



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

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL ÓSEO EN  
PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO  
CON BASE EN SU SENSIBILIDAD A CORTICOESTEROIDES

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DR. PABLO PEREA VALLE

DIRECTOR DE TESIS: DR. SAÚL VALVERDE ROSAS



Ciudad de México, Febrero 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

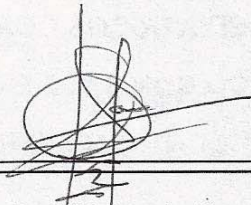
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

---

---

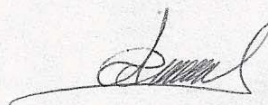
Doctor Sarbelio Moreno Espinosa  
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico



---

---

Doctor Saúl Valverde Rosas  
Médico adscrito al Departamento de Nefrología



---

---

Doctora en Ciencias María Inés del Pilar García Roca  
Asesora metodológica

A mis pequeños pacientes,  
y a mis maestros

A mis padres y a mis hermanos

Listen to the patient,  
he is telling you the diagnosis  
Sir William Osler

INTRODUCCIÓN	5	
ANTECEDENTES	7	
MARCO TEÓRICO	10	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA		15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN		16
JUSTIFICACIÓN	17	
OBJETIVOS	18	
HIPÓTESIS	19	
MÉTODOS	20	
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21	
VARIABLES	22	
RESULTADOS	23	
DISCUSIÓN	25	
CONCLUSIÓN	27	
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES		28
BIBLIOGRAFÍA	29	
CONSIDERACIONES ÉTICAS		30
LIMITACIONES DEL ESTUDIO		31

# INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico es una alteración renal que se produce por el aumento en la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular, y se caracteriza por cuatro manifestaciones clínicas las cuales son utilizadas para establecer su diagnóstico: proteinuria en rango nefrótico (excreción de proteína en orina mayor a 50 mg/kg/día o mayor a 40 mg/m<sup>2</sup>/hr, o razón proteinuria/creatinuria >2,000 mg/g, o tira reactiva para proteínas en orina de 3+ a 4+ que equivale a >300 mg/dl), hipoalbuminemia (concentración de albúmina sérica menor a 2.5 g/dl), edema e hiperlipidemia; siendo los dos primeros puntos los más importantes.

El síndrome nefrótico concierne a niños de cualquier edad, aunque es visto con mayor frecuencia en escolares y adolescentes. La prevalencia a nivel mundial es de aproximadamente 16 casos por cada 100,000 niños, mientras que su incidencia es de 2 a 7 casos nuevos por cada 100,000 niños.<sup>1</sup> Los varones se ven afectados en una razón 2:1 comparados con las mujeres, aunque esta tendencia se pierde al llegar la adolescencia. En el año 2000, en el boletín del Hospital Infantil de México Federico Gómez, se publicó que cada año se atienden entre 35 y 40 casos nuevos de síndrome nefrótico, con un acumulado de 427 pacientes en 11 años lo cual representa el 26% de las admisiones al departamento de Nefrología. Aproximadamente el 50% de los pacientes son preescolares y hay una mayor prevalencia en hombres en una relación 1.5:1 con respecto a las mujeres. El 80% de los pacientes diagnosticados se encuentran entre los 2 años y los 10 años de edad y la mayoría presenta la variedad histopatológica de cambios mínimos.<sup>2</sup>

Hay distintas formas de clasificar a esta entidad las cuales se presentan a continuación:

- Etiología
  - Primario o idiopático. En ausencia de una enfermedad sistémica identificable
  - Secundario. En presencia de una enfermedad sistémica identificable y abarcando procesos infecciosos, vasculitis, neoplasias, medicamentos y glomerulopatías
- Edad de presentación

---

<sup>1</sup> Andolino TP y Reid-Adam J. Nephrotic Syndrome

<sup>2</sup> Comité de expertos en Nefrología. Síndrome nefrótico en niños

- Congénito. Presente al nacimiento o que se desarrolla durante los primeros tres meses de vida
- Infantil. De inicio entre los 3 meses y el año de edad
- Histopatología (en el caso del síndrome nefrótico idiopático)
  - Enfermedad de cambios mínimos. Es la variedad más frecuente entre niños de edad escolar. A la microscopía óptica los glomérulos tienen una apariencia normal, sin embargo la microscopía electrónica evidencia la fusión de los procesos podocitarios
  - Glomeruloesclerosis focal segmentaria. En esta situación algunos glomérulos pueden tener una apariencia normal mientras que otros muestran segmentos de esclerosis o cicatrización
  - Nefropatía membranosa. Se define por el engrosamiento difuso de las paredes capilares que se encuentran en el glomérulo.
- Respuesta a tratamiento con corticoesteroides<sup>3</sup>
  - Sensibles. Remisión completa tras el esquema correspondiente de corticoesteroides
  - Resistentes. Sin remisión completa al cabo de 8 semanas de tratamiento con corticoesteroides
  - Dependientes. Dos recaídas consecutivas durante el tratamiento con corticoesteroides, o dentro de los primeros 14 días tras haber interrumpido este esquema

---

<sup>3</sup> Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO

# ANTECEDENTES

## HOMEOSTASIS DEL CALCIO Y DEL FÓSFORO

El calcio juega un papel importante en muchos procesos celulares, es por esta razón que las concentraciones séricas de calcio ionizado (la forma fisiológicamente activa de este ion) y calcio total son mantenidas dentro de un rango tan estrecho. El fósforo tiene una participación igual de crucial ya que al ser un componente de la molécula de ATP está involucrado en la activación y desactivación enzimática. No obstante, y a diferencia de lo que sucede con el calcio, su concentración no es regulada de una manera tan estricta.

Estos dos elementos tienen una relación muy estrecha, en primer lugar ambos son los componentes más importantes de los cristales de hidroxiapatita que forman la porción mineral del hueso; y en segundo lugar, ambos son regulados por las mismas hormonas (aunque de manera opuesta), principalmente por la hormona paratiroidea (PTH), la 1,25-dihidroxitamina D (calcitriol) y la calcitonina. Éstas a la vez actúan en tres sistemas que son el hueso, los riñones y el tracto gastrointestinal.

En el síndrome nefrótico esta homeostasis se ve alterada de la siguiente manera: la pérdida urinaria de albúmina y proteína de unión a la vitamina D da como resultado niveles séricos de vitamina D bajos. Como consecuencia hay una captación disminuida de calcio a nivel gastrointestinal, y por lo tanto un descenso en la concentración sérica de calcio, lo cual ocasiona un aumento en la cantidad de PTH y fósforo. La PTH aumentada promueve la conversión de 25-hidroxitamina D en 1,25-hidroxitamina D. Al disminuir la 25-hidroxitamina D, la concentración sérica de calcio se mantiene por un incremento en la actividad de los osteoclastos, lo cual a la vez reduce el contenido mineral de los huesos. Esta secuencia se acelera al empezar tratamiento con corticoesteroides.<sup>4</sup>

## EL SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO Y LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL ÓSEO

Los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico idiopático están en riesgo de presentar enfermedad mineral ósea, se han reportado alteraciones del metabolismo del calcio y la vitamina D en niños con este diagnóstico de base. Este problema no tan sólo se origina por la enfermedad en sí (de entre todas las proteínas que se excretan en la orina se encuentra la proteína de unión a vitamina D), sino también por su manejo (los corticoesteroides, pilar del tratamiento, estimulan la resorción ósea al activar a los osteoclastos, y disminuyen la formación de hueso al inhibir la síntesis de matriz ósea e inducir la apoptosis de

---

<sup>4</sup> Biyikli NK, Emre S, Sirih A et al. Biochemical bone markers in nephrotic children



osteoblastos). A continuación se presentará un resumen de múltiples trabajos de investigación afines teniendo como fin exponer la importancia del tema.

En el 2003 Gulati llevó a cabo un estudio prospectivo en el que participaron 100 niños con síndrome nefrótico idiopático sin compromiso de la función renal en busca de evidencia clínica, bioquímica y radiológica de enfermedad mineral ósea. Se llegó a la conclusión de que estos pacientes tienen una mayor susceptibilidad de contar con una masa ósea disminuida, niveles séricos disminuidos de calcio y elevados de fosfatasa alcalina, así como una mayor prevalencia de osteoporosis. Esto aplica particularmente para aquéllos que recibieron una dosis más alta de corticoesteroides (recaídas frecuentes, dependencia de esteroides y no respondedores).<sup>5</sup> Posteriormente, en el 2005, se publicó el estudio longitudinal con el cual se dio seguimiento a estos pacientes para determinar sus cambios en cuanto a la densidad mineral ósea y determinar el papel de los suplementos de calcio y vitamina D en la prevención de la enfermedad mineral ósea. Se corroboró lo que se conocía antes, que los niños con una dosis más alta de corticoesteroides tuvieron un mayor deterioro de la densidad mineral ósea; y se encontró que una mayor ingesta de calcio en la dieta acompañada por suplementos de calcio y vitamina D se asocia a una menor pérdida en lo que respecta a la densidad mineral ósea.<sup>6</sup>

Un estudio prospectivo aleatorizado fue llevado a cabo en el año 2005 para analizar los efectos de la profilaxis con calcio y vitamina D sobre el metabolismo mineral óseo en este conjunto de pacientes. Se encontró que los niños con recaídas infrecuentes pueden no estar en riesgo de padecer alteraciones óseas, mientras que aquéllos dentro de los grupos de recaídas frecuentes, dependientes y resistentes a corticoesteroides, y con proteinuria persistente tienen un mayor riesgo de tener una masa ósea reducida. Ante este escenario recomiendan administrar una dosis baja de vitamina D más calcio para la prevención de la enfermedad ósea desde que el síndrome nefrótico es diagnosticado, así como para aquéllos con recaídas infrecuentes. No obstante se requiere indagar más para elaborar sugerencias en los otros grupos.<sup>7</sup>

Para el año 2015 Panczyk y colaboradores condujeron un estudio observacional de un año de duración para evaluar la densidad mineral ósea, los

---

<sup>5</sup> Gulati S et al. Are Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome at Risk for Metabolic Bone Disease?

<sup>6</sup> Gulati S et al. Longitudinal follow up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements

<sup>7</sup> Bak M, Serdaroglu E y Guclu R. Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome

marcadores del metabolismo óseo y los niveles de vitamina D en niños de entre 5 y 17 años de edad con síndrome nefrótico idiopático. Se definieron dos puntos relevantes: la fosfatasa alcalina es un buen indicador del metabolismo del hueso esponjoso en este síndrome y se correlaciona de manera inversamente proporcional con la densidad mineral ósea, y a estos niños se les debe dar un suplemento de vitamina D para prevenir la osteopenia. <sup>8</sup>

En el 2015 se llevó a cabo un estudio prospectivo que incluyó pacientes pediátricos debutando con síndrome nefrótico, y se les midieron niveles de 25-hidroxivitamina D antes de iniciar tratamiento con corticoesteroides con el objetivo de estudiar la deficiencia de la misma en esta población. Se encontró que el 93% de la muestra presentaba esta deficiencia, y que los niveles de 25-hidroxivitamina D se correlacionan de manera directa con los de albúmina y de manera indirecta con los de PTH. Esto demuestra la importancia de la fisiopatología del síndrome nefrótico en las alteraciones del metabolismo mineral óseo antes de que se agregue el manejo como otro factor de riesgo. Asimismo se hace hincapié en la necesidad de determinar una dosis óptima de vitamina D para esta población. <sup>9</sup>

En el año 2016 se publicó un artículo de revisión que resume las manifestaciones óseas de la enfermedad renal en niños. Al abordar el síndrome nefrótico se tocan dos puntos: la deficiencia de vitamina D, donde se reporta que aún en remisión los niños con síndrome nefrótico sensibles a esteroides tienen niveles más bajos de 25-hidroxivitamina D comparados con controles sanos; y la densidad mineral ósea y la estructura del hueso en esta enfermedad, en el cual se resume la correlación inversa entre la densidad mineral ósea y la exposición a corticoesteroides. <sup>10</sup>

---

<sup>8</sup> Panczyk-Tomaszewska M et al. Markers of Bone Metabolism in Children with Nephrotic Syndrome Treated with Corticosteroids

<sup>9</sup> Nielsen CA, Beck Jensen JE y Cortes D. Vitamin D status is insufficient in the majority of children at diagnosis of nephrotic syndrome.

<sup>10</sup> Denburg MR. Skeletal manifestaciones of renal disease in childhood

# MARCO TEÓRICO

## FISIOPATOLOGÍA

La membrana capilar glomerular está compuesta por tres elementos que constituyen una barrera de permeabilidad selectiva: un endotelio fenestrado, una membrana basal glomerular compuesta por una red de proteínas de matriz, y un epitelio especializado (podocitos) cuyas células están conectadas entre ellas mediante diafragmas de filtración. Este sistema está diseñado para ser excluyente dependiendo del tamaño y la carga de la molécula que esté pasando por él, y permite que el agua y solutos de un tamaño reducido puedan atravesarlo a través de sus poros y así llegar al espacio urinario. En el síndrome nefrótico hay un aplanamiento de los procesos podocitarios que puede ser apreciado en el microscopio electrónico, y esto es lo que lleva a la proteinuria observada en esta enfermedad.

Son tres los puntos clave para entender la fisiopatología del síndrome nefrótico: se han identificado múltiples mutaciones en proteínas podocitarias en familias afectadas por esta enfermedad, un factor plasmático puede alterar la permeabilidad glomerular, y los linfocitos T podrían ser los responsables de la producción de un factor de permeabilidad que altere la expresión y función de proteínas podocitarias (el receptor activador del plasminógeno soluble tipo uroquinasa es un ejemplo).

Las investigaciones más recientes han tratado de identificar particularmente el papel que juega el sistema inmune, no tan sólo por parte de los linfocitos T como se comentó previamente sino también la participación de los linfocitos B sugerido por los reportes de remisión del síndrome nefrótico tras la administración de rituximab, un anticuerpo anti-CD20.<sup>11</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Generalmente la primera manifestación clínica del síndrome nefrótico es el edema el cual frecuentemente tiene como desencadenante una infección de vías aéreas superiores o una picadura de insecto. Éste se caracteriza además por su incremento gradual, afectar de manera clásica la región periorbital, ser blando y con godete, y además ser dependiente de gravedad, es decir, conforme va pasando el día va involucrando extremidades inferiores. Asimismo se puede observar en región sacra, escroto y labios mayores. Cabe destacar que algunos pacientes pueden desarrollar anasarca con distensión abdominal producto de líquido ascítico. Hay dos teorías con respecto a la patogenia del edema en el síndrome nefrótico: la primera propone que se genera por una disminución en la

---

<sup>11</sup> Andolino TP y Reid-Adam J. Nephrotic Syndrome

presión intravascular oncótica lo cual produce un movimiento de líquido hacia el espacio intersticial; la segunda explica que la hipovolemia resultante de este cambio de líquidos de un compartimento a otro lleva a una retención de sodio compensatoria.

Además de los puntos ya descritos que permiten establecer el diagnóstico de síndrome nefrótico se deben buscar otras alteraciones. El examen general de orina puede mostrar hematuria ya sea microscópica (la cual ocurre en el 20% de los pacientes con enfermedad de cambios mínimos) o macroscópica (no obstante, este hallazgo es poco frecuente y debe orientar hacia otras posibilidades). En cuanto a la hiperlipidemia, hay tanto una elevación en los niveles de colesterol total y LDL por un incremento en la actividad de la beta-hidroxi-betametilglutaril coenzima A reductasa y una disminución de la de la 7alfa-hidroxilasa, como una elevación de triglicéridos por su conversión reducida a ácidos grasos libres por la angiopoyetina 4. En la mayoría de los casos, los electrolitos séricos se encuentran en rangos de normalidad, aunque es frecuente encontrar una hiponatremia hipotónica hipervolémica.

## **MANEJO**

Antes de ahondar en este aspecto es necesario definir algunos conceptos que son cruciales para entender el manejo del síndrome nefrótico idiopático en pacientes pediátricos: <sup>12</sup>

- Remisión completa. Proteinuria/creatinuria <0.2 mg/mg o tira reactiva para proteínas en orina trazas (1+) o negativa por tres días consecutivos
- Remisión parcial. Reducción de la proteinuria en un 50% o más con respecto al valor inicial, o una proteinuria/creatinuria entre 0.2 mg/mg y 2.0 mg/mg
- Sin remisión. Falla para producir una reducción de la proteinuria, proteinuria persistente después de 4 semanas de esteroides a 60 mg/m<sup>2</sup>/hr
- Respondedor inicial. Remisión completa dentro de las primeras cuatro semanas de haber iniciado manejo con corticoesteroides
- Respondedor tardío. Proteinuria persistente durante las primeras cuatro semanas o más de manejo con corticoesteroides tras una o más remisiones completas

---

<sup>12</sup> Gipson DS et al. Management of Childhood Onset Nephrotic Syndrome

- **Recaída.** Proteinuria de 12 horas con reporte >40 mg/m<sup>2</sup>/hr o proteinuria/creatinuria >0.2 mg/mg, o tira reactiva para proteínas en orina de 3+ a 4+ por tres días consecutivos que equivale a 300 mg/dl

- **Recaída frecuente.** Dos o más recaídas dentro de los primeros seis meses tras haber respondido, o cuatro o más recaídas en cualquier periodo de 12 meses

- **Recaída infrecuente.** Una recaída dentro de los primeros seis meses tras haber respondido, o una hasta tres recaídas en cualquier periodo de 12 meses

Teniendo estas definiciones en cuenta ahora ya se puede explicar el tratamiento con base en la sensibilidad a esteroides y el número de recaídas. Esta información se sintetizará en la tabla que se muestra a continuación.<sup>13</sup>

GRUPO	TRATAMIENTO	OBSERVACIONES
Prednisona en el episodio inicial	- 60mg/m <sup>2</sup> /día (2mg/kg/día) por 4 a 6 semanas - 40mg/m <sup>2</sup> (1.5mg/kg) en días alternos por 2 a 5 meses y con reducción paulatina - Duración mínima de 12 semanas	- Estas dosis fueron establecidas de manera empírica por la ISKDC y la APN y no han sido revisadas en ensayos clínicos aleatorizados - El riesgo de recaídas se ve reducido en un 30% al cabo de 12 a 24 meses con una duración mínima de 12 semanas comparado con 8 semanas
Prednisona en recaídas infrecuentes y sensible a corticoesteroides	- 60mg/m <sup>2</sup> /día (2mg/kg/día) hasta remisión completa por al menos 3 días - 40mg/m <sup>2</sup> (1.5mg/kg) en días alternos por 4 semanas	- Los niños con síndrome nefrótico sensible a corticoesteroides tienen una probabilidad de entre el 80% y el 90% de presentar una o más recaídas
Prednisona en recaídas frecuentes y dependiente de corticoesteroides	- 60mg/m <sup>2</sup> /día (2mg/kg/día) hasta remisión completa - 40mg/m <sup>2</sup> (1.5mg/kg) en días alternos y reducir en un periodo de al menos 3 meses - Dosis mínima en días alternos o de maneta diaria para mantener remisión - Dosis diaria durante un proceso infeccioso	- La prednisona diaria durante 5 a 7 días en el curso de un proceso infeccioso reduce el riesgo de recaídas en niños dependientes de corticoesteroides
Alternativas (recaídas frecuentes y dependiente de esteroides)	- Ciclofosfamida 2mg/kg/día por 8 a 12 semanas - Clorambucil de 0.1 a 0.2mg/kg/día por 8 semanas - Levamisol 2.5mg/kg en días alternos por al menos un año - Ciclosporina de 4 a 5 mg/kg/día por al menos un año - Tacrolimus 0.1mgkgdía por al menos un año de presentar efectos cosméticos excesivos por el uso de ciclosporina - Mofetil micofenolato 1200mg/m <sup>2</sup> /día por al menos un año	- El grado de evidencia no es lo suficientemente alto como para recomendar un fármaco sobre otro como primera opción en el tratamiento de este grupo de pacientes. Por lo tanto se debe tomar en cuenta factores como eficacia, efectos adversos, disponibilidad y costo

<sup>13</sup> Adaptado de Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO y Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid resistant nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO

GRUPO	TRATAMIENTO	OBSERVACIONES
Resistentes a esteroides	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IECA o ARA. Iniciarlos lo antes posible y monitorizar de manera continua la TFG y los niveles séricos de potasio</li> <li>- Inhibidores de calcineurina. Terapia inicial en pacientes con resistencia a corticoesteroides junto con una dosis baja de corticoesteroides por al menos 6 meses. De haber remisión completa o parcial se extiende por 12 meses más</li> <li>- De no haber remisión con esta última opción al cabo de 6 meses, se considera utilizar mofetil micofenolato o una dosis alta de corticoesteroides.</li> <li>- Falta información para hacer alguna recomendación con respecto al uso de agentes alquilantes y rituximab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Realizar una biopsia renal diagnóstica y guiar farmacoterapia con base en hallazgos histopatológicos, se requieren al menos 20 glomérulos para una muestra válida.</li> <li>- Evaluar la función renal</li> <li>- Cuantificar la excreción de proteína urinaria</li> <li>- De no alcanzar una remisión parcial o total hay un riesgo del 50% de progresar a ERCT en un plazo de 5 años a partir del diagnóstico</li> </ul>

La hipertensión arterial se presenta en el 13% al 51% de los niños con síndrome nefrótico idiopático. Para el control de la presión arterial se recomienda mantenerla por debajo del percentil 90 para edad y talla, asimismo se opta por una dieta reducida en sodio (de 1500mg a 2000mg diarios), realización de ejercicio y reducción de peso en caso de haber obesidad.

Con respecto al edema grave, la intervención farmacológica temporal puede abarcar desde diuréticos de asa y tiazídicos hasta una infusión de albumina al 25%.

## COMPLICACIONES

Las complicaciones asociadas a este síndrome pueden ser consecuencia tanto de la enfermedad en sí como de su tratamiento, e incluyen trombosis, infecciones, disfunción renal y alteraciones del metabolismo mineral óseo.

El síndrome nefrótico se relaciona con un estado de hipercoagulabilidad debido a una trombocitosis, alteraciones hemostáticas (niveles disminuidos de antitrombina III, proteínas C y S y plasminógeno por pérdidas urinarias), niveles aumentados de proteínas procoagulantes (fibrinógeno y factores V y VIII) y una activación plaquetaria incrementada. Los fenómenos tromboticos pueden presentarse tanto en arterias como en venas, aunque este último sitio representa la mayor parte de casos. Los sitios más comunes incluyen la arteria pulmonar, la vena renal, las venas profundas de extremidades inferiores, la vena cava inferior y la arteria femoral/iliaca. No se recomienda la anticoagulación profiláctica a menos que el paciente haya presentado una tromboembolia pulmonar o tenga un riesgo elevado de presentarla.

De igual manera hay una pérdida importante de inmunoglobulinas (IgG) y proteínas de la vía alternativa del complemento (factores B y D) lo cual los hace susceptibles a infecciones bacterianas, particularmente las ocasionadas por bacterias encapsuladas. La recomendación más actual consiste en la aplicación

de la vacuna polisacárida 23-valente contra neumococo para todos los niños afectados mayores de 2 años, teniendo un refuerzo al cabo de 5 años de persistir con la enfermedad. El tratamiento inmunosupresor también los hace más propensos a este tipo de problemas.

Al momento del debut estos pacientes pueden tener una tasa de filtración glomerular disminuida y algunos mecanismos que lo pueden explicar son hipovolemia, lesión renal aguda, uso agresivo de diuréticos y la glomerulopatía de base. La enfermedad de cambios mínimos puede presentarse con elevaciones discretas en los niveles de creatinina, no obstante un descenso significativo en la tasa de filtración glomerular es poco frecuente.

# PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome nefrótico es la glomerulopatía que se presenta con mayor frecuencia en niños y es uno de los diez síndromes más estudiados en Nefrología, asimismo es una de las cinco enfermedades renales que se presentan con mayor frecuencia a nivel mundial. La mortalidad en niños con síndrome nefrótico idiopático se calcula en un 3% y se relaciona principalmente con procesos infecciosos y tromboembólicos.<sup>14</sup>

A pesar de la relevancia de esta enfermedad para la Pediatría hay aspectos de su manejo que casi no han sido estudiados, particularmente lo referente al metabolismo mineral óseo. Si bien en la mayoría de los casos el impacto del síndrome nefrótico sobre la salud ósea no es tan evidente desde un punto de vista clínico, de no ser abordado tiene consecuencias en una etapa adulta. Esto cobra mayor importancia con las investigaciones más recientes que tratan lo relacionado a la prevención y la instauración de medidas (suplementos de calcio y vitamina D) que pueden hacer una diferencia.

Por los motivos anteriormente expuestos se decidió llevar a cabo este trabajo, además cabe destacar que tanto en un ámbito local (Hospital Infantil de México) como en uno nacional no se cuenta con estudios similares y los datos estadísticos son escasos.

---

<sup>14</sup> Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento el síndrome nefrótico primario en niños



# PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuáles son las diferencias en el metabolismo mineral óseo de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático con base en su sensibilidad a corticoesteroides?

# JUSTIFICACIÓN

El 90% de la masa ósea se ha consolidado para los 18 años de edad, por lo tanto el esqueleto en crecimiento es particularmente vulnerable a las enfermedades crónicas. El daño infligido durante la edad pediátrica puede tener un impacto de por vida sobre la salud ósea, siendo la talla el rubro que se vería afectado con mayor gravedad. Los niños con síndrome nefrótico pueden presentar alteraciones estructurales y del metabolismo óseo, sin embargo el impacto clínico no ha sido investigado. Un aporte de calcio y vitamina D es un factor que podría cambiar este panorama, aunque no hay guías que ahonden en este aspecto del manejo para la población pediátrica. <sup>15</sup>

Aún sin una función renal comprometida, los pacientes con síndrome nefrótico son expuestos a múltiples fármacos que alteran el metabolismo óseo entre los que se encuentran: los corticoesteroides, los inhibidores de calcineurina y los diuréticos de asa. Cabe destacar que la dosis recomendada de corticoesteroide para el tratamiento en niños con síndrome nefrótico de inicio reciente, o una recaída del mismo, excede y por mucho la dosis diaria de 5mg diarios que en adultos se relaciona con una densidad mineral ósea disminuida y un mayor riesgo de fracturas. <sup>16</sup>

Hasta el momento son pocos los estudios que abordan este problema, además la mayoría cuenta con un número reducido de pacientes, se les da seguimiento por un periodo de tiempo corto y son transversales. Si bien investigaciones similares ya se han llevado a cabo con anterioridad, no se cuenta con un antecedente a nivel de América Latina. Un alto porcentaje de los pacientes con síndrome nefrótico tiene una respuesta favorable al primer ciclo con corticoesteroides, no obstante los efectos deletéreos sobre el metabolismo mineral óseo son evidentes desde un inicio. <sup>17</sup>

---

<sup>15</sup> Denburg MR. Skeletal manifestaciones of renal disease in childhood

<sup>16</sup> Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures

<sup>17</sup> Gulati S et al. Are Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome at Risk for Metabolic Bone Disease?

# OBJETIVOS

## **GENERAL**

- Describir las alteraciones del metabolismo mineral óseo que presentan los pacientes con síndrome nefrótico idiopático del Hospital Infantil de México Federico Gómez de los dos últimos años

## **ESPECÍFICO**

- Evaluar las alteraciones del metabolismo mineral óseo en estos pacientes con base en su sensibilidad a corticoesteroides

# HIPÓTESIS

- Las alteraciones del metabolismo mineral óseo serán más frecuentes en aquellos pacientes con síndrome nefrótico idiopático con dependencia o resistencia a esteroides

# MÉTODOS

Se llevará a cabo un estudio observacional, longitudinal, retroprolectivo, descriptivo y comparativo. Se conformará una base de datos que incluya a los pacientes con el diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en los dos últimos años. Esto se conseguirá mediante la consulta de expedientes, servicio facilitado por el departamento de Estadística y Archivo Clínico del hospital. Los datos serán clasificados tomando en cuenta aspectos demográficos, sensibilidad a esteroides, número de recaídas y hallazgos histopatológicos. De igual manera se incluirán los estudios de laboratorio (marcadores del metabolismo mineral óseo como el calcio, el fósforo, la fosfatasa alcalina, la albúmina y la hormona paratiroidea) que hayan sido solicitados por la consulta del servicio de Nefrología desde febrero de 2017 hasta mayo de 2018. Posteriormente los datos serán analizados haciendo uso del *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), programa estadístico informático.

# ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de las variables demográficas y los marcadores del metabolismo mineral óseo, al tener una distribución libre, se utilizarán medianas y los rangos intercuartiles 25 y 75.

Los pacientes se clasificarán en tres grupos independientes con base en su sensibilidad a corticoesteroides: corticosensibles, corticorresistentes y corticodependientes. La comparación de grupo se hará con una prueba de Kruskal-Wallis al no contar con una distribución normal.

El análisis de los datos, como se explicó en la sección de métodos, se hará con el programa SPSS, versión 20. Se considerará como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

# VARIABLES

	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Sensibilidad a esteroides	Nominal	Se clasifica en tres grupos: - Sensibles - Resistentes - Dependientes.	Con base en el esquema de corticoesteroides prescrito para cada paciente y cuyo detalle se encuentra en el expediente clínico	Sensibles, resistentes y dependientes
Calcio	Intervalo continuo	Es el quinto elemento más abundante en el organismo y es esencial ya que sólo puede ser obtenido por la dieta	Análisis espectrofotométrico automatizado	mg/dl
Fósforo	Intervalo continuo	Elemento que forma parte de la molécula de ATP, tiene un rol importante en la activación y desactivación enzimática	El fósforo en forma de ion fosfato se encuentra en la sangre ya sea en su forma orgánica (fosfolípidos y ésteres de fosfato) o inorgánica. Desde un punto de vista clínico sólo se mide la fracción inorgánica	mg/dl
Albúmina	Intervalo continuo	Proteína circulante más abundante en el plasma. Es una proteína globular con un peso de 66.5kDa que consiste en una cadena de 585 aminoácidos organizada en tres dominios	Inmunoensayo	g/dl
Fosfatasa alcalina	Intervalo continuo	Enzima que tiene una participación fundamental en la mineralización ósea. Cataliza la conversión de un monoéster ortofosfórico y agua, a un alcohol y un ortofosfato	Colorimetría	U/L
Hormona paratiroidea	Intervalo continuo	Hormona polipeptídica (84 aminoácidos) secretada por las glándulas paratiroides y que tiene un papel relevante en la homeostasis del calcio	Quimioluminiscencia. Se mide la llamada "molécula intacta"	pg/ml
Creatinina	Intervalo continuo	Derivado del metabolismo de la creatinina en músculo esquelético y de la ingesta de carne. Se emplea como estimado de la tasa de filtración glomerular	Colorimetría	mg/dl

# RESULTADOS

## CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Con base en los datos proporcionados por el departamento de Estadística y Archivo Clínico de hospital, en el periodo que comprende de febrero de 2017 a mayo de 2018 se tienen registrados 95 pacientes con el diagnóstico de síndrome nefrótico. Tras la revisión de expedientes al excluir los casos de síndrome nefrótico congénito y síndrome nefrótico secundario; y al eliminar aquéllos que no pudieron ser encontrados en el archivo físico o que no contaban con lo necesario para hacer una adecuada clasificación, se trabajó con una base de datos de 39 pacientes. Las características demográficas de estos pacientes se presentan en la Tabla 1 que se presenta a continuación.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE 39 PACIENTES DEL HIMFG CON SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO

	TODOS	RESISTENTE	DEPENDIENTE	SENSIBLE
Número	39	23	12	4
Edad promedio (años) al momento del estudio	7.95	8.61	6.5	9.25
Hombre	24	15	6	3
Mujer	15	8	6	1
Recaídas frecuentes	28	16	8	4
Recaídas infrecuentes	5	3	2	0
Sin recaídas	3	1	2	0
Sin especificar número de recaídas	3	3	0	0
Proliferación mesangial difusa	8	3	5	0
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	22	15	5	2
Enfermedad de cambios mínimos	3	2	1	0
Sin realizar biopsia	6	3	1	2

Cabe destacar que el grupo más grande corresponde a los pacientes con síndrome nefrótico idiopático corticorresistente con 23 individuos en total, mientras que el más reducido es de los niños con síndrome nefrótico corticosensible con apenas 4 pacientes. Esto se explica por las características de la institución de salud a cargo, ya que los pacientes de este segundo conjunto son usualmente manejados en hospitales pediátricos de un segundo nivel de atención que cuenten con el servicio de Nefrología Pediátrica. Esta situación también explica el



porcentaje tan importante que abarcan los pacientes con recaídas frecuentes, el 71.8% de esta muestra.

En relación a las entidades histopatológicas causales del síndrome nefrótico idiopático corticorresistente hay un punto importante a considerar ya que su epidemiología es variable en las diferentes series en donde este aspecto ha sido estudiado, y depende tanto de la edad como de la población en cuestión. Sin embargo la mayoría coincide en que la variante patológica más frecuente es la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, seguida por la enfermedad de cambios mínimos. Este caso no fue la excepción ya que el 65.2% con síndrome nefrótico idiopático corticorresistente presenta una glomeruloesclerosis focal y segmentaria en su biopsia.<sup>18</sup>

## MARCADORES DEL METABOLISMO MINERAL ÓSEO

Al tratarse de una muestra de tamaño reducido, las variables relacionadas al metabolismo mineral óseo serán descritas utilizando medianas y rangos intercuartiles. Estos datos se resumen en la siguiente tabla.

TABLA 2. MARCADORES DEL METABOLISMO MINERAL ÓSEO DE 39 PACIENTES DEL HIMFG CON SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO

	MEDIANA	PERCENTIL 25	PERCENTIL 75
Calcio (mg/dl)	8.98	8.44	9.31
Fósforo (mg/dl)	5.23	4.85	5.63
Fosfatasa alcalina (U/L)	127.25	0	190.75
Albúmina (g/dl)	3.49	1.83	3.86
Hormona paratiroidea (pg/ml)	0	0	0
Creatinina (mg/dl)	0.43	0.3	0.58

La edad promedio de esta muestra es de 7.95 años al momento del estudio. Si se toma como punto de referencia el único marcador que presenta una alteración importante es la albúmina, ya que sólo el 25% de los pacientes de esta muestra se encuentra por encima del límite inferior esperado para esta edad. Esto se explica por la enfermedad de base, ya que el síndrome nefrótico se caracteriza por este hallazgo, hipoalbuminemia.

Con respecto a la hormona paratiroidea, ésta no se puede interpretar en lo absoluto ya que solamente 7 pacientes cuentan con este estudio de laboratorio. Lo mismo sucede con la fosfatasa alcalina ya que su percentil 25 se encuentra en 0.

<sup>18</sup> Gbadegesin R, Gibson KL y Smoyer WE. Steroid Resistant Nephrotic Syndrome en Geary DF y Scahefer F. Pediatric Kidney Disease

# DISCUSIÓN

La prueba de Kruskal-Wallis es una prueba de aleatorización por rangos de gran utilidad para la comparación de dos o más grupos. Evalúa las diferencias en las medidas de tendencia central en diseños de estudio con una o distintas variables a considerar entre varios sujetos. Por las razones anteriormente expuestas se decidió utilizar esta prueba para comparar las diferencias en los marcadores del metabolismo mineral óseo en pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático dependiendo de su sensibilidad a esteroides.

Los datos que se muestran en la tabla que se presenta a continuación corresponden a promedios con sus respectivas desviaciones estándar. Como se comentó en la sección de análisis estadístico, sólo se tomará como significativo un error estándar menor a 0.05.

TABLA 3. MARCADORES DEL METABOLISMO MINERAL ÓSEO CON BASE EN SU SENSIBILIDAD A ESTEROIDES

	DEPENDIENTE	p	RESISTENTE	p	SENSIBLE	p
Calcio (mg/dl)	9.4 +/- 0.6	0.19	8.8 +/- 0.7	0.16	9.2 +/- 0.3	0.16
Fósforo (mg/dl)	5.3 +/- 0.6	0.2	5.2 +/- 0.7	0.16	5.3 +/- 0.7	0.43
Fosfatasa alcalina (U/L)	184 +/- 70	26.84	243 +/- 85	23.78	152 +/- 9.1	6.5
Albumina (g/dl)	3.7 +/- 0.8	0.26	3.1 +/- 1.2	0.26	4 +/- 1.7	0.09
Hormona paratiroidea (pg/ml)	6 +/- 0.7	—	29.9 +/- 10	4.2	23.9 +/- 14	—
Creatinina (mg/dl)	0.41 +/- 0.1	0.04	0.53 +/- 0.2	0.05	0.46 +/- 0.2	0.11

El subconjunto en el que se encuentran los pacientes con síndrome nefrótico idiopático corticorresistente es el que presenta más alteraciones en los valores de los marcadores del metabolismo mineral óseo, ya sea en rangos limítrofes o fuera del parámetro esperado para la edad promedio. Si bien el calcio sérico y la fosfatasa alcalina se encuentran dentro en un intervalo de normalidad, la tendencia es lo esperado para este tipo de niños que tienen un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia y acelerar el proceso de resorción ósea. Esto tiene su justificación no tan sólo por la fisiopatología de la enfermedad y la exposición a esquemas prolongados de corticoesteroides; sino también por el uso de otros medicamentos (por ejemplo la ciclosporina que al inhibir la calbindina-D28k puede ocasionar hipercalciuria, hipocalcemia y calcificación intratubular) que también lo favorecen.<sup>19</sup> No obstante se debe hacer hincapié en que estas inferencias no son concluyentes: en primer lugar porque el error estándar es mayor a 0.05, el tamaño

<sup>19</sup> Freundlich M. Bone Mineral Content and Mineral Metabolism during Cyclosporine Treatment of Nephrotic Syndrome.

de la muestra no es lo suficientemente grande, y cada grupo con base en su sensibilidad a esteroides requiere de un mayor número de sujetos para que se pueda hacer una comparación adecuada. Por este último motivo no se puede analizar lo relacionado a la hormona paratiroidea.

La creatinina no es de manera directa un marcador del metabolismo mineral óseo, sin embargo al estimar la tasa de filtración glomerular se trata de un aspecto a considerar en la evaluación de la función renal. Los pacientes con corticorresistencia, de no remitir de manera total o parcial, son más susceptibles de desarrollar una enfermedad renal crónica, y por lo tanto de presentar las alteraciones asociadas al hiperparatiroidismo secundario.

# CONCLUSIÓN

El diseño de este estudio de investigación así como el tamaño reducido de la muestra son los principales limitantes del poder estadístico de este trabajo. Al no tener control sobre la recolección de los datos ni sobre la forma en la que éstos son clasificados, se entiende el porqué la distribución de la población no es normal y además la razón por la que el error estándar es superior a 0.05. Si bien no se puede llegar a conclusiones estadísticamente significativas, es importante mencionar las tendencias que presentan estos datos y concuerdan con las observaciones hechas en los artículos que justifican esta tesis.

Los pacientes en el grupo de corticorresistencia, al ser comparados con los corticosensibles y corticodependientes; son quienes cuentan con los niveles promedio de calcio y albúmina séricos más bajos, además de las concentraciones de fosfatasa alcalina y creatinina más elevadas. Esto es consistente con la fisiopatología del síndrome nefrótico en sí y con los efectos deletéreos que fármacos empleados en el manejo de esta enfermedad tales como los corticoesteroides, inhibidores de calcineurina y diuréticos pueden tener sobre el metabolismo mineral óseo.

Más allá de las limitaciones de este estudio se deben buscar las áreas de oportunidad. Antes de pensar en un estudio prospectivo es necesario aumentar el tamaño de muestra y para esto se puede pensar en un estudio multicéntrico. Dadas las características de la institución de salud en la que fueron atendidos estos pacientes, se cuenta con una mayor cifra de individuos con síndrome nefrótico idiopático corticorresistente, recaídas frecuentes y biopsias reportando glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Si se incluyen hospitales pediátricos de segundo nivel de atención que cuenten con la subespecialidad de Nefrología, se podrán hacer comparaciones con pacientes con síndrome nefrótico idiopático corticosensible, recaídas infrecuentes y biopsias con enfermedad de cambios mínimos. Asimismo se justifica la solicitud otros estudios de laboratorio y gabinete que permitirían ahondar en el estudio del metabolismo mineral óseo como la vitamina D, la hormona paratiroidea, el magnesio y la densitometría ósea.

La siguiente fase sería la de un estudio longitudinal en la que se evaluaría la efectividad de intervenciones como medidas dietéticas y suplementación con calcio y vitamina D con el fin de mejorar la salud ósea de estos pacientes.

# CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

FECHA	ACTIVIDAD PROGRAMADA
Junio de 2018- Julio 2018	Completar base de datos
Agosto 2018-Diciembre 2018	Análisis de datos
Enero 2019-Abril 2019	Redacción final
Mayo 2019	Entrega

# BIBLIOGRAFÍA

- Andolino TP y Reid-Adam J. Nephrotic Syndrome. *Pediatrics in Review* 2015; 36: 117
- Bak M, Serdaroglu E y Guclu R. Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (2006) 21: 350-354
- Biyikli NK, Emre S, Sirih A et al. Biochemical bone markers in nephrotic children. *Pedia Nephrol (Berlin, Germany)* 2004; 19: 869-873
- Boron WF y Boulpaep EL. *Medical Physiology: a Cellular and Molecular Approach*. 2a ed. Elsevier Saunders, 2009
- Comité de expertos en Nefrología. Síndrome nefrótico en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2000; (57) 9: 522-536
- Denburg MR. Skeletal manifestaciones of renal disease in childhood. *Curr Open Nephrol Hypertens* 2016, 25: 292-300
- Eddy AA y Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362: 629-639
- Freundlich M. Bone Mineral Content and Mineral Metabolism during Cyclosporine Treatment of Nephrotic Syndrome. *J Pediatr* 2006; 149: 383-389
- Geary DF y Scahefer F. *Pediatric Kidney Disease*. 2a ed. Pediatric Kidney Disease. Springer, 2016
- Gipson DS et al. Management of Childhood Onset Nephrotic Syndrome. *Pediatrics* 2009; 124; 747
- Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento el síndrome nefrótico primario en niños. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2013
- Gulati S et al. Are Children with Idiopathic Neprotic Syndrome at Risk for Metabolic Bone Disease? *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 41, No 6 (June), 2003: 1163-1169
- Gulati S et al. Longitudinal follow up of bone mineral density in children with neprotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements. *Nephrol Dial Transplant* (2005) 20: 1598-1603
- Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid resistant nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatric Nephrol* (2013) 28: 409-414
- Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatric Nephrol* (2013) 28: 415-426
- Nielsen CA, Beck Jensen JE y Cortes D. Vitamin D status is insufficient in the majority of children at diagnosis of nephrotic syndrome. *Dan Med J* 2015; 62 (2): A5017
- Panczyk-Tomaszewska M et al. Markers of Bone Metabolism in Children with Nephrotic Syndrome Treated with Corticosteroids. *Advs Exp Medicine, Biology - Neurosciences and Respiration* (2015) 9: 21-28
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000

# CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los sujetos de investigación son pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez y por lo tanto su información se encuentra en un expediente clínico protegido por la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, por lo cual hay una obligación legal y ética para proteger su confidencialidad. Asimismo se seguirán los lineamientos establecidos por el Hospital Infantil de México para la consulta de expedientes.

Los datos necesarios se están recolectando en una base de datos que asigna a cada paciente un número de identificación único que no incorpora su nombre, sus iniciales, su fecha de nacimiento ni su registro hospitalario; y su acceso se restringe a las personas involucradas en la realización de esta tesis. Esto con base en lo dispuesto por el título sexto de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, en lo concerniente a la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud.

No se realizará ninguna intervención ni procedimiento, tampoco se obligará a los pacientes a pagar alguna prueba de laboratorio por lo cual no es necesario redactar un consentimiento informado o someter el presente trabajo al Comité de Ética del hospital para aspirar a algún tipo de financiamiento. Se declara no tener conflicto de interés alguno, ya que el propósito de este trabajo es meramente académico.

# LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los estudios descriptivos son de gran utilidad para describir diferencias entre poblaciones e identificar factores responsables de tales diferencias, por lo que constituyen el primer paso para evaluar una posible asociación entre una causa y un efecto. Asimismo tienen la importante ventaja de ser rápidos y económicos ya que utilizan información que ya ha sido recabada.

Sin embargo, como cualquier otro diseño tiene desventajas, siendo la imposibilidad de establecer la temporalidad entre exposición y efecto una de las limitaciones más importantes. Como el presente trabajo también es un estudio retrospectivo, hay todavía una mayor dificultad para el control de sesgos ya que el investigador no tiene injerencia alguna sobre la forma en la que los datos fueron obtenidos y clasificados

Además no todos los pacientes cuentan con todos los estudios de laboratorio ya sea por motivos económicos o porque el hospital no cuenta con los insumos necesarios para realizar las pruebas. Esto trae como consecuencia una reducción del poder estadístico de este trabajo de investigación. Como este trabajo también es retrospectivo no se puede asegurar que todos los pacientes contarán con todos los datos necesarios.