



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

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DIFERENCIAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS EN  
PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO  
CORTICODEPENDIENTE, CORTICORRESISTENTE Y  
RECAÍDAS FRECUENTES QUE DESARROLLARON  
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. ALAN DAVID BELZU RODRÍGUEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. SAÚL VALVERDE ROSAS.  
DIRECTOR METODOLÓGICO: DR. HORACIO MÁRQUEZ G.

Ciudad de México, Febrero de 2019





Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

**Hoja de firmas.**

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



DR. SÁUL VALVERDE ROSAS,  
JEFE DE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA.



DR. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ  
ADSCRITO DE LA UNIDAD DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN HIMFG.

# DEDICATORIA.

Quiero dedicarle este trabajo  
A Dios que me ha dado la vida y fortaleza  
para terminar este trabajo de investigación,  
A mis Padres por estar ahí cuando más los necesité;  
A mis profesores del servicio de Nefrología, (Dr. Romo J,  
Dr. Valverde S, Dra. Del Moral I, Dr. Franco I, Dr. Velasquez Jones L),  
Dirección de Investigación (Dr. Marqués H) de esta prestigiosa institución  
Hospital Infantil de México “Federico Gómez” por su ayuda  
y constante cooperación en mi aprendizaje.  
Al Programa AMEXCID de la Secretaria de Relaciones Exteriores ya que  
sin su apoyo no estaría alcanzado la especialidad pediátrica de nefrología.

# INDICE.

	<b>Página</b>
<b>Resumen</b> .....	<b>4</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>5</b>
<b>Antecedentes</b> .....	<b>6</b>
<b>Marco teórico</b> .....	<b>7</b>
<b>Planteamiento del problema</b> .....	<b>24</b>
<b>Pregunta de investigación</b> .....	<b>25</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>26</b>
<b>Objetivo General</b> .....	<b>27</b>
<b>Objetivo Específico</b> .....	<b>27</b>
<b>Hipótesis</b> .....	<b>28</b>
<b>Metodología</b> .....	<b>29</b>
<b>Diseño de estudio</b> .....	<b>29</b>
<b>Análisis estadístico</b> .....	<b>29</b>
<b>Tiempo y lugar de estudio</b> .....	<b>30</b>
<b>Tabla de variables</b> .....	<b>30</b>
<b>Consideraciones éticas</b> .....	<b>30</b>
<b>Resultados</b> .....	<b>32</b>
<b>Discusión</b> .....	<b>46</b>
<b>Conclusión</b> .....	<b>51</b>
<b>Limitaciones del estudio</b> .....	<b>52</b>
<b>Logística del estudio</b> .....	<b>53</b>
<b>Cronograma</b> .....	<b>54</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>55</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>59</b>

## RESUMEN.

*El síndrome nefrótico es la glomerulopatía más frecuente en la infancia, de acuerdo a su respuesta o no a esteroides se ha descrito su evolución a la enfermedad renal crónica que es determinada por diferencias clínicas y bioquímicas como el tipo histopatológico, el tipo de tratamiento, el deterioro de la función renal en la evolución de la enfermedad. En este estudio de retrospectivo observacional de los últimos 10 años desde 2007 un total de 121 pacientes con síndrome nefrótico no respondedores a esteroides encontrando una frecuencia mayor en hombres 83 (68.6%), mujeres 38 (31.4%), la edad de presentación fue mayor entre los 2.1 a 10 años 60 (49.6%), y mayores de 10.1 años 60 (49.6%), en el tipo de presentación clínica: recaídas frecuentes el 16 (13.2%), corticodependientes 16 (13.2%), corticorresistentes 89 (73.6%), y su relación mayor con el tipo histopatológico de GEFS en 5 (6.9%), 7 (9.7%) y 60 (83.3%) respectivamente  $p < 0.04$ . El tipo de tratamiento fue mayor con anticalcineurínicos: ciclosporina 51 (42.1%), tacrolimus 54 (44.6%), micofenolato 10 (8.3%) que se relaciona con las recomendaciones actuales de las guías KDIGO para este tipo de pacientes. La evolución a la enfermedad renal crónica se determinó en 27 (22.3%) de los pacientes con un mayor tiempo de evolución antes entre los 0 a 3 años al diagnóstico 20 (16.5%), de 4 a 7 años 4 (3.3%), mayores de 7 años 3 (2.5%) y su mayor relación con la GEFS entre los 0 a 3 años 15 (20.8%). El uso de antiproteínuricos fue IECA+ ARA II en 52 (43%) con mayor relación con GEFS 35 (48.6%).*

*Estos resultados se relacionan con los mencionados en la literatura y realizados en grandes centros hospitalarios, al haberse realizado el presente en un hospital de tercer nivel y de referencia nacional.*

# INTRODUCCION.

El síndrome nefrótico idiopático (SNI) es una de las causas más comunes de enfermedad renal crónica (ERC) en la población pediátrica. Afecta a 16 de cada 100.000 niños y se asocia con una alta morbilidad, incluyendo la alta tasa de recurrencia, hospitalizaciones, medicamentos con efectos secundarios graves y el riesgo potencial de progresión a enfermedad renal crónica. (2) La respuesta favorable al tratamiento con esteroides es el factor clave que se utiliza para predecir el pronóstico en la infancia. Durante las últimas dos décadas, los estudios han mostrado un aumento en la presentación de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria que es menos sensible a los esteroides y conlleva un mayor riesgo de enfermedad renal crónica en comparación con la enfermedad de cambios mínimos.

A pesar de los datos limitados sobre las variables de predicción relacionados con la progresión de la enfermedad renal crónica en niños con SNI, la identificación temprana de factores de riesgo y la investigación de enfoques alternativos para detener la progresión de la ERC son de suma importancia. En este contexto, el presente estudio esta propuesto para encontrar las diferencias clínicas y bioquímicas en pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente, corticorresistente y recaídas frecuentes que desarrollaron enfermedad renal crónica.

## ANTECEDENTES.

No existe un estudio reciente que muestre las diferencias clínicas entre los pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente, corticorresistente o recaídas frecuentes y la evolución a la enfermedad renal crónica. Quaresma A y col. el año 2015 presentan un estudio de cohorte retrospectivo de la evolución a ERC en pacientes con síndrome nefrótico idiopático, un total de 294 pacientes seguidos entre 1970 y 2012. El resultado primario fue la progresión a ERC estadio III o superior. La mediana de seguimiento fue de 6,9 años. La mediana de supervivencia fue de 26,1 años y la probabilidad de ERC III o superior fue del 8% en 10 años. El análisis multivariado mostró que el modelo inicial más preciso incluyó la edad, hematuria, y la resistencia a esteroides. Precisión fue alta con c-estadística de 0,95 (95% IC 0,91 - 0,99), 0,92 (95% IC 0,88 - 0,96) y 0,92 (95% 0,87 - 0,97) a los 2, 5, y 10 años de seguimiento respectivamente. Por el análisis de supervivencia, la supervivencia renal a 10 años fue del 100% para el bajo riesgo y 95% para el grupo de riesgo medio, mientras que el 40% de los pacientes de alto riesgo exhibiría etapa ERC estadio III o superior ( $p < 0001$ ). (19)

## MARCO TEORICO.

De entre los síndromes glomerulares, sin duda el nefrótico es el de mayor frecuencia, no sólo en el grupo de glomerulopatías primarias, sino también en las patologías sistémicas. El síndrome nefrótico idiopático (SNI) incluye una amplia lista de etiologías con un rango de edad de presentación que va desde la niñez hasta la edad adulta. Si bien ocasionalmente éste se autolimita, la gran mayoría sigue un curso crónico con afección variable de la función renal. Igualmente presenta diferentes grados de respuesta al tratamiento, favorable como la enfermedad de cambios mínimos o puede ser refractaria que culmina en enfermedad renal crónica como algunos casos de nefropatía membranosa, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, así como glomerulonefritis membranoproliferativa. Independientemente de si existe afección renal o no, las alteraciones metabólicas asociadas a este síndrome condicionan morbilidad significativa (estado procoagulante, susceptibilidad a infecciones, desnutrición proteica y/o riesgo cardiovascular elevado).

### **Definición.**

La presencia de edema, hipoalbuminemia menor a 2.5g/dL, proteinuria en rango nefrótico (mayor a 40mg/m<sup>2</sup>/hora), dislipidemia y alteraciones endócrinas. (1)

### **Etiología.**

La etiología del SNI es desconocida, por definición es una enfermedad primaria. Sin embargo, en un número de casos una infección del tracto respiratorio superior, una reacción alérgica u otro factor puede preceder inmediatamente el desarrollo o la recaída de la enfermedad.

A diferencia del SN secundario a glomerulonefritis, enfermedades sistémicas, hereditarias, víricas, parasitarias, neoplasias o fármacos. Se han reportado Muchos agentes o condiciones que se asocia con SNI tales como las enfermedades infecciosas, fármacos, alergias, vacunas, y tumores malignos (tabla 1). La pregunta es si estos factores son causas reales, una simple coincidencia o agentes precipitantes. La alergia

está asociada con hasta 30% de los casos. (3) Entre una lista de casos anecdóticos, los alérgenos reportados incluyen hongos, hiedra venenosa, polen de hierba, polvo doméstico, picaduras de medusa, picaduras de abeja y de piel de gato. Un alérgeno alimentario puede ser responsable de las recaídas de síndrome nefrótico sensible a esteroides, tales como leche de vaca y huevo. La asociación entre la enfermedad de cambio mínimo y tumores malignos se refiere principalmente a trastornos linfomatosos: Enfermedad de Hodgkin y no Hodgkin's. (4)

El síndrome nefrótico puede ser la forma de presentación de la enfermedad, por lo general desaparece después del tratamiento exitoso de la enfermedad maligna. El granuloma eosinofílico linfoide en los orientales también se ha reportado en asociación con SNI (5). Varios casos de enfermedad de cambios mínimos se han reportado en asociación con la aparición de la diabetes mellitus insulino dependiente. La enfermedad suele ser sensible a los corticosteroides y sigue un curso de recaídas.

**CLASIFICACION SEGÚN LA ETIOLOGIA: (TABLA 1)**

<p><b>Síndrome nefrótico primario</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopático</li> <li>• Congénito &lt;3 meses</li> <li>• Del primer año de vida</li> </ul>
<p><b>Síndrome nefrótico secundario</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Otras nefropatías <ul style="list-style-type: none"> <li>– Glomerulonefritis aguda</li> <li>– Púrpura de Schönlein-Henoch</li> <li>– Nefropatía IgA</li> <li>– Síndrome de Alport</li> </ul> </li> <li>• Enfermedades sistémicas <ul style="list-style-type: none"> <li>– Vasculitis</li> <li>– Lupus eritematoso sistémico</li> <li>– Artritis reumatoide</li> <li>– Diabetes mellitus</li> <li>– Amiloidosis</li> <li>– Síndrome Hemolítico Urémico</li> </ul> </li> <li>• Enfermedades infecciosas (HVB, HVC, CMV, EBV, HIV, malaria)</li> <li>• Neoplasias (leucemia, linfoma Hodgkin)</li> <li>• Fármacos (AINE, sales de oro, D-penicilamina, captopril)</li> </ul>

**CLASIFICACION SEGÚN LA RESPUESTA Y EVOLUCION AL TRATAMIENTO:  
(TABLA II)**

<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Síndrome nefrótico corticosensible:</b> Desaparece la proteinuria y se normaliza la albumina plasmática en respuesta al tratamiento.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Síndrome nefrótico corticodependiente:</b> Dos o más recaídas al bajar la dosis de prednisona a días alternos o recaída en las dos semanas de la supresión.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Síndrome nefrótico corticorresistente:</b> Persiste la sintomatología clínica y o bioquímica a pesar de ocho semanas de tratamiento.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Síndrome nefrótico recaídas frecuentes:</b> Máximo de dos recaídas en seis meses tras la manifestación inicial, o menos de tres en un año en cualquier momento evolutivo.</li></ul>

**EPIDEMIOLOGÍA.**

La epidemiología varía según la edad, sexo, raza y localización geográfica. El SN idiopático constituye el 90% de los SN en niños entre 2 y 12 años. La incidencia en población pediátrica menor de 16 años en EE.UU. y Europa es 1-3 nuevos casos por 100.000 niños por año, siendo la prevalencia 16 casos por 100.000 niños. Las diferencias geográficas y/o étnicas son bien conocidas. La incidencia es 6 veces mayor en Asia que en los niños europeos, siendo menos frecuente en el África. Estas diferencias ponen de relieve el papel de la genética y los factores ambientales en la patogénesis de la enfermedad. (2) Se presenta preferentemente entre 2-8 años con máxima incidencia 3-5 años. En niños es dos veces más frecuente en varones, diferencia que no existe en adolescentes y adultos. (1)

**HISTORIA NATURAL.**

La mayoría de los niños con SNI responde al tratamiento, pero alrededor del 20% son corticorresistentes, más de dos tercios de los casos presenta recaídas de la enfermedad en los primeros dos meses y hasta el 60% dependencia de los corticoides. Los niños más pequeños tienen mayor riesgo de recaídas y duración de la enfermedad, relacionada inversamente con la edad de presentación. La ausencia de recaídas en los primeros seis meses de evolución se asocia con periodos largos de remisión, mientras que las recaídas durante el tratamiento o inmediatas a la suspensión se asocian con

corticorresistencia tardía. Se considera enfermedad en remisión completa tras 7-10 años sin recaídas. La mayoría de niños corticosensibles y enfermedad de cambios mínimos alcanzan la edad adulta en remisión completa; sin embargo, hasta en una cuarta parte puede persistir la actividad después de los 18 años y hasta un 40% puede presentar alguna recaída en la edad adulta. La necesidad de tratamientos prolongados confiere morbilidad por los efectos secundarios de los fármacos. La mayoría de los niños que recaen continúan siendo corticosensibles y mantienen una función renal normal. Por contra, el corticorresistente está asociado con fallo renal a los cinco años entre un 30- 50%. Sin tratamiento, la mortalidad del SN alcanza el 40% por complicaciones infecciosas y trombóticas. (1)

### **CARACTERISTICAS CLINICAS.**

La enfermedad puede ocurrir durante el primer año de vida, pero generalmente comienza entre las edades de 2 y 8 años. El síndrome nefrótico rara vez se descubre durante un análisis de orina de rutina.

El inicio es a menudo precedido por una infección del tracto respiratorio superior. La enfermedad se caracteriza por un inicio repentino, siendo el principal síntoma de presentación el edema. Se vuelve clínicamente detectable cuando la retención de líquidos excede el 3 - 5% del peso corporal. Edema periorbital mal diagnosticado con frecuencia como alergia, es a menudo el síntoma inicial. El edema es un signo de gravedad de acuerdo a su localización, ya que puede presentarse en las extremidades inferiores en la posición vertical y la parte dorsal del cuerpo en posición reclinada. Este edema es blanco, suave, manteniendo las marcas de ropa o la presión del dedo. Anasarca puede desarrollar con ascitis y derrame pleural o pericárdico. Aunque también puede haber distensión abdominal, la disnea es rara. El edema periorbital puede limitar la apertura del ojo y el edema del escroto y el pene o los labios puede ser visto. Una rápida formación de la ascitis se asocia a menudo con dolor abdominal y malestar general; estos síntomas también pueden estar relacionados con la hipovolemia concomitante. El dolor abdominal es de vez en cuando debido a una complicación como la peritonitis, la trombosis, o, raramente, pancreatitis. El shock cardiovascular no es inusual secundaria a la repentina caída de la albúmina plasmática, con dolor abdominal y síntomas de insuficiencia circulatoria periférica con extremidades frías además de hipotensión. Se necesita un tratamiento sintomático de emergencia. La presión arterial

es generalmente normal pero a veces elevada. La hematuria macroscópica se observa en unos pocos casos. La enfermedad también puede ser revelada por una complicación. La peritonitis por streptococcus pneumoniae es un modo clásico de la aparición. (6) La trombosis venosa profunda o arteriales y embolia pulmonar también puede ocurrir durante al inicio o durante una recaída.

## **CARACTERISTICAS LABORATORIALES.**

### **Análisis de orina:**

La proteinuria se detecta mediante pruebas de tira reactiva de 3 o 4 +. La evaluación cuantitativa da cifras que van desde menos de 1g a más de 10 g/día. La proteinuria en rango nefrótico definida como > 50 mg/kg/día o 40 mg/h/m<sup>2</sup>. En los niños pequeños puede ser dificultosa realizar la recolección de orina de 24 horas y la relación urinaria de albúmina/ creatinina en muestras de orina sin hora es útil. (2)

La proteinuria es el signo clínico de la lesión del podocito (podocitopatía) que causa pérdida de la permeabilidad selectiva de la barrera de filtración glomerular al paso de las proteínas a través de la pared capilar glomerular. (3)

El sedimento de la orina de los pacientes con SNI a menudo contiene cilindros granulosos. Los cilindros hialinos también se encuentran generalmente en pacientes con proteinuria masiva pero cilindros granulares no están presentes a menos que se asocia con insuficiencia renal aguda y necrosis tubular aguda. La hematuria macroscópica es rara se produce en 3% de los pacientes. La hematuria microscópica está presente en 20% de los casos y no tiene significancia pronostica. La excreción urinaria de sodio es baja (<5 mmol/24 h), asociado con la retención de sodio y edema. La calciuria suele ser mayor que la natriuresis pero puede reducirse en pacientes oligúricos. (7)

### **Química de la sangre:**

Las proteínas de suero se reducen marcadamente por debajo de 50 g/L en el 80% de los pacientes y por debajo de 40 g/L en el 40%. La concentración de albúmina generalmente cae por debajo de 20 g/L y puede ser inferior a 10 g/L. Electroforesis muestra no sólo bajos niveles de albúmina, pero también aumentó  $\alpha$ -2 globulinas y, en menor medida  $\beta$ - globulinas, mientras  $\gamma$ - globulinas disminuyen. IgG se reduce

notablemente, IgA redujo ligeramente, IgM se incrementa, mientras que la IgE es normal o aumentada. Entre otras proteínas, fibrinógeno y  $\beta$  - lipoproteínas se incrementan y la antitrombina III se reduce.

La hiperlipidemia es una consecuencia de un aumento de la síntesis hepática de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas; una disminución del catabolismo de las lipoproteínas debido a una disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa que normalmente transforma VLDL a LDL a través de IDL; y una disminución de la actividad del receptor de LDL y un aumento de la pérdida urinaria de HDL. (7) El colesterol total y el colesterol LDL son elevados mientras que el colesterol HDL se mantiene sin cambios o bajo, en particular HDL-2, lo que lleva a un aumento de LDL/HDL proporción de colesterol. Los pacientes con hipoalbuminemia grave tienen aumentado triglicéridos y VLDL. Las apoproteínas, apo B, apo CII, y apo CIII, también son elevadas. Los niveles de la lipoproteína Lp(a) son elevados en pacientes nefróticos y esto contribuye aún más a un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y trombóticos.

Los electrolitos séricos son por lo general dentro del rango normal. Un bajo nivel de sodio puede estar relacionado con la dilución de la retención renal inadecuado de agua debido a hipovolemia e inapropiada secreción de la hormona antidiurética. La reducción leve de la concentración de sodio en plasma es a menudo un artefacto relacionado con la hiperlipidemia. El potasio en suero puede ser alto en pacientes oligúricos. El calcio sérico es constantemente bajo como resultado de la hipoproteinemia. El calcio ionizado es generalmente normal pero se puede disminuir debido a la pérdida urinaria de 25-hidroxivitamina D3 y niveles normales, pero inapropiados de calcitriol. (8)

Concentraciones de nitrógeno ureico en sangre y creatinina son por lo general dentro del rango normal o aumentan ligeramente en relación con una modesta reducción en la glomerular tasa de filtración glomerular (TFG). Unos pocos pacientes con GEFS y un pobre resultado posterior presentan un síndrome de Fanconi: glucosuria, aminoaciduria, pérdida de bicarbonato urinario e hipopotasemia. (9) Los niveles de hemoglobina y hematocrito se incrementan en pacientes con contracción de volumen de plasma. Anemia con microcitosis puede observar, probablemente relacionado con la pérdida urinaria de siderafina además de la pérdida de eritropoyetina. La trombocitosis es común y puede llegar a  $5 \times 10^{-8}/L$ . (10)

## **COMPLICACIONES.**

### **Hipovolemia.**

Unos pocos niños están severamente hipovolémico, y no se observa esta complicación típicamente al inicio o durante una recaída temprana. La sepsis, diarrea, o diuréticos puede precipitar la hipovolemia. Estos niños a menudo se quejan de dolor abdominal y tienen presión arterial baja y extremidades frías. La hemoconcentración con un hematocrito elevado acompaña a la hipovolemia. (11)

### **Fallo renal agudo.**

La función renal es por lo general dentro de los límites normales en la presentación. Una reducción de la tasa de filtración glomerular, secundaria a hipovolemia, infección o trombosis, es frecuente. Una TFG reducida puede ser encontrada en pacientes con volumen plasmático efectivo normal. Esta reducción es transitoria, con un rápido retorno a la normalidad después de la remisión. La oliguria marcada puede ocurrir en niños. La insuficiencia renal oligúrica puede ser el síntoma de presentación. La insuficiencia renal puede ser secundaria a la trombosis venosa renal bilateral, que es reconocido por ecografía o nefritis intersticial, especialmente cuando se usa furosemida. (11)

La insuficiencia renal aguda es generalmente reversible, especialmente con la infusión intravenosa de albúmina. En algunos casos, cuando la estructura glomerular es anormal en la histología renal, la insuficiencia renal puede durar tanto tiempo como un año y a veces irreversible. (12)

### **Infecciones.**

Las infecciones bacterianas son frecuentes en niños con SNI. La sepsis puede ocurrir en el inicio de la enfermedad.

La infección más común es la peritonitis, a menudo con streptococcus pneumoniae. Otros organismos pueden ser responsables: E coli, Haemophilus influenzae tipo B y otros organismos Gram-negativas. Aparte de la peritonitis, los niños pueden desarrollar meningitis, neumonía y celulitis. Varios factores pueden explicar la propensión de los niños nefróticos a desarrollar infecciones bacterianas: Los niveles de IgG bajos debido a una síntesis deteriorada, la pérdida urinaria de factor B y deterioro de la función de linfocitos T. Factor B es un cofactor de C3b de la vía alternativa del complemento, que

tiene un papel importante en la opsonización de bacterias tales como *Streptococcus pneumoniae*. Las infecciones virales pueden ser observadas en los pacientes que recibieron corticosteroides o agentes inmunosupresores. La varicela se observa a menudo en estos niños pequeños y puede ser mortal si el aciclovir no se inicia rápidamente. Curiosamente, la infección del sarampión puede inducir remisiones duraderas. (13)

### **Trombosis.**

Los pacientes están en riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas que pueden ser peligrosas para la vida. La mayoría de las complicaciones tromboembólicas se producen dentro de los primeros 3 meses después del debut. Los niños mayores de 12 años están en mayor riesgo de esta complicación que los niños más pequeños. Varios factores contribuyen al aumento del riesgo de trombosis, incluyendo el estado de hipercoagulabilidad, hipovolemia, la inmovilización, la infección, la presencia de catéter venoso central y una posible tendencia genética trombofílica. (14) Un número de anomalías hemostáticas se han descrito: aumento en el recuento de plaquetas y su agregabilidad, incremento en proteínas procoagulantes con alto peso molecular tales como fibrinógeno y los factores V y VIII, disminución del nivel de la antitrombina III una proteína anticoagulante debido a su pérdida urinaria y disminución de la actividad fibrinolítica debido al aumento de las concentraciones de  $\alpha$  2-macroglobulina y lipoproteína (a). (15) La incidencia de complicaciones tromboembólicas es cerca de 3%. La trombosis venosa cuenta para la mayoría de los casos de las complicaciones tromboembólicas, la trombosis arterial es mucho menos frecuente.

La trombosis de la vena renal debe sospecharse en casos con hematuria macroscópica súbita o insuficiencia renal aguda. La ecografía Doppler muestra un aumento de tamaño de los riñones y la ausencia de flujo sanguíneo en la vena renal. La trombosis puede afectar las arterias tales como las arterias pulmonares u otras venas profundas.

### **Crecimiento.**

El crecimiento puede verse seriamente afectada en los niños con síndrome nefrótico persistente. El agotamiento de las hormonas debido a las pérdidas urinarias es una posible causa del retraso en el crecimiento. El hipotiroidismo relacionado con la pérdida urinaria de proteínas yodadas se ha observado y puede ser corregido. (16) El IGF1 -

IGF2 se encuentran con niveles bajos en plasma asociado con una pérdida urinaria de las proteínas portadoras.

### **Enfermedad renal crónica (ERC).**

El estado de daño renal o una función renal reducida con duración de 3 meses o mayor es conocida como enfermedad renal crónica, es a la vez progresiva e irreversible. Las consecuencias de la ERC en los niños son devastadoras, que condena a los pacientes a diferentes niveles de discapacidad médica crónica y permanente. Operacionalmente se define como daño renal o la tasa de filtración glomerular (TFG) inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> durante al menos 3 meses o más, independientemente del diagnóstico. El daño renal es generalmente identificado por anomalías en la sangre y la orina, pruebas de imagen y si es necesario la biopsia renal. La variabilidad de la progresión de la ERC en los pacientes sugiere que los factores relevantes biológicamente pueden influir en el curso de la enfermedad renal crónica.

La principal diferencia entre los pacientes con SIN respondedores y no respondedores esteroides es la tendencia de este último a desarrollar insuficiencia renal en fase terminal, que se ve en menos de 3% de los respondedores. Esta complicación se produce en el 50% o más de los pacientes resistentes a esteroides después de un seguimiento de 10 años.

El SNI es una de las causas más comunes de enfermedad renal crónica en la población pediátrica, se asocia con una alta tasa de morbilidad, incluyendo la alta tasa de recurrencia, hospitalizaciones, medicamentos con efectos secundarios graves, y el riesgo potencial de progresión a ERC. (17) Durante las últimas dos décadas, los estudios han mostrado un aumento en la presentación de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, que es menos sensible a los glucocorticoides y conlleva un mayor riesgo de enfermedad renal terminal en comparación con enfermedad de cambios mínimos. (18) La causa de este cambio en el patrón histológico es actualmente desconocida, pero se especula con el paralelo que el aumento de la obesidad infantil podría ser el factor causal. Por otra parte, el incremento mundial de la obesidad y la resistencia a la insulina en los niños puede ser exacerbado por la terapia con glucocorticoides a largo plazo que se produce en los pacientes con síndrome nefrótico. Por consiguiente, la predicción exacta de riesgo podría facilitar la toma de decisiones individualizada. Quaresma A. y

colab. Realizan un estudio de modelo predictivo de progresión a enfermedad renal crónica en pacientes con síndrome nefrótico encontrando que de un total de 294 pacientes con diagnóstico de SNI el 38,4% de los pacientes tenían la GEFS, mientras que el 42,5% de los pacientes presentó ECM y que los pacientes que progresaron a ERC fueron los niños de mayor edad, con hipertensión arterial, hematuria y la GEFS en la biopsia renal además de aquellos que no respondieron a los esteroides u otros medicamentos inmunosupresores. La mayor edad al inicio de los síntomas predice de forma independiente la progresión a ERC. Sólo el 7,1% de los niños menores de 10 años de edad desarrollaron ERC, mientras que el 24,5% de los pacientes mayores de 10 años de edad desarrolló a ERC. (19)

### **BIOPSIA RENAL.**

La biopsia renal por lo general está indicada en niños menores de 1 año y mayores de 10 años con síntomas típicos. Sin embargo, se indica en niños que tienen hematuria macroscópica, hipertensión, niveles bajos de C3 o insuficiencia renal al diagnóstico.

La indicación principal es la falta de respuesta a la terapia con corticosteroides. Una biopsia renal puede estar indicado en pacientes que recaen antes de considerar la terapia alternativa con agentes anticalcineurínicos.

#### En el momento del diagnóstico:

- Edad mayor de 10 años o menor de 1 año de edad.
- Hematuria persistente o macroscópica.
- Hipertensión Arterial.
- Enfermedad Renal.
- Trastorno de la función renal refractaria a la corrección del volumen.

#### En el curso evolutivo de la enfermedad

- Proteinuria persistente al finalizar 4 semanas de tratamiento diario con prednisona.

La microscopía de luz muestra tres patrones morfológicos: cambios mínimos, la proliferación mesangial difusa, y glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Cambios

mínimos se encuentran en la mayoría de los niños 90%, mientras que la GEFS se encuentra en 5 - 7% de ellos y proliferación mesangial difusa en 3 - 5%. (20)

## **TIPOS HISTOPATOLÓGICOS.**

### **Cambios mínimos:**

En la microscopía de luz, los glomérulos pueden ser normales con paredes capilares y celularidad normal. Hinchazón, vacuolización de las células epiteliales y un ligero aumento de la matriz mesangial es frecuente encontrar. La hiper celularidad mesangial leve se presenta así como focos dispersos de las lesiones tubulares y fibrosis intersticial. Cambios ultraestructurales están siempre presentes, con la participación de podocitos y proliferación mesangial. La fusión de los pedicelos de podocitos es generalizada y constante; su extensión está estrechamente relacionada con el grado de proteinuria. Otros cambios epiteliales consisten en la formación de microvellosidades y la presencia de numerosas gotas de reabsorción de proteínas. Las membranas basales glomerulares son normales sin depósitos parietales. Las células endoteliales son a menudo hinchadas. Alteraciones mesangiales incluyen hiper celularidad, aumento de la matriz mesangial, y de vez en cuando depósitos granulares, situados a lo largo del lado interno de la membrana basal. Estas alteraciones ultraestructurales son inespecíficas y probablemente están relacionadas con proteinuria masiva. Cambios vasculares están ausentes en los niños. (21)

### **Proliferación mesangial difusa:**

Algunos pacientes con SNI resistentes a los esteroides muestran un marcado aumento en la matriz mesangial asociada con hiper celularidad. Sin embargo, las paredes capilares periféricos son normales, y inmunofluorescencia es negativo. La microscopía electrónica muestra la fusión de los pedicelos similar a los cambios observados en la enfermedad de cambios mínimos. La presencia de hiper celularidad mesangial se ha encontrado que tienen significación pronóstica, relacionada con una mayor tasa de progresión a la insuficiencia renal. (22)

### **Glomeruloesclerosis Focal y segmentaria (GEFS):**

Es una entidad clínica asociada con proteinuria e enfermedad renal crónica en niños y adultos jóvenes; que representa el 5 - 15% de todos los casos de SNI. La resistencia a la terapia con esteroides ha sido reportada en 70% de los pacientes y la progresión para

enfermedad renal en etapa terminal ha sido reportada en hasta el 60% de los casos después de 10 años de seguimiento.

Las lesiones glomerulares afectan a una proporción variable de glomérulos. Los cambios focales se limitan a una parte del mechón, las otras asas capilares que no muestran modificación. Las lesiones siempre predominan en la corteza más profunda en la unión corticomedular. La lesión segmentaria afecta a un par de asas capilares, que se pegan juntos, ya sea en el hilio o en la periferia de los mechones o en ambos.

El curso clínico se ha encontrado para ser más benigno cuando la ubicación de estas lesiones escleróticas es periférica (la lesión punta). El material hialino a menudo está presente dentro de las lesiones escleróticas. La lesión segmentaria tiene un aspecto diferente dependiendo de si afecta a un grupo de asas capilares libres en el espacio de Bowman o es adherente a la capsula. Los segmentos escleróticos siempre están rodeados por una “corona” de podocitos hipertrofiados. Los podocitos forman una capa continua que cubre las áreas dañadas de los mechones. La atrofia tubular y fibrosis intersticial están a menudo presentes y aparentemente proporcionales al daño glomerular. Por lo tanto, lesiones glomerulares focales se debe sospechar cuando los cambios tubulares e intersticiales focales se encuentran asociados con cambios mínimos glomerulares. Una tasa de apoptosis de las células tubulares elevada en el momento de la biopsia inicial se encontró que era un predictor independiente de progresión a enfermedad renal en etapa. (23)

Una clasificación histopatológica de GEFS, designada como Columbia ha propuesto cinco variantes histológicas: (24)

1. GEFS no se especifique otra cosa (NOS) o clásico GEFS, la variante más frecuente.
2. La variante perihiliar con lesiones localizadas en el polo vascular del ovillo glomerular.
3. La variante celular con hiperplasia de podocitos y hiperplasia endocapilar, las células de la espuma, y de infiltración de leucocitos.
4. La variante de punta, donde la lesión implica el polo tubular, es la forma más benigna de la GEFS con rasgos presentes y resultado más cerca de cambios mínimos.

5. Variante colapsante o glomerulopatía de colapso caracterizado por colapso segmental o global y colapso de las paredes de los capilares glomerulares con hipertrofia e hiperplasia de prominente suprayacente de los podocitos.

Esta clasificación tiene implicaciones clínicas en términos de respuesta a la terapia y el riesgo de progresión a la insuficiencia renal. Por ejemplo, las lesiones glomerulares en punta se han asociado con mejores resultados y una variante de colapso con peores resultados. Los pacientes con colapso glomerulopatía tiene un síndrome nefrótico grave y progresan rápidamente a una insuficiencia renal. La tasa de respuesta a los esteroides es pobre. GEFS es un proceso de cicatrización irreversible en los glomérulos, así como en pacientes nefrótico han demostrado que la proteinuria precede al desarrollo de lesiones escleróticas focales. La misma secuencia se informó en pacientes con recurrencia de la enfermedad después del trasplante. Haan D. y colab. Muestran resultados de un estudio retrospectivo de los niños con GESF primaria que eran resistentes al tratamiento con esteroides, la edad media fue de 6,7 años en la presentación. La resistencia a esteroides, 39,1% de los niños GEFS logró una remisión completa. La resistencia al tratamiento y la insuficiencia renal en la presentación fueron factores independientes de riesgo de progresión a la ERC. (29)

## **TRATAMIENTO.**

El tratamiento principal del SNI en general, siguen siendo los corticosteroides. La mayoría de los pacientes responden a esteroides, lo cual ha sido importante, porque ha reducido la tasa de mortalidad en un 3%, pero a pesar de esto, entre los pacientes respondedores, alrededor de un 40-80% presentan recaídas frecuentes. La acción de los glucocorticoides se explica principalmente por regulación de la expresión génica del receptor de glucocorticoide en el citosol, activando genes de citoquinas anti-inflamatorias y suprimiendo genes de citoquinas pro-inflamatorias, pero más recientemente se relacionan con la supresión de la función de las células T y la estabilización del citoesqueleto de los podocitos. Pero el uso prolongado de los esteroides, pueden generar efectos adversos que pueden llegar a ser graves, dentro de los que se incluyen la obesidad, retraso del crecimiento, la hipertensión, la diabetes mellitus, osteoporosis y trastornos de la conducta, por lo que es muy importante determinar si el paciente está respondiendo al tratamiento corticoesteroide o si se beneficia de una terapia alterna. En cuanto al tipo de corticoide, si prednisona o

prednisolona, los ensayos iniciales del International Study Kidney Disease Center (ISKDC), se realizaron con prednisona. Como la mayoría de los niños con síndrome nefrótico son niños pequeños, muchos médicos prefieren prednisolona pues este esteroide sintético está disponible como una formulación líquida pediátrica. La prednisona se convierte a la prednisolona biológicamente activo en el metabolismo hepático de primer paso, actualmente, se cree que ambas formulaciones se pueden utilizar indistintamente. (25) La remisión completa se induce en 70-80% de los casos, de los cuales 40 a 50% de estos con frecuencia presentan recaídas. Según los resultados del ISKDC, el 95% de los niños con síndrome nefrótico corticosensible (SNCS), demostrarán la resolución de proteinuria con 4 semanas de tratamiento con corticosteroides de forma diaria y 100% después de otras 3 semanas más de terapia en días alternos. (26) Las recomendaciones de KDIGO, son dar una dosis inicial de 60 mg/m<sup>2</sup>/día (2 mg/kg por día), con una dosis máxima de 60 mg/día administrado durante 4 a 6 semanas; seguido de una dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> por dosis (1,5 mg/kg) días alternos, durante 2 a 5 meses, con descenso de la dosis. La Academia Americana de Pediatría, en sus directrices, publica que se requieren dosis de corticosteroides diarios durante 6 semanas, seguido de corticosteroides días alternos para otras 6 semanas, sin estrechar la dosis. (27) Comparando el tratamiento de un total de 8 semanas con corticosteroides a un curso de 12 semanas, los estudios iniciales revelan un menor número de recaídas en pacientes con el curso más largo. De los niños que cursan con síndrome nefrótico, aproximadamente el 10%, no responden al tratamiento inicial con prednisona, y se definen como corticosteroides resistentes (SNCR). El requisito mínimo de la exposición de corticosteroides para definir la resistencia sigue siendo poco claro, lo que crea dificultades en la comparación de los ensayos terapéuticos. Dada la variaciones en la definición de SNCR, la KDIGO ha optado por emplear una de las definiciones comúnmente utilizadas de resistencia, es decir, un mínimo de exposición 8 semanas con prednisona, lo que define el requisito para la biopsia renal para definir la histopatología, pues la mayoría de estos niños son propensos a tener un diagnóstico diferente a Enfermedad de cambios mínimos (ECM) y en estos pacientes se puede extender la terapia durante 4 semanas adicionales, cumpliendo en total 12 semanas, a la espera de resultados. (28) La mayoría de los pacientes con SNCR o bien tienen una GEFS, proliferación mesangial difusa o ECM. La mayoría de los nefrólogos pediatras recomiendan la biopsia renal en pacientes con SNCR después de la confirmación del diagnóstico clínico, ya que esto puede tener un impacto en el pronóstico y en la elección

del tratamiento. El tratamiento de SNCR sigue siendo controvertido, y los respondedores parciales parecen tener un mejor pronóstico que los niños que no responden al tratamiento. (29) El pronóstico de los niños con síndrome nefrótico corticorresistente es pobre, se ha informado peor calidad de vida, eventos tromboembólicos, hipertensión, peritonitis y otras infecciones graves, dislipidemia persistente y muerte. Estos niños tienden a tener mayores tasas de progresión a enfermedad renal en etapa terminal y seguirán requiriendo diálisis o el tratamiento definitivo de trasplante renal. Aunque este último es curativo, en algunas formas de síndrome nefrótico (como en el síndrome nefrótico congénito finlandés, por ejemplo), tienen una alta probabilidad de recurrencia, este es el caso de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria que tiene un 15 al 30% de posibilidades de recurrencia en el riñón trasplantado. (30) La carga acumulada de complicaciones relacionadas con la enfermedad en curso debe medirse en función potencial de la toxicidad asociada a medicamentos como los corticosteroides y otros agentes inmunosupresores; estos últimos se asocian a efectos adversos tales como nefrotoxicidad, hipertensión, hirsutismo, arritmias, psicosis, retraso del crecimiento, e infecciones graves. (31) El beneficio potencial de la terapia incluye curación de la enfermedad, control del síndrome nefrótico y/o disminuir la progresión a enfermedad renal terminal. La justificación de la utilización de una terapia alternativa, una vez se ha establecido la resistencia a los esteroides, la da el riesgo de insuficiencia renal en pacientes con síndrome nefrótico persistente. Se llegará el momento en que el nefrólogo considerará que el tratamiento instaurado ha llegado a un punto de inutilidad, caracterizado por la pérdida progresiva de la función renal, la resistencia a múltiples terapias con medicamentos o la preocupación por la toxicidad acumulativa asociada a los fármacos. Según las guías KDIGO, los inhibidores de la calcineurina son recomendados como la terapia inicial para los niños con SNCR. Actualmente la Ciclosporina A (CsA) o el Tacrolimus (TAC) son ampliamente utilizados en la práctica clínica en estos pacientes. El Tacrolimus comparado con la Ciclosporina A, tiene efecto inmunosupresor fuerte y redujo significativamente los efectos secundarios de la CsA. Algunos de los pacientes responden completamente a los calcineurínicos (ICN), pero es posible la recaída a lo largo de su curso posterior. Algunos pacientes no logran una remisión completa o parcial con la combinación de la terapia de esteroides inicial y los ICN. Para estos pacientes se recomienda la terapia con el mofetil micofenolato (MMF), una alta dosis de corticosteroides o combinación de estos agentes, aunque la respuesta a corto plazo, el

pronóstico y la recaída a largo plazo siguen siendo desconocidos entre estos pacientes. (32) Estas terapias en este tipo de pacientes son un reto, y las opciones terapéuticas son limitadas si los pacientes no responden incluso después de obtener adecuados niveles séricos terapéuticos de las drogas. Estos medicamentos pueden inducir la remisión parcial o completa en 25- 50% de los niños. Sin embargo, estas terapias confieren un riesgo de inmunosupresión y la nefrotoxicidad en el tiempo, por lo que existe una necesidad urgente para nuevas terapias menos tóxicas para el manejo de estos pacientes. Las recomendaciones de tratamiento para SNCR según la KDIGO, son el iniciar con un ICN, continuando la terapia con ICN durante un mínimo de 6 meses y luego suspender si no se alcanza una remisión parcial o completa de la proteinuria, al contrario, se continuará por un mínimo de 12 meses cuando al menos una remisión parcial se consigue en los primeros 6 meses de tratamiento. Las dosis bajas de la terapia con corticosteroides deben combinarse con la terapia con ICN. Tanto la ciclosporina y corticosteroides tienen un efecto directo sobre el citoesqueleto de los podocitos, además de su efecto inmunomodulador lo que indica que estos agentes pueden tener múltiples mecanismos de acción beneficiosos en el síndrome nefrótico.

Está también recomendado el tratamiento con IECA o ARA II para los niños con SNCR. Estos son utilizados como un coadyuvante de la terapia para ayudar a disminuir la proteinuria persistente en el síndrome nefrótico corticorresistente, reduciendo tanto la proteinuria y retrasan la progresión de la enfermedad renal crónica, a través del bloqueo del sistema renina angiotensina. Se estima que alrededor del 97% de los médicos en los EE.UU; emplean IECA para tratamiento del SNCR, pero no hay registro del impacto de esta intervención sobre el pronóstico a largo plazo, lo que si hay que tener en cuenta es que la combinación de ICN y de los IECA puede aumentar la Nefrotoxicidad. Dos ensayos clínicos demostraron una reducción de la proteinuria con la terapia de IECA utilizando enalapril y fisinopril. Se ha observado una reducción de la proteinuria dosis-respuesta: un descenso del 33% de la proteinuria con 0,2 mg/kg 90 de dosis de enalapril, y una reducción del 52% en la proteinuria, con una dosis de 0,6 mg/kg de enalapril. (33)

Los protocolos ahorradores de esteroides más utilizados en SNCR, son los cursos de Ciclofosfamida intravenosa y mantenimiento con terapia con ICN. En la guía KDIGO se sugiere que la ciclofosfamida no debe administrarse a niños con SNCR, conociendo el

riesgo de infecciones y gonadotoxicidad de este fármaco, sin embargo, resultados de series de casos y pequeños estudios sugieren que la terapia con Ciclofosfamida intravenosa en pulso es efectiva en el 40-60% de los pacientes con síndrome nefrótico resistente a los esteroides. (34) En los pacientes con una recaída del síndrome nefrótico después de la remisión completa, está recomendado que la terapia se reinicie utilizando cualquiera de las siguientes opciones: corticosteroides orales, retorno a un agente inmunosupresor exitoso anterior, un agente inmunosupresor alternativo que minimice el potencial de toxicidad acumulativa. Un estudio retrospectivo para evaluar la eficacia de los fármacos inmunosupresores e identificar los factores de riesgo para la progresión a la enfermedad renal crónica en pacientes con SIN resistente a esteroides. Las variables clínicas y bioquímicas al momento de la presentación, resistencia a esteroides temprana o tardía, patrón histológico y respuesta a ciclosporina A (CsA) y ciclofosfamida (CP) fueron revisadas en 136 niños con SIN resistente a esteroides. Encontrando una mediana de la edad de inicio que fue de 5,54 años (0,67-17,22) y el tiempo medio de seguimiento fue de 6,1 años (0,25-30,83). La resistencia temprana a esteroides se observó en 114 pacientes y la resistencia tardía en 22. La resistencia a CP y CsA fue del 62,9% y del 35%, respectivamente. En el último seguimiento, 57 pacientes alcanzaron la ERC. La tasa de supervivencia renal fue del 71.5%, 58.4%, 55.3%, 35.6% y 28.5% a los 5, 10, 15, 20 y 25 años respectivamente. El análisis univariado demostró que la edad más avanzada al inicio, la resistencia temprana a los esteroides, la hematuria, la hipertensión, la GEFS eran factores de riesgo para la ERC. (35)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El síndrome nefrótico idiopático es la glomerulopatía primaria más frecuente en la infancia, de acuerdo a su respuesta o no al tratamiento con esteroides presenta una evolución diferente en cuanto a la función renal, siendo que los denominados no respondedores a esteroides (corticodependiente, corticorresistente, recaídas frecuentes) tiene una mayor probabilidad de evolucionar a la enfermedad renal crónica. En los últimos años se ha relacionado la evolución a ERC con el tipo histopatológico, siendo la glomeruloesclerosis focal y segmentaria la que presenta mayor asociación además de falta de respuesta a los esteroides. No existe al momento un registro en frecuencia de edad, sexo, presentación clínica, evolución a la ERC, tipo histopatológico, tipo de tratamiento de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático no respondedores a los esteroides en nuestra institución, por eso la importancia del estudio.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Existen diferencias en la presentación de variables clínicas, bioquímicas entre los pacientes con síndrome corticodependiente, corticorresistente y recaídas frecuentes que desarrollaron enfermedad renal crónica?

## **JUSTIFICACION.**

El síndrome nefrótico idiopático es una entidad homogénea desde el punto de vista clínico. Sin embargo, la evolución, el tipo de presentación (corticosenible, corticodependiente, corticorresistente o recaídas frecuentes), la histología renal y la respuesta al tratamiento abarca un amplio espectro de posibilidades, de modo que los pacientes pueden mostrar grandes diferencias en cuanto al pronóstico, el tratamiento y el riesgo de enfermedad renal crónica. El reto para el nefrólogo infantil será identificar las diferencias clínicas además de equilibrar la balanza entre el riesgo inherente a la enfermedad y el beneficio de la terapia individualizada en cada caso.

# OBJETIVOS.

## **OBJETIVO GENERAL:**

Comparar en pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente, corticorresistente y recaídas frecuentes las características clínicas (edad, sexo, tipo histopatológico, tratamiento) y bioquímicas (tasa de filtrado glomerular) asociadas a enfermedad renal crónica.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

1. Describir la frecuencia de los pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente, corticorresistente y recaídas frecuentes y su relación con el tipo histopatológico.
2. Determinar las características clínicas: edad, sexo, tratamiento inmunosupresor, tratamiento antiproteinurico y su relación con el tipo histopatológico.
3. Determinar la proporción de los distintos tipos histopatológicos (cambios mínimos, proliferación mesangial, glomeruloesclerosis focal y segmentaria) y su relación con la enfermedad renal crónica.
4. Determinar la tasa de filtrado glomerular (Estadío KDOQI) y su relación con el tipo histopatológico de los 3 grupos en comparación.
5. Determinar el tiempo de evolución a la enfermedad renal crónica y su relación con el tipo histopatológico.

## **HIPÓTESIS.**

Las características clínicas en la evolución a la enfermedad renal crónica en pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente, corticorresistente, recaídas frecuentes se relacionaran con la edad a la presentación, tipo histopatológico, mayor tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento realizado.

# METODOLOGIA.

## Diseño de estudio.

- ✓ **Tipo de intervención:** Observacional-Retrospectivo
- ✓ **Temporalidad del estudio:** Transversal
- ✓ **Universo de estudio:** Pacientes pediátricos con síndrome nefrótico.
- ✓ **Desenlace:** progresión a enfermedad renal crónica

<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes de ambos sexos mayores de 2 a 18 años.</li><li>• Diagnóstico de síndrome nefrótico clasificado de acuerdo a la respuesta con esteroide.</li><li>• Biopsia renal.</li><li>• Prueba de función renal en el último año.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Seguimiento conjunto o total en otra institución.</li><li>• Síndrome nefrótico secundario.</li><li>• Situación al diagnóstico o seguimiento que fuera la causa primaria de la evolución a ERC.</li></ul>

**Análisis estadístico:** Se utilizó SPSS 24 para IBM

1. **Estadística descriptiva:** En las variables cualitativas serán expresadas en frecuencias y porcentajes; las variables cuantitativas, de acuerdo a la distribución de los datos se expresarán en medianas y rangos.
2. **Estadística inferencial:** Se propone:
  - a. Análisis bivariado: se compararán entre los tres grupos (corticodependiente, corticorresistente y recaídas frecuentes) de la siguiente manera:
    - Cualitativas: se empleará prueba de Chi lineal.

- Cuantitativas: de acuerdo a la distribución se empleará ANOVA de dos colas (distribución es normal) o Kruskal Wallis (distribución anormal).

### Tiempo y lugar de estudio:

Se realizó la revisión de los expedientes de los pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez desde el año 2007 hasta 2017

### Consideraciones éticas:

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

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

**TABLA DE VARIABLES: (TABLA 3)**

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
<b>INDEPENDIENTES</b>				
<b>SEXO</b>	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética	Se tomara de la nota de trabajo social a la apertura del expediente	CUALITATIVA NOMINAL	1= Hombre 2= Mujer
<b>EDAD (AÑOS)</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Se tomara de la resta de la fecha de nacimiento a la actual	CUANTITATIVA DE INTERVALO	1= Menor de 2 años 2= De 2 a 10 años 3= Más de 10 años
<b>SINDROME</b>	Glomerulopatía primaria que se caracteriza por la presencia de	<b>Recaídas frecuentes:</b> Máximo de dos recaídas en seis meses tras la manifestación inicial, o menos de tres en un año en cualquier momento evolutivo. <b>Corticodependiente:</b> Dos o más recaídas al bajar la dosis de prednisona a dosis de	CUALITATIVA DE INTERVALO	1=Recaídas frecuentes 2=Corticodependiente

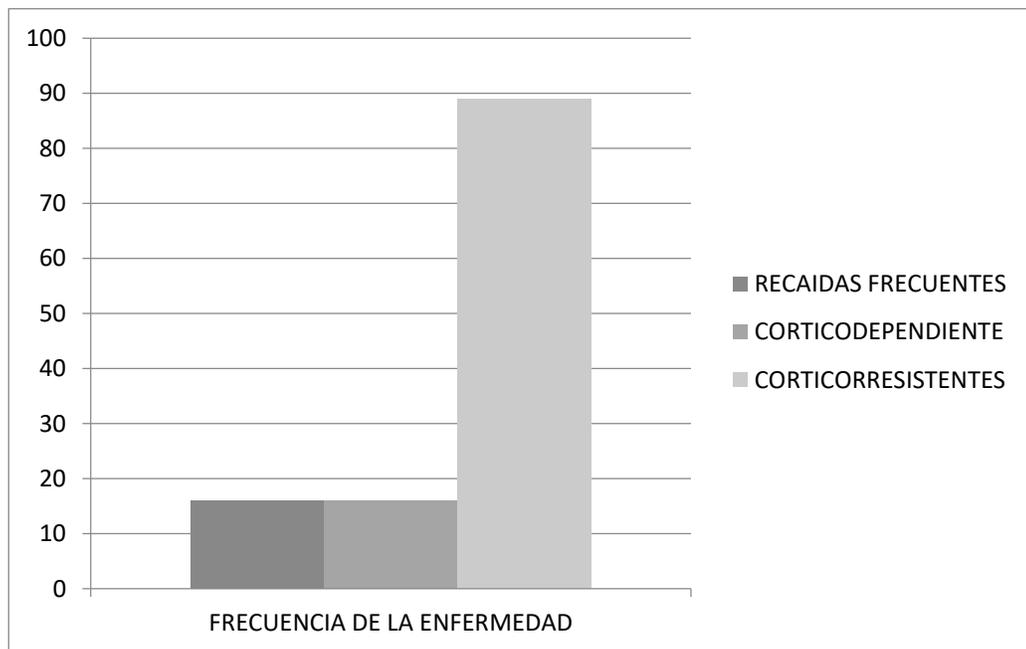
<b>NEFROTICO</b>	edema, hipoalbuminemia, proteinuria en rango nefrótico, dislipidemia.	días alternos o recaída en las dos semanas de la supresión. <b>Corticorresistente:</b> Falta de respuesta clínica y laboratorial posterior a 8 semanas del tratamiento.		3=Corticorresistente
<b>HISTOPATOLOGIA RENAL</b>	Diagnóstico de enfermedades a través del estudio del tejido renal.	Se tomara en cuenta el reporte por el servicio de patología	CUALITATIVA NOMINAL	1=Cambios mínimos 2=Proliferación mesangial 3=Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
<b>TRATAMIENTO</b>	Conjunto de los medios de cualquier tipo, higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos o bien físicos, los cuales tendrán como finalidad primaria la curación o el alivio de enfermedades o algunos síntomas de estas una vez que ya se ha llegado al diagnóstico de las mismas.	Se tomara en cuenta el tipo de tratamiento que recibió el paciente.	CUALITATIVA NOMINAL	1=Ciclosporina 2=Ciclofosfamida 3=Tacrolimus 4=Micofenolato 5=Ninguno
<b>DEPENDIENTE</b>				
<b>ENFERMEDAD RENAL CRONICA</b>	Presencia de una alteración estructural o de la función renal (sedimento, imagen, histología) que persiste más de 3 meses, con deterioro de la función renal; o un filtrado glomerular <60ml/min/1.73m2 según las guías KDOQI	Se tomara en cuenta la última creatinina reportada en el expediente clínico y se realizará el cálculo del filtrado glomerular según la fórmula de Schwartz – Bedside	CUANTITATIVA DE INTERVALO	1=Estadio I: 90 ml/min/1.73m2 2=Estadio II: 60-90 ml/min/1.73m2 3=Estadio III: 30-60 ml/min/1.73m2 4=Estadio IV: 15-30 ml/min/1.73m2 5=Estadio V: <15 ml/min/1.73m2

# RESULTADOS.

FRECUENCIA DEL TIPO DE PRESENTACION CLINICA: (TABLA 4)

Tipo de Presentación clínica	Recaídas	Total	
		Frecuencia	Porcentaje
	frecuentes	16	13,2%
	Corticodependiente	16	13,2%
	Corticorresistente	89	73,6%

GRAFICO 1



- En relación a la frecuencia de la enfermedad se pudo determinar que de 121 pacientes con diagnóstico de SIN no respondedores a esteroides, 16 (13.2%)

correspondieron a recaídas frecuentes, 16 (13.2%) a corticodependientes y 89 (73.6%) a corticorresistentes.

**FRECUENCIA DEL SEXO: (TABLA 5)**

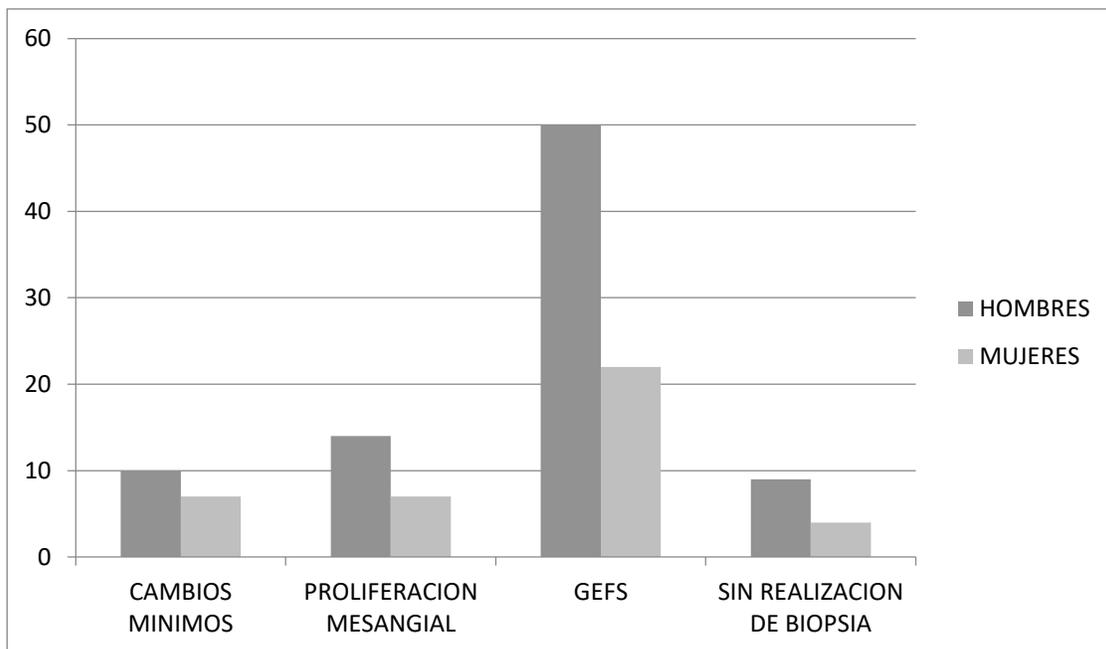
		Total	
		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Hombre	83	68,6%
	Mujer	38	31,4%

En relación a la frecuencia del sexo se pudo determinar que 83 (68.6%) fueron hombres y 38 (31,4%) fueron mujeres.

**FRECUENCIA DEL SEXO Y TIPO HISTOPATOLOGICO: (TABLA 6)**

Sexo	Cambios mínimos		Proliferación mesangial		GEFS		Sin resultado		valor de p
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Hombre	10	66,7%	14	66,7%	50	69,4%	9	69,2%	0,8
Mujer	5	33,3%	7	33,3%	22	30,6%	4	30,8%	

**GRAFICO 2**



GEFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

- La relación del sexo y el tipo histopatológico de cambios mínimos se pudo determinar que 10 (66.7%) fueron hombres y 7 (33,3%) fueron mujeres.
- La relación del sexo y el tipo histopatológico de proliferación mesangial se pudo determinar que 14 (66.7%) fueron hombres y 7 (33,3%) fueron mujeres.
- La relación del sexo y el tipo histopatológico de GEFS se pudo determinar que 50 (69.4%) fueron hombres y 22 (30,6%) fueron mujeres.
- La relación del sexo y los pacientes que no se realizaron biopsia se pudo determinar que 9 (69.2%) fueron hombres y 4 (34,8%) fueron mujeres.

#### FRECUENCIA DE EDAD: (TABLA 7)

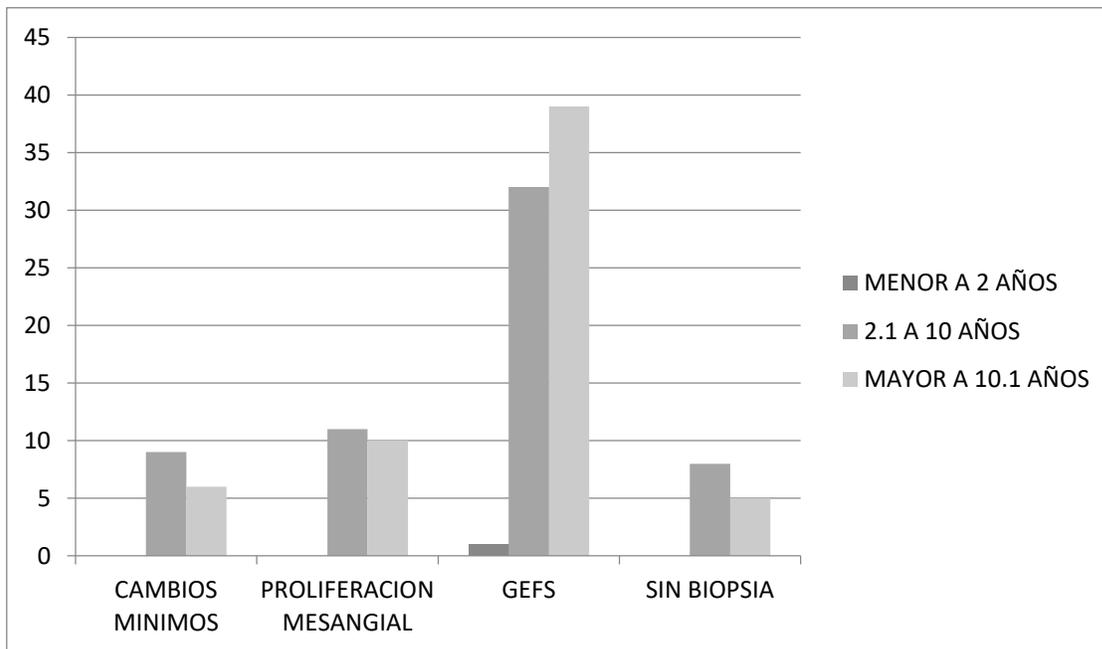
		Total	
		Frecuencia	Porcentaje
Años de vida	Menor de 2 años	1	0,8%
	2.1 a 10 años	60	49,6%
	Más de 10.1 años	60	49,6%

- En relación a la frecuencia de la edad se pudo determinar que 1 (0.8%) fue menor de 2 años, 60 (49,6%) fueron de 2.1 a 10 años de edad, y 60 (49.6%) fueron mayores de 10.1 años de edad.

#### EDAD Y TIPO HISTOPATOLOGICO: (TABLA 8)

		Cambios mínimos		Proliferación mesangial		GEFS		Sin resultado		valor de p
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Años de vida	Menor de 2 años	0	0,0%	0	0,0%	1	1,4%	0	0,0%	0,7
	2.1 a 10 años	9	60,0%	11	52,4%	32	44,4%	8	61,5%	
	Más de 10.1 años	6	40,0%	10	47,6%	39	54,2%	5	38,5%	

**GRAFICO 3**



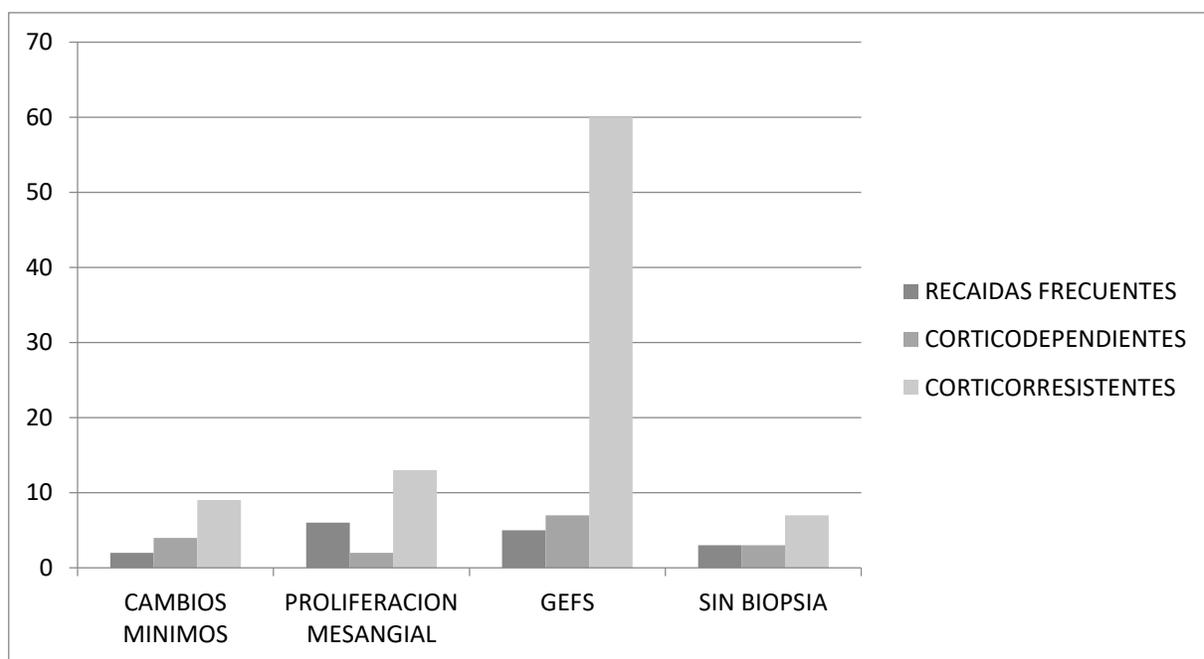
*GEFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria*

- La relación de edad y el tipo histopatológico de cambios mínimos: 0 (00.0%) fueron menores de 2 años, 9 (60%) fueron de 2.1 a 10 años de edad y 6 (40%) fueron mayores de 10.1 años de edad.
- La relación de edad y el tipo histopatológico de proliferación mesangial: 0 (00.0%) fueron menores de 2 años, 11 (52.4%) fueron de 2.1 a 10 años de edad y 10 (47.6%) fueron mayores de 10.1 años de edad.
- La relación de edad y el tipo histopatológico de GEFS: 1 (1.4%) fueron menores de 2 años, 32 (44.4%) fueron de 2.1 a 10 años de edad y 39 (54.6%) fueron mayores de 10.1 años de edad.
- La relación de edad y los pacientes sin realización de biopsia: 0 (00.0%) fueron menores de 2 años, 8 (61.5%) fueron de 2.1 a 10 años de edad y 5 (38.5%) fueron mayores de 10.1 años de edad.

## PRESENTACION CLINICA Y TIPO HISTOPATOLOGICO: (TABLA 9)

		Cambios mínimos		Proliferación mesangial		GEFS		Sin resultado		valor de p
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Tipo de Presentación clínica	Recaídas frecuentes	2	13,3%	6	28,6%	5	6,9%	3	23,1%	<b>0,04</b>
	Corticoddependiente	4	26,7%	2	9,5%	7	9,7%	3	23,1%	
	Corticorresistente	9	60,0%	13	61,9%	60	83,3%	7	53,8%	

**GRAFICO 4**



GEFS: *Glomeruloesclerosis focal y segmentaria*

- La relación de presentación clínica y el tipo histopatológico de cambios mínimos: 2 (13.3%) correspondían a recaídas frecuentes, 4 (26.7%) a corticoddependientes, 9 (60%) a corticorresistentes.
- La relación de presentación clínica y el tipo histopatológico de proliferación mesangial: 6 (28.6%) correspondían a recaídas frecuentes, 2 (9.5%) a corticoddependientes, 13 (61.9 %) a corticorresistentes.

- La relación de presentación clínica y el tipo histopatológico de GEFS: 5 (6.9%) correspondían a recaídas frecuentes, 7 (9.7%) a corticodependientes, 60 (83.3%) a corticorresistentes.
- La relación de presentación clínica y los pacientes sin realización de biopsia: 3 (23%) correspondían a recaídas frecuentes, 3 (23%) a corticodependientes, 7 (53.4%) a corticorresistentes.

#### FRECUENCIA DE ENFERMEDAD RENAL CRONICA: (TABLA 10)

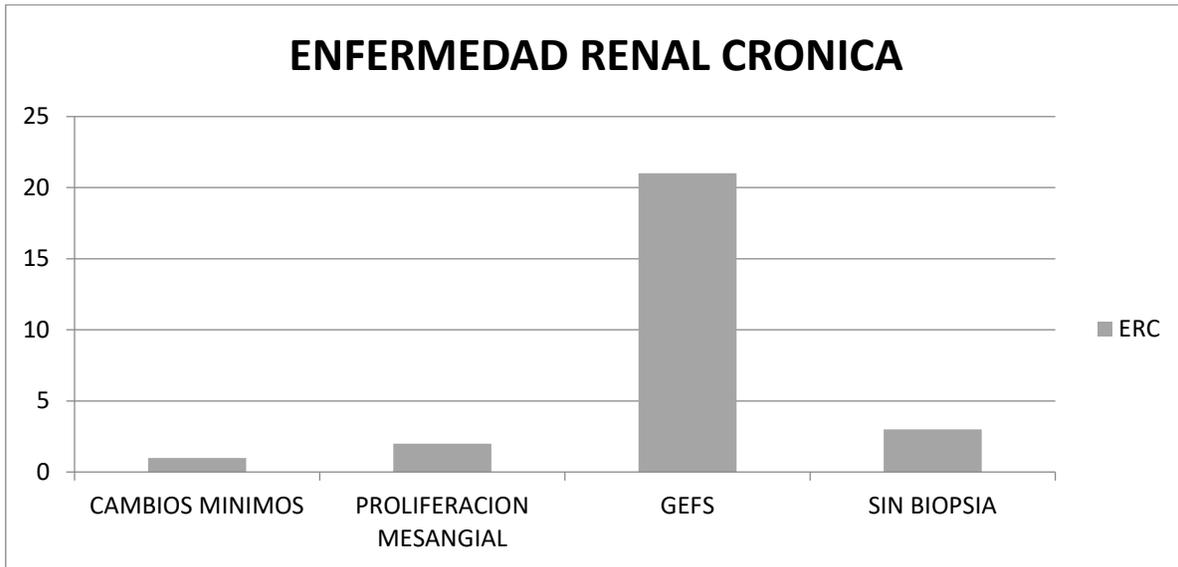
		Total	
		Frecuencia	Porcentaje
Enfermedad renal crónica	Sí	27	22,3%

En relación a la frecuencia de pacientes que desarrollaron ERC se determinó a 27 (22.3%)

#### ENFERMEDAD RENAL CRONICA Y TIPO HISTOPATOLOGICO: (TABLA 11)

		Cambios mínimos		Proliferación mesangial		GEFS		Sin resultado		valor de p
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
ERC	Sí	1	6,7%	2	9,5%	21	29,2%	3	23,1%	<b>0,05</b>

ERC: Enfermedad renal crónica



ERC: Enfermedad renal crónica GEFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

- En relación a los pacientes que desarrollaron ERC y el tipo histopatológico de cambios mínimos: 1 (6.7%), proliferación mesangial 2 (9.5%), GEFS 21 (29.2%), y sin realización de biopsia 3 (23.1%)

**FRECUENCIA DE TASA DE FILTRADO GLOMERULAR (KDOQI): TABLA (12)**

		Total	
		Frecuencia	Porcentaje
Tasa de filtrado glomerular KDOQI	>90 ml/min/1.73m2	94	77,7%
	60-89 ml/min/1.73m2	6	5,0%
	30-59 ml/min/1.73m2	10	8,3%
	15-29 ml/min/1.73m1	6	5,0%
	<15 ml/min/1.73m1	5	4,1%

KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

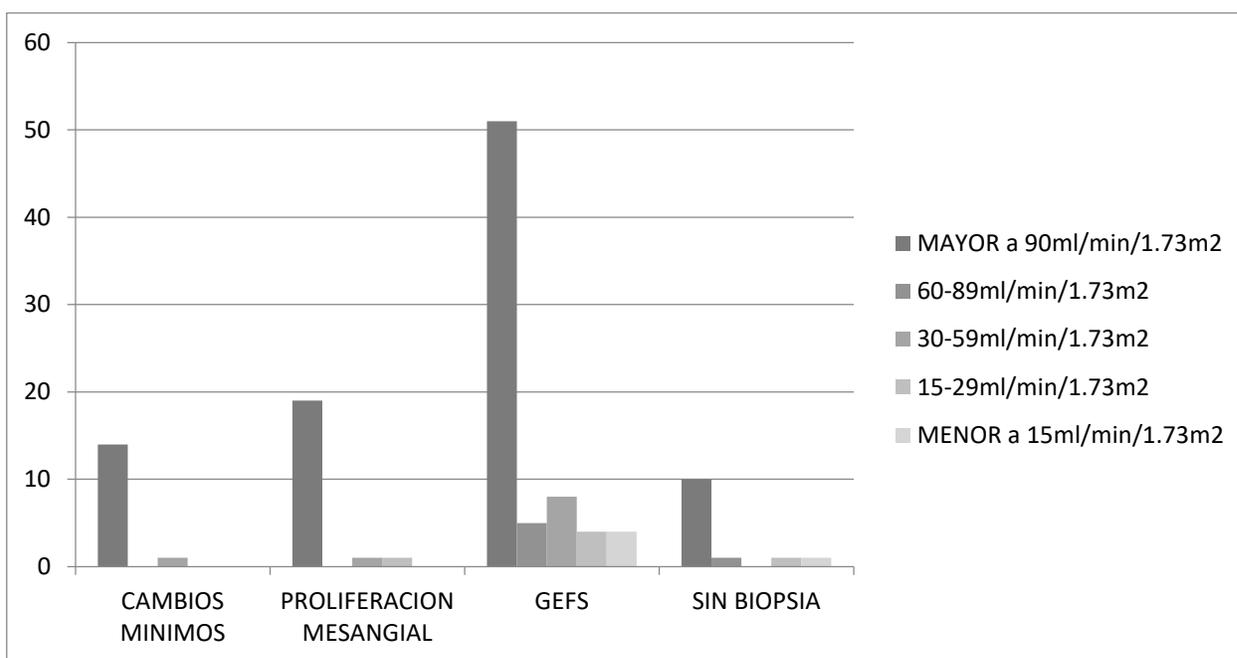
- La relación de la frecuencia de la tasa de filtrado glomerular se determinó en mayor a 90ml/min/1.73m2 fueron 94(77.7%), entre 60-89ml/min/1.73m2fueron 6 (5%), entre 30-59ml/min/1.73m2 fueron 10 (8.3%), entre 15-29ml/min/1.73m2 fueron 6 (5%) y los que presentaron menor a 15ml/min/1.73m2 fueron 5 (4.1%).

**TASA DE FILTRADO GLOMERULAR Y RELACION CON EL TIPO HISTOPATOLOGICO: (TABLE 13)**

	Cambios mínimos		Proliferación mesangial		GEFS		Sin resultado		valor de p
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
>90 ml/min/1.73m2	14	93,3%	19	90,5%	51	70,8%	10	76,9%	<b>0,05</b>
60-89 ml/min/1.73m2	0	0,0%	0	0,0%	5	6,9%	1	7,7%	
30-59 ml/min/1.73m2	1	6,7%	1	4,8%	8	11,1%	0	0,0%	
15-29 ml/min/1.73m1	0	0,0%	1	4,8%	4	5,6%	1	7,7%	
<15 ml/min/1.73m1	0	0,0%	0	0,0%	4	5,6%	1	7,7%	
Tasa de filtrado glomerular KDOQI									

KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

**GRAFICO 6**



- La relación del estadio KDOQI, según la tasa de filtrado glomerular y el tipo histopatológico de cambios mínimos fue: 14 (93.3%) con TFG mayor a 90ml/min/1.73m2, 0 (0.00%) entre 60-89ml/min/1.73m2, 1 (6.7%) entre 30-59ml/min/1.73m2, 0 (0.00%) entre 15-29ml/min/1.73m2 y 0 (0.00%) y los que presentaron menor a 15ml/min/1.73m2.
- La relación del estadio KDOQI, según la tasa de filtrado glomerular y el tipo histopatológico de proliferación mesangial fue: 19 (90.5%) con TFG mayor a 90ml/min/1.73m2, 0 (0.00%) entre 60-89ml/min/1.73m2, 1 (4.8%) entre 30-

59ml/min/1.73m<sup>2</sup>, 1 (4.8%) entre 15-29ml/min/1.73m<sup>2</sup> y 0 (0.00%) y los que presentaron menor a 15ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

- La relación del estadio KDOQI, según la tasa de filtrado glomerular y el tipo histopatológico de GEFS fue: 51 (70.8%) con TFG mayor a 90ml/min/1.73m<sup>2</sup>, 5 (6.09%) entre 60-89ml/min/1.73m<sup>2</sup>, 8 (11.1%) entre 30-59ml/min/1.73m<sup>2</sup>, 4 (5.6%), entre 15-29ml/min/1.73m<sup>2</sup> y 4 (5.6%) y los que presentaron menor a 15ml/min/1.73m<sup>2</sup>.
- La relación del estadio KDOQI, según la tasa de filtrado glomerular y los pacientes sin realización de biopsia fue: 10 (76.9%) con TFG mayor a 90ml/min/1.73m<sup>2</sup>, 1 (7.7%) entre 60-89ml/min/1.73m<sup>2</sup>, 0 (0.00%) entre 30-59ml/min/1.73m<sup>2</sup>, 1 (7.7%), entre 15-29ml/min/1.73m<sup>2</sup> y 1 (7.7%) y los que presentaron menor a 15ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

#### FRECUENCIA DEL TIPO DE TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR: (TABLA 14)

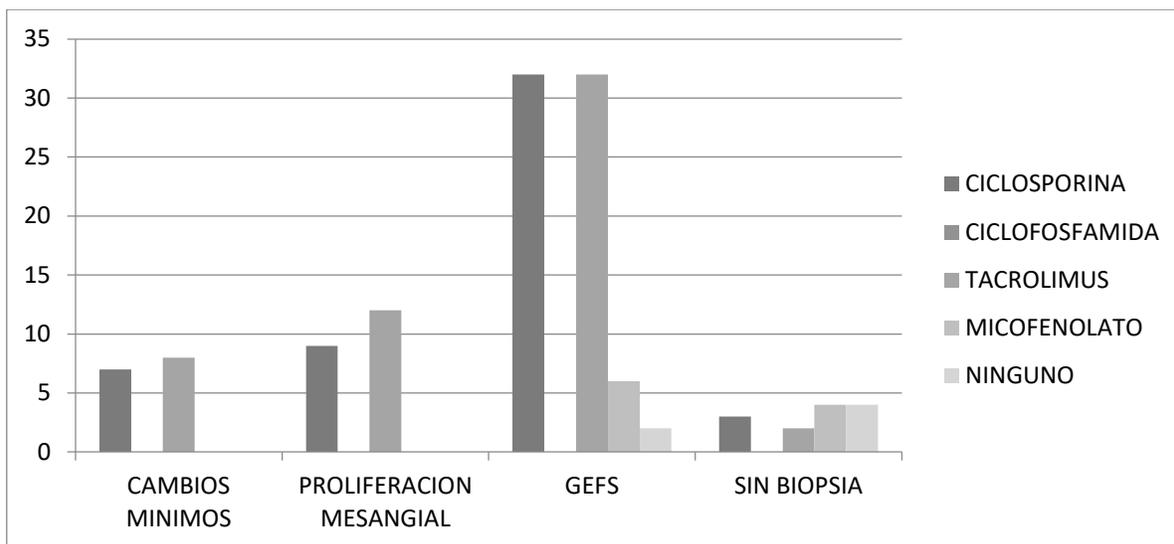
		Total	
		Frecuencia	Porcentaje
Tipo de tratamiento	Ciclosporina	51	42,1%
	Ciclofosfamida	0	0,0%
	Tacrolimus	54	44,6%
	Micofenolato	10	8,3%
	Ninguno	6	5,0%

- En relación a la frecuencia del tipo de tratamiento se pudo determinar que el uso de ciclosporina fue 51 (42.1%), ciclofosfamida 0 (0,00%), tacrolimus 54(44.6), Micofenolato 10 (8.3%), ninguno 6 (5%).

#### TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR Y TIPO HISTOPATOLOGICO: (TABLA 15)

Tipo de tratamiento	Cambios mínimos		Proliferación mesangial		GEFS		Sin resultado		valor de p
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje		
							Frecuencia	Porcentaje	
Ciclosporina	7	46,7%	9	42,9%	32	44,4%	3	23,1%	<b>0,017</b>
Ciclofosfamida	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Tacrolimus	8	53,3%	12	57,1%	32	44,4%	2	15,4%	
Micofenolato	0	0,0%	0	0,0%	6	8,3%	4	30,8%	
Ninguno	0	0,0%	0	0,0%	2	2,8%	4	30,8%	

**GRAFICA 7**



*GEFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria*

- La relación del tratamiento y el tipo histopatológico de cambios mínimos: ciclosporina 7 (46.7%), ciclofosfamida 0 (0.00%), tacrolimus 8 (53.3%), micofenolato 0 (0.00%), ninguno 0 (0.00%)
- La relación del tratamiento y el tipo histopatológico de proliferación mesangial: ciclosporina 9 (42.9%), ciclofosfamida 0 (0.00%), tacrolimus 12 (57.1%), micofenolato 0 (0.00%), ninguno 0 (0.00%)
- La relación del tratamiento y el tipo histopatológico de GEFS: ciclosporina 32 (44.4%), ciclofosfamida 0 (0.00%), tacrolimus 32 (44.4%), micofenolato 6 (8.3%), ninguno 2 (2.8%)
- La relación del tratamiento y los pacientes sin realización de biopsias: ciclosporina 3 (23.1%), ciclofosfamida 0 (0.00%), tacrolimus 2 (15.4%), micofenolato 4 (38.8%), ninguno 4 (38.8%)

### FRECUENCIA DEL TIPO DE TRATAMIENTO ANTIPROTEINURICO: (TABLA 16)

		Total	
		Frecuencia	Porcentaje
Uso de IECA/ ARA II	Solo IECA	8	6,6%
	Solo ARA II	9	7,4%
	IECA más ARA II	52	43,0%
	Ninguno	52	43,0%

IECA: Inhibidores d enzima convertidora de angiotensina ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II

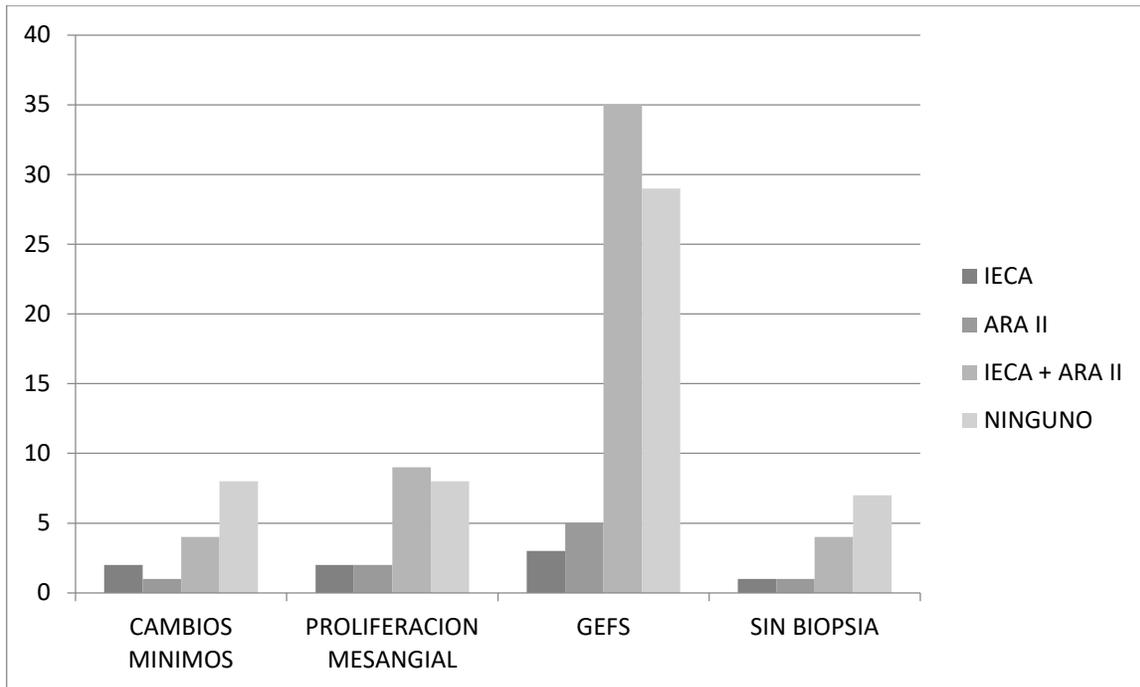
- En relación a la frecuencia del tipo de tratamiento antiproteinurico fue: solo IECA 8 (6.6%), solo ARA II 9 (7.4%), IECA mas ARA II 52 (43%), ninguno 52 (43%)

### TRATAMIENTO ANTIPROTEINURICO Y TIPO HISTOPATOLOGICO: (TABLA 17)

	Cambios mínimos		Proliferación mesangial		GEFS		Sin resultado		valor de p
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Solo IECA	2	13,3%	2	9,5%	3	4,2%	1	7,7%	0,5
Solo ARA II	1	6,7%	2	9,5%	5	6,9%	1	7,7%	
IECA más ARA II	4	26,7%	9	42,9%	35	48,6%	4	30,8%	
Ninguno	8	53,3%	8	38,1%	29	40,3%	7	53,8%	

IECA: Inhibidores d enzima convertidora de angiotensina ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II

## GRAFICA 8



GEFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria IECA: Inhibidores d enzima convertidora de angiotensina  
 ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II

- La relación del tratamiento antiproteinurico y el tipo histopatológico cambios mínimos fue: solo IECA 2 (13.3%), solo ARA II 1 (6.7%), IECA mas ARA II 4 (26.7%), ninguno 8 (53.3%)
- La relación del tratamiento antiproteinurico y el tipo histopatológico de proliferación mesangial fue: solo IECA 2 (9.5%), solo ARA II 2 (9.5%), IECA mas ARA II 9 (42.9%), ninguno 8 (38.1%)
- La relación del tratamiento antiproteinurico y el tipo histopatológico GEFS fue: solo IECA 3 (4.2%), solo ARA II 5 (6.9%), IECA mas ARA II 35 (48.6%), ninguno 29 (40.3%)
- La relación del tratamiento antiproteinurico y los pacientes sin realización de biopsia renal fue: solo IECA 1 (7.7%), solo ARA II 1 (7.7%), IECA mas ARA II 4 (38.8%), ninguno 7 (53.8%)

### FRECUENCIA DEL TIEMPO DE EVOLUCION A ERC: (TABLA 18)

		Total	
		Frecuencia	Porcentaje
Tiempo de evolución a ERC	0-3 años	20	16,5%
	4 a 7 años	4	3,3%
	más de 7 años	3	2,5%

ERC: Enfermedad renal crónica

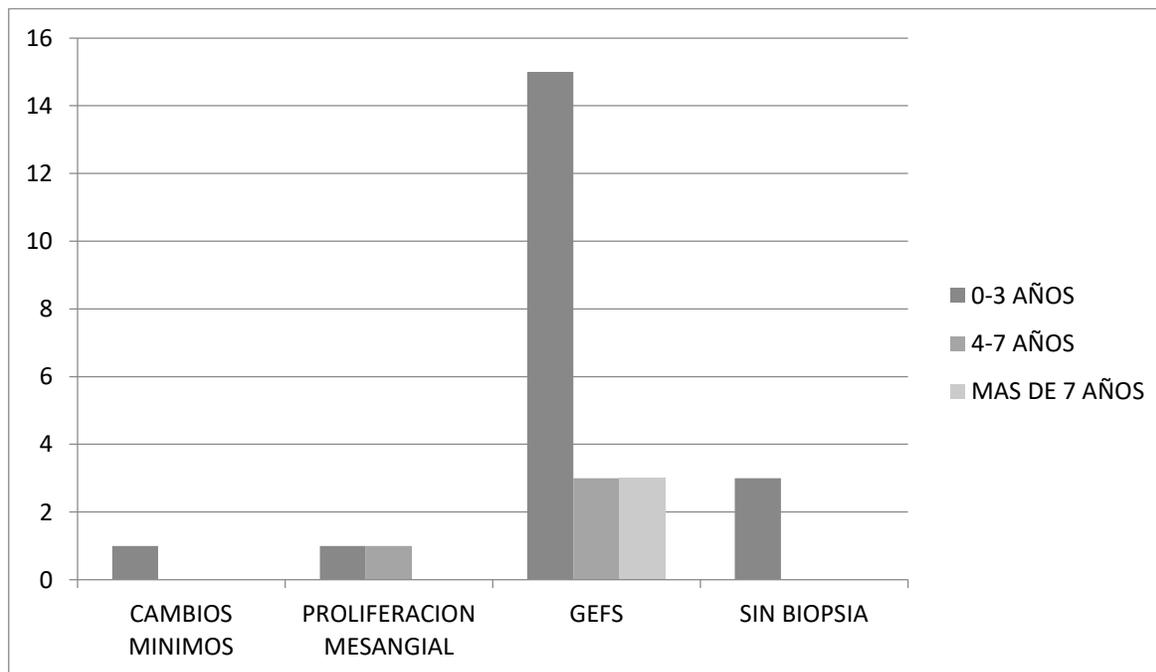
- En relación a la frecuencia de evolución a ERC en tiempo fue: 20 (16.5%) de 0-3 años, 4 (3.3%) de 4 a 7 años y 3 (2.5%) mayor a 7 años.

### TIEMPO DE EVOLUCION A ERC Y TIPO HISTOPATOLOGICO: (TABLA 19)

Tiempo de evolución a ERC		Cambios mínimos		Proliferación mesangial		GEFS		Sin resultado		valor de p
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
		0-3 años	1	6,7%	1	4,8%	15	20,8%	3	
4 a 7 años	0	0,0%	1	4,8%	3	4,2%	0	0,0%		
más de 7 años	0	0,0%	0	0,0%	3	4,2%	0	0,0%		

ERC: Enfermedad renal crónica GEFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

### GRAFICA 9



GEFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

- La relación del tiempo de evolución a ERC y tipo histopatológico de cambios mínimos fue: 1 (6.7%) de 0-3 años, 0 (0.00%) de 4 a 7 años y 0 (0.00%) mayor a 7 años.
- La relación del tiempo de evolución a ERC y tipo histopatológico de proliferación mesangial fue: 1 (4.8%) de 0-3 años, 1 (4.8%) de 4 a 7 años y 0 (0.00%) mayor a 7 años.
- La relación del tiempo de evolución a ERC y tipo histopatológico de cambios mínimos fue: 15 (20.8%) de 0-3 años, 3 (4.2%) de 4 a 7 años y 3 (4.2%) mayor a 7 años.
- La relación del tiempo de evolución a ERC y los pacientes sin realización de biopsia fue: 3 (23.1%) de 0-3 años, 0 (0.00%) de 4 a 7 años y 0 (0.00%) mayor a 7 años.

## DISCUSION.

En el presente estudio determinamos las diferencias clínicas y bioquímicas de 121 pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico que no responde a esteroides que ingresaron en los últimos 10 años en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, pudiendo determinar que la presentación clínica de corticorresistente fue la más frecuente en 89 (73.6%) pacientes en relación a los corticodependientes 16 (13.2%) y recaídas frecuentes 16 (13.2%). La asociación con el tipo histopatológico fue mayor de los corticorresistentes con GEFS 60 (83,3%), con proliferación mesangial 13 (61.9%) y con cambios mínimos 9 (60%) con una **p 0.05**. Tony H y colaboradores determinaron la frecuencia de la enfermedad en relación a la respuesta a esteroides en distintas poblaciones étnicas, encontrando corticorresistentes en europeos de 17 (10.6 %) de una población de 173 pacientes y en asiáticos 20 (8.7%) de una población de 237 pacientes, siendo el diagnóstico por biopsia más frecuente la enfermedad de cambios mínimos en europeos 32 (54.2%), GEFS 23 (39%) y otros 4 (6.8%), en asiáticos 35 (70%) enfermedad de cambios mínimos, GEFS 14 (28%), otros 1 (2%). (36) Aguilar M. y colaboradores en un estudio retrospectivo y experiencia de 15 años determinaron que de 258 pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico 156 (58.2%) fueron corticorresistentes y su frecuencia con el tipo histopatológico fue de cambios mínimos en 33 (21.9%), proliferación mesangial difusa en 74 (49%) y GEFS en 44 (29.1%). (37) En ambos estudios no se encontró relación en frecuencia de presentación clínica de corticorresistente y tipo histopatológico de GEFS que fue mayor en nuestro estudio, talvez relacionando los resultados al tipo de pacientes que ingresan en los distintos centros, en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” siendo un hospital de 3er nivel y de referencia nacional los pacientes generalmente ingresan después de haber recibido atención en centros hospitalarios de 1er y 2do nivel y al no encontrar respuesta terapéutica son referidos para realización de biopsia y posterior manejo.

En relación al sexo se determinó mayor frecuencia en hombres 83 (68.6%), mujeres 38 (31.4%) **p 0.8**, en relación a la edad al diagnóstico se determinó una frecuencia de 60 (49.6%) entre los 2.1 a 10 años de edad y 60 (49.6%) en mayores de 10.1 años de edad **p 0.7**. Tony H. y colaboradores determinaron que la edad media al diagnóstico fue de 2.4 a 6.8 años en Europeos y 2.49 a 5.38 años en asiáticos. (36) Aguilar M y colaboradores en su estudio determinaron que de su población 66.7% fueron masculinos y la edad media al diagnóstico fue de  $5.9 \pm 4.2$  años de edad. (37) Ríos M y colaboradores determinaron una frecuencia en hombres de 7 (53.8%) y mujeres de 6 (46.2%) con una edad media de  $12.3 \pm 1.78$  años en mayores de 10 años. (38) Resultados que se relacionan con los hallados en nuestro estudio.

En relación a la evolución a la enfermedad renal crónica (*Deterioro de la función renal y/o estructural en un tiempo mayor a 3 meses con TFG menor a 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> según KDIGO 2016*). (26) se pudo determinar en 27 (22.3%) siendo mayor su relación con el tipo histopatológico de GEFS 21 (29.2%), proliferación mesangial difusa 2 (9.5%), cambios mínimos 1 (6.7%) **p 0.05** de la población de estudio. La tasa de filtrado glomerular entre 30-59ml/min/1.73m<sup>2</sup> presentaron 10 (8.3%), entre 15-29ml/min/1.73m<sup>2</sup> presentaron 6 (5%) y menor a 15ml/min/1.73m<sup>2</sup> presentaron 5 (4.1%) **p 0.05**. El tiempo de evolución a la enfermedad renal crónica entre 0 y 3 años fue de 20 (16.5%), entre 4 y 7 años fue de 4 (3.3%), y mayor a 7 años 3 (2.5%), encontrando mayor relación con el tipo histopatológico de GEFS entre los 0 a 3 años que fueron 15 (20.8%) **p 0.1**. Hoon K y colaboradores determinaron en un estudio retrospectivo de 92 niños con diagnóstico de GEFS que 29 (31.5%) desarrollaron enfermedad renal crónica con una tasa de supervivencia a los 5, 10 y 15 años del 84, 64 y 53% respectivamente. (23) Quaresma A. y colaboradores en un estudio retrospectivo determinaron que de 294 pacientes 22(7.5%) presentaban cambios mínimos como el tipo histopatológico y 113 (38.4%) presentaron GEFS además de que ambos grupos tenían tasa de filtrado glomerular menor a 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>. (19) Resultados que se relacionan con los hallados en nuestro estudio y que se reflejan similar a lo que reporta la literatura, se debe mencionar que el reporte de la lesión histopatológica de cambios mínimos en un paciente con síndrome nefrótico y tasa de filtrado glomerular disminuida además de la presencia de hematuria, glucosuria debe sugerir un tipo histopatológico de GEFS y que en la muestra obtenida de la biopsia no se encontró glomérulos sin descartar la cronicidad de la lesión histopatológica hallazgo que pudiera estar relacionado con el tiempo de realización de

biopsia a la evolución de la enfermedad, número de glomérulos obtenidos además del sitio renal donde se realizó la punción.

Se pudo determinar que el tipo de tratamiento con mayor frecuencia fueron los anticalcineurínicos (Ciclosporina - Tacrolimus) determinando el uso de ciclosporina en 51 (42.1%), tacrolimus en 54 (44.6%), micofenolato 10 (8.3%), ciclofosfamida 0 (0.00%) y sin tratamiento 6 (5%) con una relación mayor al tipo histopatológico de GEFS del uso de ciclosporina 32 (44.4%) y tacrolimus 32 (44.4%) **p.0.017**. Ramachandran R. y colaboradores en un estudio observacional prospectivo en 44 pacientes con síndrome nefrótico no respondedores a esteroides con resultado de biopsia de GEFS y un seguimiento a 60 semanas determinaron que 17 (38.6%) pacientes presentaron remisión completa, 6 (13.6%) remisión parcial y 21 (47.7%) resistencia al tacrolimus, siendo el tiempo estimado para la remisión  $15 \pm 6$  semanas para obtener la remisión, mencionan la importancia de mantener niveles sanguíneos de tacrolimus entre 5-10ug/ml durante el tratamiento. (41) La Guía de práctica clínica de KDIGO para la glomerulonefritis publicada en 2016, sugirió recomendaciones de tratamiento para SNRS. Estos fueron inhibidores de la calcineurina como tratamiento inicial que debe continuarse durante al menos 6 meses y suspenderse solo si no se observa una remisión parcial o completa de la proteinuria; En caso de que se logre la remisión parcial en 6 meses, los ICN se pueden continuar durante un mínimo de 12 meses. Estas directrices también mencionan tratamiento para los pacientes con una recaída de síndrome nefrótico después de la remisión completa, en el que la terapia se debe reiniciar el uso de corticosteroides orales, volviendo a agente inmunosupresor éxito anterior o un agente inmunosupresor alternativa para minimizar el potencial de toxicidad acumulativa (Guía de práctica clínica KDIGO, 2016). (42) En tres ensayos clínicos aleatorizados con 49 pacientes, 26 tratados con ciclosporina y 23 con placebo o terapia control, la ciclosporina dio lugar a una remisión completa en 31% y la remisión parcial en 38% durante 6 meses de terapia, en comparación del 0-16% en los que solo recibieron placebo. (26, 28) Hamasaky Y. y colaboradores en un estudio prospectivo, de seguimiento a 5 años de una cohorte de 35 niños con SNCR, que recibieron tratamiento con el protocolo de Ciclosporina más la terapia esteroide muy cercano al diagnóstico, (alrededor de 4 meses), y lo mantuvieron por 12 meses, seguido de una terapia de mantenimiento adecuada se observó un resultado favorable a largo plazo, encontrándose que la tasa de supervivencia renal fue 94,3%, y una incidencia de

efectos adversos aceptables, pero tanto la incidencia de recaída como la de dependencia del inmunosupresor fue alta. En este estudio se establece, el cambio importante en el enfoque del tratamiento dirigido a prevenir la enfermedad renal crónica y el tratamiento de la recaída a largo plazo, orientando a que para tener mejores resultados, se sugiere que cuando se diagnostica SNCR, el tratamiento debe iniciarse temprano y con un régimen inmunosupresor con inhibidor de calcineurina ( ciclosporina-tacrolimus) (39) Husen M. y colaboradores comparan el uso de Tacrolimus con Ciclosporina en un estudio con 41 participantes en total y no mostró significativa diferencia en el control de la proteinuria. En este ensayo la frecuencia de nefrotoxicidad, hipertensión y diabetes mellitus no fueron diferentes entre Ciclosporina y Tacrolimus. La única diferencia en estos agentes estaba en el perfil de efectos secundarios de hipertricosis (95% frente a 0%,  $P < 0.001$ ) e hiperplasia gingival (60% vs. 5%,  $p < 0.001$ ) con Ciclosporina vs. Tacrolimus respectivamente, que pueden significativamente afectar la adherencia a las recomendaciones de tratamiento. Los pacientes en el grupo de tacrolimus experimentaron menos recaídas y menor efecto cosmético; la duración óptima del tratamiento con ICN es desconocido. (28) Se ha informado en estudios recientes que el mofetil micofenolato da propiedades antiinflamatorias, antifibróticas, antiproteinúrica y los efectos inhibidores de la proliferación de células mesangiales, que el mofetil micofenolato (MMF), reduce significativamente la excreción urinaria de proteínas en niños menores de 2 años de edad con SNCR. (28) Un ensayo aleatorizado controlado, evaluó mofetil micofenolato en combinación con Dexametasona oral vs. Ciclosporina y no demostró una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento. Del mismo modo, estudios observacionales que involucran a niños con SNCR que fueron tratados por un mínimo de 6 meses con MMF demostraron una tasa de remisión completa de 23% a 62%, una tasa de remisión parcial del 25% al 37% y no se obtuvo la remisión en un 8% a un 40%. (26)

En relación al uso de IECA y ARA II como antiproteinúricos se pudo determinar una frecuencia de uso por separado de IECA 8 (6.6%), ARA II 9 (7.4%) y IECA + ARA II en 52 (43%), ninguno en 52 (43%), encontrando una relación de uso de IECA + ARA II en pacientes con tipo histopatológico de GEFS en 35 (48.6%)  **$p > 0.5$** . Las guías KDIGO han recomendado el tratamiento con IECA o ARA II para los niños con SNCR. (26) Estos son utilizados como un coadyuvante de la terapia para ayudar a disminuir la proteinuria persistente en el síndrome nefrótico corticorresistente, reduciendo tanto la proteinuria y

retrasar la progresión de la enfermedad renal a través del bloqueo del sistema renina angiotensina. (40) Se estima que alrededor del 97% de los médicos en los EE.UU. emplean IECA para tratamiento del SNCR, pero no hay registro del impacto de esta intervención sobre el pronóstico a largo plazo, lo que si hay que tener en cuenta es que la combinación de anticalcineurínicos y de los IECA puede aumentar la Nefrotoxicidad y la evolución a la enfermedad renal crónica. (28)

## CONCLUSIONES.

El síndrome nefrótico no respondedor a esteroides (corticodpendiente, corticorresistente, recaídas frecuentes) en niños es una enfermedad difícil con una morbilidad y mortalidad significativas. La evolución a la enfermedad renal crónica tiene una relación con el tiempo al diagnóstico histopatológico, el tratamiento realizado, duración del mismo. En este estudio se encontró resultados similares en frecuencia de edad, sexo, progresión a enfermedad renal crónica, tipo histopatológico, tratamiento con anticalcineurínicos y uso de anti-proteinúricos en pacientes con síndrome nefrótico no respondedores a esteroides que los reportados en la literatura. Al ser un estudio retrospectivo de 10 años desde 2007 hasta 2017, se observó los cambios marcados en relación al tipo de tratamiento con ciclosporina vs tacrolimus, el uso o no de anti-proteinúricos que se relacionan con los cambios en la evolución de la medicina basada en la evidencia para este tipo de pacientes en los últimos años.

Se debe mencionar que se observó el seguimiento en cuanto a las recomendaciones de las guías KDIGO en el tratamiento de los pacientes no respondedores a esteroides y que este estudio debe ser el inicio de distintas cohortes (respuesta, duración del tratamiento, complicaciones de la enfermedad) en este tipo de pacientes.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

Dentro de las limitaciones del estudio se menciona a 13 pacientes no respondedores a esteroides aún pendientes de realización de biopsia renal.

La dificultad en tiempo para el acceso a expedientes clínicos de mayor antigüedad por su ubicación en bodega.

Pérdida de seguimiento de pacientes con edad mayor a 18 años.

## LOGISTICA DEL ESTUDIO.

Para recolectar la información de los registros médicos se acudió al servicio de estadística del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” de donde se proporcionó el registro de 291 expedientes con diagnóstico de síndrome nefrótico a la apertura del expediente. Para la definición de síndrome nefrótico se verificó que cuente con los criterios de (hipoalbuminemia menor 2.5mg/dL, dislipidemia, proteinuria en rango nefrótico), de acuerdo al tratamiento esteroide se clasificó en corticodependiente, corticorresistente, recaídas frecuentes, además del tipo histopatológico reportado por el servicio de patología. Para catalogar la evolución a enfermedad renal crónica se realizó el cálculo del filtrado glomerular por fórmula de Schwartz Bedside y se definió como enfermedad renal crónica según las guías KDIGO 2016.

# CRONOGRAMA.

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

## BIBLIOGRAFIA.

1. Román E. Síndrome Nefrótico Pediátrico. *Protoc diagn ter Pediatr AENP*. 2014;(1):283-301.
2. Niaudet P. Boyer O. Idiopathic Nephrotic Syndrome in children: Clinical Aspects. *Avner. Pediatric Nephrology*. 2016; (16):839-869.
3. Meadow S. Sarsfield J. Scott D. Rajah S. Steroid-responsive nephrotic syndrome and allergy: immunological studies. *Arch Dis Child*. 1981; (56): 517–24.
4. Audard V. Larousserie F. Grimbert P. et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int*. 2006; (12):2251–60.
5. Nakahara C. Wada T. Kusakari J. et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome associated with Kimura disease. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(6):482–5.
6. Alwadh R. Mathew J. Rath B. Clinical profile of children with nephrotic syndrome not on glucocorticoid therapy, but presenting with infection. *J Paediatr Child Health*. 2004; (40):28–32.
7. Thabet MA, Salcedo JR, Chan JC. Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1993; 7(5):559–66.
8. Freundlich M. Bourgoignie J. Zilleruelo G. et al. Calcium and vitamin D metabolism in children with nephrotic syndrome. *J Pediatr*. 1986; (108):383–7.
9. McVicar M. Exeni R. Susin M. Nephrotic syndrome and multiple tubular defects in children: an early sign of focal segmental glomerulosclerosis. *J Pediatr*. 1980; (97):918–22.
10. Vaziri N. Kaupke C. Barton C. Gonzales E. Plasma concentration and urinary excretion of erythropoietin in adult nephrotic syndrome. *Am J Med*. 1992; 92(1):35
11. Cavagnaro F. Lagomarsino E. Peritonitis as a risk factor of acute renal failure in nephrotic children. *Pediatr Nephrol*. 2000; (15):248–51.

12. Fliser D. Zurbruggen I. Mutschler E. et al. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2008; (55):629–34.
13. Bello P. Síndrome nefrótico en el primer año de vida; *An Pediatr Contin.* 2014; (12):17-24
14. Kerlin B. Haworth K. Smoyer W. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014; (6):989–97.46.
15. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B, Zhao S, Lehman A, Blanchong C, et al. Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study. *J Pediatr.* 2009;(155): 105–10
16. Feinstein E. Kaptein E. Nicoloff J. Massry S. Thyroid function in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *Am J Nephrol.* 1982; (2):70–6.
17. Gipson D. Massengill S. Yao L. Nagaraj S. et al Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 2009; (124):747–757
18. Filler G. Young E. Geier P. Carpenter B. et al. Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? *Am J Kidney Dis.* 2003; (42):1107–1113
19. Quaresma A. Araujo E. Pinto B. et al. A predictive model of progressive chronic kidney disease in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2015 :(46); 1-10
20. Paik K. Lee B. Cho H. Kang H. et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis. *Pediatr Nephrol.* 2007; (22):389–95
21. Vivarelli M. Massella L. Ruggiero B. Francesco. Minimal Change Disease. *CJASN.* 2017; (12):332-345
22. Seif E. Ibrahim E. Nadia G. Salman M. Histological Pattern of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome in Egyptian children: a single centered study. *J Nephropatholy.* 2013; (2): 53-60.
23. Hoon K. Hee B. Yeon H. Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis. *Pediatr Nephrol.* 2007;(22):389–395
24. D’Agati V. Fogo A. Bruijn J. Jennette J. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *AmJ Kidney Dis.* 2004; (43):368–82.

25. Okamoto K. Tokunaga K. Doi K. Fujita T. Suzuki H. Katoh T. et al. Common variation in GPC5 is associated with acquired nephrotic syndrome. *Nat Genet.* 2011; (43):459-63
26. Steroid-resistant nephrotic syndrome in children, *Kidney International Supplements.* 2012; (2): 172–176; Chapter 4
27. Hodson E. Craig J. Corticosteroid therapy for steroid sensitive nephrotic syndrome in children: dose or duration? *J Am Soc Nephrol.* 2013; (24):7–9
28. Husen M. Kemper M. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011; (26):881–892
29. Hahn D. Hodson E. Willis N. Craig J. Corticosteroid therapy for nephrotic síndrome in children, *The cochrane Library, Cochrane Kidney and Transplant Group Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; (3):135-161
30. Andolino T. Reid-Adam J. Nephrotic Syndrome, *Pediatrics in Review,* 2015;(36): 12-18
31. Nikibakhsh A. Mahmoodzadeh H. Karamyyar M. et al. Treatment of Steroid and Cyclosporine-Resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. *International Journal of Nephrology.* 2011; (23); 167-172
32. Wu B. Mao J. Shen H. et al. Triple immunosuppressive therapy in steroidresistant nephrotic syndrome children with tacrolimus resistance or tacrolimus sensitivity but frequently relapsing. *Nephrology.* 2015; (20):18–24.
33. Mortazavi F. Soleimani Y. et al. Steroid response pattern and outcome of pediatric idiopathic nephrotic syndrome: a single-center experience in northwest Iran, *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2011; (7) 167–176
34. Lombel R. Hodson E. Gipson D. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol.* 2013; (28):409–414
35. Zagury A. Oliveira A. Araujo A. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children: long-term follow-up and risk factors for end-stage renal disease. *J Bras Nefrol.* 2013;(35):191-199
36. Tony H. Hussain N. Patel V. et al. Ethnic Differences in Incidence and Outcomes of Childhood Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; (11): 1-9
37. Aguilar M. Zepeda C. Ibarra M. Síndrome nefrótico corticorresistente: 15 años de experiencia en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;(69):411-417

38. Rios M. Patiño G. Características del síndrome nefrótico primario en edades no habituales, en un hospital pediátrico de tercer nivel en Guadalajara, Jalisco, México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;(68):271-277
39. Hamasaki Y. Yoshikawa N. Nakazato S. et al. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol.* 2013; (28):765–771
40. Andolino T. Reid-Adam J. Nephrotic Syndrome. *Pediatrics in Review.* 2015;(36):256-288
41. Ramachandran R. Kumar K. Rathi M. Tacrolimus therapy in adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome due to a focal segmental glomerulosclerosis single-center experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; (0): 1–7
42. Raza S. Altaf A. Hussham M. Use of Cyclosporine Therapy in Steroid Resistant Nephrotic Syndrome (SRNS): A Review. *Global Journal of Health Science.* 2016; (8): 1-6

## **ANEXOS.**

Comparación en la presentación clínica según el reporte histopatológico

		Total		Cambios mínimos		Proliferación mesangial		GEFS		Sin resultado		valor de p
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Sexo	Hombre	83	68,6%	10	66,7%	14	66,7%	50	69,4%	9	69,2%	0,8
	Mujer	38	31,4%	5	33,3%	7	33,3%	22	30,6%	4	30,8%	
Años de vida	Menor de 2 años	1	0,8%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,4%	0	0,0%	0,7
	2.1 a 10 años	60	49,6%	9	60,0%	11	52,4%	32	44,4%	8	61,5%	
	Más de 10.1 años	60	49,6%	6	40,0%	10	47,6%	39	54,2%	5	38,5%	
Tasa de filtrado glomerular	>90 ml/min/1.73m2	94	77,7%	14	93,3%	19	90,5%	51	70,8%	10	76,9%	0,05
	60-89 ml/min/1.73m2	6	5,0%	0	0,0%	0	0,0%	5	6,9%	1	7,7%	
	30-59 ml/min/1.73m2	10	8,3%	1	6,7%	1	4,8%	8	11,1%	0	0,0%	
	15-29 ml/min/1.73m1	6	5,0%	0	0,0%	1	4,8%	4	5,6%	1	7,7%	
	<15 ml/min/1.73m1	5	4,1%	0	0,0%	0	0,0%	4	5,6%	1	7,7%	
Tipo de Presentación clínica	Recaídas frecuentes	16	13,2%	2	13,3%	6	28,6%	5	6,9%	3	23,1%	0,04
	Corticodependiente	16	13,2%	4	26,7%	2	9,5%	7	9,7%	3	23,1%	
	Corticorresistente	89	73,6%	9	60,0%	13	61,9%	60	83,3%	7	53,8%	
Enfermedad renal crónica	Sí	27	22,3%	1	6,7%	2	9,5%	21	29,2%	3	23,1%	0,05
Tipo de tratamiento inmunosupresor	Ciclosporina	51	42,1%	7	46,7%	9	42,9%	32	44,4%	3	23,1%	0,017
	Ciclofosfamida	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	Tacrolimus	54	44,6%	8	53,3%	12	57,1%	32	44,4%	2	15,4%	
	Micofenolato	10	8,3%	0	0,0%	0	0,0%	6	8,3%	4	30,8%	
	Ninguno	6	5,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	2,8%	4	30,8%	
Uso de IECA/ ARA II antiproteinuricos	Solo IECA	8	6,6%	2	13,3%	2	9,5%	3	4,2%	1	7,7%	0,5
	Solo ARA II	9	7,4%	1	6,7%	2	9,5%	5	6,9%	1	7,7%	
	IECA más ARA II	52	43,0%	4	26,7%	9	42,9%	35	48,6%	4	30,8%	
	Ninguno	52	43,0%	8	53,3%	8	38,1%	29	40,3%	7	53,8%	
Tiempo de evolución a ERC	0-3 años	20	16,5%	1	6,7%	1	4,8%	15	20,8%	3	23,1%	0,1
	4 a 7años	4	3,3%	0	0,0%	1	4,8%	3	4,2%	0	0,0%	
	más de 7 años	3	2,5%	0	0,0%	0	0,0%	3	4,2%	0	0,0%	

