



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

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

**“TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DEL SÍNDROME NEFRÓTICO  
CORTICOSENSIBLE EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:  
**NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

**DRA. MARÍA FERNANDA GALLARDO TORRES**

TUTOR

**DRA. ANA CECILIA NAVARRO RAMÍREZ**

COTUTOR

**DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE**

Ciudad de México, 2023





Universidad Nacional  
Autónoma de México



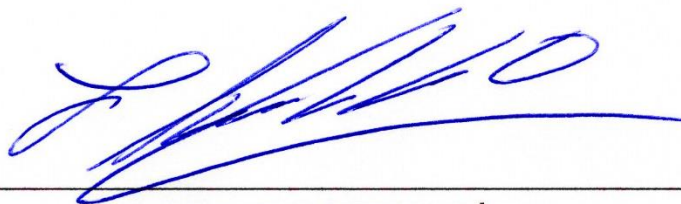
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

**“TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DEL SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICOSENSIBLE  
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**



---

**DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



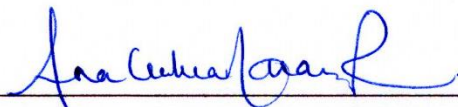
---

**DRA. VALENTINA VEGA RANGEL  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



---

**DRA. AURORA BOJÓRQUEZ OCHOA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**



---

**DRA. ANA CECILIA NAVARRO RAMÍREZ  
TUTOR DE TESIS**



---

**DR. OSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ  
ASESOR METODOLÓGICO**

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a esos dos seres extraordinarios que me fueron asignados como padres, Mario y Lulú, que me han forjado el carácter y la personalidad que me caracteriza, base de la fortaleza para alcanzar mis objetivos.

Gracias a mi hermana, Mariana, por enseñarme a nunca darme por vencida y por estar siempre ahí, aun cuando el mundo se empeñaba en decirme que no.

Gracias a mi compañero de vida, Adrián, por ser pilar y permitirme apoyarme en él cuando sentía que no podía más y caía.

Gracias a mis maestras: doctora Bojórquez, doctora Lilian, doctora Xime, doctora Edna, doctora Ceci y doctora Cris, soy afortunada porque además de enseñarme la ciencia de la Nefrología, me han enseñado sobre la vida.

Gracias a mi tutora de tesis, doctora Ceci, por la paciencia y por tomarse el tiempo de orientarme en la elaboración de este trabajo.

Finalmente, gracias a todas esas personas que de alguna manera me apoyaron, los que estuvieron desde el principio, los que llegaron para quedarse y también a los que se fueron, gracias a la luz de todas las personas en mi andar hasta este momento.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Introducción.** El síndrome nefrótico es uno de los trastornos glomerulares más comunes de la infancia, se define como proteinuria masiva (mayor a 40 mg/m<sup>2</sup>/hora, 50 mg/kg/día o 1000 mg/m<sup>2</sup>/24 horas), hipoalbuminemia (albúmina sérica menor a 2.5 g/dL) y edema concomitante. Existe una alteración en la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular provocando proteinuria masiva. El diagnóstico se realiza a través de una historia clínica y examen físico detallado, enfocándose en determinar si es probable que estén presentes causas secundarias. La piedra angular del tratamiento son los esteroides, siendo el objetivo a largo plazo lograr la ausencia de recurrencia, minimizar los efectos secundarios y mejorar la calidad de vida.

**Objetivo.** Describir el tratamiento y evolución de los pacientes con síndrome nefrótico en el Instituto Nacional de Pediatría.

**Material y métodos.** Se realiza estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Población objetivo: Pacientes pediátricos con diagnóstico del primer episodio de síndrome nefrótico corticosensible del Instituto Nacional de Pediatría del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2021. Criterios de inclusión: Niño(a)s de 1-10 años que cuenten con expediente clínico electrónico en el Instituto Nacional de Pediatría. Exclusión: SN secundario a enfermedad sistémica o autoinmune. Eliminación: Diagnóstico de enfermedad autoinmune durante el seguimiento posterior.

**Resultados.** Se incluyeron 80 expedientes clínicos de pacientes pediátricos, entre 1 a 10 años de edad que cumplieron con la definición de síndrome nefrótico primario. La distribución por sexo fue 61.2% para los masculinos con una media de edad de 3.5 años y una media de talla de 99.5 cm. Dentro de las características clínicas al debut, infección 91.3% de los casos, hipertensión arterial 22.5% y hematuria microscópica 31.3%. Los parámetros bioquímicos al diagnóstico, mediana de proteinuria (UPCr) 7.6, albúmina 1 g/dl, creatinina sérica 0.29 mg/dl, colesterol 449.5 mg/dl, triglicéridos 307 mg/dl y, glucosa con una media de 88.5 mg/dl. Tras el inicio de prednisona a 60 mg/m<sup>2</sup>/día, el 40% presentó remisión a las 4 semanas, el 67.5% a las 8 semanas. El 55% de los pacientes se clasificaron como corticosensible, 18.8% corticodependiente y 26.3% corticorresistente. La media de la dosis total de esteroide en los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible fue de 4 gramos. Se reportó significancia estadística al correlacionar la dosis total de esteroide con el número de recaídas a 5 años y la velocidad de crecimiento final. La duración mínima del tratamiento con esteroides en pacientes con síndrome nefrótico corticosensible fue de 4 meses. Dentro de las complicaciones, las infecciones fueron las más frecuentes, 79.6%. El número máximo de recaídas reportadas en el seguimiento a un año de los pacientes con síndrome corticosensible fueron 3, siendo la complicación más frecuente las alteraciones estéticas. De estos pacientes sólo 30 han llevado seguimiento a 5 años, con recaídas máximas de 9, con progresión a enfermedad renal crónica en uno de ellos (3.3%).

**Conclusiones.** Se presentaron 80 pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico primario, predominio del sexo masculino (61.2%) y clasificándose según la respuesta al tratamiento como corticosensible en el 55% de los casos, con remisión a las 8 semanas en un 67.5%. La mediana de edad al debut fue de 3 años. Con antecedente de infección al momento del debut en el 91.2% de los casos, hematuria microscópica en 31.2% e hipertensión arterial en el 22.5% de los casos. La complicación más frecuente fueron las infecciones. Tras describir el tratamiento y la evolución de los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible en nuestra Institución, se considera importante el establecer un esquema de tratamiento con esteroide buscando disminuir el número de recaídas y las complicaciones asociadas al tratamiento con esteroides.

## ÍNDICE

<b>1. Pregunta de investigación</b> .....	6
<b>2. Marco teórico</b> .....	6
<b>3. Planteamiento del problema</b> .....	15
<b>4. Justificación</b> .....	16
<b>5. Objetivos</b> .....	17
<i>a. Objetivo general</i> .....	17
<i>b. Objetivos primarios</i> .....	17
<i>c. Objetivos secundarios</i> .....	17
<b>6. Hipótesis</b> .....	17
<b>7. Material y métodos</b> .....	17
<i>a. Diseño del estudio</i> .....	17
<i>b. Población objetivo</i> .....	18
<i>c. Población elegible</i> .....	18
<i>d. Criterios de selección</i> .....	18
<i>e. Definición de variables</i> .....	18
<i>f. Descripción y tamaño de la muestra</i> .....	23
<i>g. Plan de análisis estadístico</i> .....	23
<b>8. Aspectos éticos</b> .....	24
<b>9. Resultados</b> .....	24
<b>10. Discusión</b> .....	27
<b>11. Conclusiones</b> .....	28
<b>12. Hoja de recolección de datos</b> .....	29
<b>13. Referencias</b> .....	30

**PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.** ¿Cuál es el tratamiento y la evolución de los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible?

## **MARCO TEÓRICO.**

El síndrome nefrótico (SN) es uno de los trastornos glomerulares más comunes de la infancia. Se caracteriza por proteinuria que es lo suficientemente grave como para causar hipoalbuminemia y edema. La primera descripción de un niño con síndrome nefrótico se publicó en 1484, cuando Cornelius Roelans de Bélgica describió la "hinchazón de todo el cuerpo del niño" como una de las 52 enfermedades comunes de los niños. Sin embargo, el término "síndrome nefrótico" no se acuñó hasta 1929, en los escritos de Henry Christian de Boston. Los resultados para los niños con SN eran uniformemente malos antes de la introducción de los antibióticos en la década de 1930, con tasas de mortalidad de aproximadamente el 67%. Con el uso generalizado de sulfonamidas y penicilina para tratar las infecciones asociadas con el SN, la mortalidad se redujo al 35 % en 1950. El momento decisivo en la historia del SN fue la introducción de esteroides para el tratamiento de este trastorno en la década de 1950, lo que condujo a la remisión clínica en la mayoría de los pacientes tratados y una caída de la mortalidad al 9% en 1960.(1)

### *Definición y cuadro clínico.*

El SN se define como proteinuria masiva (mayor a 40 mg/m<sup>2</sup>/hora, 50 mg/kg/día o 1000 mg/m<sup>2</sup>/24 horas), hipoalbuminemia (albúmina sérica menor a 2.5 g/dL) y/o edema concomitante, siendo la enfermedad glomerular más frecuente en niños.(2)(3)(4)

El cuadro clínico es abrupto, usualmente se presenta en niños de 2 a 6 años;(2) otros autores refieren este puede presentarse hasta los 7 años. El edema el signo clínico principal, este se vuelve evidente cuando la retención hídrica sobrepasa el 3-5% del peso corporal.(5) El edema periorbitario es el principal signo clínico de SN en niños con una presentación típica, inicialmente puede ser asimétrico y con frecuencia se diagnostica erróneamente como alergia. El edema es indoloro, blando y con fóvea.(2)

En un niño con edema y un análisis de orina con tira reactiva que demuestre 3 a 4+ de proteína es suficiente para hacer un diagnóstico preliminar de SN. El diagnóstico se realiza a través de una historia clínica y examen físico detallado, enfocándose en determinar si es posible que estén presentes causas secundarias, incluyendo el uso de medicamentos como antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o captopril, los cuales se ha demostrado pueden

desencadenar un síndrome nefrótico. Es importante valorar los factores de riesgo y exposición al virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B y C. Al examen físico, se debe evaluar la presencia de ascitis y principalmente, el edema a nivel escrotal, periorbitario y en miembros inferiores.(1) El hallazgo de laboratorio diagnóstico en niños con SN es proteinuria en rango nefrótico.(2) Además, evaluar hematuria e hipertensión arterial. Puede presentar hematuria microscópica hasta en el 25% de los casos, la hematuria macroscópica es infrecuente, presentándose sólo en el 3%.(5) La hipertensión arterial puede presentarse en el 20% de los casos, y la insuficiencia renal en el 3%.(6)

El tipo de SN más frecuente es la enfermedad de cambios mínimos, en el que en la microscopía de luz casi no hay alteraciones estructurales. Las características clínicas son: edad habitual de presentación (2 a 6 años), ausencia de hipertensión arterial, función renal normal, sin hematuria macroscópica, posible hematuria microscópica leve, complemento normal, buena respuesta al tratamiento con corticosteroides, por lo general en 2 semanas.(1)(7) Se debe considerar la biopsia renal en pacientes con características atípicas.(1)

En pacientes con hipovolemia, la hemoglobina y el hematocrito estarán incrementados secundario a hemoconcentración. En la química sanguínea, se evidencian proteínas totales menores a 5 g/dL en el 80% de los casos y menores a 4 g/dL en el 40%. La albúmina sérica es menor de 2.5 g/dL. Los electrolitos séricos son variables, generalmente normales, pero puede presentarse hiponatremia, hipo o hiperkalemia e hipocalcemia, secundario a las pérdidas urinarias de 25-hidroxivitamina D3. La creatinina y nitrógeno de urea suelen estar en rangos normales. Los niveles de complemento son generalmente normales. Las inmunoglobulinas se encuentran: IgG disminuida, IgM aumentada, IgA levemente disminuida y la IgE puede estar normal o aumentada. Idealmente debe solicitarse una recolección de orina de 24 horas para confirmar la proteinuria masiva; de no ser posible realizarla, se recomienda solicitar creatinina y proteínas urinarias al azar donde el rango nefrótico está entre 200-400 mg/mmol o 2 mg/mg.(1)(5)(8)(9)

#### *Diagnóstico.*

El diagnóstico se realiza por clínica con las consideraciones previamente comentadas. En presentaciones clínicas atípicas como hematuria macroscópica, niveles bajos de la fracción C3 del complemento (C3), lesión renal aguda no relacionada con hipovolemia o elevación persistente de la creatinina, hipertensión sostenida, artritis y/o exantema, o aquellas que hagan pensar en otra clase histopatológica distinta a cambios mínimos y, en pacientes con



diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente, se debe obtener una biopsia renal. La biopsia de riñón se debe considerar en pacientes con SN de inicio infantil si no se dispone de cribado genético (3-12 meses de edad) o en pacientes mayores de 12 años según el caso.(2)(10) Además de identificar una histopatología alternativa, la biopsia renal ayuda a definir la extensión de la fibrosis tubulointersticial y el patrón de glomeruloesclerosis que puede influir en el pronóstico.(5)

La enfermedad de cambios mínimos está presente en más del 80% de los pacientes con SN idiopático.(11)(12)(13) La inmunofluorescencia es negativa en la mayoría de los casos para los depósitos glomerulares de inmunoglobulina o complemento y los únicos hallazgos significativos son en la microscopía electrónica que muestra borramiento de los procesos podocitarios con interrupción y desorganización de los filamentos de actina y fusión de los procesos epiteliales. La proliferación mesangial caracterizada por la presencia de >3 células por lóbulo mesangial, se encuentra en una pequeña proporción de casos.(11)

En la mayoría de los casos de SN resistente a esteroides y en el 5-10% de los casos de SN sensible a esteroides, los hallazgos histopatológicos muestran glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS). Se han descrito variantes de GEFS según la ubicación de la esclerosis: de la punta, celular, perihiliar, no especificada y colapsante. Esta última se asocia con mayor frecuencia con el virus de la inmunodeficiencia humana, la infección por parvovirus y tiene una progresión rápida a la enfermedad renal en etapa terminal (dentro de 2 a 3 años). Aproximadamente el 15% de los pacientes con SN resistente a esteroides muestran glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía membranosa, nefropatía por IgA o amiloidosis.(11)

Aquellos pacientes que no presentan mejoría a pesar del tratamiento con esteroides, inmunosupresores y agentes biológicos, o que son de difícil tratamiento, requieren evaluación genética. Se recomienda realizar pruebas genéticas en niños que presentan síndrome nefrótico congénito (inicio en los primeros 3 meses de vida), síndrome nefrótico infantil (inicio de 3 a 12 meses), disminución de la función renal debido a SN, resultados de biopsia renal que muestran esclerosis mesangial difusa así como en pacientes en quienes el síndrome nefrótico es parte de otras malformaciones o síndromes (Denys-Drash, Frasier, Pierson, uña-rótula y Alport, enfermedad de Fabry, Von Gierke, enfermedad de Norum-Gone, enfermedades mitocondriales y displasia inmuno ósea de Schimke), y todos los pacientes con antecedentes familiares de síndrome nefrótico o enfermedad renal crónica.(2)(14)

Dentro de las ventajas de las pruebas genéticas está la elección de la intervención terapéutica, proporcionar mejor información para pacientes y familias sobre el curso clínico de la enfermedad, lo cual conlleva a una mejor selección de donantes de trasplante y el potencial para brindar asesoramiento genético a otros miembros de la familia.(15)

#### *Epidemiología.*

Su incidencia oscila entre 1.15 y 16.9 por 100.000 niños y varía según la etnia y la región.(2)(3) Según Kher, se presenta más frecuentemente entre los 2 años a los 6 años en un 60-70%(1) y con predominio entre los 2 a los 7 años, según Avner y Johnson.(5)(9) La edad de presentación de SN también es un predictor importante de las características histopatológicas y la respuesta a los esteroides.(1) En informes del ISKDC (por sus siglas en inglés International Society of Kidney Disease), la enfermedad por cambios mínimos se diagnosticó en el 87% de los niños que presentaban SN antes de los 6 años de edad. En el mismo estudio, la mediana de edad de diagnóstico en pacientes con síndrome nefrótico por enfermedad de cambios mínimos fue de 3 años, en comparación con 6 años para GEFS y 10 años para glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN). Por lo tanto, los niños más pequeños con SN tienen más probabilidades de tener enfermedad por cambios mínimos en la biopsia, mientras que los niños mayores tienen más probabilidades de tener un diagnóstico menos favorable. Los niños más pequeños también tienen más probabilidades de responder a los esteroides, el 86 % de los niños menores de 6 años presentan remisión completa, en comparación con el 60 % de los niños mayores de 6 años.(1) La relación entre sexos es de 3.8 masculinos por 1 femenino.(5) Según lo reportado por Dimas 69.4% eran masculinos y 30.6% femeninos.(15)

#### *Fisiopatología.*

La causa de la pérdida masiva de proteínas a través de la barrera de filtración glomerular es desconocida. La hipótesis más aceptada y estudiada es la pérdida de la selectividad de la filtración para la carga y la forma de las sustancias que atraviesan la superficie de filtración glomerular.(16) Se produce una alteración en la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular, específicamente a nivel de las uniones de hendidura de los podocitos provocando proteinuria masiva que se representa clínicamente como edema.(5)

Las uniones de hendidura comprenden un gran complejo multiproteico que participa en el mantenimiento de la integridad de los podocitos y en la señalización del citoesqueleto de actina de los podocitos. Morfológicamente, la mayoría de las podocitopatías se caracterizan por la pérdida del diafragma de hendidura de podocitos, una clara indicación de su papel

central en el mantenimiento de la integridad de la barrera de filtración glomerular. Actualmente se desconoce el repertorio completo de los componentes moleculares de las uniones de hendidura de los podocitos; sin embargo, las propiedades deseables de estos componentes incluyen la capacidad de actuar como un filtro macromolecular, anclar el filtro a la membrana basal glomerular, conectar las uniones de hendidura al citoesqueleto de actina a través de proteínas adaptadoras y ser parte de un complejo de señalización que integra y media señales extracelulares e intracelulares que regulan la plasticidad de los procesos podocitarios. Se han informado defectos en múltiples genes que son parte integral de la estructura y función de las uniones de hendidura; incluyen nefrina (NPHS1), podocina (NPHS2), proteína asociada a CD2 (CD2AP), canal de potencial receptor transitorio 6 (TRPC6) y fosfolipasa C épsilon 1 (PLCE1). Las mutaciones en el gen NPHS2 son la causa genética más común del síndrome nefrótico en las poblaciones europeas y norteamericanas.(5)(17)

El factor desencadenante del edema es la retención primaria y/o secundaria de sodio.(16) Existen dos teorías sobre el mecanismo de producción del edema: overfill y underfill, ambas están respaldadas por evidencia clínica y experimental, de hecho, es probable que ambos mecanismos contribuyan a la formación de edema en pacientes individuales en diferentes momentos del curso de su enfermedad.(1)

-Overfill: existe un incremento de la reabsorción de sodio a nivel del túbulo contorneado distal con expansión del volumen circulatorio sanguíneo y supresión del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Algunos estudios demuestran una mayor actividad del canal de sodio epitelial (ENaC).(1)(16)

-Underfill: la hipoalbuminemia y la presión oncótica plasmática disminuida resultante conducen a la fuga de líquido del espacio intravascular al intersticial, causando hipovolemia, hipoperfusión renal, activación del SRAA y liberación de vasopresina, que conducen a retención de sodio y de líquidos.(1)(5)(8)(9)

El examen físico con especial énfasis en la perfusión, el pulso y la presión arterial ortostática puede ayudar a aclarar el estado del volumen. Los indicadores clínicos de la contracción del volumen intravascular son vasoconstricción periférica (tiempo de llenado capilar prolongado), taquicardia, hipotensión, oliguria, LRA o índice cardiorácico reducido en una radiografía de tórax. Por el contrario, la hipertensión sugeriría un paciente con incremento del volumen intravascular.(2) Se ha sugerido que los pacientes con una excreción fraccional de sodio inferior al 1% y una excreción urinaria de potasio relativa alta de más del 60%

tienen más probabilidades de tener un volumen intravascular bajo (underfill), y que estas pruebas se correlacionan con niveles elevados de renina, aldosterona, norepinefrina y vasopresina. Por otro lado, una excreción fraccionada de sodio de 0.2% o más identifica a los pacientes nefróticos con volumen intravascular expandido (overfill).(1)

### *Clasificación.*

Se puede clasificar acorde a la etiología, edad o a la respuesta al tratamiento esteroideo. Según la etiología, se clasifica en primario, secundario e idiopático. El síndrome nefrótico primario se presenta cuando hay ausencia de enfermedad sistémica a diferencia del secundario, presentándose debido a otras causas de lesión glomerular. El síndrome nefrótico idiopático no tiene una causa establecida y representa más del 90% de los casos en la infancia.(18)(19) Según la clasificación por edad, congénito (hasta los 3 meses), infantil (3 a 12 meses) y el de la infancia (mayor a 1 año). La respuesta clínica a los esteroides se ha utilizado durante mucho tiempo como un medio para clasificar a los niños con síndrome nefrótico porque predice los hallazgos patológicos y el pronóstico renal a largo plazo;(1) síndrome nefrótico sensible a los esteroides (SSNS), en el cual 93.7% presentan remisión completa; síndrome nefrótico dependiente de esteroides (SND) en el que responden inicialmente a los esteroides, pero experimentan una recaída mientras siguen recibiendo esteroides o en las dos semanas siguientes a la interrupción del tratamiento; el síndrome nefrótico con recaídas frecuentes (SNF) en el que presentan  $\geq 4$  recaídas en 12 meses o  $\geq 2$  en 6 meses; síndrome nefrótico resistente a los esteroides (SRNS), no logran la remisión a pesar de 4 a 8 semanas de tratamiento con dosis altas de corticosteroides.(14)(20)

Además, existe una clasificación histopatológica que se divide en cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis proliferativa, glomerulonefritis mesangial, esclerosis focal global, glomerulonefritis membranosa y las no clasificadas.(10)(21)(22) El SN con cambios mínimos (MCNS) es el hallazgo histopatológico más común en niños con SN, generalmente predice un excelente resultado renal a largo plazo.(1)

### *Tratamiento.*

El tratamiento angular es en base a esteroides.(10)(21)(22) La principal acción de los glucocorticoides es el efecto antiinflamatorio e inmunosupresor sobre linfocitos T. Ejercen una acción directa sobre las células glomerulares e inmunes (podocitos, células endoteliales, linfocitos T, macrófagos y células dendríticas); inhiben la apoptosis y

favorecen su estabilización funcional.(16) El objetivo a largo plazo del tratamiento del SN es lograr la ausencia de recurrencia, minimizar los efectos secundarios y mejorar la calidad de vida.(2) El régimen de dosificación estándar para el tratamiento inicial del síndrome nefrótico recomendado por KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) es administrar prednisona/prednisolona oral diaria 60 mg/m<sup>2</sup>/día o 2 mg/kg/día (máximo 60 mg/día) durante 4 semanas, seguido de prednisona/prednisolona en días alternos a dosis de 40 mg/m<sup>2</sup>/día o 1.5 mg/kg/día (máximo de 50 mg/día) durante otras 4 semanas; o prednisona/prednisolona 60 mg/m<sup>2</sup>/día (máximo 60 mg/día) durante 6 semanas seguido de prednisona/prednisolona en días alternos a 40 mg/m<sup>2</sup>/día o 1.5 mg/kg (máximo 50 mg/día), durante otras 6 semanas.(21) La probabilidad de recaída disminuye con la administración prolongada de corticoides por un período superior a 10-12 semanas.(8) En cuanto a los líquidos, se sugiere evaluar el estado de volumen de un niño con síndrome nefrótico agudo y, en base a eso, determinar la restricción de líquidos y el uso de diurético.(2) La administración de albúmina tiene indicaciones específicas como el derrame pleural o la ascitis a tensión. En la dieta, debe enfatizarse la restricción de sodio (500 a 1,000 mg/día o 2 a 3 mEq/día) y garantizar el aporte de proteínas por lo menos a 2 g/kg/día.(10)(21)(22) Es importante monitorear la hipertensión en todos los niños con SSNS y seguir las pautas actuales de hipertensión en niños con hipertensión persistente confirmada.(2)

#### *Diferentes esquemas de tratamiento con esteroide.*

La dosis tradicional de prednisona (PDN) para la inducción de la remisión durante el primer episodio de SN es de 60 mg/m<sup>2</sup>/día o 2 mg/kg/día. La mayoría de las guías nacionales o internacionales recomiendan una dosis máxima de 60 mg/día, aunque las directrices alemanas recomiendan una dosis máxima de 80 mg/día. Ningún estudio ha evaluado formalmente la eficacia de dosis superiores a 60 u 80 mg/día en SSNS.(2)

A pesar de que las dosis más bajas de PDN se asocian con un menor riesgo de efectos secundarios, es posible que estas dosis no sean tan efectivas. Un único ensayo controlado aleatorizado (ECA) pequeño (n=60) mostró que una dosis más baja de PDN (40 mg/m<sup>2</sup>/día) durante el episodio inicial de SN se asoció con un mayor tiempo hasta la remisión en comparación con la dosis estándar (60 mg/m<sup>2</sup>por día; 11,4 ± 4,0 frente a 9,6 ± 2,6 días).(2) Una cohorte retrospectiva de niños con SSNS demostró que una dosis acumulada más baja de PDN (< 2500 mg/m<sup>2</sup>) utilizado durante la terapia de inducción para el primer episodio de SN se asocia con un tiempo más corto hasta la primera recaída, una mayor tasa de recaídas y un mayor uso de agentes ahorradores de esteroides, en comparación con dosis más altas

(> 3000 mg/m<sup>2</sup>). Por ello, se recomienda tratar el primer episodio de SN con una dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>/día o 2 mg/kg/día.(2)

Cuatro ECA recientemente publicados con bajo riesgo de sesgo [Teeninga (2012)(23), Sinha (2015)(24), Yoshikawa (2015)(25), Webb (2019)(26)], evaluaron a 775 niños, y demostraron que la terapia prolongada con esteroides más allá de 2 o 3 meses en el episodio inicial de SSNS no reduce el riesgo de recaída. Recomendando un ciclo de tratamiento de 8 o 12 semanas del episodio inicial de SSNS, al igual que las guías Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO).(2)

Las pautas actuales KDIGO para SSNS es prednisolona o prednisona oral durante al menos 12 semanas. La recomendación es dar prednisolona oral en dosis única diaria, comenzando con 60 mg/m<sup>2</sup>/día o 2 mg/kg/día, con un máximo de 60 mg/día. Se recomienda que la dosis diaria se administre durante al menos cuatro a seis semanas, seguida de dosis en días alternos de 40 mg/m<sup>2</sup> o 1.5 mg/kg (máximo 40 mg en días alternos) durante dos a cinco meses con reducción gradual de esteroides.(10)(14)(21)

Esto contrasta con las pautas de consenso publicadas por la Asociación Americana de Pediatría, que exigen corticosteroides diarios durante 6 semanas, seguidos de corticosteroides en días alternos durante otras 6 semanas, sin disminución gradual de la dosis. Los estudios iniciales que compararon un total de 8 semanas de terapia con corticosteroides con un ciclo de 12 semanas revelaron menos recaídas del síndrome nefrótico en pacientes con el ciclo más prolongado. Aunque hay recomendaciones de que la terapia con corticosteroides se detenga al final de las 12 semanas, hay evidencia que sugiere que la disminución posterior de la dosis de prednisona durante semanas o meses da como resultado una disminución en la tasa de recaída.(27)

Entre otros esquemas de tratamiento con esteroides para el SSNS está el sugerido en la conferencia del consenso sobre el síndrome nefrótico infantil en Estados Unidos de América (2009) con dosis inicial de 2 mg/kg/día por 6 semanas, 1.5 mg/kg/día en días alternos por 6 semanas, con duración de 12 semanas, mismo esquema plasmado en las directrices de la India (2008); por otro lado, en Haute Autorité de Santé Francia (2008), se sugirió una dosis inicial de 60 mg/m<sup>2</sup>/día durante 4 semanas, 60 mg/m<sup>2</sup>/día en días alternos por 8 semanas, con disminución de 15 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas y duración de duración de 18 semanas.(28)

El logro de la remisión en respuesta a la terapia con corticosteroides requiere una marcada reducción de la proteinuria a menos de 4 mg/m<sup>2</sup>/hora o tira reactiva de orina negativa para

proteínas durante 3 días consecutivos con resolución del edema.(1) El fracaso para lograr la remisión con la terapia con esteroides es un signo de mal pronóstico y, a menudo, se prueban terapias alternativas como la ciclosporina, el micofenolato, el rituximab y el bloqueo del sistema de renina-angiotensina.(1)

### *Complicaciones.*

Las complicaciones del síndrome nefrótico están relacionadas con los efectos de la propia enfermedad y con los efectos adversos relacionados con la terapia con corticosteroides.(29)

Dentro de las complicaciones en los niños con síndrome nefrótico están las infecciones, los fenómenos tromboembólicos, la lesión renal aguda, el hipotiroidismo y la hiperlipidemia.(1)(5)

La infección es la complicación más común del SN y afecta aproximadamente al 17% de todas las hospitalizaciones por SN. También es la causa más común de mortalidad en el SN pediátrico. Antes de que los antibióticos estuvieran disponibles, dos tercios de los niños con síndrome nefrótico morían. Las tasas de mortalidad descendieron a 35% con la introducción de las sulfonamidas y la penicilina, y descendieron aún más con el uso de medicamentos con corticosteroides.(29) Los pacientes con SN son propensos a desarrollar infecciones bacterianas por razones específicas de la enfermedad y como resultado de terapias inmunosupresoras. La pérdida de factores opsonizantes, componentes de la vía alterna del complemento, incluidos los factores B y D, aumenta la susceptibilidad a organismos encapsulados como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Escherichia coli*. Los tipos de infección más comunes en niños nefróticos son neumonía, bacteriemia, infecciones del tracto urinario, peritonitis, celulitis y meningitis.(1)

El tromboembolismo es una complicación rara, pero potencialmente mortal, del SN que ocurre en aproximadamente el 3% de los pacientes afectados. Esto debido al aumento de la producción de factores protrombóticos, actividad fibrinolítica disminuida, hemoconcentración por tratamiento diurético y factores iatrogénicos, como el uso de un catéter venoso permanente. La mayoría de los episodios trombóticos son de origen venoso. El tromboembolismo venoso (TEV) sintomático ocurre con mayor frecuencia dentro de los primeros 3 meses después del diagnóstico de SN, el riesgo parece ser mayor en niños con síndrome nefrótico congénito, adolescentes y niños con nefropatía membranosa.(1)

La lesión renal aguda (LRA) es común en adultos hospitalizados con SN (34%) y algo menos común en la población pediátrica (8.5%).(1)

El hipotiroidismo es una complicación frecuente en niños con síndrome nefrótico congénito como resultado de pérdidas de proteína transportadora de tiroideas en la orina.(1)

La hiperlipidemia es un hallazgo universal en el SN. Las características de la hiperlipidemia en el SN son colesterol total (CT), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos elevados.(1)

Los efectos adversos de los glucocorticoides a largo plazo incluyen alteración del crecimiento, obesidad, hipertensión, patología oftalmológica, cambios de comportamiento, alteración del metabolismo óseo, alteración de la tolerancia a la glucosa, acné y otros cambios físicos relacionados al síndrome de Cushing.(21)(30)

#### *Pronóstico.*

La enfermedad tiene un curso crónico con recaídas y remisiones, que tiende a resolverse espontáneamente después de la pubertad. Sin embargo, en el 15-25% de los casos puede progresar hasta la edad adulta, manteniendo las características peculiares del SN de inicio en la infancia con respuesta rápida a los glucocorticoides en caso de recaída. Además, un pequeño porcentaje de niños puede, en recaídas posteriores, volverse secundariamente resistente a los esteroides. Estos niños tienen una alta probabilidad tanto de progresar hacia la falla renal como de recaer después del trasplante.(21)

Los niños con SSNS tienen un buen pronóstico a largo plazo con la expectativa de preservación de la función renal hasta la edad adulta. Entre el 80% y el 90% de los niños con SN corticosensible recaerán después de una respuesta inicial a los glucocorticoides. La mitad de estos niños recaerán con poca frecuencia. La mitad restante de estos niños experimentará recaídas frecuentes o se volverá dependiente de esteroides, requiriendo utilizar otros fármacos en su tratamiento.(12)(21)(30)(31) Muchos niños recaen en respuesta a un desencadenante infeccioso, pero muchos otros no tendrán un desencadenante identificable.(21)

#### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El síndrome nefrótico es la glomerulopatía más frecuente en los niños y uno de los principales motivos de consulta para la nefrología pediátrica. Los esteroides aún continúan siendo el pilar de tratamiento desde 1970, cuando la ISKDC propuso el primer esquema.



Desde ese momento, múltiples grupos han propuesto cambios en los protocolos utilizados con diferentes controversias en dos puntos específicos: la dosis y la duración óptima de esteroides.

La ISKDC basó el esquema en PDN 60mg/m<sup>2</sup> por 4 semanas, y posteriormente 40mg/m<sup>2</sup> por 4 semanas más, con reducción posterior no especificada. Se han publicado 4 ensayos clínicos aleatorizados evaluando la dosis y duración del tratamiento esteroideo del primer episodio de SN, todos concluyendo que prolongar el tiempo de 8-12 semanas a 6 meses puede ser útil para retrasar la primera recaída, pero no impacta en cuando a presencia de recaídas frecuentes, por lo que este punto continúa siendo controversial al tomar en cuenta la presencia de efectos adversos a largo plazo.

En una era en donde el mundo médico (en múltiples subespecialidades) se inclina a disminuir el uso de esteroides, la evidencia actual no convence enteramente en el tratamiento de SN, y deja múltiples variaciones en los esquemas a la discreción del centro hospitalario e incluso del nefrólogo tratante.

El presente trabajo tiene como propósito describir los esquemas esteroideos utilizados como tratamiento en el primer episodio del síndrome nefrótico corticosensible en el Instituto Nacional de Pediatría para analizar la evolución clínica (remisión, recaídas y complicaciones), así como los efectos adversos por uso de esteroides los cuales no han sido publicados en el Instituto Nacional de Pediatría.

## **JUSTIFICACIÓN.**

La trascendencia de la respuesta al tratamiento (evaluando remisión, número de recaídas y presencia de efectos adversos), es de suma importancia, ya que predispone a múltiples ingresos hospitalarios, infecciones recurrentes y progresión a enfermedad renal crónica, provocando gran impacto social y económico.

El objetivo de realizar un estudio que describa los principales esquemas en la población pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría es el primer paso para determinar si existen mayores beneficios en alguno de ellos para mejorar la atención y brindar un tratamiento adecuado para la enfermedad. Se plantea este estudio descriptivo como base para unificar el tratamiento hospitalario con la idea de expandirlo al resto del país para evaluar la respuesta en niños mexicanos.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general.**

Describir el tratamiento y evolución de los pacientes con SN en el Instituto Nacional de Pediatría.

### **Objetivos específicos.**

En pacientes que tienen el primer episodio de SN y que son corticosensibles:

1. Describir la duración del tratamiento esteroideo.
2. Describir la dosis acumulada del tratamiento esteroideo.
3. Describir el tiempo medio transcurrido al iniciar el tratamiento hasta la remisión y hasta la primera recaída.
4. Describir el número de recaídas.
5. Describir los efectos adversos del tratamiento con esteroides.

### **Objetivos secundarios:**

1. Relacionar el tiempo de tratamiento con esteroides con el tiempo a que ocurre la primera recaída y el número de recaídas.
2. Relacionar la dosis acumulada de esteroides con la velocidad de crecimiento y número de infecciones.

## **HIPÓTESIS**

Para los objetivos secundarios:

1. Existirá una relación inversa entre el tiempo de tratamiento esteroideo con el tiempo en que ocurre la primera recaída y el número de recaídas.
2. Existirá una relación inversa entre la dosis acumulada de esteroides con la velocidad de crecimiento y una relación directa con el número de infecciones.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo.

## Población de estudio

Población objetivo: Pacientes pediátricos con diagnóstico del primer episodio de síndrome nefrótico corticosensible.

Población elegible: Pacientes del Instituto Nacional de Pediatría del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2021.

## Criterios de selección

Inclusión:

- Niño(a)s de 1-10 años.
- Que cuenten con expediente clínico electrónico en el Instituto Nacional de Pediatría.

Exclusión:

- SN secundario a enfermedad sistémica o autoinmune.

Eliminación:

- Diagnóstico de enfermedad autoinmune durante el seguimiento posterior.

## Tabla de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	CRITERIO DIAGNÓSTICO
<b>Características basales de la población</b>			
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico del síndrome nefrótico.	Cuantitativa continua	Años cumplidos
<b>Sexo</b>	Expresión fenotípica de los genes masculino o femenino	Cualitativa binomial	1 = femenino 2 = masculino
<b>Peso</b>	Cantidad de masa que tiene el cuerpo de un individuo expresado en kg	Cuantitativa continua	kg
<b>Talla</b>	Estatura o altura de las personas expresado en cm	Cuantitativa continua	cm
<b>Z de la talla</b>	Estatura o altura de las personas expresado en valor Z para la edad.	Cuantitativa continua	z
<b>Superficie corporal</b>	Medida o cálculo de la superficie del cuerpo humano expresada en m <sup>2</sup> <10 kg (peso x 4)+9/100 >10 kg (peso x 4)+7/(peso+90)	Cuantitativa continua	m <sup>2</sup>

<b>Infección al debut</b>	Proceso Infeccioso presentada al diagnóstico de síndrome nefrótico.	Cualitativa binomial	0 = no 1 = sí
<b>Hipertensión arterial</b>	Medición de presión arterial arriba del 95 percentil para la talla, sexo y edad del paciente al momento del diagnóstico	Cualitativa binomial	0 = no 1 = si
<b>Hematuria</b>	5 o más células rojas en una muestra de orina.	Cualitativa nominal	0 = no 1 = microscópica 2 = macroscópica
<b>Proteinuria cuantitativa</b>	Proteínas en una recolección de orina de 24 horas.	Cuantitativa continua	mg/24 horas
<b>Relación proteínas/creatinina (mg/mg)</b>	Relación entre las proteínas y creatinina en orina.	Cuantitativa continua	Valor
<b>Albúmina sérica</b>	Proteína sintetizada por el hígado, la más abundante del plasma (60%).	Cuantitativa continua	g/dL
<b>Creatinina sérica</b>	Medición del producto de desecho que fabrican los músculos en el suero.	Cuantitativa continua	mg/dL
<b>Colesterol total</b>	Lípido esteroide que forma parte de la estructura de las membranas de las células eucariotas, condicionando su permeabilidad.	Cuantitativa continua	mg/dL
<b>Triglicéridos</b>	Clase de lípidos que se forman por una molécula de glicerol a la que se han unido 3 moléculas de ácidos grasos.	Cuantitativa continua	mg/dL
<b>Glucosa sérica</b>	Medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo.	Cuantitativa continua	mg/dL
<b>Tratamiento esteroideo</b>			
<b>Fecha de inicio de esquema esteroideo</b>	Fecha del inicio de tratamiento con esteroides	Fecha	Formato dd.mm.aaaa
<b>Dosis inicial de prednisona</b>	Dosis inicial total de prednisona	Cuantitativa continua	mg/m <sup>2</sup> SC
<b>Fecha de reducción inicial del esteroide</b>	Fecha de reducción inicial tratamiento con esteroides	Cuantitativa de intervalo	Formato dd.mm.aaaa
<b>Dosis de reducción de prednisona</b>	Dosis de reducción de prednisona	Cuantitativa continua	mg
<b>Fecha de inicio de reducción gradual</b>	Fecha de reducción gradual de esteroides	Cuantitativa de intervalo	Formato dd.mm.aaaa
<b>Fecha de suspensión de esteroides</b>	Fecha de suspensión de esteroides	Cuantitativa de intervalo	Formato dd.mm.aaaa

<b>Dosis total de esteroide</b>	Dosis total acumulada de prednisona a primera recaída	Cuantitativa continua	mg
<b>Desenlaces</b>			
<b>Tiempo a remisión</b>	Tiempo en el cual se logra la remisión. Calculado con resta de fechas	Cuantitativa continua	días
<b>Tiempo a primera recaída</b>	Tiempo en el cual presenta recaída. Calculado con resta de fechas	Cuantitativa continua	días
<b>Respuesta a tratamiento esteroideo</b>	Clasificación del síndrome nefrótico en base a la respuesta al tratamiento con esteroides	Cualitativa nominal	1 = Corticosensible 2 = Corticodependiente 3 = Corticoresistente
<b>Complicaciones del síndrome nefrótico</b>	Complicaciones derivadas del síndrome nefrótico	Cualitativa nominal	0 = Ninguna 1 = Trombosis 2 = Infecciones 3 = Lesión renal aguda 4 = Otras
<b>Tipo de infección</b>	Presencia y multiplicación de un microorganismo patógeno en los tejidos del huésped.	Cualitativa nominal	0 = Ninguna 1 = Respiratoria 2 = Gastrointestinal 3 = Tracto urinario 4 = Otras
<b>Número de recaídas totales</b>	Número de veces que la proteinuria se encuentra en rango nefrótico después de haber estado en remisión.	Numérica discreta	Número
<b>Recaídas a 1 año</b>	Eventos de proteinuria en rango nefrótico 1 año después de haber estado en remisión.	Cuantitativa discreta	Número de recaídas
<b>Recaídas a 5 años</b>	Eventos de proteinuria en rango nefrótico 5 años después de haber estado en remisión.	Cuantitativa discreta	Número de recaídas
<b>Tiempo de seguimiento</b>	Periodo que transcurre desde que el paciente inicia el tratamiento hasta la fecha de último control.	Cuantitativa continua	meses
<b>Fecha de última recaída</b>	Fecha del último evento de síndrome nefrótico activo.	Cuantitativa de intervalo	Formato dd.mm.aaaa
<b>Efectos adversos de tratamiento con esteroides o complicaciones a largo plazo</b>			
<b>Peso final</b>	Cantidad de masa que tiene el cuerpo de un individuo expresado en kg (en última consulta)	Cuantitativa continua	kg
<b>Talla final</b>	Estatura o altura de la persona expresada en cm (en última consulta)	Cuantitativa continua	cm

<b>Z de Talla final</b>	Estatura o altura de la persona expresada en Z para la edad (en última consulta)	Cuantitativa continua	Z
<b>Velocidad de crecimiento</b>	Cantidad de centímetros que crece un paciente en un periodo de tiempo. Talla actual – talla previa (cm) / edad actual – edad previa (años)	Cuantitativa continua	cm/año
<b>Número de infecciones posterior a tratamiento</b>	Cantidad de infecciones que presenta un paciente posterior al inicio del tratamiento.	Cuantitativa discreta	Número de infecciones
<b>Hiperglucemia o diabetes esteroidea</b>	Concentración elevada de glucosa en la sangre, >125 mg/dL en ayuno. Aumento anormal de la glucosa en sangre asociado con el uso de esteroides.	Cualitativa binomial	0 = no 1 = si
<b>Complicaciones estéticas</b>	Datos clínicos de síndrome de Cushing exógeno (cara de luna llena, acné, estrías, hirsutismo).	Cualitativa binomial	0 = no 1 = si
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	Tensión arterial sistólica o diastólica (o ambas) $\geq$ 95th percentil para edad, sexo y talla o > 130/80 mmHg en pacientes > 18 años	Cualitativa binomial	0 = no 1 = si
<b>Enfermedad renal crónica</b>	Filtrado glomerular < 60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> persistente (> 3 meses) estimado con la fórmula de Schwartz considerando medición de creatinina de acuerdo a cinética de Jaffé	Cualitativa nominal	0 = sin ERC 1 = estadio 2 2 = estadio 3 3 = estadio 4 4 = estadio 5

### Definiciones operacionales

**Síndrome nefrótico:** síndrome glomerular caracterizado por proteinuria masiva ( $\geq 40$  mg/m<sup>2</sup>/hora,  $\geq 1000$  mg/m<sup>2</sup>/24 horas o relación proteínas/creatinina urinaria [UPCR]  $\geq 2$ ), hipoalbuminemia ( $\leq 2.5$  g/dL).

**Corticosenible:** alcanza la remisión completa dentro de las 4 semanas de PDN a la dosis estándar 60 mg/m<sup>2</sup>/día o 2 mg/kg/día, máximo 80 mg/día.

**Corticodependiente:** presenta dos recaídas consecutivas durante el tratamiento con esteroides, ya sea en dosis completa o durante la reducción, o después de los 14 días de haber finalizado el tratamiento esteroideo.

**Cortico resistente:** Falta de remisión completa dentro de las 4 semanas de tratamiento con prednisona en dosis estándar.

**Respondedor tardío:** alcanza la remisión completa a las 6 semanas de tratamiento con prednisona.

**Remisión completa:** Relación proteínas/creatinina  $<0.2$  mg/mg o  $<100$  mg/m<sup>2</sup>/día, o tira reactiva negativa para proteínas en tres o más días consecutivos.

**Remisión parcial:** Relación proteínas/creatinina  $<2$  mg/mg o  $<100$  mg/m<sup>2</sup>/día y albúmina sérica  $> 3$  g/dl.

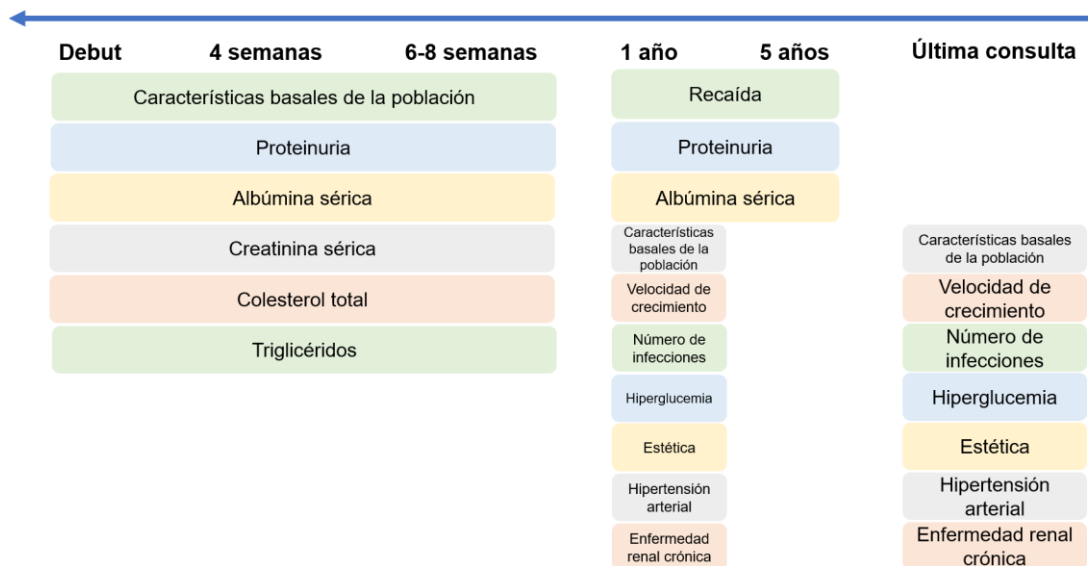
**Recaída:** Tira reactiva de orina  $\geq 3+$  ( $\geq 300$  mg/dl) o relación proteínas/creatinina  $\geq 2$  mg/mg o proteinuria  $>100$  mg/m<sup>2</sup>/día en un niño que previamente había alcanzado la remisión.

**Dosis gradual de prednisona:** Disminución progresiva de la dosis total con el objetivo de suspenderla de manera paulatina para evitar efectos de supresión o suspensión súbita.

**Hematuria macroscópica:** Sangre en la orina, la presencia de eritrocitos es lo suficientemente intensa para teñir la orina a simple vista.

## **OBSERVACIONES**

Las características basales se midieron de manera inicial al debut del SN, posteriormente se registraron a las 4 semanas y a las 6 a 8 semanas para valorar la respuesta a tratamiento. En cada consulta posterior se midieron las mismas variables, y finalmente el número de recaídas. Las variables que evalúan recaída y efectos adversos se registraron al año y a los 5 años.



### Tamaño de la muestra

No se hizo un cálculo del tamaño de la muestra, se incluirán el total de pacientes que cumplan con los criterios de selección descritos con anterioridad.

### Tipo de muestreo

Se plantea incluir a todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección, no se utilizará muestreo.

### Descripción del estudio

Se solicitó del archivo clínico una relación de todos los casos con diagnóstico de SN (CIE N04). Posteriormente se revisó los expedientes, incluyendo aquellos que cumplieron con los criterios de selección.

### Plan de análisis estadístico

Se utilizó IBM SPSS para Windows, versión 25. En estadística descriptiva, se registró frecuencias para variables cualitativas, y para cuantitativas media o mediana con distribución estándar de acuerdo a pruebas de normalidad Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov.



Para relacionar el tiempo de tratamiento con esteroides con el tiempo a que ocurre la primera recaída y el número de recaídas, así como la dosis acumulada de esteroides con la velocidad de crecimiento y número de infecciones, se utilizó correlación de Pearson o de Spearman dependiendo del tipo de distribución.

## ASPECTOS ÉTICOS

El estudio siguió los principios de las buenas prácticas clínicas, de la declaración de Helsinki y de las regulaciones de Salud en México y se sometió a la aprobación del Grupo Académico del Instituto Nacional de Pediatría. Se considera que el estudio fue de riesgo mínimo debido a que es una revisión retrospectiva de datos y estudios que se encuentran en el expediente de los pacientes.

## RESULTADOS

La población de estudio estuvo constituida por un total de 80 expedientes clínicos de pacientes pediátricos de entre 1 a 10 años de edad que cumplieron con la definición de síndrome nefrótico primario, descartándose aquellos con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico o de otra enfermedad autoinmune durante el seguimiento. La distribución por sexo fue 61.2% para los masculinos con una media de edad de 3.5 años ( $\pm 2$ ) y una media de talla de 99.5 cm ( $\pm 14$ ). Dentro de las características clínicas al debut, se identificó alguna infección en 73 casos (91.3%), hipertensión arterial en 18 pacientes (22.5%) y hematuria microscópica en 25 casos (31.3%).

Se valoraron parámetros bioquímicos al diagnóstico, encontrando los siguientes valores de mediana, proteinuria (UPCr) al debut de 7.6, albúmina 1 g/dl, creatinina sérica 0.29 mg/dl, colesterol 449.5 mg/dl, triglicéridos 307 mg/dl y, glucosa con una media de 88.5 mg/dl.

**Tabla 2. Características al debut**

n=80	
<b>Sexo, %</b>	Femenino 38.8 Masculino 61.2
<b>Infección, %</b>	91.2
<b>Hipertensión arterial, %</b>	22.5
<b>Hematuria, %</b>	31.2

**Tabla 2. Características basales de los pacientes**

	<b>n=80</b>	<b>Mediana (mín-máx)</b>
<b>Edad, años</b>	3.5 ± 2	3 (1-10)
<b>Peso, kg</b>	15.8 ± 4.6	15.2 (8.9-35)
<b>Talla, cm</b>	99.5 ± 14	100 (75-149)
<b>z talla</b>	-0.4 ± 1.2	-0.4 (-4.35-1.84)
<b>Proteinuria, UPCr</b>	9.2 ± 7.6	7.6 (2-32)
<b>Albúmina, g/dl</b>	1.2 ± 0.4	1 (0.6-2.6)
<b>Creatinina sérica, mg/dl</b>	0.32 ± 0.21	0.29 (0.05-1.53)
<b>Colesterol, mg/dl</b>	476.9 ± 135.3	449.5 (190-925)
<b>Triglicéridos, mg/dl</b>	383.65 ± 231.6	307 (105-1331)
<b>Glucosa, mg/dl</b>	88.5 ± 11.1	87 (69-114)

Posterior al inicio de tratamiento con prednisona a 60 mg/m<sup>2</sup>/día, el 40% de los pacientes presenta remisión a las 4 semanas, mientras que el 67.5% presenta remisión a las 8 semanas. La mayoría de los pacientes, según la respuesta al tratamiento, se clasificó como corticosensible (55%), el 18.8% de los casos se clasificaron como corticodependiente y 26.3% como corticorresistente, de estos últimos casos, 7 (8.8%) no presentaron remisión.

**Tabla 3. Tiempo a remisión**

<b>n=80</b>	
<b>4 semanas, %</b>	40
<b>8 semanas, %</b>	67.5

**Tabla 4. Respuesta al tratamiento**

<b>n=80</b>	
<b>Corticosensible, %</b>	55.0
<b>Corticodependiente, %</b>	18.8
<b>Corticorresistente, %</b>	17.5
<b>Sin remisión, %</b>	8.8

1. Describir la duración del tratamiento esteroideo.
2. Describir la dosis acumulada del tratamiento esteroideo.
3. Describir el tiempo medio transcurrido al iniciar el tratamiento hasta la remisión y hasta la primera recaída.
4. Describir el número de recaídas.
5. Describir los efectos adversos del tratamiento con esteroides.

Para contestar el resto de los objetivos específicos del estudio, se describió la duración mínima del tratamiento con esteroides en pacientes corticosensible con un rango de 4 meses a 18 meses de duración máxima. La dosis total acumulada del esteroide fue de 4 gramos ( $\pm$  DE 1.1 gramos); con distribución normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov con una  $p > 0.05$ .

El número máximo de recaídas reportadas en el seguimiento a un año de los pacientes con síndrome corticosensible fueron 3, siendo la complicación más frecuente las alteraciones estéticas (Cushing exógeno). De estos pacientes sólo 30 han llevado seguimiento a 5 años, con recaídas máximas de 9, con progresión a enfermedad renal crónica en uno de ellos (3.3%).

Dentro de las complicaciones que presentaron los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible durante el tratamiento, las infecciones corresponden al 79.6%, 13% cursó con lesión renal aguda y sólo un paciente (1.9%) presentó un evento de trombosis. Diez de los 54 pacientes (18.5%) no presentaron ninguna complicación.

**Tabla 5. Complicaciones durante el tratamiento**

<b>n=54</b>	
<b>Infecciones, %</b>	79.6
<b>Trombosis, %</b>	1.9
<b>Lesión renal aguda, %</b>	13

**Tabla 6. Complicaciones**

	<b>1 año</b>	<b>5 años</b>
	<b>n=54</b>	<b>n=30</b>
<b>Número de recaídas, eventos</b>	0.74 (0-3)	3.25 (0-9)
<b>Hiperglucemia, %</b>	0	3.3
<b>Estética, %</b>	33.3	36.6
<b>Hipertensión arterial, %</b>	11.1	16.6
<b>Enfermedad renal crónica, %</b>	0	3.3

Se realizó correlación de Pearson entre la dosis total de esteroide con el número de recaídas a 1 y 5 años, así como con el número de infecciones y la velocidad de crecimiento para ese mismo periodo. Se encontró únicamente correlación negativa en la dosis total

acumulada de esteroides y número de recaídas a 5 años de 0.494 (p 0.045); así como correlación negativa de ésta y la velocidad de crecimiento en 0.404 (p 0.012).

## **DISCUSIÓN**

La edad de presentación promedio en este estudio fue similar a lo reportado en la literatura, entre los 2 a 6 años, siendo más frecuente en el sexo masculino, según Dimas se reporta un 69.4%, porcentaje similar a lo encontrado en este estudio (61.2%).

La hematuria microscópica se presentó en el 31.2% de los casos al debut, similar a lo reportado en la literatura, donde se menciona se puede presentar hasta en el 25% de los casos. De igual manera, la hipertensión arterial se refiere puede presentarse en el 20% de los casos (6), el porcentaje reportado en este estudio fue del 22.5%.

En cuanto al tratamiento, se utilizó el régimen de dosificación estándar para el tratamiento inicial del síndrome nefrótico recomendado por KDIGO 60 mg/m<sup>2</sup>/día (21), durante 4 a 6 semanas, sin un esquema de reducción establecido de forma universal; sin embargo, se observa asociación con mayor número de recaídas en pacientes tratados con menores dosis totales de esteroides, en la literatura se reporta disminución en la probabilidad de recaída con la administración prolongada de corticoides por un período superior a 10-12 semanas

Dentro de las complicaciones más frecuentes presentadas en los niños con síndrome nefrótico, las infecciones, al igual que lo reportado en la literatura, fueron las más frecuentes. La lesión renal aguda está documentada en libros de nefrología pediátrica en el 8.5% en comparación con lo presentado en nuestros pacientes en un 13%. El tromboembolismo es una complicación rara, ocurre en aproximadamente el 3% similar a resultados en este estudio en 1.9% de los casos.

Está completamente bien descrito los efectos adversos de los glucocorticoides a largo plazo, y debe ser una de las principales preocupaciones como nefrólogos pediatras. Encontramos correlación inversamente proporcional entre la dosis acumulada de esteroide y la velocidad de crecimiento a los 5 años, si bien la correlación es baja en 0.40 apoya a uso de esquemas más cortos de esteroide. Sin embargo, un resultado interesante fue la relación del número de recaídas a los 5 años con la dosis total de esteroide, con una correlación negativa con 0.46, lo cual apoyaría el uso de esquemas prolongados de esteroide.

La duración del esquema esteroide es sin duda una de las principales preguntas de la nefrología pediátrica en cuanto al síndrome nefrótico corticosensible, si bien se ha optado por esquemas cortos, es necesario tomar en cuenta todos los factores a corto y largo plazo. Es importante mencionar que gran parte de los pacientes no se ha completado el seguimiento a 5 años, por lo que se debe continuar seguimiento de éstos para correlacionar con mayor precisión.

De los 80 pacientes incluidos en este estudio, 7 progresaron a enfermedad renal terminal, uno de ellos corticosensible, y 6 clasificados como cortico-dependientes o corticorresistentes.

Los datos recabados en este estudio fueron obtenidos de una institución pediátrica de tercer nivel que se desempeña como hospital de referencia para varias regiones del país.

## **CONCLUSIONES**

Se presentaron 80 pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico primario, con predominio del sexo masculino, 61.2% de los casos y clasificándose según la respuesta al tratamiento como corticosensible en el 55% de los casos, con remisión a las 8 semanas en un 67.5%. La mediana de edad al debut fue de 3 años. Los parámetros bioquímicos promedio al diagnóstico fueron: proteinuria (UPCr) 9.2, albúmina 1.2 g/dl, creatinina 0.32 mg/dl, colesterol 476.9 mg/dl, triglicéridos 383.65 mg/dl y glucosa 88.5 mg/dl, con antecedente de infección al momento del debut en el 91.2% de los casos, hematuria microscópica en 31.2% e hipertensión arterial en el 22.5% de los casos. La complicación más frecuente fueron las infecciones. Tras describir el tratamiento y la evolución de los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible en nuestra Institución, se considera importante el establecer un esquema de tratamiento con esteroide buscando disminuir el número de recaídas y las complicaciones asociadas al tratamiento con esteroides.

## **LIMITANTES**

Al ser un estudio retrospectivo, es posible que algunas variables no estén registradas en el expediente. La medición de las dosis durante el esquema de descenso progresivo del esteroide fue difícil de determinar, por lo que se optó por calcular la dosis acumulada.

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



“Tratamiento y evolución del síndrome nefrótico corticosensible”

Datos al diagnóstico	Siglas	Expediente	Edad	FN	Sexo	Peso (kg)	Talla (cm)	Talla Z	Infección al debut
	Crea sérica mg/dL	Albúmina (g/dL)	Proteínas en orina	Proteína	CreaU (mg/dL)	Hematuria (0, mic, mac)	Crea sérica mg/dL	CoIT mg/dL	Trig mg/dL

Datos del tratamiento	Fecha de inicio de esquema esteroideo	Dosis inicial de prednisona	Fecha de reducción inicial del esteroide	Dosis de reducción de prednisona	Fecha de inicio de reducción gradual	Fecha de suspensión de esteroides	Dosis total de esteroide

Desenlaces	Tiempo a remisión	Tiempo a 1ra recaída	Respuesta a tratamiento esteroideo (0 CS, 1 CR, 2 CD)	Complicaciones del síndrome nefrótico (0, 1 trombosis, 2 infección, 3 LRA, 4 otras)	Tipo de infección
	Número de recaídas totales	Recaídas a 1 año	Recaídas a 5 años	Tiempo de seguimiento	Fecha de última recaída

Complicación	Peso final	Talla final	Z de Talla final	Velocidad de crecimiento	Número de infecciones posterior a tratamiento
	Osteoporosis (no, si)	Hiperglucemia o diabetes esteroidea (no, si)	Complicaciones estéticas (no, si)	Hipertensión arterial sistémica (no, si)	Enfermedad renal crónica (0 NO, y 1,2,3,4 ERC <60)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA. *Clinical Pediatric Nephrology*. 3a ed. CRC Press; 2017.
2. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. el 1 de marzo de 2023;38(3):877–919.
3. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: Pathophysiology and management. *Paediatr Int Child Health*. el 15 de septiembre de 2017;37(4):248–58.
4. Esezobor CI, Solarin AU, Gbadegesin R. Changing epidemiology of nephrotic syndrome in Nigerian children: A cross-sectional study. *PLoS One*. el 1 de septiembre de 2020;15(9 September 2020).
5. Avner ED, Harmon WE, Niaudet Norishige Yoshikawa P, Emma F, Goldstein SL. *Pediatric Nephrology*. 7a ed. Springer Reference; 2016.
6. Román E. Síndrome nefrótico pediátrico. Asociación Española de Pediatría [Internet]. 2014;283–301. Disponible en: [www.aeped.es/protocolos/](http://www.aeped.es/protocolos/)
7. García de la Puente S. Nefrosis lipoidica y Glomeruloesclerosis. *Acta Pediátrica Mexicana*. 1982;3:5–13.
8. Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL. *Brenner & Rector's the kidney*. 10a ed. Elsevier; 2016.
9. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive Clinical Nephrology* [Internet]. 5a ed. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Elsevier; 2015. Disponible en: [www.onlinedoctranslator.com](http://www.onlinedoctranslator.com)
10. Departamento de Nefrología Hospital Infantil de México Federico Gómez. Guías clínicas de los padecimientos más frecuentes en Nefrología Pediátrica. En p. 30–3.
11. Bhimma R. Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome in Children. *J Nephrol Ther*. 2014;s11(01).
12. Sinha A, Bagga A, Banerjee S, Mishra K, Mehta A, Agarwal I, et al. Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome: Revised Guidelines. Vol. 461, *INDIAN PEDIATRICS*. 2021 may.
13. El Bakkali L, Pereira RR, Kuik DJ, Ket JCF, Van Wijk JAE. Nephrotic syndrome in The Netherlands: A population-based cohort study and a review of the literature. Vol. 26, *Pediatric Nephrology*. 2011. p. 1241–6.
14. Carvajal-Barrios G, Mejía N, González LE, Florez A, Restrepo CM, Gastelbondo R. Síndrome Nefrótico: “De la teoría al manejo”. *Revista Pediatría Sociedad Colombiana de Pediatría*. 2019;33(7–8):94–107.

15. Hernández MA. Estudio descriptivo de la frecuencia y curso clínico de pacientes con síndrome nefrótico idiopático tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre Enero de 2000 y Diciembre de 2010. [Ciudad de México]; 2012.
16. Comité de Nefrología Sociedad Argentina de Pediatría. Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica. Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica. Consenso de tratamiento del Síndrome Nefrótico en la infancia. 2016;58–68.
17. Saleem MA. Molecular stratification of idiopathic nephrotic syndrome. Vol. 15, Nature Reviews Nephrology. Nature Publishing Group; 2019. p. 750–65.
18. Niaudet P. Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of nephrotic syndrome in children. UpToDate [Internet]. 2023; Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
19. Srivastava RN. 50 Years of Nephrotic Syndrome in Children, and Hereafter. Vol. 107, INDIAN PEDIATRICS. 2013.
20. Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, et al. Two-year outcome of the ISKDC Regimen and frequent-relapsing risk in children with idiopathic nephrotic syndrome. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. el 7 de mayo de 2013;8(5):756–62.
21. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. el 1 de octubre de 2021;100(4):S1–276.
22. Samuel S, Bitzan M, Zappitelli M, Dart A, Mammen C, Pinsk M, et al. Canadian society of nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis: Management of nephrotic syndrome in children. American Journal of Kidney Diseases. 2014;63(3):354–62.
23. Teeninga N, Kist-van Holthe JE, Van Rijswijk N, De Mos NI, Hop WCJ, Wetzels JFM, et al. Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome. Journal of the American Society of Nephrology. el 28 de diciembre de 2013;24(1):149–59.
24. Sinha A, Saha A, Kumar M, Sharma S, Afzal K, Mehta A, et al. Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence The course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. Kidney Int. el 3 de enero de 2015;87(1):217–24.
25. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, et al. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. Kidney Int. el 3 de enero de 2015;87(1):225–32.
26. Webb NJA, Woolley RL, Lambe T, Frew E, Brettell EA, Barsoum EN, et al. Long term tapering versus standard prednisolone treatment for first episode of childhood nephrotic syndrome: Phase III randomised controlled trial and economic evaluation. The BMJ. 2019;365.



27. Prince Andolino T, Reid-Adam J. Nephrotic Syndrome. *Pediatr Rev* [Internet]. marzo de 2015;36(3):117–26. Disponible en: <http://pedsinreview.aappublications.org/>
28. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: New guidelines from KDIGO. Vol. 28, *Pediatric Nephrology*. 2013. p. 415–26.
29. Hahn D, Samuel SM, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
30. Ehren R, Benz MR, Brinkkötter PT, Dötsch J, Eberl WR, Gellermann J, et al. Pediatric idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome: diagnosis and therapy —short version of the updated German best practice guideline (S2e) — AWMF register no. 166-001, 6/2020. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 2021;2971–85. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05135-3>
31. Durán Álvarez S. Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático. La Habana, Cuba.; 2009.