y 3 mujeres (37.5%).



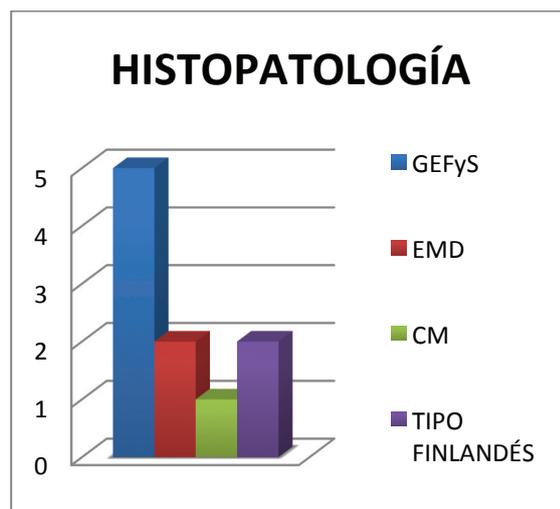
**FIGURA 4.** SNI, 1 hombre (25%) y 3 mujeres (75%).

En cuanto a la clínica de presentación todos presentaron como característica el edema (12/12), la proteinuria en rango nefrótico estuvo presente en el 100% (12/12), la hipoalbuminemia se presentó en el 91.6% (11/12), y la presencia de dislipidemia en el 100% de los pacientes, cabe recalcar que en ninguno de estos pacientes se demostró consanguinidad, sin embargo en un 25% estuvo ligado a la presencia de un familiar (hermano/a) con SNC o SNI con desenlace fatal. Se presentó en el 16.6% (2 pacientes) con edad gestacional de < 37 semanas y 83.4% (10 pacientes) > 37 semanas de gestación.

Las categorías diagnósticas de la revisión histopatológica fueron: 5 glomérulo-esclerosis focal y segmentaria (5/11), 2 enfermedad mesangial difusa (18.1%), 1 cambios mínimos (9%), 2 tipo Finlandés (18.1%); y en solo uno de estos se logró realizar la mutación, la cual resultó positiva para WT1 (9%).



**FIGURA 3.** El 83.4% de los pacientes con SN del primer año de vida tenían > 37 SDG

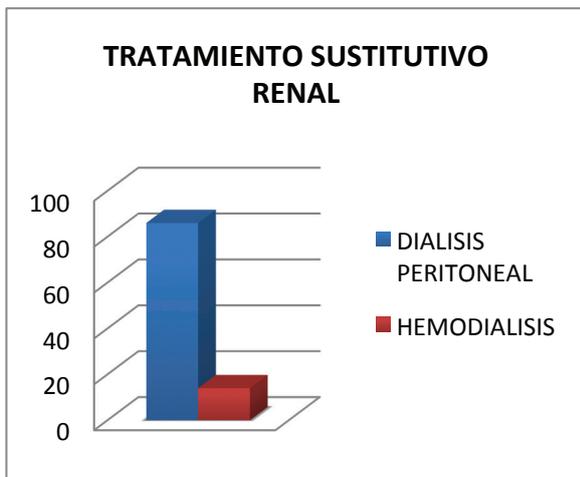


**FIGURA 4.** Patrón Histológico; 5 (45.4%) con GEFyS 2 pacientes (18%) con EMD, 1 paciente (9%) con CM, 2 paciente con tipo Finlandés (18%).

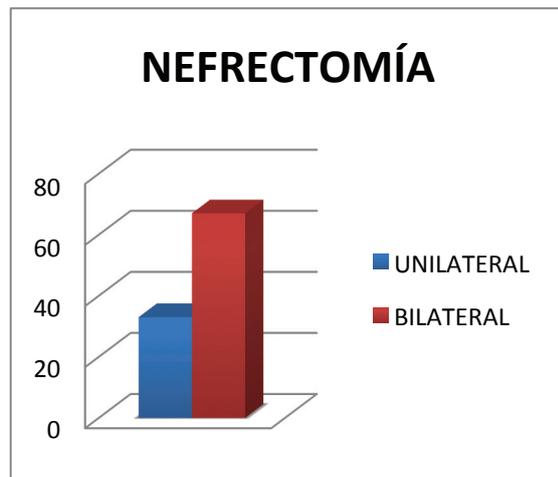
Dentro de las complicaciones más frecuentes que se presentaron en estos pacientes tenemos: edema la cual se evidencio con ascitis o derrame pleural; peritonitis 1° y 2° en aquellos pacientes que recibieron terapia sustitutiva renal con diálisis peritoneal, choque séptico, celulitis, trombosis e hipotiroidismo secundario.

En cuanto al tratamiento farmacológico que recibieron estos pacientes, consistió básicamente, IECA, ARA II e indometacina como parte del manejo antiproteinúrico. En cuanto al manejo con inmunosupresión se realizó con prednisona y ciclosporina en algunos pacientes.

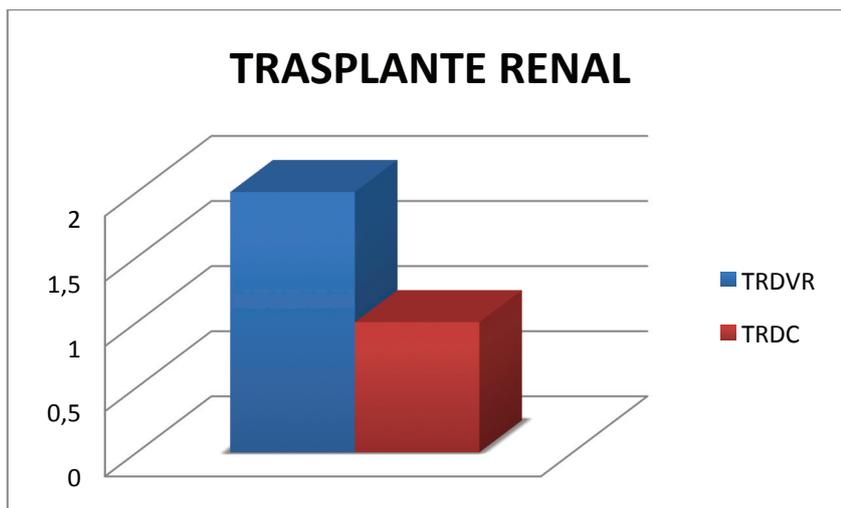
Del total de pacientes el 58.3% (7/12) ingresaron a tratamiento sustitutivo renal, el 85.7% (6/7) a DP y el 14,3% (1/7) a hemodiálisis. Se les realizó nefrectomía a 6 pacientes (50%), de los cuales 2 fueron unilateral y 4 bilateral; sin diferencia significativa en cuanto a la evolución de estos pacientes, y posteriormente 3 pacientes recibieron un trasplante renal (2 cadavéricos y 1 vivo), recibieron función renal y sin recurrencia del síndrome nefrótico; teniendo como complicación más frecuente el rechazo renal, sin llegar a perder el injerto hasta la actualidad.



**FIGURA 5.** El 86% de los pacientes con SN del primer año de vida entro a TSR con diálisis peritoneal, el 14% en hemodiálisis.



**FIGURA 6.** El 33% de los pacientes con SN del primer año de vida se les realizó nefrectomía unilateral, mientras que al 67% nefrectomía bilateral.



**FIGURA 7.** Del total de pacientes con SN del primer año de vida, el 67% recibió riñón de donante vivo relacionado, mientras que el 33% de donante cadavérico.

Cabe mencionar que de los 12 pacientes en estudio, solo uno falleció como complicación de su ERCT ya que se encontraba con tratamiento sustitutivo renal en diálisis peritoneal a la cual no tuvo un buen apego.

## 15.- DISCUSIÓN

En esta muestra de pacientes con SN del primer año, se reportan 12 pacientes, con una edad de presentación entre 1 – 11 meses (mediana de 2 meses), diagnosticándose en 8 pacientes SNC y SN Infantil 4 pacientes.

Los pacientes incluidos en este estudio presentaron los cambios histopatológicos que con más frecuencia se describen en la literatura, dentro de los cuales se menciona GEFyS en el que se evidencian 5 pacientes, 3 masculinos y 2 femeninos y con una edad de presentación antes de los 3 meses de edad

En aquellos pacientes con histopatología de tipo Finlandés se presentaron antes de los cinco meses de edad, en el que encontramos un predominio del sexo masculino; uno de ellos progreso a ERCT en menos de 5 años y que debido a las complicaciones ya mencionadas de este síndrome requirió nefrectomía unilateral con terapia sustitutiva renal con diálisis peritoneal y que posteriormente se realizó trasplante renal mejorando la sobrevida del paciente y sin datos de recidiva de la enfermedad.

De manera similar, la mayoría de los niños con esclerosis mesangial difusa se presentaron temprano en los primeros seis meses de vida. Sin embargo, algunos niños con glomérulo esclerosis focal y segmentaria, MesGN, MCD y DDD también se presentaron temprano, incluso dentro de los primeros tres meses de edad, como también se describe por otros (46, 47). Los hallazgos histopatológicos no pueden predecir el resultado con certeza ya que el curso de la enfermedad varía entre el grupo etiológico.

Se menciona que la remisión en estos pacientes es poco común independientemente de la histopatología que presentaron; en esta descripción de pacientes no se evidenció remisión en ninguno de ellos.

Alrededor de una sexta parte de los niños tenían antecedentes familiares positivos de un hermano afectado y había antecedentes de consanguinidad parental en el 31% (7), sin embargo en nuestro estudio no se comenta el antecedente de consanguinidad, pero se reportan 3 casos con antecedente SN familiar con desenlace fatal dentro de los 3 primeros años de vida.

Dentro de las complicaciones mencionadas, se reporta el hipotiroidismo en 8 pacientes, seguido de la sepsis y derrame pleural en 5 y 4 pacientes respectivamente. Un estudio retrospectivo de 21 recién nacidos con SN tipo Finlandés, por ejemplo, encontró que 63 episodios sépticos confirmados y 62 sospechosos se produjeron durante un período de seguimiento medio de un año (27).

Esto puede estar relacionado con las hospitalizaciones a menudo prolongadas, complicadas por episodios sépticos y estancias de cuidados intensivos múltiples y / o la pérdida severa de proteínas con retraso en el crecimiento (49); con menos frecuencia la peritonitis y trombosis, eventos de diarrea y neumonía. Seis niños sufrieron de diarrea considerable, como resultado de la pérdida de proteínas plasmáticas en el intestino debido al edema intestinal (48); sin embargo en nuestro estudio solo se reporta 1 paciente con presencia de diarrea. En nuestra cohorte, un paciente falleció como resultado de su ERCT, la misma que se encontraba en tratamiento sustitutivo renal en diálisis peritoneal a la cual no tuvo un buen apego.

El tratamiento con antiproteinúricos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina II, así como también el uso de indometacina que es un anti-inflamatorio no esteroideo se baso en el mecanismo de acción de estos fármacos, obteniendo como resultado final reducción del filtrado glomerular por vasodilatador de la arteriola eferente, sin embargo es importante mencionar que dicho tratamiento farmacológico lleva a los pacientes a ERCT de una manera segura y controlada

El manejo con inmunosupresión se realizó preferentemente con prednisona, salvo en algunos casos a los que se les administró ciclosporina, para así evitar la pérdida masiva de proteínas y poder contrarrestar las complicaciones más graves en estos pacientes como lo es la desnutrición, evitar las infecciones. En cuanto al tratamiento quirúrgico, la nefrectomía sea unilateral o bilateral conjuntamente con el inicio de terapia sustitutiva renal, de preferencia la diálisis peritoneal por la edad de presentación de la enfermedad; y como tratamiento final el trasplante renal, en el que según nuestro estudio coincide con lo reportado a nivel mundial, haciendo referencia a mejor calidad de vida y sobrevida de los pacientes.

## **16.- CONCLUSIÓN**

A pesar de las limitaciones, nuestro estudio tiene varias fuerzas. Primero, este es el primer estudio sobre SNC y SNI realizado en México, en un período de 10 años se reportaron 12 casos de SN del primer año de vida, en el que se describen las características clínicas y la frecuencia de presentación de la enfermedad de acuerdo a la histopatología en un Hospital de concentración.

El SNC y SNI son patologías de presentación de edad muy temprana que acarrearán una alta morbi-mortalidad, siendo aún de prevalencia muy baja, pero que le significa un elevadísimo costo al sistema de salud mexicano.

A partir de los hallazgos obtenidos en este estudio concluimos que se debe realizar un estudio longitudinal para valorar la evolución clínica y las complicaciones de este grupo de pacientes para tener una mejor visión sobre la incidencia y prevalencia de esta enfermedad en la edad pediátrica.

## **17.- LIMITACIÓN DEL ESTUDIO**

El presente estudio tiene algunas limitaciones. Primero, el estudio basicamente consisten en que se trata de un estudio retrospectivo observacional realizado en un solo centro hospitalario con una muestra de pacientes relativamente pequeña. Segundo, no contamos con la secuenciación genética de cada paciente, de tal manera no sabemos cual es la prevalencia más frecuente respecto a la mutación.

## 18.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MES	TITULO	INICIO DE PROTOCOLO Y DETERMINACION DE OBJETIVOS	RECOLECCION DE DATOS	ANALISIS Y RESULTADOS	DISCUSION	REVISION Y CONCLUSION
JULIO	X					
SEPTIMBRE		X				
OCTUBRE		X				
NOVIEMBRE			X			
DICIEMBRE			X			
ENERO				X		
FEBRERO				X		
MARZO					X	
ABRIL					X	
MAYO						X

## **19.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Marta A. Síndrome nefrótico congénito por mutación del gen de la nefrina. Caso clínico. Rev Chil Pediatr 2011; 82 (5): 426-431
2. Lane, J., Langman, C., Finberg, L. Pediatric Nephrotic Syndrome, Medscape, Updated. 2015
3. Bello, P. Síndrome nefrótico en el primer año de vida; An Pediatr Contin. 2014;12(1):17-24
4. Azócar, M. Síndrome nefrótico congénito por mutación del gen de la nefrina. Caso clínico, Rev Chil Pediatr. 2011;82(5):426-431
5. Luna-Fabritius, A., Nokkala, E., Sarkamo, V. Finlandia y su historia: una presentación., Istor. Primavera. 2012;12(48):3-9
6. Cañas, L. Historia y Etnografía de una Colonia Menonita. Editorial Antropofagia, Buenos Aires, 2005
7. Azocara, M., Vegab, A., Farfanc, M., Cano, F. Identificación de variantes del gen NPHS2 en niños con síndrome nefrótico corticorresistente, Rev Chil Pediatr. 2016;87(1):31---36
8. Braun, D., Sadowski, C., Kohl, S. Lovric, S., Astrinidis, S. et al. Mutations in nuclear pore genes NUP93, NUP205 and XPO5 cause steroid resistant nephrotic syndrome. Nature Genetics. 2016;48(4)
9. Sadowski, C.E. et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. J. Am. Soc. Nephrol. 2015; 26:1279–1289
10. Sampson, MG. Opportunities and Challenges of Genotyping Patients with Nephrotic Syndrome in the Genomic Era. Seminars in Nephrology, 2015;35(3):212–221
11. Luna-Fabritius, A., Nokkala, E., Sarkamo, V. Finlandia y su historia: una presentación., Istor. Primavera. 2012;12(48):3-9
12. Azócar, M. Síndrome nefrótico congénito por mutación del gen de la nefrina. Caso clínico, Rev Chil Pediatr. 2011;82(5):426-431
13. Pais, P, Avner, E., Nephrotic Syndrome, Nelson Textbook of Pediatrics, Vol 2. 20a ed. Canada: Elsevier; 2015. p. 2521-2528
14. Dámico G, Bazi C. Pathophysiology of proteinuria. Kidney Int. 2003;63:809
15. Jalanko H, Patrakka J, Tryggvason K, et al. Genetic kidney diseases disclose

the pathogenesis of protein-uria. *Ann Med*. 2001;33:526–33.

16. Dagan A, Cleper R, Krause I, et al. Hypothyroidism in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:2171–5.
17. Kaukinen A, Kuusniemi AM, Lautenschlager I, et al. Glomerular endothelium in kidneys with congenital nephrotic syndrome (NPHS1). *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1224–32.
18. Chen Y, Zhou Y, Go G, et al. Laminin  $\beta 2$  gene missense mutation produces endoplasmic reticulum stress in podocytes. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:1223–33.
19. Jarad G, Cunningham J, Shaw A, Miner J. Proteinuria precedes podocyte abnormalities in Lamb2 mice, implicating the glomerular basement membrane as an albumin barrier. *J Clin Invest*. 2006;116:2272–9.
20. Nicolaou N, Margadant C, Kevelam S, et al. Gain of glycosylation in integrin  $\alpha 3$  causes lung disease and nephrotic syndrome. *J Clin Invest*. 2012;122:4375–87.
21. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016 E.D. Avner et al. (eds.), *Pediatric Nephrology*
22. Niaudet, P. Complications of idiopathic nephrotic syndrome in children. © 2014 UpToDate.
23. Niaudet, Patrick. Steroid - resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. © 2014 UpToDate.
24. Niaudet, P. Congenital and infantile nephrotic syndrome. © 2014 UpToDate.
25. Van den Berg, JG., Weening, JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2004;107(2):125-36
26. Gordillo, G., Exeni, R., De La Cruz, J. *Nefrologia pediátrica*. España: Ediciones Elsevier; 2009
27. Anderson, S., Komers, R., Brenner, BM. Renal and Systemic Manifestations of Glomerular Disease. Brenner BM. Brenner and Rector's *The Kidney*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008;26
28. Saland, JM., Ginsberg, H., Fisher, EA. Dyslipidemia in pediatric renal disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Curr Opin Pediatr*. 2002;14(2):197-204
29. Gordillo, G., Exeni, R., De La Cruz, J. *Nefrologia pediátrica*. España: Ediciones Elsevier; 2009
30. Loscalzo, J. Venous thrombosis in the nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(10):956-8.

- 31.** Niaudet, P., Avner, E., Harmon, W, N. Yoshikawa. Steroid-Sensitive Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. En: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, editors. Pediatric Nephrology. Chap. 24, 6th ed. 2009.
- 32.** Wu, HM., Tang, JL., Sha, ZH., Cao, L., Li, YP. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2004. CD003964.
- 33.** Kapoor, K., Saha, A., Dubey, N., Goyal, P., Suresh, C., Batra, V., Upadhayay, U. Subclinical non-autoimmune hypothyroidism in children with steroid resistant nephrotic syndrome. Clin Exp Nephrol.2014;18:(1)13–117. DOI 10.1007/s10157-013-0800-1.
- 34.** Gordillo, R., Spitzer, A. The Nephrotic Syndrome. Pediatr. Rev. 2009;30;94-105 DOI: 10.1542/pir.30-3-94
- 35.** Hladunewich, M., Avila-Casado, C., Gipson, D. Focal Segmental Glomerulosclerosis, National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases, 6a Edic, 2014, cap 18, 170-175
- 36.** Fogo, A., Lusco, M., Najafian, B., Alpers, Ch. AJKD Atlas of Renal Pathology: Congenital Nephrotic Syndrome of Finnish Am J Kidney Dis. 2015;66(3): e11-e1
- 37.** Andolino, TP., Reid-Adam, J. Nephrotic Syndrome, Pediatrics in Review, 2015;36(3)
- 38.** Hodson, EM., Craig, JC. Corticosteroid therapy for steroid sensitive nephrotic syndrome in children: dose or duration? J Am Soc Nephrol. 2013; 24:7–9
- 39.** Bensman, A., Niaudet, P. Non-immunologic mechanisms of calcineurin inhibitors explain its antiproteinuric effects in genetic glomerulopathies. Pediatr Nephrol. 2010; 25:1197–1199
- 40.** Ljungberg P, Holmberg C, Jalanko H. Infections in infants with congenital nephrosis of the Finnish type. Pediatr Nephrol 1997; 11:148.
- 41.** Pomeranz A, Wolach B, Bernheim J, et al. Successful treatment of Finnish congenital nephrotic syndrome with captopril and indomethacin. J Pediatr 1995; 126:140.
- 42.** Heaton PA, Smales O, Wong W. Congenital nephrotic syndrome responsive to captopril and indometacin. Arch Dis Child 1999; 81:174.
- 43.** Mahan JD, Mauer SM, Sibley RK, Vernier RL. Congenital nephrotic syndrome: evolution of medical management and results of renal transplantation. J Pediatr 1984; 105:549.

- 44.** Holmberg C, Jalanko H, Koskimies O, et al. Renal transplantation in small children with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Transplant Proc* 1991; 23:1378.
- 45.** Kuusniemi AM, Qvist E, Sun Y, et al. Plasma exchange and retransplantation in recurrent nephrosis of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1). *Transplantation* 2007; 83:1316.
- 46.** Kaneko K, Suzuki Y, Kiya K, Matsubara T, Fukuda Y, Yabuta K (1998) Minimal change lesion in congenital nephrotic syndrome. Two case reports and a review of the literature. *Nephron* 79:379–380 7.
- 47.** Machuca E, Benoit G, Nevo F, Tete MJ, Gribouval O, Pawtowski A, Brandstrom P, Loirat C, Niaudet P, Gubler MC, Antignac C (2010) Genotype-phenotype correlations in non-Finnish congenital nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 21:1209–1217.
- 48.** Habib R (1993) Nephrotic syndrome in the 1st year of life. *Pediatr Nephrol* 7:347–353.
- 49.** Cohen AH, Turner MC (1994) Kidney in Galloway-Mowat syndrome: clinical spectrum with description of pathology. *Kidney Int* 45:1407–1415

## **20.- ANEXOS**

1. Hoja de recolección de datos
2. Variables Cualitativas
3. Variables Cuantitativas

## HOJA RECOLECCION DATOS

### DATOS PERSONALES

NOMBRE \_\_\_\_\_ REGISTRO \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_  
EDAD AL DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_ meses PROTEINURIA AL DIAGNÓSTICO \_\_\_\_\_

### ANTECEDENTES

Edad gestacional al nacimiento \_\_\_\_\_ semanas Peso placentario \_\_\_\_\_ grs. Consanguinidad SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_  
Síndrome nefrótico en la familia SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS y GENÉTICAS

Peso al nacer  gramos  
Edema ¿?  
Mutación nefrina \_\_\_\_\_ podocina \_\_\_\_\_ VVT1 \_\_\_\_\_ Fosfolipasa C epsilon \_\_\_\_\_ Lambda 2 \_\_\_\_\_

### PARAMÉTROS BIOQUÍMICOS

Proteinuria en rango nefrótico SI \_\_\_\_\_  mgr/m2/hr NO \_\_\_\_\_  
Hipoalbuminemia SI \_\_\_\_\_  mg/dL NO \_\_\_\_\_  
Colesterol  mg/dL C3 \_\_\_\_\_ C4 \_\_\_\_\_  
Trigliceridos  mg/dL Inmunoglobulinas G \_\_\_\_\_ A \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_ E \_\_\_\_\_  
Creatinina  mg/dL

## HISTOPATOLOGÍA

Edad de presentación \_\_\_\_\_ meses    Edad primer biopsia \_\_\_\_\_ meses    No. glomérulos \_\_\_\_\_  
Mesangial Proliferativa \_\_\_\_    Focal y segmentaria \_\_\_\_    Esclerosis mesangial difusa \_\_\_\_    Cambios mínimos \_\_\_\_\_

## TRATAMIENTO

Esteroides SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_ Duración tratamiento \_\_\_\_\_ meses  
Ciclofosfamida SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_ Duración tratamiento \_\_\_\_\_ meses  
IECA SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_ Duración tratamiento \_\_\_\_\_ meses  
ARA SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_ Duración tratamiento \_\_\_\_\_ meses  
Nefrectomía SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_ Unilateral  Bilateral   
Terapia dialítica    DP \_\_\_\_    HD \_\_\_\_  
Transplante SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

## COMPLICACIONES

Muerte SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

Variables Cualitativas

Características clínicas según el resultado histopatológico									
		Cambios mínimos		Esclerosis Mesangial Difusa		Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria		total	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
sexo	Hombre	1	100,00%	0	0,00%	5	71,40%	6	50,00%
	Mujer	0	0,00%	2	100,00%	2	28,60%	6	50,00%
Antecedente de prematuridad	si	0	0,00%	0	0,00%	3	42,90%	3	25,00%
Antecedente de consanguinidad	si	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Antecedente familiar de SN	si	0	0,00%	2	100,00%	1	14,30%	3	25,00%
	menor de 2 +	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Proteinuria	mayor a 3+	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Edema	si	1	100,00%	2	100,00%	7	100,00%	12	100,00%
	menos de 2500g	0	0,00%	0	0,00%	3	42,90%	3	25,00%
	2501g a 3000 g	1	100,00%	0	0,00%	3	42,90%	5	41,70%
Peso al nacer	>3001g	0	0,00%	2	100,00%	1	14,30%	4	33,30%
	unilateral	0	0,00%	0	0,00%	2	28,60%	2	16,70%
Nefrectomía	bilateral	0	0,00%	2	100,00%	1	14,30%	4	33,30%
Trasplante renal	si	0	0,00%	1	50,00%	2	28,60%	3	25,00%
Rechazo al trasplante	si	0	0,00%	1	50,00%	2	28,60%	3	25,00%
Defunción	si	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	8,30%
Ciclosporina	si	0	0,00%	0	0,00%	5	71,40%	5	41,70%
Choque séptico	si	0	0,00%	0	0,00%	3	42,90%	3	25,00%
Esteroides	Si	0	0,00%	1	50,00%	5	71,40%	7	58,30%
IECA	Si	0	0,00%	1	50,00%	5	71,40%	7	58,30%
ARA II	Si	0	0,00%	1	50,00%	4	57,10%	5	41,70%
Suplemento de Omega 3	si	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Terapia de reemplazo renal	si	0	0,00%	2	100,00%	3	42,90%	6	50,00%
Retinopatía	Si	0	0,00%	0	0,00%	1	14,30%	1	8,30%
Celulitis	si	1	100,00%	2	100,00%	7	100,00%	11	91,70%
Hipotiroidismo	si	1	100,00%	2	100,00%	6	85,70%	9	75,00%
Diarrea	si	1	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	8,30%
Trombosis	si	0	0,00%	0	0,00%	1	14,30%	1	8,30%
Peritonitis	si	0	0,00%	0	0,00%	1	14,30%	2	16,70%
Neumonía	si	0	0,00%	1	50,00%	0	0,00%	1	8,30%
Derrame pleural	si	0	0,00%	0	0,00%	3	42,90%	3	25,00%
Ascitis	si	0	0,00%	0	0,00%	4	57,10%	4	33,30%

**Variables Cuantitativas**

Resultado Histopatológico									
	Cambios mínimos			Esclerosis Mesangial Difu			Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria		
	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max
edad al momento de la biopsia (meses)	11	11	11	18	15	21	4	1	9
Edad al diagnóstico (meses)	3	3	3	2	2	2	2	1	8
Creatinina (mg/dL)	0,3	0,3	0,3	0,53	0,5	0,55	0,2	0,1	0,48
Albúmina (mg/dL)	1	1	1	0	0	0	0	0	0
colesterol total (mg/dL)	0	0	0	1	1	1	1	0	1
Triglicéridos (mg/dL)	141	141	141	1422	1174	1670	425	313	1657
Tasa de Filtración Glomerular (mL/min) por Schwartz	0	0	0	1	1	1	0	0	2
C3	105	105	105	80,1	74,5	85,7	87,5	36,4	213
C4	29,7	29,7	29,7	36,3	23,2	49,3	18	6	62,1
Ig-E (UI/mL)	46,4	46,4	46,4	18	18	18	18,4	17,7	77,8
Ig-M (UI/mL)	109	109	109	149,5	134	165	180	59	394
Ig-A (UI/mL)	75,1	75,1	75,1	346,5	281	412	55,6	12,8	222
Ig-G (UI/mL)	238	238	238	43,4	38,4	48,4	58,6	7,09	142