



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
DIRECCIÓN GENERAL DE ESTUDIOS DE  
POSGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI UMAE HOSPITAL DE  
PEDIATRÍA**

**TÍTULO:**

**“RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS  
CON SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO DE ACUERDO CON LOS  
HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN LA MICROSCOPIA ÓPTICA,  
INMUNOFLUORESCENCIA Y MICROSCOPIA ELECTRÓNICA”**

Tesis para obtener el diploma de la especialidad en Nefrología pediátrica

**P R E S E N T A**

**DRA. PATRICIA BARRERA GARCIA**

**TUTORES:**

DRA. MARIA ALEJANDRA AGUILAR KITSU.

DR. GUILLERMO RAMÓN GARCÍA

DR. MIGUEL ÁNGEL VILLASÍS KEEVER

**Junio 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## INDICE

	Pág.
RESUMEN .....	3
ANTECEDENTES .....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	15
JUSTIFICACIÓN .....	16
OBJETIVOS .....	17
HIPÓTESIS .....	18
MATERIAL Y MÉTODOS .....	19
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO .....	20
RESULTADOS .....	26
DISCUSIÓN .....	38
CONCLUSIONES .....	43
BIBLIOGRAFIA .....	44
ANEXOS .....	48

## RESUMEN

### RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO DE ACUERDO CON LOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN LA MICROSCOPIA ÓPTICA, INMUNOFLUORESCENCIA Y MICROSCOPIA ELECTRÓNICA.

**OBJETIVOS:** Determinar la respuesta al tratamiento de los pacientes pediátricos con SNI de acuerdo con los hallazgos histopatológicos de cambios mínimos, proliferación mesangial y glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Determinar la respuesta al tratamiento de los pacientes pediátricos con SNI de acuerdo con los hallazgos histopatológicos de inmunofluorescencia negativa, débil o dominante. Determinar la respuesta al tratamiento de los pacientes pediátricos con SNI de acuerdo con los hallazgos histopatológicos de fusión de los pedicelos y otras alteraciones ultraestructurales. Analizar la respuesta al tratamiento con los hallazgos histopatológicos de la microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica en conjunto.

**MATERIAL Y METODOS:** Estudio Observacional, retrospectivo, longitudinal y comparativo, se incluyeron a pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático, que se les practicó biopsia renal en el periodo comprendido de enero del 2005 a diciembre del 2012 y tuvieron estudio de microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica. La selección fue no probabilístico, de casos consecutivos. Análisis estadístico: los resultados con porcentajes y números absolutos, así como mediana y valores mínimo y máximo. Se compararon grupos con Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher y con U de Mann-Whitney o Kruskal Wallis.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 51 pacientes, 60.7% eran del sexo masculino, la mediana para la edad al diagnóstico fue de 3 años, con una mediana de tiempo de enfermedad previo a la biopsia de 9 meses y de seguimiento posterior a la biopsia de 2 años 3 meses; 13 pacientes tenían cambios mínimos, 25 proliferación mesangial difusa y 13 glomeruloesclerosis focal y segmentaria; 39 pacientes presentaron inmunofluorescencia negativa o débil, 4 pacientes nefropatía por IgG, 7 pacientes nefropatía por IgM y 1 paciente nefropatía por C1q; todos los pacientes presentaron fusión de los pedicelos y 16 pacientes otra alteración como aumento de la matriz mesangial, depósitos electrón-densos y colapso capilar. Los pacientes con mejor respuesta por microscopía óptica fueron los de cambios mínimos, por inmunofluorescencia los pacientes con negatividad de la misma o depósitos débiles siendo estadísticamente significativo ( $p=0.02$ ), no se encontró relación con los hallazgos por microscopía electrónica. De los 51 pacientes, 4 evolucionaron a falla renal, 2 con proliferación mesangial difusa y 2 con glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Al integrar los reportes, se encontró que el grupo con peor respuesta al tratamiento fue el de glomeruloesclerosis focal y segmentaria con nefropatía por IgM o IgG, siendo estadísticamente significativo ( $p=0.008$ ). La mayoría de los pacientes presentaron remisión con ciclosporina.

**CONCLUSIONES:** La enfermedad por cambios mínimos es el hallazgo histopatológico con mejor respuesta al tratamiento aún en pacientes corticorresistentes, en comparación a otras imágenes histológicas. La respuesta al tratamiento en los pacientes con proliferación mesangial fue buena con inmunofluorescencia negativa o débil, por el contrario fue tórpida cuando se asoció con nefropatía por IgG, IgM o C1q. La glomeruloesclerosis focal y segmentaria con presencia de nefropatía por IgG o IgM representó la población con peor respuesta al tratamiento, en comparación a otras imágenes histológicas incluyendo la glomeruloesclerosis focal y segmentaria con inmunofluorescencia negativa o débil. Los hallazgos por microscopía electrónica no parecen influir en el pronóstico de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático

## ANTECEDENTES

El síndrome nefrótico idiopático es la enfermedad glomerular crónica más común en niños, teniendo como signo principal la proteinuria persistente e intensa y representa una causa importante de insuficiencia renal crónica.<sup>1,2</sup>

La incidencia en niños en Estados Unidos y en Europa se ha estimado en 2-7 por cada 100.000 niños, con una prevalencia de 16 por cada 100.000 niños menores de 16 años, la mayoría en la primera década de la vida y con una prevalencia del sexo masculino. No se cuenta con estudios sobre la incidencia en nuestro país, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez se registran de 35 a 40 nuevos casos anualmente.<sup>3,4,5</sup>

El síndrome nefrótico ocurre cuando cambia la barrera de permeabilidad selectiva de la pared capilar glomerular y ya no puede restringir la pérdida de proteínas a un nivel mínimo, lo que resulta en la pérdida masiva de proteínas a través de la orina.<sup>6</sup>

Los elementos que componen el síndrome nefrótico son: proteinuria nefrótica (> 40 mg/m<sup>2</sup>sc/hr en orina de 24 hrs o cociente proteínas/creatinina >2 mg/mg en muestra única de orina) que ocasiona hipoalbuminemia (< 2.5 g/dl), edema generalizado e hiperlipidemia; teniendo consecuencias asociadas al síndrome o al tratamiento del mismo como infecciones, hipercoagulabilidad, complicaciones cardiovasculares, hipovolemia, anemia, falla renal, alteraciones hormonales, entre otras.<sup>4,7</sup>

El síndrome nefrótico se clasifica en idiopático o primario, es decir, la afectación renal no se produce en el curso de una enfermedad sistémica, neoplásica o por la administración de un fármaco o tóxico; y en secundario, cuando se asocia a alguna causa como enfermedades sistémicas.<sup>3,4</sup>

El síndrome nefrótico idiopático representan más del 90% de los casos de glomerulopatías entre 1 y 10 años de edad y el 50% después de 10 años de edad.<sup>3</sup>

Los corticoides constituyen el medicamento de elección para inducir la negativización de la proteinuria.

Se utilizan los siguientes términos para definir la respuesta y evolución de los pacientes:

Remisión total: desaparición de la proteinuria ( $<4$  mg/m<sup>2</sup>sc/hora o cociente proteínas/creatinina  $<0.2$  mg/mg) y normalización de la albuminemia ( $>2.5$  g/dl).

Remisión parcial: normalización de la albuminemia ( $> 2,5$  g/dl) con persistencia de proteinuria en rango no nefrótico (de 4 a  $<40$  mg/m<sup>2</sup>sc/hora).

Recaídas frecuentes: 2 o más recaídas en los primeros 6 meses tras la respuesta inicial ó 4 recaídas en un período de 12 meses.<sup>4,8</sup>

El síndrome nefrótico basado en su respuesta al tratamiento con corticoides se clasifica en:

Corticosenible: el tratamiento en el episodio inicial con corticoides determina la remisión total del síndrome.

Corticodependiente: cuando presentan 2 recaídas consecutivas al disminuir la dosis de esteroide o durante las dos semanas siguientes a su supresión.

Corticorresistente: fallo para alcanzar la remisión tras 8 semanas de tratamiento a dosis altas de esteroides. En la práctica clínica suele considerarse cuando no se logra la remisión tras 4 semanas de prednisona diaria a 60 mg/m<sup>2</sup>sc.<sup>4,8,9,10</sup>

Alrededor del 85% de los niños con síndrome nefrótico son corticosensibles, sin embargo un alto porcentaje de ellos presenta recaídas frecuentes o corticodependencia. La resistencia a esteroides tiene un mal pronóstico para la supervivencia renal.<sup>11,12</sup>

La corticodependencia o la corticorresistencia parece haber aumentado en los últimos decenios, probablemente secundario a factores ambientales y genéticos.

Los niños con recaídas frecuentes, corticodependencia o corticorresistencia, requieren alternativas de tratamiento, siendo necesario el uso de otros agentes

terapéuticos como ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetil y tacrolimus, por tiempo prolongado.<sup>12</sup>

Entre los fármacos más estudiados se encuentra la ciclosporina, fármaco con el que se pueden obtener altas tasas de remisión, sin embargo también se puede provocar resistencia al fármaco en determinado tiempo, siendo necesario el uso de otra alternativa terapéutica<sup>12</sup>. La ciclofosfamida es otro de los principales fármacos, Cucer et al, reportan tasas de remisión del 40%, con dicho fármaco, siendo más efectivo el tratamiento intravenoso que el oral<sup>13</sup>. La ausencia de efectos tóxicos renales o metabólicos, con el uso del micofenolato de mofetil, hace que sea un tratamiento de elección, si bien sus precisas indicaciones, dosis y duración del tratamiento están por definir. Existen escasas referencias en el uso de tacrolimus en el síndrome nefrótico corticorresistente o corticodependiente, con un efecto inmunosupresor importante y más potente que la ciclosporina, aunque su mecanismo de acción es similar.<sup>12</sup>

Las tasas de remisión con estos fármacos van desde el 20 al 70%, según los diversos protocolos de tratamiento y con experiencia aún limitada. Sin embargo se presentan efectos secundarios graves como nefrotoxicidad, hipertensión y retraso en el crecimiento. Debido a los efectos secundarios, la variable eficacia y las altas tasas de recaídas, no son tratamiento de primera elección.<sup>9,12,13,14,15,16,17</sup>

El diagnóstico de la enfermedad renal glomerular depende de datos clínicos, pruebas bioquímicas y el análisis histopatológico de la biopsia renal.<sup>12</sup>

La biopsia renal es una parte integral en la práctica de la nefrología pediátrica; es útil para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de las enfermedades renales. La primera biopsia renal con éxito se llevó a cabo en 1944, y desde entonces se ha convertido en una importante herramienta de diagnóstico de las enfermedades glomerulares, mediante el estudio del tejido renal por medio de la microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica.<sup>18,19</sup>

A diferencia de lo que sucede en adultos, en niños con síndrome nefrótico no siempre se realiza biopsia renal, esto se debe a que hasta en un 80%, responderá al tratamiento inicial con esteroides, de ahí que los criterios para realizar la biopsia renal son corticodependencia, corticorresistencia, recaídas frecuentes, edad menor de 1 año o mayor de 9 años, hematuria, hipertensión arterial, deterioro progresivo de la función renal o historia familiar de enfermedad renal.<sup>4,5</sup>

### **Hallazgos por microscopía óptica en el síndrome nefrótico idiopático:**

El espécimen de biopsia renal se prepara para microscopía óptica con tinciones de hematoxilina-eosina que permite una buena visión del detalle celular, ácido peryódico de Schiff (PAS) que permite ver características de la membrana basal glomerular y tubular y destaca la matriz mesangial, metenamida de plata para el estudio de las membranas basales y tricrómico de Masson para el estudio de vasos, intersticio y valorar la eventual fibrosis.<sup>5</sup>

**Enfermedad de cambios mínimos:** Se diagnóstica cuando los cambios histológicos glomerulares son mínimos o se observan glomérulos de tamaño y forma normal y pueden evidenciarse gotas de reabsorción proteica en el citoplasma de los podocitos, la membrana basal glomerular es normal. En algunos casos hay hiper celularidad mesangial leve y en niños no hay alteraciones tubulo-intersticiales.<sup>5</sup>

**Glomeruloesclerosis focal y segmentaria:** La característica histológica es esclerosis de segmentos del penacho en algunos glomérulos, con expansión del mesangio y colapso de la luz de los capilares en estos segmentos. Los segmentos de esclerosis son positivos con las tinciones de PAS y plata-metamina. Los glomérulos sin lesiones esclerosantes pueden aparecer normales o con incremento de la celularidad mesangial y a veces hipertróficos.<sup>7</sup>

En algunos casos la lesión no tiene el aspecto de esclerosis sino de acúmulos homogéneos: *hialinos*, que son acúmulos de material eosinofílico. Las lesiones hialinas usualmente acompañan a las lesiones esclerosas, pero hay casos en los



que todas las lesiones son hialinas. Es frecuente encontrar focos de atrofia tubular, fibrosis intersticial e infiltrado inflamatorio.<sup>7</sup>

De acuerdo a la localización de la lesión en el penacho, al grado de celularidad y al aspecto de las paredes capilares, se han clasificado cinco variantes morfológicas de GEFyS:

*1) GEFyS sin otra especificación (NOS):*

Es la forma más común, en esta variante hay lesiones esclerosantes segmentarias que pueden comprometer cualquier parte del penacho. En esta variante puede haber lesiones hialinas e hiper celularidad mesangial.

*2) GEFyS variante perihiliar:*

Para hacer el diagnóstico de esta variante se requiere al menos un glomérulo con hialinosis perihiliar, acompañada o no de esclerosis; y más del 50% de glomérulos con lesiones segmentarias deben tener esclerosis y/o hialinosis perihiliar.

*3) GEFyS variante celular:*

Se define por la presencia de al menos un glomérulo con *hipercelularidad endocapilar* que compromete al menos el 25% del penacho y ocluye las luces capilares.

*4) GEFyS variante "tip":*

Se define por la presencia de al menos una lesión comprometiendo el dominio tip que es el 25% del extremo del penacho adyacente al origen del túbulo proximal. En esta lesión pueden evidenciarse adherencias del penacho a la cápsula de Bowman o adherencias en la luz del túbulo; también puede haber hiper celularidad mesangial.

*5) GEFyS variante colapsante:*

Las paredes capilares presentan retracción y colapso. Las lesiones pueden ser segmentarias o globales y comprometer segmentos periféricos o perihiliares. En

otros glomérulos pueden encontrarse lesiones de cualquier categoría: esclerosis, hiper celularidad endocapilar, tip lesión o lesiones esclerosantes globales.<sup>8,20</sup>

**Proliferación mesangial difusa:** Se encuentra un aumento de células del mesangio, definiéndose hiper celularidad mesangial como 80% de los glomérulos con al menos tres células mesangiales, es clínicamente indistinguible de la enfermedad de cambios mínimos.<sup>5</sup>

### **Hallazgos por inmunofluorescencia en el síndrome nefrótico idiopático:**

Para inmunofluorescencia se prepara la muestra de tejido renal congelada con antisueros monoespecíficos para IgG, IgM, IgA, C3, C4, C1q y fibrinógeno; permite definir la naturaleza de los inmunocomplejos depositados así como su distribución, intensidad y localización dentro de los glomérulos, vasos y las restantes estructuras.

En la **enfermedad de cambios mínimos** lo habitual es negatividad para depósitos de inmunoglobulinas y fracciones del complemento y cuando hay depósitos mesangiales probablemente hay implicaciones importantes en la patogénesis y evolución de la enfermedad.<sup>5,8</sup>

Cuando hay depósitos mesangiales dominantes y difusos de IgM (intensidad  $\geq 2+$ ), asociados a síndrome nefrótico, muchos autores consideran que se trata de una enfermedad diferente a la enfermedad de cambios mínimos o a la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, llamándola **nefropatía por IgM**.<sup>8,22</sup>

Cuando hay depósitos mesangiales dominantes y difusos de C1q (intensidad  $\geq 2+$ ), generalmente acompañados por depósitos de otras inmunoglobulinas y fracciones del complemento se denomina **nefropatía por C1q**.<sup>8,22</sup>

La **nefropatía IgG y nefropatía mesangial C3** son dos tipos de lesión glomerular en la que hay depósitos dominantes y difusos mesangiales de IgG o de C3 (intensidad  $\geq 2+$ ); en algunos casos hay combinación de ambas.<sup>8</sup>

En la **glomeruloesclerosis focal y segmentaria** se observa en los segmentos de lesión, con mucha frecuencia, depósitos de IgM y de C3. Se cree que estos depósitos son el resultado de atrapamiento de proteínas plasmáticas. Ocasionalmente se identifican depósitos poco intensos de IgG en los segmentos de lesión.<sup>5</sup>

En la **proliferación mesangial difusa** se pueden observar depósitos de IgM o C3 en el mesangio poco intensos.<sup>5</sup>

Varios estudios también indican que las nefropatías por C1q, IgM, IgG y C3 pueden estar superpuestas con la enfermedad de cambios mínimos, proliferación mesangial difusa o glomeruloesclerosis focal y segmentaria, sin embargo aún no es del todo claro si es un diagnóstico diferente o es parte de otras variantes histológicas.<sup>8,22,23</sup>

#### **Hallazgos por microscopía electrónica en el síndrome nefrótico idiopático:**

Para el estudio ultraestructural del tejido renal se fija con paraformaldehído o glutaraldehído, se incluye en resinas y posteriormente se realizan cortes de 0.35 micras; para determinar la localización de depósitos electro-densos del tipo complejos inmunes, estructuras virales o del tipo interferón (en estructuras tubuloreticulares) y alteraciones de la membrana basal.

En la **enfermedad de cambios mínimos** los cambios ultraestructurales diagnósticos están entre el podocito y la membrana basal glomerular. La arquitectura de los procesos podocitarios está perdida, no hay hendiduras o diafragmas de filtración, a este hallazgo se le llama borramiento de los procesos podocitarios.<sup>5,8</sup>

En la **proliferación mesangial difusa** se observa fusión de los pedicelos de las células epiteliales viscerales, pero en forma menos difusa que en la enfermedad de cambios mínimos y se observan depósitos electrondensos en el 50% de los casos.<sup>5,22</sup>

En la **glomeruloesclerosis focal y segmentaria** los segmentos de esclerosis muestran incremento de la matriz mesangial, los segmentos hialinos se ven homogéneos, electrón densos y, contrario a depósitos inmunes, tienen un borde mal definido. La célula epitelial puede encontrarse desprendida de la membrana basal glomerular dejando áreas claras. Se observan vacuolas lipídicas intracitoplasmáticas. Comúnmente se encuentran células espumosas y podocitos con hipertrofia e hiperplasia.<sup>5,8</sup>

Se han reportado casos de pacientes con diagnóstico en una primera biopsia renal de enfermedad de cambios mínimos y en biopsias renales subsecuentes se reportan como glomeruloesclerosis focal y segmentaria, lo que puede ser interpretado como una evolución de la enfermedad de cambios mínimos a la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, o bien, que los cambios de esta última variante histológica se encontraban adyacentes al origen del túbulo proximal, que son los llamados cambios de punta y que pueden ser pasados por alto<sup>5,21</sup>.

Con la introducción del uso rutinario de la inmunofluorescencia en el diagnóstico histopatológico renal algunos autores consideran que la mayoría de glomerulopatías primarias pueden diagnosticarse, con mucha confiabilidad, con un adecuado estudio de microscopía óptica e inmunofluorescencia. Sin embargo también se reconoce que hay varias enfermedades glomerulares, o variantes de ellas, las cuales necesitan del estudio ultraestructural para su adecuada clasificación.<sup>24</sup>

Nammalwar et al publicó su estudio de 250 niños con diagnóstico de síndrome nefrótico, con indicación para realizar biopsia renal principalmente corticorresistencia (65.2%), seguido de la corticodependencia (17.6%), recaídas frecuentes (9.2%) y hematuria (0.8%). Independientemente de la indicación para la biopsia renal la variante histológica más común fue la enfermedad de cambios mínimos (52.1%), seguida de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (26.1%), proliferación mesangial difusa (21.4) y glomerulonefritis membranoproliferativa (0.4%). Cuando la indicación para la biopsia renal fue la corticorresistencia, la

enfermedad por cambios mínimos, se encontró en el 43.7%, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria en el 32.9% y la proliferación mesangial difusa en el 22.8%.<sup>18</sup>

### **Pronóstico del síndrome nefrótico idiopático de acuerdo a los hallazgos histopatológicos:**

La enfermedad de cambios mínimos se considera como el principal diagnóstico histopatológico en niños con síndrome nefrótico idiopático, con una adecuada respuesta al tratamiento en la mayoría de los pacientes y la progresión a enfermedad renal terminal ocurre en menos del 1% de los pacientes.<sup>5</sup>

La proliferación mesangial es un hallazgo común en las biopsias renal de pacientes pediátricos, aunque no hay muchos reportes de su frecuencia a nivel mundial, considerando diversos autores su pronóstico similar a la enfermedad de cambios mínimos<sup>5</sup>, Silverstein et al, en el 2007 estudiaron a 66 pacientes con proliferación mesangial, los pacientes fueron tratados con clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina o tacrolimus y todos los pacientes presentaron remisión total o parcial<sup>28</sup>. Sin embargo Allen et al, demostraron que la proliferación mesangial se asocia con un mayor número de recaídas en niños con síndrome nefrótico, y también con aumento de la concentración de depósitos inmunes glomerulares, hematuria y resistencia a los esteroides; lo que sugiere que la proliferación de la célula mesangial sólo presagia un pronóstico más cauteloso.<sup>25</sup>

Estudios realizados por The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) han demostrado que la glomeruloesclerosis focal y segmentaria lleva un alta probabilidad de progresar a la fase final de la enfermedad renal.

En niños afroamericanos representa el 23% de todos los pacientes con enfermedad renal terminal y en niños caucásicos es la tercera enfermedad primaria más común y responsable del 10% de los pacientes pediátricos con enfermedad renal terminal.<sup>26</sup>

El pronóstico se ha confirmado en cohortes de pacientes de todo el mundo; Kiffel estudio un grupo de 34 niños con glomeruloesclerosis focal y segmentaria que fueron seguidos durante un tiempo aproximado de 8 años, el 21% continuó con proteinuria persistente, a pesar del tratamiento inmunosupresor y el 21% desarrolló enfermedad renal crónica. Los factores demográficos como la edad, la raza, y el origen étnico parecen tener un impacto en el pronóstico.<sup>27</sup>

En lo referente a los hallazgos histopatológicos por inmunofluorescencia, Spreitzer et al, en una revisión de la literatura encontraron que los estudios que comparan los hallazgos por inmunofluorescencia y el pronóstico, son escasos en los niños; sin embargo asociaban positividad en la inmunofluorescencia con recaídas frecuentes, corticodependencia o corticorresistencia y consecuentemente con un pronóstico desfavorable. Sin embargo en su estudio de 55 niños, con síndrome nefrótico con cambios mínimos, no encontró una peor evolución de los pacientes que presentaron nefropatía por IgM o C1q en comparación con los pacientes que presentaban inmunofluorescencia negativa; los pacientes fueron manejados con diversos agentes inmunosupresores como ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato y levamisol; sin establecer un protocolo de tratamiento.<sup>22</sup>

Respecto a los hallazgos por microscopía electrónica y el pronóstico en los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico idiopático la información es más escasa aún; uno de los pocos estudios es el de Yoon et al en el 2012, en el cual no encontraron diferente evolución en pacientes con depósitos electrón-densos, comparándolos con los que no presentaban esta alteración ultraestructural.<sup>28</sup>

Haciendo referencia a diversos autores, se realizó el siguiente cuadro de las diferentes variantes histológicas y su remisión, así como el porcentaje de los pacientes que evolucionan a insuficiencia renal.

<b>Imagen histológica</b>	<b>Remisión</b>	<b>Falla renal</b>
Cambios mínimos	90%	1%
PMD	80%	3%
GEFyS	50%	10-60%
Nefropatía IgM	50%	17%
Nefropatía IgG	Variable	Variable
Nefropatía C1q	Variable	Variable

En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se estudiaron a 268 pacientes durante un periodo de 15 años, con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático corticorresistente; se encontró entre las lesiones histológicas 49% de proliferación mesangial difusa, 29.1% de glomeruloesclerosis focal y segmentaria y 21.9% de cambios mínimos. El 78% de los pacientes presentó remisión total o parcial y el 5.8% de los pacientes evolucionó a enfermedad renal crónica terminal, entre los medicamentos empleados para el tratamiento, se utilizó ciclosporina como fármaco de primera elección, seguido por ciclofosfamida, micofenolato y tacrolimus; se presentan los porcentajes de remisión y de falla renal en dicho estudio.<sup>29</sup>

<b>Imagen histológica</b>	<b>Remisión</b>	<b>Falla renal</b>
Cambios mínimos	79.8%	----
PMD	86.6%	4.1%
GEFyS	59.1%	13.6%

Diversos autores coinciden en que se necesitan más estudios para aclarar la situación de las glomerulopatías primarias, que orienten hacia la patogénesis de esta enfermedad y conducir al desarrollo de regímenes terapéuticos eficaces.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El síndrome nefrótico idiopático es un problema común en la práctica de la nefrología pediátrica que plantea un reto terapéutico importante, ya que de no lograrse la remisión, tiende a evolucionar a enfermedad renal terminal.

Diversas lesiones glomerulares pueden ocasionar el síndrome nefrótico idiopático cambiando el curso esta enfermedad y su respuesta al tratamiento.

El diagnóstico histopatológico del tejido renal es un proceso integral que requiere el estudio de la biopsia renal por medio de la microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica, además de los datos clínicos del paciente.

La evaluación histopatológica de la biopsia renal, es parte fundamental para establecer un pronóstico del paciente pediátrico con esta entidad y su respuesta al tratamiento y poder dirigir el mismo de la manera más adecuada; sin embargo se identifican lesiones glomerulares de las cuales aún no se conoce del todo su patogénesis y evolución. Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Cuál es la respuesta al tratamiento de los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico idiopático de acuerdo con los hallazgos histopatológicos de la biopsia renal en la microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica?



## JUSTIFICACIÓN

El síndrome nefrótico idiopático es la enfermedad glomerular crónica más común en niños, que puede evolucionar a insuficiencia renal con necesidad de requerir terapia de sustitución renal.

En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se encuentra la Clínica de Síndrome Nefrótico, desde 1997; la mayoría de los pacientes pediátricos estudiados y tratados presentan corticorresistencia, corticodependencia o recaídas frecuentes; siendo necesaria la realización de la biopsia renal.

Los estudios que integran la relación existente entre los hallazgos histopatológicos y la evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático son escasos en la literatura internacional, encontrándose variantes histológicas de las cuales aún no es clara su patogénesis y evolución.

Varios autores a nivel mundial coinciden en la necesidad de realizar más investigaciones, integrando el estudio histológico de la biopsia renal por medio de la microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica; con los datos clínicos del paciente, que orienten hacia un pronóstico con el fin de establecer un enfoque terapéutico racional y oportuno.

## **OBJETIVOS GENERALES**

1. Determinar la respuesta al tratamiento de los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico idiopático de acuerdo con los hallazgos histopatológicos de cambios mínimos, proliferación mesangial y glomeruloesclerosis focal y segmentaria.
2. Determinar la respuesta al tratamiento de los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico idiopático de acuerdo con los hallazgos histopatológicos de inmunofluorescencia negativa, débil o dominante.
3. Determinar la respuesta al tratamiento de los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico idiopático de acuerdo con los hallazgos histopatológicos de fusión de los pedicelos y otras alteraciones ultraestructurales.

## **OBJETIVO ESPECIFICO**

1. Analizar la respuesta al tratamiento con los hallazgos histopatológicos de la microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica en conjunto.

## **HIPOTESIS GENERALES**

1. Los pacientes con cambios mínimos y proliferación mesangial tendrán mayor respuesta al tratamiento en comparación con los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria.
2. Los pacientes con inmunofluorescencia positiva tendrán una peor respuesta que los pacientes con inmunofluorescencia negativa.
3. Los pacientes con fusión de los pedicelos tendrán una mejor respuesta que los pacientes que presentan otra alteración ultraestructural.

## **HIPOTESIS ESPECIFICA**

1. Se realizará un mejor análisis de la respuesta al tratamiento con los hallazgos histopatológicos de la microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica en conjunto.

## **MATERIAL Y METODOS**

Lugar de Realización:

Servicio de Nefrología pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Diseño del Estudio: Observacional, retrospectivo, longitudinal y comparativo.

Población de estudio:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático, tratados en el Hospital de Pediatría UMAE CMN Siglo XXI, que se les practico biopsia renal en el periodo comprendido de enero del 2005 a diciembre del 2012.

Selección de la muestra: No probabilístico, por conveniencia, de casos consecutivos.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

Criterios de Inclusión:

- Pacientes de 1 a 16 años
- Pacientes con diagnóstico clínico de síndrome nefrótico idiopático
- Pacientes a los cuales se les practicó biopsia renal en este hospital.
- Pacientes con un tiempo de seguimiento mínimo de un año en este hospital, a partir del momento de realización de la biopsia renal.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que no cuenten con el estudio de microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica de la biopsia renal.

Criterios de Eliminación:

- Pacientes con información incompleta.

## DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

1. El protocolo fue sometido a evaluación y aprobación por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital, se le otorgó el número de registro **R-2014-3603-11**.

2. Se identificó a los pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico primario atendidos en el servicio de nefrología pediátrica del CMN Siglo XXI, que se les practicó biopsia renal en el periodo comprendido de enero del 2005 a diciembre del 2012 y cumplían con los criterios de inclusión.

3. Se revisó en el expediente clínico:

- Los datos demográficos: edad y sexo

- La indicación de la biopsia renal: a) corticorresistente: fallo para alcanzar la remisión después de ocho semanas de terapia con esteroides, b) corticodependiente: 2 recaídas consecutivas durante la terapia con esteroide o dentro de los 14 días siguientes a la suspensión de la terapia, c) recaídas frecuentes: 2 o más recaídas en los siguientes seis meses una vez documentado remisión, o 4 o mas recaídas durante un periodo de 12 meses.

- Estado clínico al momento de la biopsia: a) remisión total: desaparición de la proteinuria ( $<4 \text{ mg/m}^2\text{sc/hora}$  o cociente proteínas/creatinina  $<0.2 \text{ mg/mg}$ ) y normalización de la albuminemia ( $>2.5 \text{ g/dl}$ ), b) remisión parcial: normalización de la albuminemia ( $> 2,5 \text{ g/dl}$ ) con persistencia de proteinuria en rango no nefrótico (de 4 a  $<40 \text{ mg/m}^2\text{sc/hora}$ ), c) actividad del síndrome nefrótico: proteinuria nefrótica ( $>40 \text{ mg/m}^2\text{sc/hr}$  en orina de 24 hrs o cociente proteínas/creatinina  $>2 \text{ mg/mg}$  en muestra única de orina) e hipoalbuminemia ( $<2.5 \text{ g/dl}$ ).

- El tiempo del diagnóstico de la enfermedad a la toma de la biopsia renal, el tiempo de seguimiento a partir de la toma de biopsia renal hasta la última evaluación, tiempo en lograr la remisión y número de recaídas.

- Respuesta al tratamiento inmunosupresor utilizado posterior a la toma de la biopsia renal: a) remisión total, b) remisión parcial.

- Deterioro de la función renal definido como disminución de la tasa de filtrado glomerular  $<90 \text{ ml/min/m}^2\text{sc}$  por tres meses o más y falla renal definida como tasa de filtrado glomerular  $<15 \text{ ml/min/m}^2\text{sc}$  o requerimiento de terapia de sustitución renal.

El tratamiento inmunosupresor posterior a la biopsia renal en todos los pacientes se inicio con ciclosporina a dosis de  $3 \text{ mg/kg/día}$ , la cual se administró por un tiempo mínimo de 3 años, solo en caso de detectarse elevación de azoados, se inició con ciclofosfamida intravenosa a dosis de  $500 \text{ a } 750 \text{ mg/m}^2\text{sc/dosis}$  mensual; cuando no se obtuvo adecuada respuesta a la ciclosporina, se utilizó en los pacientes ciclofosfamida, iniciando a la dosis previamente mencionada, en caso de falta de respuesta a ambos medicamentos, se utilizó micofenolato a  $600\text{-}1200 \text{ mg/m}^2\text{sc/día}$  ó tacrolimus a  $0.1 \text{ mg/kg/día}$ .

4. Se revisaron biopsias renales de los pacientes incluidos en el estudio, observadas por nefropatólogo experto. Las muestras se prepararon con técnicas convencionales.

Para microscopía óptica se realizaron cortes de 2-3 micras y tinciones de hematoxilina-eosina, ácido peryódico de Schiff (PAS), metenamida de plata y tricrómico de Masson.

Para inmunofluorescencia las muestras fueron congeladas y se realizaron cortes de 3-4 micras de espesor con criostato y se utilizaron antisueros monoespecificos para IgG, IgM, IgA, C3, C4, C1q y fibrinógeno, se valoró el patrón, extensión, localización e intensidad de las tinciones en escala de 0-4 (+).

Se determino nefropatía por IgM, IgG, C3 o C1q cuando alguna de estas inmunoglobulinas o fracciones del complemento se encontró como única o dominante con intensidad de  $\geq 2+$ , en el mesangio, con distribución global y difusa.

Para microscopía electrónica se prepararon las muestras con paraformaldehído al 2% y se incluye en epoxirresinas, se realizaron cortes de 0.35 micras, teñidos con azul de toluidina.

5. La información se recopiló en la hoja de recolección de datos (Anexo)
6. Con la información se procedió a realizar el análisis correspondiente y el informe final

## VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	UNIDADES
<b>DEPENDIENTES</b>			
Remisión total	Proteinuria < de 4 mg/m <sup>2</sup> sc/hr o índice pr/cr <0.2 mg/mg y albúmina sérica > 2.5 g/dl.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Remisión parcial	Proteinuria en rango no nefrótico (de 4 a <40 mg/m <sup>2</sup> sc/hora) y albumina > de 2.5 g/dl.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Deterioro de la función renal	Filtrado glomerular < 90 ml/min/m <sup>2</sup> sc durante 3 meses.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Falla renal	Depuración de creatinina <15 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> sc o requerimiento de terapia dialítica.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Tiempo en lograr la primera remisión	Semanas transcurridas para lograr la primera remisión, a partir del inicio de la terapia inmunosupresora	Cuantitativa Continua	Semanas
Número de recaídas	Número de recaídas posterior a lograr la remisión total o parcial con el tratamiento inmunosupresor	Cuantitativa De intervalo	Número de recaídas
<b>INDEPENDIENTES</b>			
Hallazgos Histopatológicos por microscopía óptica	<p>Cambios mínimos: cambios histológicos glomerulares mínimos o se observan glomerulos de tamaño y forma normal.</p> <p>Proliferación mesangial: se encuentran 3 o más células mesangiales, en 80% de los glomerulos.</p> <p>Glomeruloesclerosis focal y segmentaria: la característica histológica es esclerosis de segmentos del penacho en algunos glomerulos, con expansión del mesangio y colapso de la luz de los</p>	Cualitativa nominal	<p>Cambios mínimos</p> <p>Proliferación mesangial</p> <p>Glomeruloesclerosis focal y segmentaria</p>

	capilares en estos segmentos.		
Hallazgos Histopatológicos por inmunofluorescencia	Depósitos de inmunoglobulinas o fracciones del complemento: depósitos de IgG, IgM, IgA, C3, C4, C1q, fibrinogeno, predominantemente en el mesangio en una escala de 0-4 +; considerándola dominante con $\geq 2+$ , con lo que se determinó nefropatía por IgG, IgM, C1q ó C3.	Cualitativa Nominal	Negativa Débil Dominante
Hallazgos Histopatológicos por microscopía electrónica	Fusión de los pedicelos: pérdida de la arquitectura de los procesos podocitarios, no hay hendiduras o diafragmas de filtración, es la característica principal de la enfermedad de cambios mínimos, se observa también en la GEFyS  Depósitos electrón-densos: depósitos inmunes o de proteínas, se pueden observar en la GEFyS y en la proliferación mesangial difusa  Alteraciones en la membrana basal: ruptura de la misma, laminación difusa y rarefacción, se pueden observar en el síndrome nefrótico congénito y en algunas variantes de GEFyS	Cualitativa Nominal	Fusión de los pedicelos  Depositos electrón-densos.  Alteraciones de la membrana basal glomerular
Indicación de biopsia renal	Corticodependiente: Se determinará al presentar 2 recaídas consecutivas al disminuir la prednisona ó durante las dos semanas siguientes a su retiro.  Corticorresistente: Se determinará tras no alcanzar la remisión tras 8 semanas de tratamiento con prednisona a 60 mg/m <sup>2</sup> sc/día.  Recaídas frecuentes: Se considerará en los pacientes que presenten 2 o más recaídas en los primeros 6 meses tras la remisión o 4 recaídas en un período de 12 meses.	Cualitativa Nominal	Corticodependiente  Corticorresistente  Recaídas frecuentes
Estado clínico al momento de la biopsia renal	Remisión total: Proteinuria < de 4 mg/m <sup>2</sup> sc/hr o índice pr/cr <0.2 mg/mg y albúmina sérica > 2.5 g/dl.  Remisión parcial: Proteinuria en rango no nefrótico (de 4 a <40	Cualitativa nominal	Remisión total  Remisión parcial



	<p>mg/m<sup>2</sup>sc/hora) y albumina &gt; de 2.5 g/dl.</p> <p>Síndrome nefrótico activo: proteinuria nefrótica (mayor a 40 mg/m<sup>2</sup>sc/hr en orina de 24 hrs o cociente proteínas/creatinina &gt;2 mg/mg en muestra única de orina) e hipoalbuminemia (menor a 2.5 g/dl).</p>		Síndrome nefrótico activo
Tiempo de enfermedad previo a la biopsia renal	Se registrará el tiempo desde el momento del diagnóstico de síndrome nefrótico hasta el momento de realización de la biopsia renal.	Cuantitativa Continua	Años y Meses
Tiempo de seguimiento posterior a la realización de la biopsia renal	Se registrará el tiempo desde el momento de realización de la biopsia renal, hasta la última evaluación realizada.	Cuantitativa Continua	Años y Meses
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de síndrome nefrótico.	Cuantitativa Continua	Años y meses
Sexo	Fenotipo de las características sexuales y de los órganos genitales externos.	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
Tratamiento inmunosupresor posterior a la biopsia renal	Se registrará el tratamiento recibido por el paciente después de la realización de la biopsia renal con ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato y/o tacrolimus.	Cualitativa Nominal	Ciclosporina Ciclofosfamida Micofenolato Tacrolimus

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Análisis Descriptivo: Se realizó de acuerdo con la escala de medición de las variables; las variables cualitativas con porcentajes y números absolutos. Las cuantitativas con mediana y valores mínimo y máximo, ya que no tuvieron distribución normal.

Análisis Inferencial: La comparación de las variables cualitativas se realizó con Chi-cuadrada cuando fueron 3 o más grupos o prueba exacta de Fisher cuando fueron 2, mientras que las cuantitativas con U de Mann-Whitney cuando fueron 2 grupos o Kruskal Wallis cuando fueron 3 o más.

Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

## **ASPECTOS ÉTICOS:**

De acuerdo al Reglamento de La Ley General de Salud en Materia de Investigación y con el Artículo 17 de dicho Reglamento, el presente estudio se considera que corresponde a investigación sin riesgo, ya que es un estudio retrospectivo, donde se analizó la respuesta al tratamiento y los hallazgos histopatológicos de la biopsia renal reportados en los pacientes con síndrome nefrótico idiopático atendidos en el servicio de nefrología pediátrica y ya no se realizó procedimiento alguno en los pacientes.

El proyecto fue autorizado por el Comité Local de Investigación y Ética del Hospital.

## RESULTADOS

### Descripción general de la población

Durante el 2005 al 2012 se realizaron 103 biopsias renales correspondientes a síndrome nefrótico idiopático, se incluyeron en el estudio 51 pacientes pediátricos que contaban con microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica y un tiempo mínimo de seguimiento posterior a la realización de la biopsia renal de un año. Como se observa en la tabla 1, predominó el sexo masculino con un 60.7 % vs 39.2% del sexo femenino, la mediana para la edad al momento del diagnóstico de síndrome nefrótico fue de 3 años (rango 1 a 15 años). El tiempo de la enfermedad previo a la toma de biopsia renal osciló de 2 a 24 meses, con una mediana de 9 meses. Todos los pacientes fueron tratados previo a la realización de la biopsia renal percutánea con prednisona y dentro de las indicaciones para la biopsia renal el 64.7% fue por corticorresistencia, el 17.6% por corticodependencia y el 17.6% por recaídas frecuentes. A la toma de la biopsia, el 27.4% se encontraba en remisión total, el 11.7% en remisión parcial y el 60.7% se encontraba con actividad del síndrome nefrótico.

**Tabla 1. Características clínicas de los 51 pacientes con síndrome nefrótico.**

<b>Característica</b>	<b>n (%)</b>
<b>Edad</b> (años)	3 (1-15)*
<b>Sexo</b>	
Femenino	20 (39.2)
Masculino	31 (60.7)
<b>Tiempo de enfermedad previo a la biopsia</b> (meses)	9 (2-24)*
<b>Indicación de biopsia</b>	
Corticorresistente	33 (64.7)
Corticodependiente	9 (17.6)
Recaídas frecuentes	9 (17.6)
<b>Estado Clínico al momento de la biopsia</b>	
Remisión Total	14 (27.4)
Remisión Parcial	6 (11.7)
Activo	31 (60.7)

\* Valores expresados como mediana (valores mínimo - máximo)

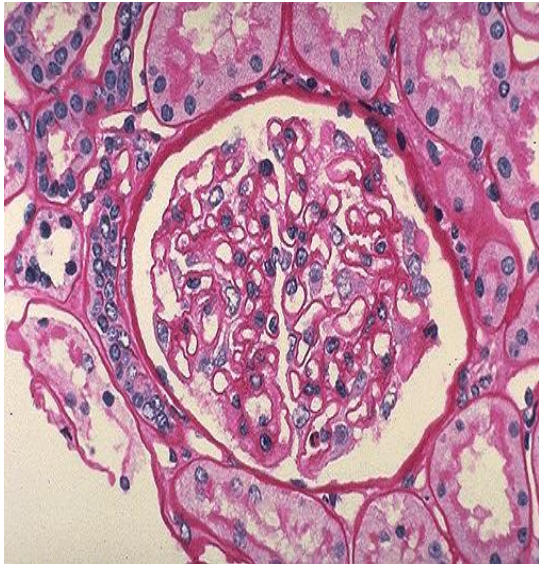
## **Hallazgos histopatológicos**

En la tabla 2 se describen los hallazgos de los estudios histopatológicos por inmunofluorescencia y microscopía electrónica de acuerdo con el resultado de la microscopía óptica, así en los 51 pacientes el hallazgo por microscopía óptica más frecuente fue proliferación mesangial (49.0%), seguido por cambios mínimos (25.5%) y glomeruloesclerosis focal y segmentaria (25.5%).

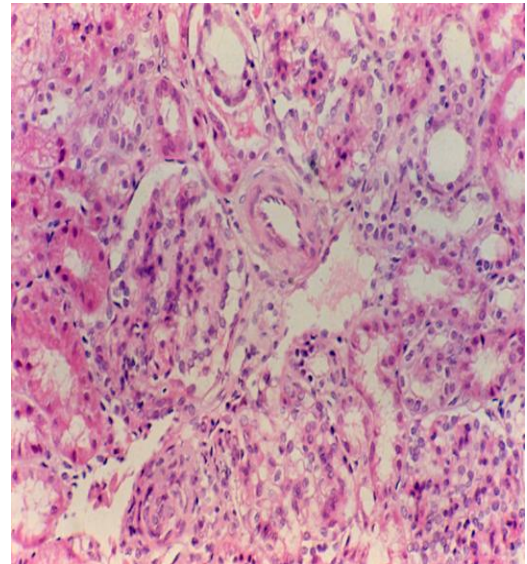
Por inmunofluorescencia se encontró negatividad a todos los inmunoreactantes en 22 pacientes, 17 presentaron positividad débil para IgG, IgM, IgA, C3, C4, C1q y/o fibrinógeno; siendo en su mayoría pacientes con proliferación mesangial (64%), seguidos por los de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (30.5%) y cambios mínimos (15.3%).

En 4 pacientes se encontró depósitos dominantes de IgG, 3 de ellos con proliferación mesangial difusa y 1 con glomeruloesclerosis focal y segmentaria. En 7 pacientes se encontró depósitos dominantes por IgM, 4 de ellos con proliferación mesangial y 3 con glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Solo una paciente presentó depósitos dominantes de C1q con proliferación mesangial.

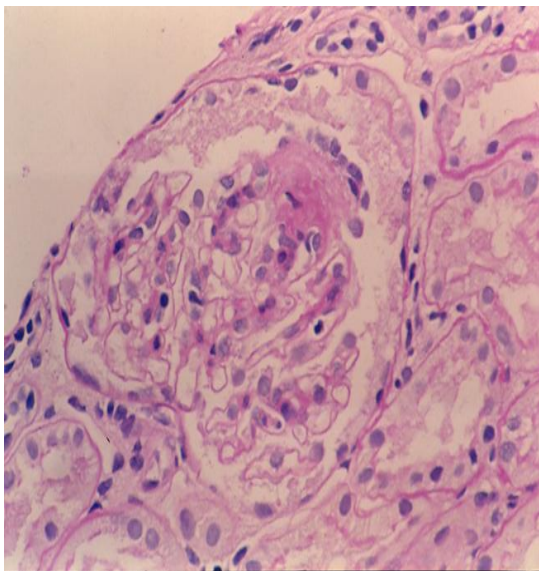
Dentro de los hallazgos por microscopía electrónica todos los pacientes presentaron fusión de los pedicelos; 5 pacientes con cambios mínimos también presentaron aumento de la matriz mesangial; de los pacientes con proliferación mesangial, 1 paciente presentó aumento de la matriz mesangial, 3 presentaron aumento de la matriz mesangial y colapso capilar y 3 pacientes presentaron depósitos electrón-densos; de los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria 1 presentó aumento de la matriz mesangial y 4 presentaron aumento de la matriz mesangial y colapso capilar.



**Figura 1**



**Figura 2**



**Figura 3**

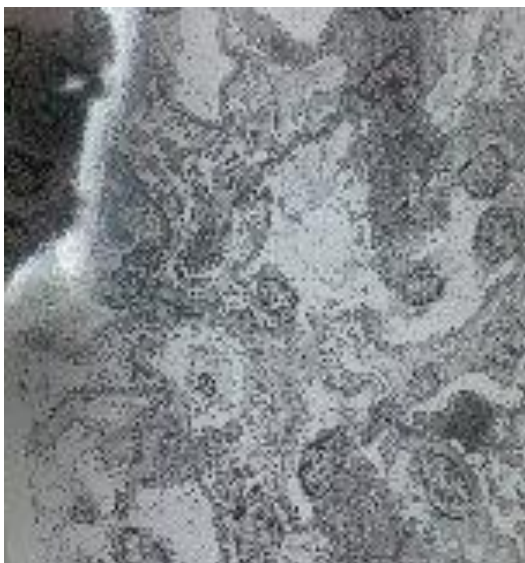
*Hallazgos por microscopía óptica: Fig. 1 glomérulo con cambios mínimos, Fig. 2 glomérulo con proliferación mesangial, Fig. 3 glomérulo con imagen de glomerulosclerosis focal y segmentaria.*



**Figura 1**



**Figura 2**



**Figura 3**

*Hallazgos por microscopía electrónica: Fig. 1 cambios mínimos, Fig 1 y 2 glomeruloesclerosis focal y segmentaria.*

## **Evolución clínica**

El tiempo de seguimiento de los pacientes posterior a la realización de la biopsia renal tuvo un rango de 1 año 1 mes hasta 7 años 8 meses, con una mediana de 2 años 3 meses.

Durante este tiempo la ciclosporina fue el fármaco de primera elección a dosis de 3 a 5 mg/kg/día, en segundo lugar se utilizó ciclofosfamida intravenosa a dosis de 500 a 750 mg/m<sup>2</sup>sc/dosis mensual; cuando la respuesta fue inadecuada con estos fármacos, se administró micofenolato a dosis de 600 a 1200 mg/m<sup>2</sup>sc/día ó tacrolimus a dosis 0.1 mg/kg/día. Cabe señalar que 2 pacientes fueron tratados desde el principio con ciclofosfamida, por presentar elevación de la creatinina a su llegada a esta unidad hospitalaria, con recuperación de la función renal posteriormente.

En la evolución del total de los pacientes, 68.6% presentó remisión total, 23.5% remisión parcial y 7.8% (4 pacientes) evolucionó a falla renal.

Los pacientes en remisión total o parcial presentaron una tasa de filtrado glomerular al inicio del estudio en un rango de 70 a 330 ml/min/m<sup>2</sup>sc y al finalizar en un rango de 97 a 298 ml/min; no detectándose deterioro de la función renal en ninguno de estos pacientes en su última evaluación.

De los 4 pacientes que presentaron falla renal, no se documentó remisión del síndrome nefrótico en ningún momento durante el seguimiento, con deterioro progresivo de la función renal; 2 pacientes requirieron terapia de sustitución renal en 24 meses, 1 paciente en 37 meses y 1 paciente en 48 meses.

## **Evolución clínica de acuerdo con los hallazgos histopatológicos**

Como se observa en la tabla 3, de acuerdo con los hallazgos histopatológicos, los pacientes con proliferación mesangial difusa lograron la remisión total o parcial en un porcentaje elevado, similar a los pacientes con cambios mínimos, siendo los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria el grupo con menor porcentaje de remisión, aunque esto no fue estadísticamente significativo (p=0.10) y también en este último grupo de pacientes el porcentaje de remisión parcial fue

mayor en comparación a los pacientes con cambios mínimos y proliferación mesangial difusa.

De los 4 pacientes que evolucionaron a falla renal, 2 de ellos presentaron proliferación mesangial difusa y 2 glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

El tiempo en lograr la remisión parcial o total fue menor en los pacientes con cambios mínimos y proliferación mesangial con una mediana de tiempo de 4 semanas y mayor en los de glomeruloesclerosis focal y segmentaria con una mediana de tiempo de 16 semanas, siendo estadísticamente significativo ( $p=0.003$ ).

También los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria presentaron una mediana de 4 recaídas mayor que los pacientes con proliferación mesangial o cambios mínimos en quienes la mediana fue de 2 recaídas, siendo estadísticamente significativo ( $p=0.03$ ).

Los 39 pacientes con inmunofluorescencia negativa o débil presentaron remisión; de los pacientes que presentaron nefropatía por IgG el 50% presentó falla renal y el resto solo remisión parcial; en cambio de los pacientes con nefropatía IgM el 71% remitió y el 28.5% presentó falla renal; la paciente con nefropatía por C1q sólo alcanzó la remisión parcial. Al comparar el resultado de los pacientes con inmunofluorescencia negativa o débil, con los resultados de los pacientes con inmunofluorescencia dominante fue estadísticamente significativo ( $p=0.02$ ).

Los pacientes con inmunofluorescencia negativa o débil presentaron una mediana de recaídas de 2, menor que los pacientes que presentaban alguna nefropatía, en los cuales la mediana fue de 4 recaídas, no siendo estadísticamente significativo ( $p=0.64$ ).

Dentro del tiempo para lograr la remisión, los pacientes con nefropatía por IgM presentaron similitud con los pacientes con inmunofluorescencia negativa o débil, con una mediana de 4 semanas, mientras que los pacientes con nefropatía por IgG presentaron una mediana de 14 semanas en lograrla, mayor que los otros grupos de pacientes; sin alcanzar significancia estadística ( $p=0.19$ ).



De los 34 pacientes con sólo fusión de los pedicelos, el 91.1% presento remisión total o parcial y 8.8% falla renal; en cuanto a los 17 pacientes que presentaron fusión de los pedicelos más otra alteración a nivel ultraestructural, 94% llegó a la remisión y el 5.8% a falla renal, no siendo estadísticamente significativo ( $p=0.73$ ) La mediana de recaídas fue similar en ambos grupos con una mediana de 3 en el grupo de sólo fusión de los pedicelos y de 2 en el grupo que presentaba otra alteración en la microscopía electrónica, sin alcanzar significancia estadística ( $p=0.41$ ).

También la mediana de tiempo en lograr la remisión fue igual, lo que tampoco fue estadísticamente significativo ( $p=0.54$ ).

**Tabla 3. Evolución clínica de los 51 pacientes de acuerdo con los hallazgos histopatológicos.**

Hallazgos histopatológicos	n	Remisión Total	Remisión parcial	Falla renal	Recaídas		Semanas para lograr remisión*
					Total*	Por año**	
<b>Microscopía Óptica</b>							
Cambios mínimos	13	10 (76.9)	3 (23.0)	----	2 (0-9)	0.80	4 (1-8)
Proliferación mesangial	25	19 (76.0)	4 (16.0)	2 (8.0)	2 (0-10)	0.84	4 (3-28)
GEFyS	13	6 (46.1)	5 (38.4)	2 (15.3)	4 (1-10)	1.14	16 (4-42)
<b>Inmunofluorescencia</b>							
Negativa o débil	39	32 (46.4)	7 (50.0)	----	2 (0-10)	0.80	4 (1-36)
Nefropatía IgG	4	----	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (1-7)	1.10	14 (8-20)
Nefropatía IgM	7	3 (42.8)	2 (28.5)	2 (28.5)	4 (0-6)	0.91	4 (3-42)
Nefropatía C1q	1	----	1 (100)	----	4	1.0	28
<b>Microscopía Electrónica</b>							
Solo fusión de los pedicelos	34	22 (64.7)	9 (26.4)	3 (8.8)	3 (0-10)	0.9	4 (1-42)
Fusión de los pedicelos + otras alteraciones	17	13 (76.4)	3 (17.6)	1 (5.8)	2 (0-7)	0.66	4 (3-28)

\*Valores expresados como mediana (valores mínimo - máximo)

\*\* mediana del número de recaídas/año

La tabla 4 se construyó con base a los datos obtenidos en la evolución de los pacientes y los hallazgos histopatológicos; con el propósito de detectar si la combinación de hallazgos histopatológicos podría identificar grupos de riesgo.

Por microscopía electrónica no se encontró diferencia en la respuesta al tratamiento, de los pacientes que presentaron únicamente fusión de los pedicelos comparándolos con los que presentaron algún otro hallazgo histopatológico en el estudio ultraestructural.

Se encontró que todos los pacientes que presentaron inmunofluorescencia negativa o débil con los hallazgos histopatológicos de cambios mínimos, proliferación mesangial difusa o glomeruloesclerosis focal y segmentaria presentaron remisión total o parcial.

No se encontraron pacientes con cambios mínimos e inmunofluorescencia dominante.

Los pacientes con proliferación mesangial difusa que presentaron además nefropatía por IgG, IgM ó C1q, presentaron remisión en el 75%, mientras que el 25% evolucionó a falla renal.

El grupo de pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria y nefropatía por IgG o IgM presentó remisión en el 50% y el 50% presentó falla renal.

Estos resultados presentaron significancia estadística ( $p=0.008$ ).

Cabe destacar que de los 4 pacientes que evolucionaron a falla renal, 2 pacientes correspondían a proliferación mesangial difusa con nefropatía por IgG y 2 pacientes a glomeruloesclerosis focal y segmentaria con nefropatía por IgM.

Los grupos con inmunofluorescencia negativa o débil presentaron menor número de recaídas en comparación a los grupos con inmunofluorescencia dominante, sin alcanzar significancia estadística ( $p=0.50$ )

Respecto al tiempo en lograr la remisión los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria con inmunofluorescencia negativa o débil o con glomeruloesclerosis focal y segmentaria y con nefropatía por IgG o IgM, tuvieron una mediana de tiempo mayor que los otros grupo, lo cual resulto significativamente estadístico ( $p=0.03$ ).

**Tabla 4. Combinación de hallazgos histopatológicos y evolución de los 51 pacientes.**

Hallazgos Histopatológicos	N	Remisión total	Remisión parcial	Falla renal	Recaídas Total*	Por año**	Semanas para lograr remisión*
Cambios mínimos + inmunofluorescencia negativa o débil	13	10 (76.9)	3 (23.0)	----	2 (0-9)	0.80	4 (1-8)
Proliferación mesangial difusa + inmunofluorescencia negativa o débil	17	17 (100)	----	----	1 (0-10)	0.40	4 (3-20)
Proliferación mesangial difusa + nefropatía por IgG, IgM o C1q	8	2 (25.0)	4 (50.0)	2 (25.0)	4 (0-10)	0.91	6 (3-28)
GEFyS + inmunofluorescencia negativa o débil	9	5 (55.5)	4 (44.5)	----	3 (1-6)	0.92	12 (4-36)
GEFyS + nefropatía por IgG o IgM	4	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	6.5 (6-7)	1.24	31 (20-42)

\*Valores expresados como mediana (valores mínimo - máximo)

\*\* mediana del número de recaídas/ año

Como se menciona previamente 64.7% de los pacientes presentaron corticorresistencia, esta condición la presentaron el 92.3% de los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria, 60% de los pacientes con proliferación mesangial y 46.1% con cambios mínimos. En la tabla 6 se muestra la evolución de los pacientes corticorresistentes.

**Tabla 6. Evolución de los 33 pacientes corticorresistentes de acuerdo con los hallazgos histopatológicos.**

Hallazgo Histopatológico	Total	Remisión Total n (%)	Remisión parcial n (%)	Falla renal n (%)
Cambios mínimos con inmunofluorescencia negativa o débil	6	4 (66.7)	2 (33.3)	----
Proliferación mesangial difusa con inmunofluorescencia negativa o débil	9	9 (100)	----	----
Proliferación mesangial difusa con nefropatía por IgG, IgM o C1q	6	1 (16.6)	3 (50.0)	2 (33.3)
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria con inmunofluorescencia negativa o débil	8	4 (50.0)	4 (50.0)	----
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria con nefropatía por IgG o IgM	4	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)

## **Tratamiento utilizado de acuerdo a los hallazgos histopatológicos**

En la tabla 5 y 6 se presentan los medicamentos que fueron utilizados en los 47 pacientes que presentaron remisión total o parcial, no se incluyeron los pacientes que evolucionaron a falla renal, ya que no respondieron a ningún fármaco y el propósito fue valorar con que medicamento se obtuvo mayor respuesta. El último medicamento administrado, es al cual presentaron remisión.

De los pacientes que presentaron remisión, el 59.5% respondió con ciclosporina, la mayor respuesta se observó en los pacientes con cambios mínimos, en los pacientes con proliferación mesangial difusa y glomeruloesclerosis focal y segmentaria la respuesta fue similar con un 52.1 y 54.5% respectivamente.

Los pacientes con cambios mínimos que no respondieron con ciclosporina, presentaron remisión con ciclofosfamida; en cambio los pacientes con proliferación mesangial difusa el 30% respondió a ciclofosfamida y el resto a micofenolato o tacrolimus. Los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria que no presentaron remisión con ciclosporina, tampoco la presentaron con ciclofosfamida y requirieron de micofenolato o tacrolimus.

Realizando la comparación por hallazgos en la inmunofluorescencia, los pacientes con inmunofluorescencia negativa o débil respondieron en su mayoría a ciclosporina. De los pacientes con nefropatía por IgM respondieron a ciclosporina o ciclofosfamida en un 80%, en cambio ningún paciente con nefropatía por IgG o C1q, respondió a ambos fármacos, por lo que fueron tratados con micofenolato o tacrolimus, obteniéndose respuesta.

Los pacientes con sólo fusión de los pedicelos lograron la remisión en un 64.5% con ciclosporina, mayor al porcentaje de los pacientes con otra alteración estructural, mientras éste último grupo presentó mayor respuesta a la ciclofosfamida; la respuesta a micofenolato o tacrolimus fue similar.

**Tratamiento utilizado en los 47 pacientes que presentaron remisión**

Hallazgo histopatológico	Tratamiento		
	Ciclosporina	Ciclofosfamida	CsA / CF *
<b>Microscopía óptica</b>			
Cambios mínimos	13/10	----	3/3
PMD	21/12	2/2	7/5
GEFyS	11/6	---	5/0
<b>Inmunofluorescencia</b>			
Negativa o débil	37/26	2/2	9/6
Nefropatía IgM	5/2	----	3/2
Nefropatía IgG	2/0	----	2/0
Nefropatía C1q	1/0	----	1/0
<b>Microscopía electrónica</b>			
Fusión de los pedicelos	31/20	1/1	10/4
Fusión de los pedicelos + otra alteración ultraestructural	16/8	1/1	7/4

**No. de pacientes tratados con el medicamento/ No. de pacientes que respondieron al medicamento**

\* CsA = Ciclosporina, CF = ciclofosfamida, MMF = micofenolato, TAC= tacrolimus

**Tratamiento utilizado en los 47 pacientes que presentaron remisión**

Hallazgo histopatológico	Tratamiento		
	CsA/CF/MMF	CsA/CF/Tacrolimus	CsA / CF/MMF/TC
<b>Microscopía óptica</b>			
Cambios mínimos	----	----	----
PMD	3/2	1/1	1/1
GEFyS	3/2	2/2	1/1
<b>Inmunofluorescencia</b>			
Negativa o débil	4/3	1/1	1/1
Nefropatía IgM	1/1	----	----
Nefropatía IgG	----	2/2	
Nefropatía C1q	1/0	----	1/1
<b>Microscopía electrónica</b>			
Fusión de los pedicelos	3/3	3/3	----
Fusión de los pedicelos + otra alteración ultraestructural	3/1	----	2/2

No. de pacientes tratados con el medicamento/ No. de pacientes que respondieron al medicamento  
 \* CsA = Ciclosporina, CF = ciclofosfamida, MMF = micofenolato, TAC= tacrolimus

## DISCUSION

El pronóstico del síndrome nefrótico está relacionado con la respuesta a tratamiento, es decir si se logra remisión y, con la preservación de la función renal o el desarrollo de insuficiencia renal crónica.

En el síndrome nefrótico primario en niños la imagen histológica más frecuente es la de cambios mínimos. En el Estudio Internacional de las Enfermedades Renales en el Niño (ISKDC) esta imagen se asoció con el 95% de respuesta a esteroides, conociéndose que en los pacientes corticorresistentes el pronóstico se ensombrece;<sup>30,31</sup> sin embargo Swartz et al, reportan 23 pacientes con cambios mínimos y el 48% con corticorresistencia, del total de pacientes 88% lograron remisión con ciclosporina;<sup>32</sup> encontramos datos similares en nuestro estudio ya que de 13 pacientes con cambios mínimos, 46% eran corticorresistentes y el 100% logró remisión, el 83% respondió a ciclosporina y el 17% restante fue a ciclofosfamida; por lo que los pacientes con cambios mínimos corticorresistentes parecen tener una buena respuesta a tratamiento.

El hallazgo histopatológico más común por microscopía óptica en nuestro estudio fue la proliferación mesangial difusa. Existen pocos estudios que exploran la evolución de estos pacientes. Silverstein et. al, en el 2008 reportaron la evolución de 66 pacientes con proliferación mesangial difusa, 33% de los pacientes eran corticorresistentes y todos lograron remisión total o parcial.<sup>25</sup> En nuestro estudio de 51 pacientes, 25 presentaron proliferación mesangial difusa, 92% tuvieron remisión total o parcial y 8% (2 pacientes) evolucionaron a insuficiencia renal crónica. La diferencia en la respuesta a tratamiento y a la evolución se podría deber a que en nuestro grupo de estudio había 60% de corticorresistencia en comparación con el 33% del estudio de Silverstein.

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria se ha asociado a un mal pronóstico. En una revisión de casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria de 43 niños, el 76% presento corticorresistencia, el 56% presentó remisión y el 23% evolucionó a insuficiencia renal.<sup>33</sup> Hoon et al., publicaron un estudio con 92 niños con glomeruloesclerosis focal y segmentaria y corticorresistencia, el 54% logró la

remisión y el 31% presentó deterioro de la función renal.<sup>34</sup> En nuestro estudio esta imagen histológica también se asoció a menor respuesta a tratamiento, sin embargo la respuesta fue mayor que lo que reporta la literatura en este grupo de pacientes, logrando la remisión en el 84%, a pesar de presentar un porcentaje de corticorresistencia del 92%, similar al grupo de Hoon, pero con una mejor respuesta. Es posible que la diferencia entre el estudio de Hoon y el nuestro sea por el tratamiento, en el primero la terapia fue con ciclofosfamida vía oral o ciclosporina por nueve meses. En nuestro estudio, de los pacientes que respondieron, 41% remitió con ciclosporina, 8% con ciclofosfamida, 25% con micofenolato, 26% con tacrolimus. Los dos pacientes que evolucionaron a falla renal, no respondieron a algún tratamiento.

Existen pocos estudios que reportan la evolución en niños con síndrome nefrótico primario teniendo en cuenta los hallazgos de inmunofluorescencia. La nefropatía por IgM es la más estudiada. En niños encontramos cuatro reportes con resultados variables. Spreitzer et al, no encontraron asociación entre la nefropatía por IgM y el pronóstico de los pacientes con síndrome nefrótico.<sup>22</sup> Kamemoto et al, refieren un buen pronóstico, en su estudio publicado en el 2013, todos los pacientes presentaron remisión.<sup>35</sup> En contraste Myllymaki et al, reportan a 110 pacientes pediátricos y adultos con nefropatía por IgM y el 36% desarrolló insuficiencia renal.<sup>36</sup> Arias et al., en 13 niños con este hallazgo histopatológico informan remisión en el 46% y el 14% presentó deterioro de la función renal, en un seguimiento de 6 meses y fueron manejados con ciclofosfamida, ciclosporina, astemizol y micofenolato.<sup>37</sup> En nuestro estudio hubo 7 pacientes con nefropatía con IgM, de los cuales 71% lograron remisión y 29% (2 pacientes) evolucionaron a falla renal en un periodo de 24 a 37 meses. De los 5 pacientes que respondieron, 2 lo hicieron con ciclosporina, 2 con ciclofosfamida y uno con ácido micofenólico; por lo que la respuesta fue mejor en comparación al estudio de Arias, lo que podríamos asociar nuevamente a un tratamiento más uniforme y un tiempo de administración mayor del mismo.



No existen reportes de nefropatía por IgG en niños. En el estudio de Fakhouri et al, reportan 14 adultos con glomerulonefritis primaria y nefropatía por IgG, tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina II, no se reporta remisión y 7 pacientes presentaron deterioro de la función renal y 4 requirieron de tratamiento sustitutivo.<sup>38</sup> Nosotros encontramos 4 pacientes, 50% remitieron y 50% evolucionó a insuficiencia renal crónica, los pacientes que presentaron remisión, respondieron a tacrolimus. En el estudio de Fakhouri 78% de los casos evolucionan a daño crónico, mayor en los reportado en nuestro estudio; debiéndose probablemente a que ellos no administraron terapia inmunosupresora.

Con respecto a la microscopía electrónica dividimos a los pacientes de acuerdo si únicamente tenían fusión de podocitos o si tenían alguna otra alteración además de ésta. No encontramos ninguna diferencia en la respuesta a tratamiento o en la evolución a insuficiencia renal con los hallazgos por microscopía electrónica; en comparación Yoon et al, estudiaron en el 2012 pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático con cambios mínimos y depósitos electrón-densos y tampoco encontraron diferencias en la evolución de los pacientes, comparándolos con los que no presentaban este hallazgo histopatológico.<sup>28</sup>

Por otro lado hay pocos estudios que analizan la respuesta a tratamiento y la combinación de imagen histológica por microscopía óptica y la inmunofluorescencia. Spreitzer et al, estudiaron pacientes con cambios mínimos con inmunofluorescencia negativa, cambios mínimos con nefropatía por IgM y cambios mínimos con nefropatía por C1q, encontrando que el pronóstico fue bueno sin encontrar diferencia con los resultados de inmunofluorescencia.<sup>22</sup> Nosotros encontramos que todos los pacientes con inmunofluorescencia negativa o débil, independientemente de la imagen histológica respondieron a tratamiento y ninguno evolucionó a insuficiencia renal.

Dentro de los pacientes con inmunofluorescencia dominante, ninguno correspondió a cambios mínimos; todos los niños con proliferación mesangial difusa y nefropatía con IgM remitieron, sin embargo de los 3 pacientes que

presentaron proliferación mesangial difusa y nefropatía por IgG, uno remitió y dos evolucionaron a insuficiencia renal. Solo hubo un paciente con C1q y proliferación mesangial que alcanzó remisión parcial.

El grupo con peor evolución fue el de glomeruloesclerosis focal y segmentaria con inmunofluorescencia dominante, encontramos un paciente con nefropatía por IgG que logró remisión parcial y 3 pacientes con nefropatía por IgM, de los cuales uno presentó remisión total y 2 evolucionaron a falla renal.

Se ha descrito que el pronóstico de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente es malo ya que aproximadamente el 50% de los pacientes evolucionan a insuficiencia renal crónica con una respuesta a tratamiento del 60%.<sup>39,40</sup> En este estudio 33 pacientes fueron corticorresistentes con una respuesta a tratamiento de 88% y 12% evolucionaron a insuficiencia renal. La diferencia con los estudios reportados en la literatura es el tratamiento, los tratamientos descritos en la literatura incluyen ciclosporina, ciclofosfamida oral o intravenosa, tacrolimus y ácido micofenólico, sin embargo en nuestro estudio la selección de medicamentos es más uniforme y el tiempo de tratamiento más prolongado.

Dentro de las limitaciones en este estudio encontramos que la población es en su mayoría referida de otros centros hospitalarios, desconociéndose en muchos casos la información previa a su ingreso a este hospital y lo que ocasiona variabilidad en el tiempo del diagnóstico de síndrome nefrótico a la toma de la biopsia renal, desconociendo si esto influye en los hallazgos histopatológicos encontrados; también el tamaño de la muestra de los pacientes con hallazgos histopatológicos relevantes es bajo; sin embargo dentro de las fortalezas encontramos, el elevado porcentaje de pacientes con corticorresistencia, el tratamiento estandarizado de los pacientes con agentes inmunosupresores, el tiempo de seguimiento posterior a la realización de la biopsia renal fue mayor en comparación a otros estudios y se tiene un seguimiento estricto de los pacientes en la clínica de síndrome nefrótico, siendo bajo el número de los pacientes que abandonan el tratamiento. Otra fortaleza de este estudio es que las muestras

fueron observadas por un solo nefropatólogo experto; desde el punto de vista clínico conocer la relación entre el pronóstico de los pacientes y los hallazgos histopatológicos encontrados en la biopsia renal, ayudaría a otorgar el tratamiento más adecuado y lograr un mejor control de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

1. La enfermedad por cambios mínimos es el hallazgo histopatológico con mejor respuesta al tratamiento aún en pacientes corticorresistentes, en comparación a otras imágenes histológicas.
2. La respuesta al tratamiento en los pacientes con proliferación mesangial fue buena con inmunofluorescencia negativa o débil, por el contrario fue tórpida cuando se asoció con nefropatía por IgG, IgM o C1q.
3. La glomeruloesclerosis focal y segmentaria con presencia de nefropatía por IgG o IgM representó la población con peor respuesta al tratamiento, en comparación a otras imágenes histológicas incluyendo la glomeruloesclerosis focal y segmentaria con inmunofluorescencia negativa o débil.
4. Los hallazgos por microscopía electrónica no parecen influir en el pronóstico de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático.

## BIBLIOGRAFIA

1. Anochie I, Eke F, Okpere A. Childhood nephrotic syndrome: change in pattern and response to steroid. *Journal of the National Medical Association* 2006; 98:1997-1981.
2. Schachter A. The pediatric nephrotic syndrome spectrum: clinical homogeneity and molecular heterogeneity. *Pediatr Transplant* 2004; 8:344–348.
3. Davin J, Rutjes W. Nephrotic syndrome in children: from bench to treatment. *International Journal of Nephrology* 2011; 2011:1-6.
4. Santos F. Síndrome nefrótico. *Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León* 2006; 46:19-23.
5. Academia Mexicana de Pediatría, Comité de Expertos en Nefrología. Síndrome nefrótico en niños. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* 2000; 57:522-536.
6. Hussain N, Zello A, Vasilevska J, Banh T, Patel V, Patel P, et al. The rationale and design of insight into nephrotic syndrome: investigating genes, health and therapeutics (INSIGHT): a prospective cohort study of childhood nephritic syndrome. *BMC Nephrology* 2013; 14:1-11.
7. Park SJ, Shin JI. Complications of nephrotic syndrome. *Korean Journal Pediatr* 2011; 54:322-328.
8. Alcázar R, Praga M. Tratamiento del síndrome nefrótico primario. *Nefrología* 2007; 27:1-100.
9. Banaszak B, Banaszak P. The increasing incidence of initial steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2012; 27:927-932.
10. Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS: Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatric Nephrology* 2013; 28:409-414.
11. Gulati S, Sengupta D, Sharma RK, Sharma A, Gupta RK, Singh U, et al. Steroid resistant nephrotic syndrome: role of histopathology. *Indian Pediatrics* 2006; 43:55-60.
12. Zamora Martí I. Nuevas alternativas inmunosupresoras en las enfermedades glomerulares pediátricas. *NefroPlus* 2010; 3:1-8.
13. Cucer F, Miron I, Müller R, Iliescu C. Treatment with Cyclophosphamide

for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Journal of Clinical Medicine* 2010; 5:167-170.

14. Nikibakhsh AA, Mahmoodzadeh H, Karamyyar M, Hejazi S, Noroozi M, Macooie A. Treatment of steroid and cyclosporine-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. *International Journal of Nephrology* 2011, 2011:20-24.

15. Wang W, Xia Y, Mao J, Chen Y, Wang D, Shen H, et al. Treatment of tacrolimus or cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2012; 27:2073-2079.

16. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gellefer O, Rascher W. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephritic syndrome –a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatric Nephrology* 2008; 23:1483-1493.

17. Li Z, Duan C, He J, Wu T, Xun M, Zhang Y, et al. Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2010; 25:883-888.

18. Nammalwar BR, Vijayakumar M, Nageswaran. Experience of renal biopsy in children with nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2006; 21:286-288.

19. Mubarak M, Kazi J. Study of nephrotic syndrome in children: Importance of light, immunofluorescence and electron microscopic observations to a correct classification of glomerulopathies. *Nefrología* 2013; 33:237-242.

20. Taneda S, Honda K, Uchida K, Nitta K, Yumura W, Oda H, et al. Histological heterogeneity of glomerular segmental lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *International Urology and Nephrology* 2012; 44:183–196.

21. Howie AJ, Agarwal A, Sebire NJ, Trompeter R. Glomerular tip changes in childhood minimal change nephropathy. *Pediatric Nephrology* 2008; 23:1281-1286

22. Spreitzer MV, Vizjak A, Ferluga D, Kenda RB, Levart TK: Do C1q or IgM nephropathies predict disease severity in children with minimal change nephrotic syndrome? *Pediatric Nephrology* 2013; 29:67-24.

23. Hisano S, Fukuma Y, Segawa Y, Niimi K, Kaku Y, Hatae K, et al. Clinicopathologic correlation and outcome of C1q nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2008; 3:1637-1643.

24. Sementilli A, Moura LA, Franco MF. The role of electron microscopy for the diagnosis of glomerulopathies. *Sao Paulo Medical Journal*. 2004; 122:104-109.

25. Silverstein DM, Craver RD: Mesangial hypercellularity in children: presenting features and outcomes. *Pediatric Nephrology* 2008; 23:921–928
26. Hogg R, Middleton J, Vehaskari VM. Focal segmental glomerulosclerosis – epidemiology aspects in children and adults. *Pediatric Nephrology* 2007; 22:183-186.
27. Kiffel J, Rahimzada Y, Trachtman H. Focal segmental glomerulosclerosis and chronic kidney disease in pediatric patients. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011; 18: 332–338
28. Yoon SK, Lee SS, Kim MU, Lee JM, Kang SJ, Kim YJ, et al. Significance of electron dense deposits in patients with minimal change nephrotic syndrome. *The Korean Journal of Pathology* 2012; 46:137-141.
29. Aguilar Kitsu A, Zepeda Martínez C, Ibarra Cazares M, Sánchez Barbosa J, Luna Sánchez R, Mendoza Guevara M y cols: Síndrome nefrótico corticorresistente: 15 años de experiencia en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* 2012; 69:411-417.
30. Simón J y Zamora I. Tratamiento del síndrome nefrótico del niño en los inicios del siglo XXI. *Nefrología.* 2003; 4:287-290.
31. A report of the international study of kidney disease in children. Primary nephrotic syndrome in children: Clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney International* 1981; 20:765-771.
32. Swartz S, Eldin KW, Hicks MJ, Feig DI. Minimal change disease with IgM+ immunofluorescence: a subtype of nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:1187-1192.
33. Martinelli R, Okumura AS, Pereira LJ, Rocha H. Primary focal segmental glomerulosclerosis in children: prognostic factors. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:658-661.
34. Hoon PK, Hee LB, Yoon CH, Gyung KH, Ha S, Cheong H, et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:389-395.
35. Kanemoto K, Ito H, Anzai M, Matsumura C, Kurayama H. Clinical significance of IgM and C1q deposition in the mesangium in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. *J Nephrol* 2013; 26:306-314.
36. Myllymäki J, Saha h, Mustonen J, Helin H, Pasternack A. IgM nephropathy: clinical picture and long-term prognosis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41:343-350.

37. Arias L, Prada MC, Vélez-Echeverría C, Serna-Higuera LM, Serrano-Gayubo AK, Ochoa C y cols. Nefropatía IgM en niños: análisis clinicopatológico. *Nefrología* 2013; 33:532-538.
38. Fakhouri F, Darre S, Droz D, Lemaire M, Nabarra B, Machet M, et al. Mesangial IgG glomerulonephritis: A distinct type of primary glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 379–387.
39. Lombel R, Hodson E, Gipson D. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:409-414.
40. Hamasaky Y, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, et al. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:765-771.



## **ANEXOS**

### **Hoja de recolección de datos.**

**Nombre** \_\_\_\_\_

**Edad:** \_\_\_\_\_ **Sexo:** \_\_\_\_\_

Edad de inicio del síndrome nefrótico:

Fecha del diagnóstico del síndrome nefrótico:

Fecha de la última evaluación:

Fecha de la remisión del síndrome nefrótico:

Fecha de la biopsia:

Reporte de Microscopía óptica:

Reporte de Inmunofluorescencia:

Reporte de Microscopía electrónica:

Indicación de biopsia renal: a) Corticodependiente b) Recaídas frecuentes c) Corticorresistente	Función renal en la última evaluación: a) Estable b) Deterioro c) Falla renal
Estado clínico al momento de la biopsia renal: a) Remisión total b) Remisión parcial c) Síndrome nefrótico activo	Semanas en alcanzar la remisión:
Tiempo de enfermedad previo a la biopsia:	No. de recaídas
Tiempo de seguimiento posterior a la realización de la biopsia:	Tratamiento inmunosupresor posterior a la biopsia: a) Ciclosporina b) Ciclofosfamida c) Micofenolato d) Tacrolimus
Condición clínica en la última evaluación: a) Remisión total b) Remisión parcial	

	Creatinina sérica	Tasa de filtración Glomerular	Proteinuria	Albúmina
Biopsia				
6 meses				
12 meses				
18 meses				
24 meses				
3 años				
4 años				
5 años				
6 años				
7 años				
8 años				

