



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**“COMPARACIÓN DEL CONTEO PLAQUETARIO AL MOMENTO DEL
DIAGNÓSTICO ENTRE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME
NEFRÓTICO CORTICOSENSIBLE Y CORTICORRESISTENTE”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. CECILIA GARCÍA MARTÍNEZ

TUTOR:

DRA. LILIAN REYES MORALES

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. CHIHARU MURATA



CIUDAD DE MÉXICO, 22 DE FEBRERO DE 2018



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.

**COMPARACIÓN DEL CONTEO PLAQUETARIO AL MOMENTO DEL
DIAGNÓSTICO ENTRE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME
NEFRÓTICO CORTICOSENSIBLE Y CORTICORRESISTENTE**




**DR. JOSE M. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**




**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA**



**DRA LILIAN REYES MORALES
TUTORA DE TESIS**



**DR CHIHARU MURATA
TUTOR METODOLÓGICO**

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AINES	Antinflamatorios no esteroideos
ECM	Enfermedad de cambios mínimos
FCDP AA	Factor de crecimiento derivado de plaquetas AA
GEFS	Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
GNMP	Glomerulonefritis membranoproliferativa
GREs	Elementos de respuesta a glucocorticoides
INP	Instituto Nacional de Pediatría
ISKDC	<i>International Study of Kidney Disease in Children</i> (Estudio Internacional de enfermedades renales en niños)
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i> (Consenso global para la mejoría del pronóstico en enfermedades renales)
MMF	Micofenolato de Mofetilo
NM	Nefropatía Membranosa
PCR	Proteína C Reactiva
PkRBCs	Glóbulos rojos marcados circulantes
Src	Receptor coactivador de esteroides
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VPM	Volumen plaquetario medio

INDICE

1. Marco teórico.....	6
1.1 Antecedentes.....	6
1.2 Epidemiología.....	8
1.3 Presentación clínica y diagnóstico.....	8
1.4 Patofisiología.....	13
1.5 Clasificación.....	14
1.6 Tratamiento.....	17
1.7 Pronóstico.....	21
1.8 Bases moleculares de la resistencia a esteroides.....	23
1.9 Efectos secundarios del tratamiento con esteroides.....	24
1.10 El rol de las plaquetas en el síndrome nefrótico.....	25
2. Planteamiento del problema.....	27
3. Justificación.....	27
4. Preguntas de investigación.....	27
5. Hipotesis.....	28
6. Objetivo general.....	28
7. Objetivos específicos.....	28
8. Clasificación de la investigación.....	29
9. Material y métodos.....	29
9.1 Población objetivo.....	29
9.2 Poblacion elegible.....	29
9.3 Criterios de inclusión.....	29

9.4 Criterios de exclusión.....	30
9.5 Definición operacional de variables.....	31
10. Recursos.....	32
10.1 Materiales.....	32
10.2 Humanos.....	33
11. Financiamiento.....	33
12. Conflicto de intereses.....	33
13. Descripción general del estudio.....	33
14. Cálculo de la muestra.....	35
15. Análisis estadístico.....	35
16. Aspectos éticos.....	36
17. Resultados.....	35
18. Discusión.....	44
19. Conclusiones.....	46
20. Cronograma de actividades.....	49
20. Anexos.....	50
20.1 Anexo I Descripción general del estudio.....	50
20.2 Anexo II Hoja de recolección de datos.....	51
21. Bibliografía.....	52

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

El síndrome nefrótico es la glomerulopatía más frecuente en pacientes pediátricos.

Se han documentado factores predictores para las recaídas frecuentes, como lo son la edad menor de tres años al diagnóstico, retardo en la remisión (de 7 a 9 días), recaída en los primeros 6 meses de iniciado el tratamiento y una terapia inicial corta. No obstante, no se ha logrado determinar un factor bien establecido que pronostique la respuesta al tratamiento con esteroides.

En la literatura sólo se cuenta con dos estudios en los que se evalúan directamente las plaquetas como factor pronóstico en la respuesta al tratamiento con esteroides en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico.

Uno de estos estudios se evaluaron a 156 pacientes de diferentes instituciones con síndrome nefrótico primario, se sometieron a los pacientes a tratamiento y se dividieron en tres grupos: remisión completa, remisión parcial y resistencia. Se midieron los siguientes parámetros bioquímicos: tasa de filtración glomerular, proteinuria, colesterol total, PCR y volumen plaquetario medio. Se compararon los niveles de dichos parámetros al momento del diagnóstico y a los 12 meses después de iniciado el tratamiento entre los diferentes grupos. En el análisis de resultados se encontró una asociación significativa entre la media del volumen plaquetario medio y la media de la proteinuria, es decir, había una relación directa entre ambos, a mayor volumen plaquetario medio al momento del diagnóstico, se encontraba un mayor índice de proteinuria a los 12 meses de iniciado el tratamiento. Lo que indica que el volumen plaquetario medio al momento del diagnóstico puede estar asociado con el pronóstico en el síndrome nefrótico.⁵

En el otro estudio se investigó la importancia clínica de los cambios del volumen plaquetario medio durante la fase activa y la fase de remisión en niños con síndrome nefrótico. Se incluyeron 55 niños con síndrome nefrótico (55 del sexo femenino, 25 del sexo masculino) y 29 pacientes sanos (18 del sexo femenino, 11 del sexo masculino). Se dividieron en dos grupos (pacientes con síndrome nefrótico corticosensible y pacientes con GEFS). Las características demográficas de los pacientes y el tipo de síndrome nefrótico fueron registradas y los parámetros de laboratorios en las fases activas y de remisión fueron evaluadas. Como resultados, se obtuvo que el promedio del conteo plaquetario en los pacientes con síndrome nefrótico fue significativamente mayor en comparación con el del grupo control. El promedio del conteo plaquetario en el grupo de pacientes con GEFS fue significativamente mayor al de los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible. El promedio del volumen plaquetario medio fue significativamente menor en la fase activa del síndrome nefrótico en comparación con el grupo control. Se encontró una relación negativa entre el valor promedio del VPM y el promedio del conteo plaquetario. Se encontraron relaciones positivas significativas entre el promedio del conteo plaquetario y el promedio del colesterol total y de los niveles de triglicéridos.³

Epidemiología

La prevalencia mundial es de aproximadamente 16 casos por 100 000 niños con una incidencia de 2 a 7 por 100 000 niños. Puede afectar a niños de todas las edades. La edad de presentación más común es la preescolar y la adolescencia. El sexo masculino es más afectado que el femenino en la edad preescolar y escolar, con una relación 2:1 en niños, no obstante, esta predominancia disminuye en la adolescencia.¹⁷

Presentación clínica

La presentación inicial de pacientes con síndrome nefrótico puede variar. El cuadro clásico es un niño entre 3 y 9 años de edad con inicio súbito de edema en declive, pero hay que tener en cuenta que algunos niños pueden presentarse sin los signos clásicos de edema aún teniendo proteinuria en rango nefrótico. El inicio de los síntomas puede seguir a una enfermedad reciente (en las 2 a 3 semanas previas generalmente) como una infección de vías respiratorias superiores.¹⁷

Generalmente los pacientes con síndrome nefrótico idiopático se presentan con edema como único síntoma. La presencia de hipertensión o hematuria macroscópica asociados al edema, es decir, un cuadro compatible con síndrome nefrótico/nefritico, es altamente sugestivo de síndrome nefrótico secundario y debe estudiarse más a fondo. Las patologías que causan frecuentemente éste último, son la nefropatía por IgA, nefritis lúpica, y glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP).¹⁷

Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico de síndrome nefrótico, se requiere el cumplimiento de los tres criterios diagnósticos: edema, hipoalbuminemia menor a 2.5 mg/l y proteinuria en rango nefrótico.¹⁷

La proteinuria en rango nefrótico, en el grupo de edad pediátrica, es definida como excreción de proteínas de más de 40 mg/m²/hr. En niños, la recolección de proteínas de 24 horas, muchas veces no es posible; por lo tanto, una muestra al azar por la mañana se prefiere para cuantificar la excreción de proteínas para la estimación de la relación proteinuria/creatinuria, siendo positiva para rangos nefróticos, una relación igual o mayor a 2000 mg/gramo ó 3 o más cruces de proteínas en orina en tira reactiva.¹⁷

Patofisiología

El riñón usa un sistema complejo de filtración conocido como la barrera de filtración glomerular.¹⁰

Dicha barrera está compuesta por una membrana basal glomerular que se encuentra entre un endotelio fenestrado y una membrana endotelial hecha de podocitos y sus procesos pediculares, con aperturas de filtración intercaladas y una apertura diafragmática. Como parte del diseño intrínseco, el sistema de filtración tiene una carga y un tamaño específico, permitiendo el paso de agua y de solutos pequeños a través de los poros hacia el espacio urinario. En el síndrome nefrótico, hay un borramiento de los procesos pediculares que pueden ser vistos a través de microscopía electrónica. La disrupción de esta barrera lleva a la proteinuria vista en el síndrome nefrótico.¹⁰

Hay dos teorías dominantes que explican la fisiopatología del edema en el síndrome nefrótico. Clásicamente se piensa que es resultado en la disminución de la presión oncótica intravascular que resulta en el movimiento de fluido al espacio intersticial; la hipovolemia ocasionada por este intercambio de fluido, eventualmente llevara a retención de sodio para compensar la disminución del volumen intravascular; no obstante, este hallazgo de hipovolemia, generalmente no se encuentra en los pacientes con síndrome nefrótico, quienes pueden presentarse inclusive con volúmenes plasmáticos elevados. La hipervolemia vista en estos pacientes, ha llevado a una teoría que se opone a la de la hipovolemia, ésta teoría es llamada la teoría del sobrellenado, esta última propone que la proteinuria lleva a una activación de los canales epiteliales de sodio, con el incremento en la retención del mismo y la formación del edema.¹⁷

La hipercolesterolemia resulta de una variedad de factores involucrados en el síndrome nefrótico. Dichos factores son los siguientes: la disminución de la presión oncótica a través de la pérdida de albúmina y los cambios en la tasa de producción y degradación de varios productos a lo largo de la vía del colesterol por un incremento en actividad de la beta-hidroxi-beta-metilglutaryl coenzima A

reductasa (responsable de la síntesis del colesterol) con una disminución en la actividad de la 7 alfa hidroxilasa (enzima responsable del catabolismo del colesterol).¹⁷

La hipertrigliceridemia es el resultado de un incremento en la conversión de los triglicéridos circulantes a ácidos grasos libres debido a la glicoproteína similar a la angiopoyetina. Esta glucoproteína es encontrada en varios tejidos y es secretada en respuesta a proteinuria en rango nefrótico.¹⁷

Clasificación

El síndrome nefrótico se divide en dos grandes grupos de acuerdo a su etiología, el síndrome nefrótico primario (idiopático) y el secundario. El primario o idiopático es aquel que no se logra asociar a alguna enfermedad sistémica identificable o a la ingesta de algún medicamento.¹⁷

Las principales etiologías del síndrome nefrótico secundario son las siguientes: entre las enfermedades sistémicas se encuentran la hepatitis B, hepatitis C, VIH, toxoplasmosis, sífilis, malaria, amiloidosis, lupus eritematoso sistémico, púrpura de Henoch-Scholein, nefropatía por IgA, linfoma, glomerulonefritis membranoproliferativa. Los medicamentos asociados son el litio, la heroína, los AINES, la penicilamina, el interferon gama, el oro y pamidronato.¹⁷

El síndrome nefrótico idiopático se subdivide en tres grupos basados en las características histológicas: la enfermedad de cambios mínimos (ECM), la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) y la nefropatía membranosa (NM); ésta última se ha encontrado más frecuentemente asociada a causas secundarias en pacientes pediátricos, no obstante, la mayoría de las referencias bibliográficas aún la incluyen como causa de síndrome nefrótico idiopático.¹⁷

La ECM es la más común en los niños en edad escolar. Es la que se ha asociado más frecuentemente al síndrome nefrótico secundario. Histológicamente se caracteriza porque en la microscopía de luz, el glomérulo se observa

histológicamente normal, no obstante, en microscopía electrónica revela fusión de los procesos pediculares.¹⁷

En la GEFS algunos glomérulos pueden ser normales, mientras que otros muestran áreas segmentarias de esclerosis o cicatrización.¹⁷ Debido su naturaleza parchada, es común que se confunda con enfermedad de cambios mínimos cuando se obtienen muestras insuficientes al momento de la biopsia renal, por lo tanto, una biopsia adicional puede ser requerida en el futuro para hacer el diagnóstico.¹⁷

En la NM se observa engrosamiento difuso de las paredes capilares del glomérulo. La nefropatía membranosa idiopática es mas común en adultos que en niños, con una incidencia exacta difícil de acertar. En los pasados 5 años, estudios de nefropatía membranosa revelan la presencia de un autoanticuerpo contra el receptor tipo M de la fosfolipasa A2, que está incrementada en adultos con nefropatía membranosa idiopática, aunque este autoanticuerpo también ha sido observado en niños, la exacta prevalencia en pacientes pediátricos con nefropatía membranosa aun es desconocida. Varios reportes sugieren que es más comúnmente de naturaleza secundaria, entre las causas más frecuentes de esta glomerulopatía en pacientes pediátricos se encuentran la hepatitis B y el lupus eritematoso sistémico.¹⁷

Independientemente de las características histológicas, el síndrome nefrótico idiopático también se clasifica de acuerdo a la respuesta con el tratamiento con esteroides como corticosensible o corticorresistente.¹⁷

Para poder definir si un paciente pertenece a un grupo o al otro, es importante primero conocer los conceptos de remisión y recaída. Se dice que un paciente se encuentra en remisión cuando presenta un ratio proteinuria: creatinuria menor a 0.2 ó tira reactiva negativa o con trazas de proteínas por 3 días consecutivos. Un paciente presenta recaída cuando presenta un incremento en el ratio proteinuria: creatinuria mayor o igual a 2, ó 2 ó más cruces en 3 a 5 días consecutivos.¹⁷

Se clasifica a un paciente con síndrome nefrótico corticosensible cuando presenta remisión con terapia con esteroides en las primeras cuatro a ocho semanas del tratamiento.⁸

La duración mínima del tratamiento con prednisona requerida para definir corticorresistencia aún no está bien determinada. Datos de la ISKDC muestran que el 95% de los niños con síndrome nefrótico corticosensible logran la remisión en las primeras 4 semanas del tratamiento diario con prednisona. Sin embargo, según esta guía, se considera a un paciente como corticorresistente cuando presenta incapacidad para inducir la remisión en 8 semanas con terapia diaria con esteroides [8], a diferencia con la Asociación Americana de Pediatría, en la que se clasifica a un paciente como tal cuando no presenta respuesta a las 4 semanas del tratamiento.⁸

La AAP, clasifica a un paciente tiene síndrome nefrótico corticodependiente cuando presenta recaída durante el destete de esteroides o dentro de las primeras dos semanas de la suspensión del tratamiento.¹⁷ La ISKDC ya no incluye el término corticodependiente debido a su difícil clasificación.⁷

Se dice que un paciente tiene recaídas frecuentes cuando presenta 2 ó más recaídas en los primeros 6 meses después de la terapia inicial ó 4 ó más recaídas en un periodo de 12 meses.¹⁷

Fuera de estos dos grupos mayores de síndrome nefrótico idiopático o secundario, hay dos subclases que se basan en la edad de presentación: síndrome nefrótico congénito y síndrome nefrótico infantil. El síndrome nefrótico congénito es usualmente visto dentro de los primeros tres meses después del nacimiento y es causado por diferentes tipos de mutaciones genéticas que llevan a defectos en varias regiones de la barrera de filtración glomerular; la forma clásica es el tipo Finlandés, una condición autosómica recesiva que resulta de una mutación en el gen que codifica para la proteína nefrina, un componente clave de la membrana diafragmática, no obstante, la presentación puede variar desde un síndrome nefrótico aislado, visto en la glomeruloesclerosis focal o segmentaria, a

procesos sistémicos como el síndrome de Nail-patella o de Denys-Drash. El síndrome nefrótico infantil se ve típicamente entre las 3 semanas y el año de edad.

17

Tratamiento

El manejo inicial de un paciente con sospecha de síndrome nefrótico incluye un examen general de orina y la medición de la relación de proteína urinaria: creatinina urinaria para establecer la cantidad de proteínas en orina (usualmente se considera una relación proteinuria/creatinuria mayor o igual a dos); química sanguínea que incluya creatinina, electrolitos, albúmina, colesterol y perfil de lípidos.⁴

La medición del complemento sérico C3 y anticuerpos antinucleares pueden estar indicados si existen anomalías en los estudios de laboratorio previamente mencionados o si la presentación clínica indica otra cosa que no sea enfermedad de cambios mínimos (hematuria, creatinina sérica elevada, o datos clínicos sugestivos de enfermedad autoinmune como rash, artralgias o fiebre sin foco aparente).¹⁷

En aquellos pacientes que salen del rango típico de edad (mayores de 10 a 12 años de edad), o que tienen características atípicas de enfermedad de cambios mínimos (hematuria macroscópica, hipertensión, hipocomplementemia, elevación marcada de creatinina) se deben de consultar previamente con un nefrólogo pediatra para valorar la realización de biopsia renal.¹⁷

Aunque la mayoría de los niños responden al tratamiento con prednisona, la importancia del estudio genético ha sido remarcada por el hecho de que ciertas mutaciones resultan en un síndrome nefrótico que no responde a la terapia con corticoesteroides. Para niños menores de 1 año de edad, debe de sospecharse en un diagnóstico diferente a la enfermedad de cambios mínimos; aunque estos pacientes también requieren biopsia, el estudio genético tiene una mayor importancia en este grupo de edad y debe ser fuertemente considerado.¹⁷

Además de los laboratorios previamente mencionados, en los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente se debe de realizar una biopsia renal diagnóstica y evaluación seriada de la función renal mediante la tasa de filtración glomerular o la tasa de filtración glomerular estimada.⁹

Tratamiento inicial

La estandarización del manejo en pacientes con síndrome nefrótico viene de estudios multicéntricos basados en el Estudio Internacional de Enfermedades Renales en Niños (ISKDC: *International Study of Kidney Disease in Children*).¹⁷

Una vez que se sospecha el diagnóstico de enfermedad de cambios mínimos en un niño que presenta el rango de edad clásico, tiene las características clásicas, y se han excluido infecciones latentes o activas, se debe de iniciar la terapia con esteroides.¹⁷

Las dosis de prednisona y prednisolona están basadas el Consenso para el manejo de niños con síndrome nefrótico de la APP y más recientemente, en la KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*). La estrategia de dosis en ambas guías es similar, aunque las recomendaciones difieren en la duración. La KDIGO recomienda una dosis inicial de 60 mg/m² por día (2 mg/kg/día) con una dosis máxima de 60 mg/día administrados por 4 a 6 semanas, seguido por una dosis de 40 mg/m² por dosis (1.5mg/kg) cada tercer día por 2 a 5 meses. En el consenso de las guías publicadas en la Asociación Americana de Pediatría se recomiendan las mismas dosis, pero se difiere en la duración del tratamiento, dicha asociación indica una dosis diaria de corticoesteroides por 6 semanas, seguida por corticoesteroides en días alternos por otras 6 semanas. Estudios iniciales que comparan un total de 8 semanas con corticoesteroides a 12 semanas de dicho tratamiento, reveló menos recaídas en pacientes con los cursos más largos de esteroide.⁸

Aunque hay recomendaciones de detener el tratamiento con esteroides a las 12 semanas, hay evidencia que sugiere que el uso subsecuente con

disminución progresiva de las dosis de prednisona por semanas o meses resulta en una disminución en la tasa de recaídas.⁸

Tratamiento de las recaídas

En pacientes con recaída del síndrome nefrótico tras una remisión completa, la KDIGO sugiere reiniciar la terapia usando las siguientes opciones:

- Corticoesteroides orales
- Reiniciar al agente inmunosupresor previo con el que se obtuvo respuesta
- Un agente inmunosupresor alternativo para eliminar la potencial toxicidad por el efecto acumulativo.⁹

En el síndrome nefrótico corticorresistente con recaída después de una remisión completa, se sugiere reiniciar la misma terapia inmunosupresora. Esta recomendación se basa en la preocupación de que un síndrome nefrótico corticorresistente no controlado llevaría tanto a las complicaciones de un síndrome nefrótico persistente como a las de una falla renal.⁹

En cuanto a la duración del tratamiento, la terapia incluye 60mg/m²/día de corticoesteroides con posterior uso de esteroides a dosis de 40mg/m²/dosis, después de una tira reactiva negativa o con trazas por 3 días consecutivos. El tratamiento de los pacientes con síndrome nefrótico con recaídas infrecuentes difiere del de las frecuentes en la duración del tratamiento una vez que el paciente está recibiendo terapia en días alternos (4 semanas en infrecuentes vs 3 meses en los frecuentes). La terapia alterna bajo decisión del nefrólogo pediatra es recomendada para niños con recaídas frecuentes o corticodependientes.¹⁷

Para encontrar evidencia acerca del tratamiento con inmunosupresores no esteroides en pacientes con síndrome nefrótico, se hizo una revisión sistemática de 32 estudios, en los cuales fueron incluidos 1443 pacientes. Dichos estudios compararon varios medicamentos y encontraron que la ciclofosfamida, el

clorambucil, la ciclosporina, el levamisol y el rituximab, redujeron el riesgo de recaídas en niños con síndrome nefrótico con recaídas frecuentes.¹²

Tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente

El tratamiento recomendado por la KDIGO para síndrome nefrótico corticorresistente consiste en lo siguiente:

Se recomienda usar un inhibidor de la calcineurina combinado con dosis bajas de corticoesteroides como terapia inicial en niños con síndrome nefrótico corticorresistente. El tratamiento debe ser continuado por un mínimo de 6 meses y después suspender el medicamento si no se logra una remisión parcial o completa o por un mínimo de 12 meses cuando existe al menos una remisión parcial en los primeros 6 meses de tratamiento.⁹

En tres ensayos clínicos controlados (49 pacientes), se logró una remisión completa con ciclosporina en el 31% y una remisión parcial en el 38% durante 6 meses de terapia.¹¹ El porcentaje acumulativo del 69% de remisión completa y parcial fue significativamente mejor en comparación con el 0-16% obtenido en los controles. Basándose en series de casos, la remisión parcial y completa son menos comunes en pacientes con síndrome nefrótico asociado a mutaciones en los podocitos.⁹

En cuanto a la elección del inhibidor de calcineurina, se ha comparado el uso de tacrolimus con ciclosporina y no se mostró diferencia significativa en el control de la proteinuria ni en los efectos secundarios de nefrotoxicidad, hipertensión y diabetes mellitus, no obstante, la hipertricosis y la hiperplasia gingival fueron significativamente menores con la ciclosporina en comparación con tacrolimus.⁹

La duración óptima de los inhibidores de la calcineurina no se conoce aún, en un estudio en el que se utilizó ciclosporina por 6 a 12 meses, la reducción de la proteinuria fue lograda de 4 a 6 semanas. En un segundo estudio, la remisión fue lograda en 8 a 12 semanas. La recaída ocurrió en arriba de un 70% en aquellos

que respondieron a inhibidores de la calcineurina después de 6 a 12 meses de la discontinuación del medicamento. La extensión de la terapia por encima de los 12 meses para evitar la recaída es común en la práctica, aunque el riesgo de nefrotoxicidad, recaída o alteración en la función renal permanente aún se desconoce.⁹

En el caso de pacientes que fallan en lograr la remisión completa o parcial con inhibidores de la calcineurina y corticoesteroides, se recomienda el uso de micofenolato de mofetilo (MMF), altas dosis de corticoesteroides o la combinación de ambos. Estudios observacionales que involucraron 42 pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente que fueron tratados por un mínimo de 6 meses con MMF demostraron una tasa de remisión completa del 23 al 62%, remisión parcial del 25 al 37% y ausencia de remisión del 8 al 40%.⁹

Otro tratamiento alternativo en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente, son las altas dosis de corticoesteroides intravenosos. Dichos medicamentos fueron usados en un estudio comparativo, donde niños con síndrome nefrótico corticorresistente recibieron altas dosis de metilprednisolona o dexametasona intravenosas por seis dosis, combinadas con prednisona oral, y el pronóstico a corto plazo fue evaluado al final de un régimen de tratamiento de dos semanas. En 78 pacientes evaluables, la terapia con pulsos de esteroides indujo una remisión completa del 34% y una remisión parcial del 13%.⁹

Los IECAS y los bloqueadores ARA II, sin mostrarse diferencia en la respuesta entre ambos fármacos, pueden ser usados también como terapia sustitutiva para ayudar a disminuir la proteinuria persistente en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente. Ambas clases de fármacos reducen la proteinuria y enlentecen la progresión a enfermedad renal crónica a través del bloqueo del sistema renina angiotensina.¹⁷

Pronóstico

El curso natural de la enfermedad del 90% de los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico idiopático, será la remisión. El número de recaídas es dependiente de la persona y de las variables; en la cohorte de la ISKDC, 75% de los pacientes que respondieron inicialmente y que permanecieron en remisión a los 6 meses después de la presentación inicial, continuaron en remisión o tenían recaídas infrecuentes (una tercera parte del total de la cohorte); los pacientes que recayeron en los primeros 6 meses en promedio, fueron capaces de lograr tiempo libre de recaídas de 3 años desde la presentación inicial; El 85% de la cohorte fue encontrada retrospectivamente en remisión 8 años después de entrar al estudio, la mayoría de esos niños presentaron enfermedad de cambios mínimos. Adyuvantes a la terapia inicial en pacientes estables ambulatorios incluyeron uso de diuréticos para ayudar con el manejo del edema, especialmente si el edema era lo suficientemente severo como para afectar la deambulaci3n; pacientes con proteinuria tuvieron monitoreo seriado de la dislipidemia, y se consider3 el uso de estatinas en ni1os quienes tenían recaídas frecuentes o eran resistentes a esteroides; de cualquier manera estos medicamentos no fueron necesarios en la mayoría de los pacientes con enfermedad de cambios mínimos.¹⁷

Si una remisi3n parcial o completa no se logra, hay un 50% de riesgo de progresi3n a enfermedad renal terminal dentro de los primeros 5 a1os tras el diagn3stico.⁹

Estudios observacionales de pacientes con GEFS demuestran una sobrevida renal a 5 a1os del 90% en pacientes con remisi3n completa siguiendo cualquier monoterapia o terapia combinada.⁹

Una remisi3n parcial est3 asociada con una sobrevida a 5 a1os del 80% en adultos, aunque esos datos no se han demostrado en ni1os.⁹

Los ni1os que no responden al tratamiento inicial con esteroides, lo que ocurre en un bajo porcentaje de ni1os con s3ndrome nefr3tico (aproximadamente 10%), tienen un pron3stico pobre debido a que tienen altas tasas de progresi3n a

enfermedad renal terminal (tasa de filtración glomerular menor a 15ml/min o necesidad de diálisis) y continuaran requiriendo diálisis o trasplante renal para su manejo. Aunque el trasplante es curativo en algunas formas de síndrome nefrótico (síndrome nefrótico congénito, por ejemplo), ciertas formas de síndrome nefrótico tienen un alto índice de recurrencia, por ejemplo, en la GEFS hay un 15% de posibilidades de recurrencia en el riñón trasplantado, y en otros estudios, se reportan tasas de recurrencia mayores del 30%.¹⁷

Bases moleculares de la Resistencia a esteroides

La terapia con esteroides, debido a su amplio rango de propiedades antiinflamatorias, es la base del tratamiento en la mayoría de las enfermedades en el humano incluyendo el síndrome nefrótico en niños. Sin embargo, no todos los pacientes responden positivamente a dicha terapia. Se han identificado muchos factores potenciales asociados a la resistencia a esteroides, dichos factores son los siguientes: factores genéticos asociados con el receptor de glucocorticoides tipo α (GR α), con la estructura del heterocomplejo del receptor de glucocorticoides, así como con la glucoproteína P o con el citocromo P450.¹⁵

La acción de los glucocorticoides puede involucrar mecanismos genómicos y no genómicos.

Los mecanismos genómicos involucran mediación de la función del receptor de glucocorticoides. Hay dos isoformas de receptor de glucocorticoides. GR, GR α y GR β . La función de GR β no ha sido aclarada por completo, pero puede jugar un rol en controlar de manera negativa a GR α y puede mediar la resistencia a glucocorticoides durante la respuesta inflamatoria. GR α consiste en tres dominios de unión. En el citoplasma, el receptor de glucocorticoides está presente en su forma inactiva en un complejo multimérico que consiste en varias proteínas, como la proteína de shock 90 (Hsp90), Hsp70, Hsp56, Hsp40, la proteína p23 y el Src (*steroid receptor coactivator*). La unión de los glucocorticoides causa disociación de las proteínas y el receptor se vuelve activo. El receptor activo lleva a la translocación del núcleo celular, dimerización y unión a regiones específicas del

DNA, estas regiones específicas son los llamados GREs (glucocorticoid response elements). La unión del receptor a los GREs puede inducir la activación de genes, llevando a un incremento en la transcripción de varios agentes antiinflamatorios, como la interleucina 10 y el inhibidor del factor nuclear Kappa B (ikB). Este proceso se denomina transactivación.¹⁵

Los mecanismos no genómicos se manifiestan por un efecto rápido (de segundos o minutos) de corta duración (60-90 minutos). Este mecanismo involucra una interacción con la membrana celular, efecto que resulta de la unión del receptor citoplásmico de glucocorticoides a la membrana celular y de la unión de los glucocorticoides al receptor presente en la membrana celular. En mayores concentraciones de glucocorticoides, a través de la peroxidación lipídica, se pueden afectar las propiedades de la membrana celular llevando a un incremento en su permeabilidad. Esto puede ser seguido por alteraciones en el transporte de iones a través de la membrana y cambios en la producción celular de ATP. Los efectos resultan en la inhibición de la función inflamatoria celular. La interacción de los glucocorticoides con el receptor citosólico de glucocorticoides incorporado a la membrana, puede ser seguido por la inhibición de la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana. El ácido araquidónico actúa como mediador del crecimiento celular y de las reacciones inflamatorias.¹⁵

El elemento clave en el mecanismo molecular de la acción de los glucocorticoides parece involucrar el receptor de los glucocorticoides. Mutaciones en el gen GR (NR3C1, receptor nuclear de la subfamilia 3, grupo C, miembro 1) puede resultar en resistencia a esteroides.¹⁵

Efectos secundarios del tratamiento con esteroides

El hecho de que la mayoría de los niños con síndrome nefrótico están recibiendo esteroides por al menos 3 a 5 meses, hace necesario la discusión del uso de corticoesteroides prolongados en esta población. Los efectos adversos de la prednisona son bien conocidos e incluyen, más no se limitan, a daño en el crecimiento, ganancia de peso con incremento en el índice de masa corporal y

obesidad, intolerancia a la glucosa, disminución en la mineralización ósea, cataratas, alteraciones en el comportamiento e hipertensión. La prednisona es inmunosupresora y como tal causa incremento en la susceptibilidad a infecciones. Aunque no se han realizado investigaciones extensivas en la supresión adrenal con el régimen recomendado de prednisona, es posible que esto ocurra.¹⁷

Los niños que no responden al tratamiento o los que tienen recaídas frecuentes, pueden tener limitaciones substanciales en su vida cotidiana y tienen riesgo a desarrollar enfermedad crónica. Además de lidiar con las dificultades de la administración de medicamento a largo plazo, las múltiples visitas al consultorio médico y las hospitalizaciones inevitablemente llevarán a retrasos escolares. Se debe estar consciente de los efectos adversos cosméticos con la mayoría de los medicamentos utilizados para tratar al síndrome nefrótico; la obesidad, estrías, acné, fascies cushinoide inducidas por la prednisona o el hirsutismo inducido por la ciclosporina, pueden tener implicaciones sociales importantes en los niños y adolescentes, lo que puede afectar la adherencia al tratamiento.¹⁷

El rol de las plaquetas en el síndrome nefrótico

El síndrome nefrótico es un estado de hipercoagulabilidad. Los mecanismos y los factores que están involucrados en el desarrollo de las complicaciones tromboembólicas en el síndrome nefrótico pueden ser atribuidas a la interacción de tres componentes: daño celular endotelial, hiperagregabilidad plaquetaria e incremento en el conteo plaquetario. Se conoce muy poco del efecto de la función plaquetaria en el paciente pediátrico con síndrome nefrótico y aún no se conoce exactamente la causa del incremento en el conteo plaquetario que se observa en algunos de los pacientes con síndrome nefrótico, ni tampoco en que radica el hecho de que algunos presenten trombocitocis y otros no. Se asume que desordenes bioquímicos asociados a la hipoalbuminemia y la hipercolesterolemia, llevan a un incremento en la agregabilidad plaquetaria y son responsables del incremento en el conteo de plaquetas, no obstante, aún se requieren más estudios que comprueben esta última teoría.²⁰

En las investigaciones más tempranas, se estudiaba la función esplénica para tratar de explicar el incremento en el conteo plaquetario. En un estudio realizado en 1986, se explicaba el incremento en el conteo plaquetario mediante la hipofunción esplénica en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico; se investigó la función esplénica en nueve niños con síndrome nefrótico y se midió la función fagocítica del bazo mediante el secuestro de Tecnecio-99 marcado tratado con análogos de glóbulos rojos, administrado de manera intravenosa; cuatro niños tuvieron disminución de la función esplénica; se repitieron estudios en dos de estos niños después de la remisión y tuvieron función esplénica normal; los pacientes con síndrome nefrótico con disminución en la función esplénica tuvieron incrementos significativos en el conteo plaquetario (921,000 +/- 196,000) comparados con aquellos con función esplénica normal (435,000 +/- 46,000). [12] No obstante, dos años más tarde, se publicó un artículo que comprobaba totalmente resultados opuestos; en dicho estudio, se evaluó la función esplénica mediante el conteo de glóbulos rojos marcados circulantes (P_kRBCs) usando la fase de interferencia con microscopía; los P_kRBCs son removidos por el bazo, por lo que los individuos normales tienen menos del 2 % de éstos, mientras que los asplénicos tienen un 15%-30% y en pacientes con hipoesplenismo se observan valores intermedios; el 33% de las medidas de P_kRBCs se hicieron en 19 niños con Síndrome nefrótico, el porcentaje de P_kRBCs fue normal en los niños estudiados (rango 0-0.8%), incluyendo dos pacientes con peritonitis bacteriana asociada a recaída; por lo tanto, en este estudio no se pudo demostrar la evidencia de hipoesplenismo en niños con síndrome nefrótico. ¹

Los estudios más recientes que se enfocan a medir el estado de hipercoagulabilidad se han centrado principalmente en las formas secundarias del síndrome nefrótico, por lo que los datos en la enfermedad de cambios mínimos son limitados. ⁷

Hay un estudio realizado en la India, publicado en el 2013, en el cual se estudiaron las funciones plaquetarias y el perfil de coagulación en niños con síndrome nefrótico para encontrar la relación entre la respuesta a esteroides y el

perfil de coagulación, y para ver la relación entre el tromboembolismo y los estados hipercoagulables. Se concluyó que un incremento en la agregabilidad plaquetaria contribuye al estado de hipercoagulabilidad, que puede incrementar la incidencia de trombosis en tales pacientes. Se observó también que los parámetros de coagulación tenían cambios con el tratamiento con esteroides, por lo que se concluye que dicho tratamiento tiene cierta relación con tales parámetros, además de que mediante éste último es posible la reversibilidad del estado de hipercoagulabilidad producido en la enfermedad.⁷

Se ha demostrado que el volumen plaquetario medio es un marcador de la función plaquetaria en varios desórdenes inflamatorios. En un estudio realizado en Rusia en el 2004, se investigó si había o no algún cambio en la liberación de factor de crecimiento derivado de plaquetas AA se correlacionaba con el conteo plaquetario y los índices plaquetarios y si la terapia con prednisona afectaba el nivel de FCDP AA (factor de crecimiento derivado de plaquetas AA) y si el FCDP AA es un predictor de la actividad de la enfermedad. El estudio involucró dos grupos de niños: 33 con síndrome nefrótico que fueron evaluados dos veces (durante el momento del diagnóstico o recaída y después de dos semanas de tratamiento con prednisona) y 34 niños sanos. [20] Se observó que en niños con síndrome nefrótico había un incremento en el conteo plaquetario, una disminución en el VPM, y una concentración elevada de FCDP. La concentración sérica del FCDP AA se incrementó pero no se correlacionó con el conteo plaquetario o el volumen plaquetario medio. [20] Después de dos semanas de terapia con prednisona hubo una reducción en las plaquetas y un incremento en el volumen plaquetario medio, pero de cualquier manera, los valores seguían siendo anormales. La terapia inmunosupresora administrada en la glomerulonefritis afecta la expresión del FCDP en células renales y su nivel sérico. [20] Se ha demostrado que un incremento en la expresión del FCDP en células renales se correlaciona con el grado de proliferación mesangial.¹³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome nefrótico es la manifestación más común de enfermedad glomerular en niños. El ISKDC (Estudio Internacional de las Enfermedades Renales en Niños) mencionó en uno de sus reportes que la gran mayoría de los pacientes preadolescentes con síndrome nefrótico idiopático tienen enfermedad de cambios mínimos en la biopsia renal.¹

El 90% al 95% responden bien a la terapia con esteroides, sin embargo, del 80 al 90% de estos pacientes que responden presentan una o más recaídas a lo largo de la vida, y 50% de ellos se vuelven corticodependientes, con necesidad de emplear esteroides durante periodos prolongados de tiempo. Del 5 al 10% de los pacientes, no muestran respuesta al tratamiento desde el inicio, llevando a una mayor morbilidad y a un mayor costo del tratamiento, presentando además un alto riesgo de desarrollar complicaciones propias del síndrome nefrótico como trombosis, dislipidemia, desnutrición e insuficiencia renal crónica a largo plazo.^{1,2}

El tratamiento con corticoesteroides tiene múltiples efectos adversos, como lo son el retraso en el crecimiento, obesidad, síndrome de Cushing, hipertensión, necrosis avascular de la cadera, alteraciones en la tolerancia a la glucosa, trastornos del comportamiento y reducción en la densidad mineral ósea.²

Debido a la alta incidencia de corticodependencia y corticorresistencia, además de los efectos adversos al uso prolongado de esteroides, se ha buscado alternativas de tratamiento para el síndrome nefrótico, entre estas alternativas se encuentran la ciclofosfamida, inhibidores de la calcineurina como la ciclosporina A y el tacrolimus, el micofenolato de mofetilo y el rituximab.¹²

Aún no se ha logrado determinar algún indicador temprano de respuesta al tratamiento con corticoesteroides. La importancia de los cambios a nivel de las plaquetas ha sido enfatizado en las enfermedades crónicas en los últimos años. El volumen plaquetario medio y el conteo plaquetario pueden ser usados como marcadores pronósticos en varias enfermedades.³ En este estudio, se pretende

demostrar si existe relación entre el conteo plaquetario y el volumen plaquetario medio, y la respuesta al tratamiento con corticoesteroides.

JUSTIFICACIÓN

En los estudios previamente mencionados en los antecedentes se obtuvieron diferencias significativas en el conteo plaquetario y el volumen plaquetario medio entre los pacientes que respondieron al tratamiento con esteroides y los que no respondieron al mismo, por lo que la medición del volumen plaquetario medio en pacientes con síndrome nefrótico puede ser una manera fácil y barata para determinar el pronóstico de la enfermedad y su resistencia a esteroides.

Aunque no se cuentan con evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados donde se use tratamiento inicial diferente a la prednisona, un indicador temprano de la respuesta a esteroides podría en un futuro ayudar a decidir el uso de inmunosupresores en lugar de esteroides en primera instancia en pacientes con síndrome nefrótico primario que tengan alto riesgo de corticorresistencia, evitando los efectos secundarios de dicho medicamento en pacientes con pocas posibilidades de obtener remisión de la enfermedad con el mismo.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Existe una diferencia significativa entre la media del conteo plaquetario al momento del diagnóstico en los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico corticosensible en comparación con los que tienen síndrome nefrótico corticorresistente?
2. En caso de haber una diferencia significativa del conteo plaquetario entre ambos grupos ¿Será posible establecer un punto de corte para predecir la corticorresistencia en los pacientes con síndrome nefrótico idiopático?

HIPÓTESIS

Hipótesis del estudio:

Habrá una diferencia significativa del conteo plaquetario entre los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible y síndrome nefrótico corticorresistente idiopáticos.

Hipótesis nula:

No habrá una diferencia significativa del conteo plaquetario entre los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible y síndrome nefrótico corticorresistente idiopáticos.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la incidencia de síndrome nefrótico, la adherencia al tratamiento, el porcentaje de sensibilidad al tratamiento con esteroides en el Instituto Nacional de Pediatría.

Objetivos específicos

1. Determinar si existe una diferencia significativa del conteo plaquetario entre los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible y los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente.
2. Establecer un punto de corte del conteo plaquetario al momento del diagnóstico para predecir corticorresistencia en pacientes con síndrome nefrótico idiopático.
3. Determinar si existe alguna relación entre el género, la edad, el volumen plaquetario medio y la creatinina sérica al momento del diagnóstico, con la respuesta al tratamiento con esteroides.

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio tipo cohorte, longitudinal, prospectivo, retrolectivo, analítico, comparativo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población objetivo

Pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático de entre 18 meses y 12 años de edad, atendidos en el servicio de Nefrología de un hospital de 3er o 2do nivel de atención en México.

Población elegible

Pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático de entre 18 meses y 12 años de edad, atendidos en el servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de Agosto del 2002 a Agosto del 2017.

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre Agosto del 2002 y Agosto del 2017, que cumplieron con los tres criterios diagnósticos de síndrome nefrótico:

1. Edema
2. Índice proteínas urinarias / creatinina urinaria igual ó mayor a 2000 mg/gr, ó proteínas en orina al azar igual o mayor a 300 mg/dl (3 o más cruces de proteínas en tira reactiva) ó proteinuria 40 mg/m²/hora en recolección de orina de 24 horas.
3. Hipoalbuminemia igual o menor a 2.5 mg/l

Criterios de exclusión

1. Enfermedad renal o sistémica preexistente o concomitante.
2. Uno o más de los siguientes datos de síndrome nefrótico secundario al momento del diagnóstico:
 - Hipocomplementemia.
 - Anticuerpos antinucleares ó ANCA positivos.
 - Uno o más criterios clínicos de lupus eritematoso sistémico.
 - Insuficiencia renal.
 - Datos clínicos de vasculitis (Púrpura de Henoch-Schönlein, granulomatosis de Wegener's y/o poliangeítis microscópica)
 - 10 o más eritrocitos por campo en el examen general de orina.
3. Datos clínicos o de laboratorio de proceso infeccioso bacteriano activo al momento del diagnóstico o hasta 72 horas previas al mismo (temperatura igual o mayor a 38 grados centígrados, leucocitosis o leucopenia con neutrofilia o neutropenia)
4. Tratamiento inmunosupresor previo a la atención por primera vez en Instituto Nacional de Pediatría.
5. Pacientes que durante las 8 semanas posteriores al diagnóstico:
 - Fallezcan
 - Desarrollen cualquiera de los datos de síndrome nefrótico secundario mencionados anteriormente
 - Tengan inasistencia a una o más de las consultas de seguimiento.
 - Presenten incumplimiento del tratamiento acorde al siguiente esquema:
Prednisona por al menos 8 semanas en las siguientes dosis: 60 mg/m²/día las primeras 4 semanas; 40 mg/ m² en días alternos o su equivalente de 20 mg/m²/día las siguientes 4 semanas.
6. Cuenten con datos incompletos en el expediente clínico.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN Ó CLASIFICACIÓN
Edad	Cuantitativa continua	Meses
Sexo	Cualitativa dicotómica	0= Mujer 1= Hombre
Remisión del síndrome nefrótico al tratamiento con prednisona	Cualitativa dicotómica	0 = sí (corticosenible) 1 = no (corticorresistente)
Conteo plaquetario al diagnóstico	Cuantitativa continua	Plaquetas por microlitro (plt/ μ l)
Conteo plaquetario al momento de remisión del síndrome nefrótico (en caso de haber remisión)	Cuantitativa continua	Plaquetas por microlitro (plt/ μ l)

Definiciones operacionales

Remisión:

Cumplir los dos siguientes criterios:

- Albúmina sérica igual o mayor a 3.5 y
- Proteinuria ≤ 5 mg/m²/hora ó proteínas en examen general de orina ≤ 25 mg/dl (tira reactiva negativa o con trazas de proteínas) ó radio proteinuria: creatinuria ≤ 0.2 g/g en muestra de orina al azar.

Síndrome nefrótico corticosensible:

Remisión con el tratamiento diario con prednisona a dosis de mg/m²/día a las ocho semanas o antes.

Síndrome nefrótico corticorresistente:

Ausencia de remisión a pesar de tratamiento diario con prednisona a dosis de 60 mg/m²/día por más de ocho semanas.

Tomando en cuenta las definiciones previas, aquéllos pacientes que presentaron respuesta al tratamiento en las primeras 4 semanas de tratamiento y presentaron recaída en la cita de control de las 8 semanas, se catalogaron como corticosensibles.

RECURSOS

Materiales:

- Expediente clínico físico y electrónico (estudios de laboratorio)
- Hoja de recolección de datos
- Computadora para la realización de base de datos
- Hojas blancas
- Plumas

Humanos:

- Residente de Nefrología Médica Pediátrica: Realizó el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico; recolectó la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigador responsable: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio.
- Asesor metodológico: Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de éste, así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

FINANCIAMIENTO

La información será obtenida del expediente clínico de los pacientes, por lo tanto el participar en el estudio no genera ningún costo adicional. Los investigadores no tendrán que cubrir ningún gasto.

CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores responsables señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisaron todos los expedientes de los pacientes registrados con el diagnóstico de síndrome nefrótico en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido entre Agosto del 2002 y Agosto del 2017 **(anexo 1)**.

La lista de los pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico fue otorgada por personal del departamento de archivo de dicho hospital, que a su vez obtuvo los datos en base a los censos de consulta externa de nefrología pediátrica

y en base a la estadística de pacientes ingresados al hospital con dicho diagnóstico en los periodos antes mencionados.

Fue otorgada una lista de 1010 pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico, de los cuales se realizó búsqueda intencionada de los tres criterios diagnósticos. De éstos solamente 208 pacientes contaron con dichos criterios, en los cuales se realizó la búsqueda intencionada de los siguientes parámetros que fueron registrados en la hoja de recolección de datos (**anexo 2**):

- Número de registro hospitalario, edad en meses, género, presencia o ausencia de los criterios de exclusión (descripción de los criterios de exclusión implicados en caso de haberlos).
- En los pacientes en quienes se descartaron todos los de exclusión se prosiguió con el registro de los siguientes datos:
 - Fecha de diagnóstico, fecha de inicio y dosis de la prednisona.
 - Valores al diagnóstico: creatinina sérica (mg/dl), talla (cm), presión arterial sistémica (mmHg), conteo plaquetario (plt/ μ l) y volumen plaquetario medio (fL).
 - Valores a las 4, 8 y 12 semanas del inicio del tratamiento con prednisona a las dosis mencionadas: proteínas en orina de 24 horas (mg/m²/hr) y/o relación proteínas/creatinina urinaria en muestra de orina al azar (g/g) y/o proteínas en examen general de orina (mg/dl).
- Posteriormente se realizó la búsqueda y registro de la evolución: si se realizó o no biopsia renal, con diagnóstico histopatológico en caso de haberse realizado. Número de recaídas al momento de la revisión del expediente. Fecha de su última consulta de seguimiento indicando si se encontraba en remisión o recaída en ese momento, además de la última creatinina sérica registrada.
- Al finalizar el llenado de cada hoja de recolección de datos, se clasificó a los pacientes en dos grupos de acuerdo con las definiciones operacionales previamente mencionadas: síndrome nefrótico corticosensible y síndrome nefrótico corticorresistente, especificándose el grupo en cada una de las hojas.

- Una vez concluido el llenado de todas las hojas, se realizó una base de datos en Excel® 2017 para Windows ® con todos los pacientes incluidos en el estudio.
- Al finalizar la base de datos en Excel, se transfirieron los datos al programa JMP™ para Windows™ para el análisis estadístico que se describe más adelante.

CÁLCULO DE LA MUESTRA

Por tratarse de un estudio retrolectivo, el tamaño de muestra fue a conveniencia y se incluyeron todos los pacientes que se hayan registrado en el Servicio de Nefrología con diagnóstico de Síndrome nefrótico entre Agosto del 2002 y Agosto del 2017.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó mediante JMP™ para Windows™.

Tratándose de variables numéricas continuas se realizó el cálculo de la media y desviación estándar, con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución (edad, volumen plaquetario medio, creatinina sérica y conteo plaquetario).

Para la ínuca variable categórica en este estudio (género), se obtuvieron proporciones.

Se utilizó el modelo de regresión lineal múltiple, utilizando como variables independientes el conteo plaquetario, el sexo y la edad; y como variable dependiente se tomará la respuesta o ausencia de respuesta al tratamiento.

Se realizó una comparación entre las medias del conteo plaquetario, el sexo, y la edad al diagnóstico entre los tres grupos para buscar si existe o no una correlación significativa entre dichos valores.

Mediante curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*; Característica Operativa del Receptor) se estableció un punto de corte para predecir corticorresistencia. Se determinaron sensibilidad, especificidad, area bajo la curva, radio de verosimilitud positivo, radio de verosimilitud negativo, y *overall accuracy* (exactitud total) para el punto de corte establecido.

ASPECTOS ÉTICOS

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N° 17 se clasifica como Investigación sin riesgo.

Este estudio se basa en la recolección de datos del expediente clínico (las variables incluidas son parámetros que se toman de protocolo al momento del diagnóstico y al seguimiento a todos los pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico), por lo tanto no requieren invasión al paciente. Por ser un estudio retrospectivo no propone ninguna intervención diagnóstica o terapéutica, por lo que la implementación del protocolo no implica riesgo para el paciente.

Todos los datos de los pacientes se mantendrán en confidencialidad absoluta como marca la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico.

Solamente el investigador principal y los asesores de especialidad tendrán acceso a los datos recopilados durante el estudio. El investigador principal será el encargado de capturar los datos, mismos que se guardarán únicamente en la computadora personal del mismo y el acceso a los datos recolectados será protegido mediante una contraseña. La identidad de los sujetos será manejada como confidencial en todo momento y ninguna persona ajena a la investigación podrá alterar, utilizar o divulgar la información recolectada.

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 208 pacientes, de los cuales, tras revisar los expedientes, se excluyeron 143 pacientes por cumplir uno o más de los criterios de exclusión a lo largo del estudio. **(Tabla 1)**

Finalmente, participaron en el estudio 67 pacientes. Las características de la población fueron las siguientes:

48 de los niños (71%) pertenecieron al grupo de síndrome nefrótico corticosensible, y los 19 restantes (29%), al grupo de síndrome nefrótico corticorresistente. **(Figura 1)**

En cuanto al género, 43 (66.15%) fueron del sexo masculino, 13 (30.23%) en el grupo de pacientes corticorresistentes y 30 (69.76%) en el grupo de pacientes corticosensibles; y 22 (33.85%) del sexo femenino, 6 (27.7%) en el grupo de pacientes corticorresistentes y 16 (72.72%) en el grupo de pacientes corticosensibles. Sin presentarse diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a ésta variable ($p = 0.7646$) **(Tabla 2)**.

La edad de los pacientes al momento del diagnóstico variaba de entre 18 meses y 12 años, con una media de 3.3 años (3.8 años en el grupo corticorresistente y 2.7 años en el grupo corticosensible). Con una diferencia significativa entre ambos grupos con respecto a esta variable ($p = 0.30$) **(Tabla 2)**.

Hubo una diferencia significativa entre ambos grupos con respecto al conteo plaquetario ($p=0003$). En el grupo de pacientes con corticorresistencia se observaron los siguientes resultados: conteo plaquetario: media de 602 895 plt/ μ l con una mínima de 255 548 plt/ μ l y una máxima de 884 562plt/ μ l. Mientras que en el grupo de pacientes con síndrome nefrótico corticosensible se obtuvieron los siguientes valores: conteo plaquetario: media de 412 104 plt/ μ l, con una mínima de 159 458 plt/ μ l y una máxima de 944 584 plt/ μ l. **(Figura 2)(Tabla 3)**.

No hubo diferencia significativa entre ambos grupos con respecto al volumen plaquetario medio **(Tabla 3)**.

En cuanto a los diagnósticos histopatológicos, se realizó biopsia solamente a 7 de los 48 pacientes con síndrome nefrótico corticosensible, en 5 por presentar recaídas múltiples a pesar de la respuesta inicial a esteroides y en dos de ellos por presentar corticodependencia. 4 de ellos presentaron solamente hiperplasia mesangial como y los 3 restantes no mostraron ningún hallazgo en la microscopía de luz. No contamos con microscopía electrónica **(Figura 4)(Figura 6)**.

De los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente, se les realizó biopsia renal a 14 de los 19. A los 5 restantes no se les realizó por falta de espacio físico en 3 de ellos y por falta de consentimiento por el padre o tutor en los dos restantes. En los pacientes biopsiados se obtuvieron los siguientes resultados histopatológicos por microscopía de luz: glomeruloesclerosis focal y segmentaria en 5 pacientes, hiperplasia mesangial en 5, sin alteraciones en 3, glomerulonefritis membranoproliferativa en 1 **(Figura 5)(Figura 6)**.

En cuanto a la evolución de los pacientes con corticosensibilidad, 18 de los 48 no presentaron ninguna recaída desde el momento de la remisión hasta el momento de la realización de este estudio; 8 pacientes presentaron 5 o más recaídas; 10 pacientes presentaron entre 3 y 5 recaídas; y 12 pacientes presentaron entre 1 y 2 recaídas **(Figura 7)**. Al momento de la última consulta registrada en el expediente clínico, 7 pacientes se encontraban en recaída (1 de ellos en tratamiento con doble inmunosupresor, micofenolato y prednisona), el resto se encontraban en remisión. 4 pacientes requirieron uso de un segundo inmunosupresor asociado a la prednisona: 1 de ellos con micofenolato por 11 recaídas, con buena respuesta sin recaídas posterior a su inicio; 3 de ellos con ciclosporina por corticodependencia. La función renal era normal en 47 de los pacientes, solamente uno de ellos evolucionó hacia insuficiencia renal terminal con necesidad de terapia sustitutiva renal a los 3 años del debut del síndrome nefrótico (biopsia renal inicial por recaídas frecuentes con cambios mínimos con segunda biopsia por recaída falta de respuesta a esteroides a los dos años del diagnóstico con glomeruloesclerosis focal y segmentaria variedad colapsante). En resumen 41 de los 48 pacientes con síndrome nefrótico corticosensible, se encontraban en

remisión, sin requerir un segundo inmunosupresor y con tasa de filtración glomerular normal al momento de la última consulta con nefrología documentada en el expediente clínico. De los 7 restantes, solamente uno de ellos presentó mala evolución con progresión del daño renal hacia insuficiencia renal terminal a los 3 años del diagnóstico del síndrome nefrótico **(Figura 8)**.

Hablando de los pacientes con corticorresistencia, 4 de los 19 pacientes presentaron posteriormente respuesta a esteroides sin presentar ninguna recaída desde el momento de la remisión hasta el momento de la realización de este estudio; 5 pacientes presentaron 5 o más recaídas; 4 pacientes presentaron entre 3 y 5 recaídas; y 2 pacientes presentaron entre 1 y 2 recaídas **(Figura 7)**. Al momento de la última consulta registrada en el expediente clínico, 4 pacientes se encontraban en recaída, aun sin haber presentado remisión desde el diagnóstico. 15 pacientes requirieron uso de un segundo inmunosupresor asociado a la prednisona: 3 recibieron ciclofosfamida, con respuesta en 2 de ellos, 2 respondieron con bolos de metilprednisolona, 7 respondieron a ciclosporina, 2 remitieron con tacrolimus, y los 2 restantes no remitieron a pesar de un segundo inmunosupresor. En cuanto a la función renal, 5 presentaban incremento de la creatinina al momento de la última consulta documentada en el expediente clínico, 2 con ERC estadio II, 1 en estadio III, 1 en estadio IV, solamente uno con estadio V. En resumen 11 (57.9%) de los 19 pacientes se encontraban en remisión y con función renal normal al momento de la última consulta con nefrología documentada en el expediente clínico (4 de ellos sin requerir un segundo inmunosupresor y 7 de ellos con un segundo o tercer inmunosupresor). 3 pacientes (15.7%) se encontraban con función renal normal, pero sin remisión a pesar de un segundo inmunosupresor. 5 pacientes de este grupo (26.3%), presentaron mala evolución con progresión del daño renal hacia insuficiencia renal crónica a pesar del tratamiento, uno de ellos ya con terapia sustitutiva renal. **(Figura 8)**.

Tabla 1. Distribución de los pacientes excluidos del estudio.

CRITERIO DE EXCLUSIÓN	n
Hematuria al diagnóstico ¹	25
Edad al diagnóstico mayor o igual a 12 años	18
Tratamiento previo con inmunosupresores	22
Enfermedades concomitantes ²	23
Perdida del seguimiento/mal apego al tratamiento	11
Insuficiencia renal al diagnóstico ³	12
Edad al diagnóstico menor o igual a 18 meses	8
Dos o mas criterios ⁴	10
Datos incompletos	11
Otros ⁵	3
TOTAL	143

¹10 o más eritrocitos por campo en el examen general de orina. 18 pacientes presentaron hematuria microscópica y 7 hematuria macroscópica

² Cualquier enfermedad diagnosticada previamente a la presentación del síndrome nefrótico: 8 pacientes tenían diagnóstico preestablecido de lupus eritematoso sistémico confirmado, 3 pacientes con púrpura de Henoch Schnlein, 3 pacientes con Tumor de Willms, 2 pacientes con datos de respuesta inflamatoria sistémica al momento del diagnóstico (1 con leucocitosis, 1 con fiebre documentada en el expediente), 1 paciente con antecedente de estenosis ureteropélica portador de catéter doble J, 1 paciente con VIH, 1 paciente con diagnóstico de colagenopatía no especificada, 1 paciente con hidrocefalia portadora de válvula de derivación ventriculoperitoneal, 1 paciente con síndrome de Down y síndrome de Turner, 1 paciente con diabetes mellitus tipo 1.

³ Tasa de filtración glomerular estimada por talla (Schwartz) igual o menor a 60 ml/min y/o incremento en la creatinina sérica igual o mayor a 0.3 mg/dl³.

⁴ 4 pacientes con hematuria y edad igual o mayor a 12 años al diagnóstico. 5 pacientes con insuficiencia renal y edad igual o mayor a 12 años al diagnóstico. 1 paciente con edad menor a 18 meses y hematuria al diagnóstico.

⁵ 2 pacientes con hipocomplementemia de ambas fracciones C3 y C4 (en un paciente se detectó al momento del diagnóstico y en el otro a las 3 semanas del diagnóstico), 1 paciente falleció por infección de tejidos blandos complicada con septicemia a las 3 semanas de iniciado el tratamiento con prednisona.

Tabla 2. Comparación de las características demográficas entre ambos grupos.

PARAMETRO	SNCS	SNCR	p
Edad (meses)	33.47 ± 13.52 (17-80)	46.95 ± 29.55 (18-138)	0.030
Género (F/M)	17/31	6/13	0.7646

SNCS: Síndrome nefrótico corticosensible. SNCR: Síndrome nefrótico corticorresistente.

Tabla 3. Comparación del VPM y conteo plaquetario al diagnóstico entre ambos grupos.

PARAMETRO	SNCS	SNCR	p
VPM (fL)	7.59 ± 0.79 (6.2-10.6)	7.43 ± 0.74 (6.2-8.7)	0.442
Conteo plaquetario (plt/ μ l)	412104 ± 147180 (159 458- 944 584)	602 895 ± 102 995 (255 548-884 562)	0.003

SNCS: Síndrome nefrótico corticosensible. SNCR: Síndrome nefrótico corticorresistente. VPM: Volumen plaquetario medio.

Tabla 4. Predicción de Resistencia a esteroides con conteo plaquetario al diagnóstico con PUNTO DE CORTE DE $\geq 528 \times 10^3$

	ABC (95% IC)	OA (95% IC)	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)	LR+ (95% IC)	LR - (95% IC)
SNCR n=19	0.88 (0.79,0.96)	0.82 (0.73,0.91)	0.84 (0.68,1.00)	0.81 (0.70,0.92)	4.49 (2.42,8.35)	0.19 (0.07,0.55)

SNCR: Síndrome nefrótico corticorresistente. PDC: Punto de corte para predecir corticorresistencia. ABC: área bajo la curva. 95% CI: intervalo de confianza de 95%. OA: overall accuracy (exactitud total). LR+: positive likelihood ratio (radio de verosimilitud positivo). LR-: negative likelihood ratio (radio de verosimilitud negativo).

Tabla 5. Parámetros estimados del modelo de regresión logística para predecir resistencia a esteroides por conteo plaquetario, edad y su interacción.

Y	x	β (DE)	χ^2 [†]	Valor p [†]	R ² [‡]	ABC
SNCR (n=19)	Conteo plaquetario [§]	0.0133 (0.0051)	6.80	0.009		
	Edad	-0.0532 (0.0349)	2.33	0.127		
	Conteo plaquetario *Edad	0.0003 (0.0003)	0.72	0.396		
	Intercepción	-5.7671 (2.3187)	6.19	0.013		
	Modelo completo			26.32	<0.001	0.47

[§]Conteo plaquetario $\times 10^3$, prueba de Wald, [†]Nagelkerke's R cuadrada, ABC: área bajo la curva.

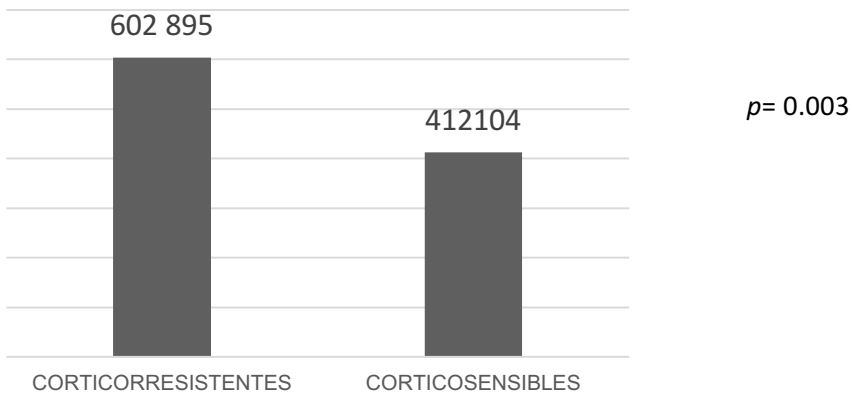


Figura 2. Comparación del promedio del conteo plaquetario (plt/μl) al momento del diagnóstico entre pacientes con síndrome nefrótico corticosenible vs corticorresistente.

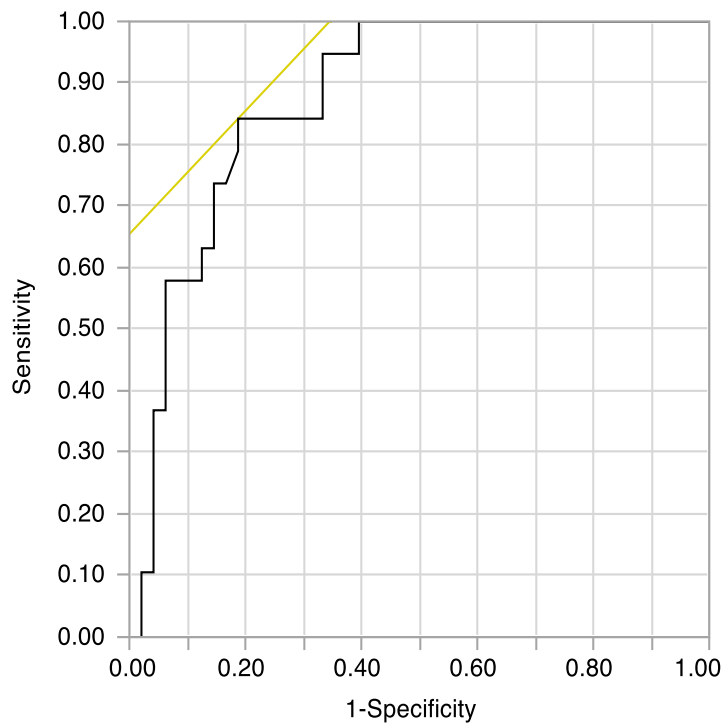


Figura 3. Curva ROC para predecir Resistencia a esteroides.
 ABC=0.88 (CI95%: 0.79, 0.96) con punto de corte para conteo plaquetario al diagnóstico de 528 000.

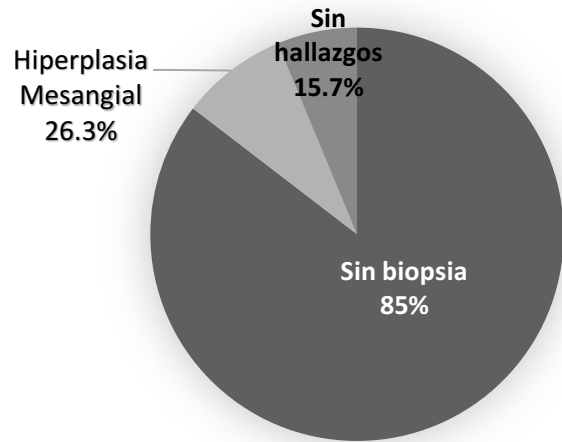


Figura 3. Diagnósticos histopatológicos por microscopía de luz en biopsia renal de pacientes con síndrome nefrótico corticosensible.

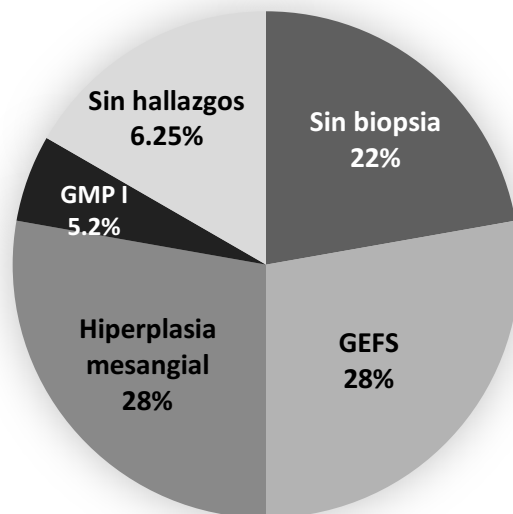


Figura 5. Diagnósticos histopatológicos por microscopía de luz en biopsia renal de pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente.

GMPI: Gomerulonefritis membranoproliferativa tipo I. GEFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

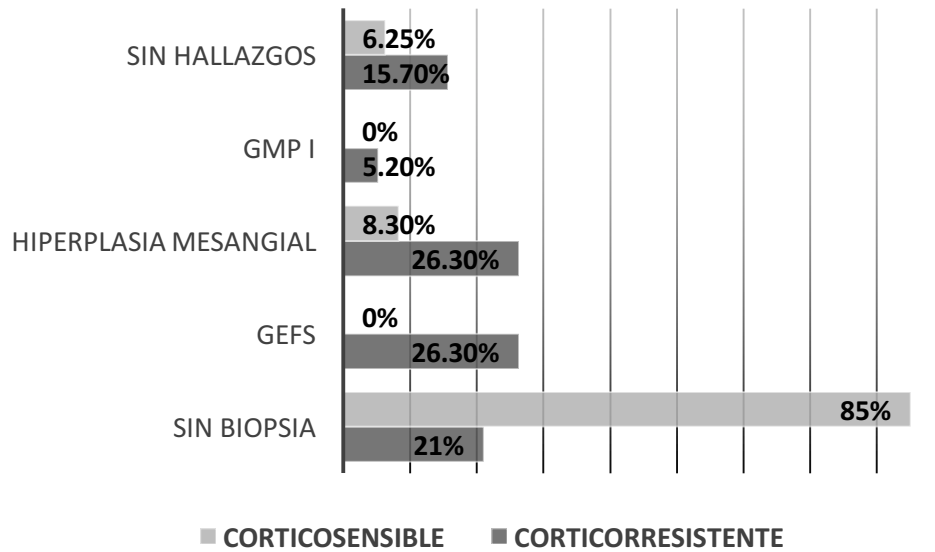


Figura 6. Comparación de los hallazgos histopatológicos por microscopía de luz en la biopsia renal entre los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente vs corticosensible, expresadas en porcentaje del total de pacientes de cada grupo.
 GMPI: Gomerulonefritis membranoproliferativa tipo I. GEFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

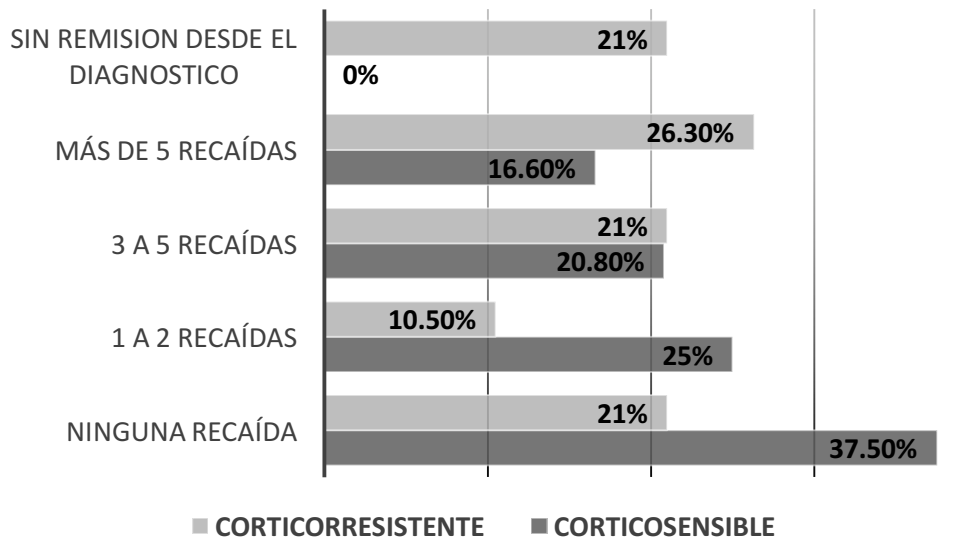


Figura 7. Comparación de las recaídas entre los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente vs corticosensible, expresadas en porcentaje del total de pacientes de cada grupo.

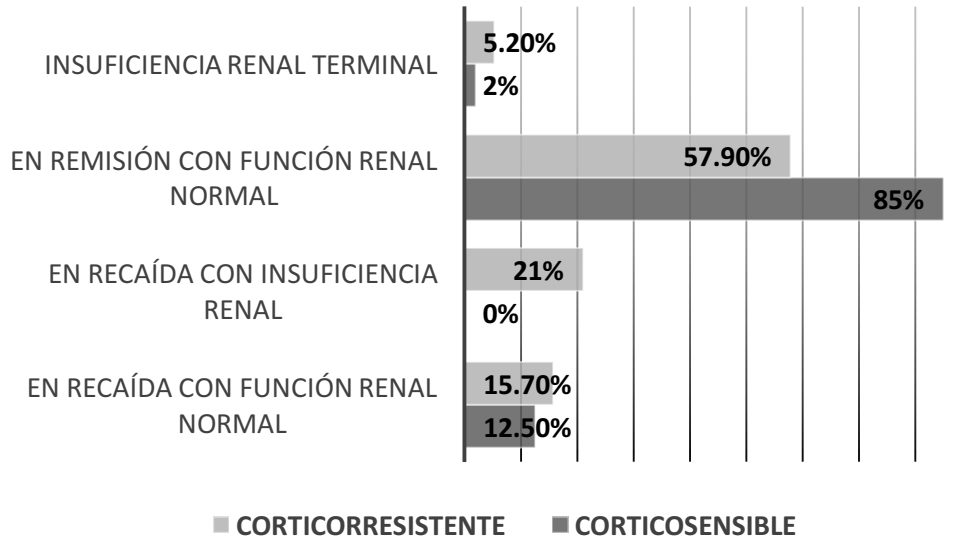


Figura 8. Comparación de la evolución a la última consulta de seguimiento entre los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente vs corticosensible, expresadas en porcentaje del total de pacientes de cada grupo.

DISCUSIÓN

El mecanismo en el incremento de conteo plaquetario en el síndrome nefrótico no ha sido ampliamente evualuado aún. La hipoalbuminemia y la hipercolesterolemia pueden ser responsables de esta situación. Un conteo plaquetario más elevado en el grupo de corticorresistente puede estar asociado con el grado de actividad de la enfermedad.

En nuestro estudio, el conteo plaquetario fue significativamente mayor en los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente en comparación con los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible.

En cuanto al resto de las variables estudiadas, se encontró también una diferencia levemente significativa en cuanto a la edad al diagnóstico y la respuesta al tratamiento, con un mayor índice de corticorresistencia en los pacientes de mayor edad, no obstante no se logró establecer un punto de corte para dicha variable. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en cuanto el género y el volumen plaquetario medio al momento del diagnóstico.

Este es el primer estudio en establecer un punto de corte de conteo plaquetario para predecir resistencia a esteroides. Sin embargo, debido a que una limitante importante de nuestro estudio es el pequeño número de pacientes incluidos, los intervalos de confianza son muy amplios, por lo que aún no podemos asegurar que un conteo plaquetario al momento del diagnóstico por encima de nuestro punto de corte (528 000 plt/ μ l), tiene una sensibilidad del 84% y una especificidad del 81% para predecir corticorresistencia, no obstante, con un incremento en el tamaño de muestra quizá sea posible asegurarlo.

Durante el estudio también se obtuvieron ciertas características que nos permitieron observar el comportamiento de la población con síndrome nefrótico que son tratados en el servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría.

Difiriendo con la literatura, donde se reporta un porcentaje de corticorresistencia en síndrome nefrótico idiopático del 10%, en los pacientes incluidos en nuestro estudio se presentó un porcentaje de corticorresistencia del 29% a pesar de que el tratamiento en nuestro centro es igual al establecido por la ISKDC.

Analizando la evolución de los pacientes al momento de realizar el estudio, se observó lo siguiente:

De 48 los pacientes corticosensibles, 30 (62.5%) habían presentado una o más recaídas al momento del estudio, este porcentaje es menor a lo reportado en la literatura (80 al 90%), de los pacientes tendrán una o más recaídas a lo largo de su vida no obstante, hay que tomar en cuenta que algunos de los pacientes tenían diagnóstico reciente al momento de la revisión de expedientes, por lo que probablemente, algunos de los pacientes que aún no habían presentado recaída hasta ese momento, tendrá por lo menos una a lo largo de su vida.

En cuanto a los pacientes con corticorresistencia, los datos reelevantes obtenidos son que 3 de los 19 pacientes (15.7%) se encontraban con función renal normal, pero sin remisión a pesar de un segundo inmunosupresor, lamentablemente, acorde a la literatura, tienen un 50% de riesgo de progresión a enfermedad renal terminal dentro de los primeros 5 años tras el diagnóstico. 5 pacientes de este grupo (26.3%), presentaron mala evolución con progresión del daño renal hacia insuficiencia renal crónica a pesar del tratamiento, uno de ellos ya con terapia sustitutiva renal, lo que concuerda con la literatura.

Cuando se compararon ambos grupos, una mejor evolución en los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible, en comparación con los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente, en cuanto a número de recaídas y progresión hacia insuficiencia renal crónica. Además en cuanto al diagnóstico histopatológicos, en aquellos pacientes con síndrome nefrótico corticosensible en los que se realizó biopsia renal se observaron solamente hallazgos compatibles con cambios mínimos, lo que corrobora la indicación de

biopsia renal solamente en aquellos pacientes que presentan resistencia al tratamiento.

CONCLUSIONES

En general, la incidencia de síndrome nefrótico, la adherencia al tratamiento, el porcentaje de sensibilidad al tratamiento con esteroides en el Instituto Nacional de Pediatría es similar a lo reportado a la literatura.

Hubo una una diferencia significativa del conteo plaquetario y la edad al diagnóstico entre los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible y los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente, con un promedio mayor del conteo plaquetario y la edad al diagnóstico en los pacientes con síndrome nefrótico idiopático corticorresistente.

Se logró establecer un punto de corte del conteo plaquetario al momento del diagnóstico para predecir corticorresistencia en pacientes con síndrome nefrótico idiopático.

No se observó diferencia significativa entre el género, el volumen plaquetario medio y la creatinina sérica al momento del diagnóstico y la respuesta al tratamiento con esteroides.

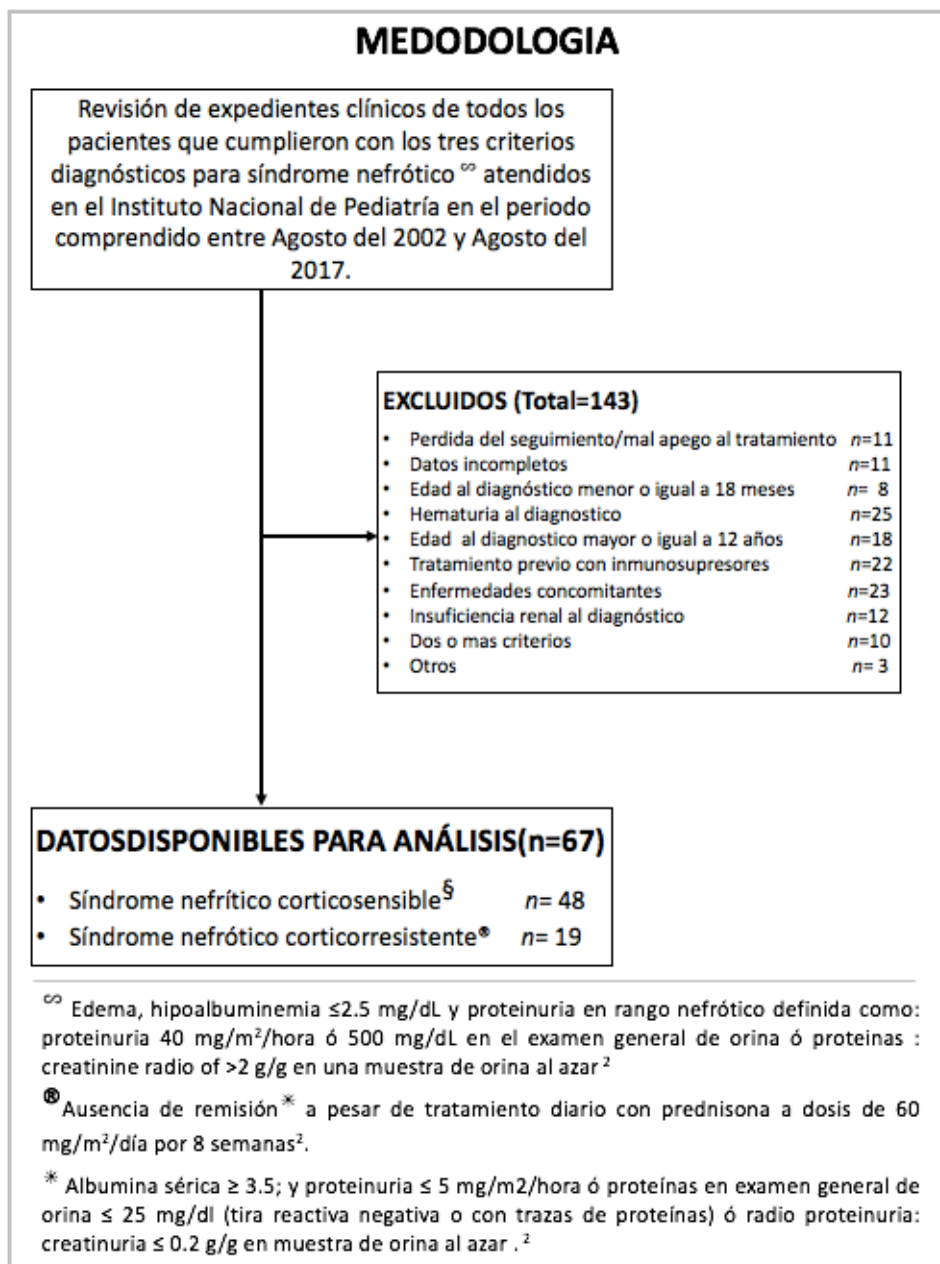
Nuestros resultados sugieren que el conteo plaquetario al momento del diagnóstico puede ser un método simple y barato para predecir la respuesta a esteroides en los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico idiopático.

CRONOGRAMA

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES					
Diseño metodológico del estudio	<i>Octubre 2016- Junio 2017</i>				
Revisión por Comité de Investigación y Comité de Ética		<i>Agosto 2017</i>			
Recolección de datos			<i>Septiembre 2017 – Diciembre 2017</i>		
Análisis de resultados				<i>Enero 2018</i>	
Publicación de resultados					<i>Febrero 2018</i>

ANEXO I

COMPARACIÓN DEL CONTEO PLAQUETARIO AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO ENTRE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICOSENSIBLE Y CORTICORRESISTENTE DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO



ANEXO II

COMPARACIÓN DEL CONTEO PLAQUETARIO AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO ENTRE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICOSENSIBLE Y CORTICORRESISTENTE

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Registro: _____

Edad al diagnóstico: _____ meses

Sexo: M F

Fecha de nacimiento: ____/____/____
(día/mes/año)

¿CUENTA CON ALGUNO DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS DE EXCLUSIÓN?

CRITERIO DE EXCLUSIÓN	SI	NO
Cumplimiento del tratamiento		
Enfermedad renal o sistémica preexistente o concomitante.	CUAL:	
Hipocomplementemia.		
Anticuerpos antinucleares ó ANCA positivos.	CUAL: TITULOS:	
Uno o más criterios clínicos de lupus eritematoso sistémico.	CUALES:	
Insuficiencia renal	CREATININA SERICA:	
Datos clínicos de vasculitis	CUALES:	
10 o más eritrocitos por campo en el EGO		
Datos clínicos o de laboratorio de proceso infeccioso bacteriano activo al momento del diagnóstico o hasta 72 horas previas al mismo	temperatura igual o mayor a 38 grados centígrados____ leucocitosis o leucopenia____ neutrofilia o neutropenia____	
Tratamiento inmunosupresor previo a la atención por primera vez en Instituto Nacional de Pediatría.	CUAL: DURACION:	
Inasistencia a una o más de las consultas de seguimiento		

ANEXO II

COMPARACIÓN DEL CONTEO PLAQUETARIO AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO ENTRE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICOSENSIBLE Y CORTICORRESISTENTE

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FECHA DEL DIAGNÓSTICO ___ / ___ / ___ (día/mes/año)

FECHA DE INICIO DE PREDNISONA ___ / ___ / ___ (día/mes/año)

VALORES AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

VARIABLE	VALOR
Creatinina sérica (mg/dl)	
Talla (cm)	
Presión arterial sistémica (mmHg)	
Conteo Plaquetario (plt/ μ l)	
Volumen Plaquetario Medio (fL)	

VALORES DE UNA A DOS SEMANAS DE INICIADO EL TRATAMIENTO

PROTEINURIA	VALOR	FECHA
EGO(mg/dl)		
Relación proteinuria:creatinuria (g/g)		
mg/m ² /hr (recolección de orina de 24 hrs)		

VALORES A LAS CUATRO A SIETE SEMANAS DE INICIADO EL TRATAMIENTO

PROTEINURIA	VALOR	FECHA
EGO(mg/dl)		
Relación proteinuria:creatinuria (g/g)		
mg/m ² /hr (recolección de orina de 24 hrs)		

VALORES A LAS 8 SEMANAS DE INICIADO EL TRATAMIENTO

PROTEINURIA	VALOR	FECHA
EGO(mg/dl)		
Relación proteinuria:creatinuria (g/g)		
mg/m ² /hr (recolección de orina de 24 hrs)		

ANEXO II

COMPARACIÓN DEL CONTEO PLAQUETARIO AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO ENTRE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICOSENSIBLE Y CORTICORRESISTENTE

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EVOLUCIÓN

BIOPSIA RENAL

SI Diagnóstico histopatológico:

NO

Fecha de último seguimiento: ___/___/___
(día/mes/año)

ULTIMA CREATININA SÉRICA:

ESTADO EN EL ULTIMO SEGUIMIENTO:

REMISION

RECAIDA

NUMERO DE RECAIDAS AL UTIMO SEGUIMIENTO:

GRUPO:

EXCLUIDO MOTIVO:

CORTICOSENSIBLE

CORTICORRESISTENTE

BIBLIOGRAFÍA

1. Berns JS, Pearson HA, Gaudio KM, McDonald B, Krassner L, Anderson F, Durante D, Siegel NJ. Función esplénica normal en niños con síndrome nefrótico. *Pediatr Nephrol*. 1988 Apr; 2(2):244-6
2. Cerda J, Aglony M, Lagomarsino E, Cavagnaro F, Vogel A, Saieh C, Acevedo F. Síndrome nefrótico y complicaciones tromboembólicas, 4 casos clínicos y revisión de la literatura. *Rev Chil Pediatr* 77 (5); 512-517, 2006
3. Eddy AA, Schnaper HW. The Nephrotic Syndrome. From the Simple to the Complex. *Semin Nephrol*. 1998; 18:304–316
4. Gulleroglu K, Yazar B, Sakalli H, Ozdemir H, Baskin E. Clinical importance of mean platelet volume in children with nephrotic syndrome. *Ren Fail*. 2014 Feb; 3(7): 123-127
5. Kanfer A. Coagulation factors in nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1990; 10: 63
6. Kelsch RC, Sedman AB. Nephrotic Syndrome. *Pediatr Rev*. 1993;14:30–38
7. Kocyigit I, Yilmaz MI, Simşek Y, Unal A, Sipahioglu MH. The role of platelet activation in determining response to therapy in patients with primary nephrotic syndrome. *Platelets*. 2013 Nov; 24(6):474-9.
8. Lombel R. M, Gipson D.S, Hodson E.M. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO *Pediatr Nephrol* (2013) 28:415–426
9. Lombel R. M, Gipson D.S, Hodson E.M. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* (2013) 28:426-440
10. Mittal A, Kailash C.A, Saluja S, Aggarwal A, Sureka B. Platelet Functions and Coagulation Changes in Indian Children with Nephrotic Syndrome. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013 Ago; 7(8): 1647-1650
11. Pasini A, Aceto G, Ammenti A, Ardissino G. Best practice guidelines for idiopathic nephrotic syndrome: recommendations versus reality. *Pediatr Nephrol* 2015 Agosto; 30:91–101

12. Pravitsitthikul N, Willis NS, Hodson EM, Craig JC Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children (Review). 2013 The Cochrane Collaboration.
13. Rasedee A, Feldman BF. Síndrome nefrótico: un estado con aumento en la agregabilidad plaquetaria. *Vet Res Commun*. 1985 Jul; 9(3):199-211.
14. Robson WLM, Leung AKC. Nephrotic Syndrome in Childhood. *Adv Pediatr* 1993; 40: 287–323
15. Świerczewska M, Ostalska-Nowicka D, Kempisty B, Nowicki M, Zabel M. Molecular basis of mechanisms of steroid resistance in children with nephrotic síndrome
16. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic Significance of the Early Course of Minimal Change Nephrotic Syndrome: Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol*. 1997; 8:769–776
17. Tecile A, Reid-Adam J, Nephrotic Syndrome. *Pediatrics in Review* 2015; 36; 117
18. Tkaczyk M, Baj Z, Nowicki M. Cyclosporin A does not affect platelets in children with idiopathic nephrotic síndrome. *Pediatr Nephrol* (2005) 20:30–35
19. Vicar MI, Chandra M, Margouleff D, Zanzi I. Hipofunción esplénica en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico. *Am J Kidney Dis*. 1986 May;7(5):395-401
20. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W.M., Tomaszewska B, Biernacka A. Platelets Derived Grow Factors and platelet profiles in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. Octubre 2004; 20:36–41

