



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS

“DR IGNACIO CHÁVEZ”

HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA “EVA SÁMANO DE LÓPEZ MATEOS”

MEMORIA DE TESIS

PATRÓN HISTOPATOLÓGICO, EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME
NEFRÓTICO EN NIÑOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA
EN EL PERIODO 2019-2021

PRESENTA

DRA. LAURA MENDEZ GONZÁLEZ

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MÉDICA

DIRECTOR DE TESIS

DR. JORGE IVAN AGUIRRE MARTINEZ

MORELIA MICHOACAN, SEPTIEMBRE 2022

DEDICATORIA

A mis padres, a quienes debo todo lo que soy, quienes siempre se han preocupado por mi formación como ser humano y profesionalista, por enseñarme a trabajar y siempre poner el mejor esfuerzo en todo lo que hago.

A mis hermanos, que han caminado de la mano conmigo recorriendo éste largo camino, brindándome su apoyo y amor incondicional.

AGRADECIMIENTOS

Dr. JORGE IVAN AGUIRRE MARTINEZ por enseñarme que el amor por la nefrología se proyecta en la atención a los pacientes, por siempre tener una sonrisa para los niños y atenderlos con amabilidad.

Dr. JOSE LUIS MARTINEZ TOLEDO por su tiempo y dedicación para la realización de este trabajo de investigación.

HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA, por ser mi segunda casa éstos tres años de mi formación como pediatra, por siempre retornos y ponernos al límite para dar lo mejor de nosotros para la atención del paciente pediátrico.

A los PACIENTES del HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA, por su nobleza, su alegría, por sus ganas de vivir, y convertirme en mejor profesionalista y ser humano día con día.

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. Frecuencia de síndrome nefrótico por sexo.....	24
TABLA 2. Frecuencia del síndrome nefrótico por edad al diagnóstico.....	25
TABLA 3. Frecuencia del síndrome nefrótico por lugar de residencia.....	26
TABLA 4. Evolución de los pacientes con síndrome nefrótico.....	28
TABLA 5. Patrón histopatológico del síndrome nefrótico.....	29
TABLA 6. Patrón histopatológico en síndrome nefrótico corticorresistente.....	31
TABLA 7. Variedad de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria.....	33
TABLA 8. Tratamiento del síndrome nefrótico.....	34
TABLA 9. Respuesta al tratamiento.....	35
TABLA 10. Supervivencia del síndrome nefrótico.....	36

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Frecuencia de síndrome nefrótico por sexo.....	24
FIGURA 2. Frecuencia del síndrome nefrótico por edad al diagnóstico.....	25
FIGURA 3. Frecuencia del síndrome nefrótico por lugar de residencia.....	27
FIGURA 4. Evolución de los pacientes con síndrome nefrótico.....	28
FIGURA 5. Patrón histopatológico del síndrome nefrótico.....	30
FIGURA 6. Patrón histopatológico en síndrome nefrótico corticorresistente.....	32
FIGURA 7. Variedad de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria.....	33
FIGURA 8. Tratamiento del síndrome nefrótico.....	34
FIGURA 9. Respuesta al tratamiento.....	35
FIGURA 10. Supervivencia del síndrome nefrótico.....	36

ABREVIATURAS

ABD: Bloqueadores de los receptores de angiotensina.
ACEi: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
AINE: Antiinflamatorio no esteroideo
AR: Autosómico recesivo
ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II
CMV: Citomegalovirus
CNF: Síndrome nefrótico congénito tipo Finlandés
CNI: Inhibidores de calcineurina
CPH: Ciclofosfamida
CSA: Ciclosporina A
DMS: Esclerosis mesangial difusa
EBV: Virus de Epstein-Barr
ECA: Enzima convertidora de angiotensina
ECM: Enfermedad de cambios mínimos
ENaC: Canal de sodio epitelial
ERC: Enfermedad renal crónica
ERCT: Enfermedad renal crónica terminal
FeNa: Excreción fraccionada de sodio
GEFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
HIV: Virus de inmunodeficiencia humana
HVB: Virus de hepatitis B
HVC: Virus de hepatitis C
IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IGF-BP: Factor de crecimiento similar a la insulina
LES: lupus eritematoso sistémico
LRA: Lesión renal aguda
MBG: Membrana basal glomerular
MI: Mililitros
MMF: Micofenolato mofetilo
Ng: Nanogramos

NOS: variedad no especificada

RAAS: Sistema renina angiotensina aldosterona

FRNS: Síndrome nefrótico con recaídas frecuentes

SDNS: Síndrome nefrótico corticodependiente

SN: Síndrome nefrótico

SNCR: Síndrome nefrótico corticorresistente

SRNS: Síndrome nefrótico resistente a esteroides

TAC: Tacrolimus

TFe: Tasa de filtrado glomerular

TLR: Receptores tipo Toll

PATRÓN HISTOPATOLÓGICO, EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO EN NIÑOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA EN EL PERIODO 2019-2021

RESUMEN

Objetivos específicos: determinar la frecuencia del síndrome nefrótico por sexo, edad al diagnóstico y lugar de residencia en el periodo 2019-2021; identificar el patrón histopatológico en pacientes con síndrome nefrótico; describir la evolución y tratamiento de los pacientes. *Material y métodos:* estudio descriptivo, transversal, retrospectivo y sin riesgo, en que se revisaron los expedientes de niños con síndrome nefrótico para identificar su frecuencia, tratamiento y evolución. *Resultados:* se estudiaron 70 casos de síndrome nefrótico, 38 hombres y 32 mujeres, el grupo más afectado correspondió a los preescolares con un 44%. El 60% de los pacientes fueron corticosensibles, el 37.1 presentaron recaídas infrecuentes, 17.1% recaídas frecuentes y 5.7% corticodependientes; 40% de los pacientes se comportó como corticorresistente. Se realizaron 32 biopsias, la lesión más frecuente fue la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, hasta en 56%; las lesiones que siguieron en frecuencia fueron la nefritis lúpica con un 12.5%. Al 100% de los pacientes se les administró prednisona; a 34% ciclosporina, metilprednisolona al 8%, MMF y ciclofosfamida al 13 y 10% de pacientes, respectivamente. Actualmente se encuentran 28 pacientes en remisión del síndrome nefrótico, 8 pacientes con enfermedad renal crónica y dos fallecimientos. *Conclusiones:* el síndrome nefrótico es más frecuente en el sexo masculino, se presentó con mayor frecuencia en los preescolares, seguidos de escolares; el patrón histopatológico más frecuente fue glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

Palabras clave: síndrome nefrótico, corticosensible, corticorresistente, corticodependiente, remisión.

HISTOPATHOLOGICAL PATTERN, EVOLUTION AND TREATMENT OF THE NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN SERVED AT THE HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA IN THE PERIOD 2019-2021

ABSTRACT

Specific objectives: to determine the frequency of nephrotic syndrome by sex, age at diagnosis and place of residence in the period 2019-2021; identify the histopathological pattern in patients with nephrotic syndrome; describe the evolution and treatment of patients. Material and methods: descriptive, cross-sectional, retrospective and risk-free study, in which the files of children with nephrotic syndrome were reviewed to identify their frequency, treatment and evolution. Results: 70 cases of nephrotic syndrome were studied, 38 men and 32 women, the most affected group corresponded to preschoolers with 44%. 60% of the patients were corticosteroid sensitive, 37.1 presented infrequent relapses, 17.1% frequent relapses and 5.7% corticosteroid dependent; 40% of the patients behaved as steroid resistant. 32 biopsies were performed, the most frequent lesion was focal segmental glomerulosclerosis, up to 56%; the lesions that followed in frequency were lupus nephritis with 12.5%. 100% of the patients were administered prednisone; at 34% cyclosporine, methylprednisolone at 8%, MMF and cyclophosphamide at 13 and 10% of patients, respectively. There are currently 28 patients in remission of nephrotic syndrome, 8 patients with chronic kidney disease and two deaths. Conclusions: nephrotic syndrome is more frequent in males, it occurred more frequently in preschoolers, followed by schoolchildren; the most frequent histopathological pattern was focal segmental glomerulosclerosis.

Keywords: nephrotic syndrome, steroid-sensitive, steroid-resistant, steroid-dependent, remission.

INDICE	PÁGINA
1. Marco teórico.....	1
2. Planteamiento del problema a investigar.....	19
3. Justificación.....	19
4. Hipótesis	20
5. Objetivos.....	20
6. Material y métodos.....	20
7. Organización de la investigación.....	23
8. Resultados.....	24
9. Discusión.....	37
10. Conclusiones.....	39
11. Recomendaciones.....	39
12. Bibliografía.....	40
13. Anexos.....	43

1. MARCO TEORICO:

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico (SN) es la glomerulopatía primaria más frecuente en Pediatría¹. Se caracteriza por proteinuria intensa, hipoalbuminemia (albúmina sérica <2,5 g / dl), hiperlipidemia (colesterol sérico > 200 mg / dl) y edema².

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 glomerular¹.

La gran mayoría (> 90%) es primaria (idiopática); Una causa secundaria, p. ej., amiloidosis, lupus sistémico, púrpura de Henoch Schonlein, nefropatía por IgA e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B y C, se observa en raras ocasiones².

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia anual de esta enfermedad en los niños varía entre 2 a 7 casos nuevos por 100 000 habitantes en la población general y la prevalencia en menores de 16 años de edad es de 15 por 100,000 habitantes por año³. El pico de aparición se da en la etapa preescolar, seguida de la etapa escolar, con una proporción 2:1 favor de los hombres⁴.

En México, se desconoce la incidencia real del síndrome nefrótico primario, en el año 2000 el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" publicó que cada año atienden entre 35 y 40 casos nuevos de síndrome nefrótico, con un acumulado de 427 pacientes en 11 años, lo que representa el 26% de las admisiones del departamento de nefrología y el 0.36% de las admisiones de todo el hospital en el mismo periodo⁵.

Alrededor del 85% de los niños con síndrome nefrótico son corticosensibles. Existe, sin embargo, un porcentaje de pacientes con síndrome nefrótico refractario a tratamiento que inevitablemente progresarán a enfermedad renal terminal y necesitarán manejo sustitutivo de la función renal. La mortalidad en los niños con síndrome nefrótico primario de calcula alrededor de 3% y se asocia generalmente con procesos infecciones y episodios tromboembólicos⁵.

CLASIFICACIÓN

1. Síndrome nefrótico primario: Se presenta en forma espontánea, es decir, en un individuo aparentemente sano, no tiene relación con otra enfermedad⁵.
2. Síndrome nefrótico secundario: Se presenta a consecuencia de otra enfermedad, ya sea renal, o de cualquier órgano o sistema⁵.
Otras glomerulopatías (glomerulonefritis aguda, Púrpura de Schönlein-Henoch, nefropatía IgA, síndrome de Alport), enfermedades sistémicas (vasculitis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, diabetes mellitus, amiloidosis, síndrome hemolítico-urémico), enfermedades infecciosas (HVB, HVC, CMV, EBV, HIV, malaria), neoplasias (leucemia, linfoma Hodgkin) o fármacos (AINE, sales de oro, D-penicilamina, captopril)¹.
3. Síndrome nefrótico congénito: Asociado con infecciones in útero y/o con alteraciones genéticas⁵.

El síndrome nefrótico congénito se presenta entre los 0 y los 3 meses de edad, el síndrome nefrótico infantil se presenta entre los 3 y los 12 meses de edad y el síndrome nefrótico de inicio en la niñez se presenta después de un año de edad⁶.

PATOGENIA:

En el glomérulo normal la barrera de filtración la conforman la membrana basal glomerular (MBG) y el diafragma de filtración entre los procesos pedicelares de los podocitos, células epiteliales viscerales que cubren la superficie externa de la membrana basal de las asas capilares glomerulares. La lesión del podocito y el diafragma de filtración es el factor clave de la proteinuria, bien por mecanismos inmunológicos o genéticos, implicados de forma independiente o multifactorial¹.

Disfunción inmunológica

El síndrome nefrótico se considera un trastorno de las células T. Éstas células liberan citocinas que actúan sobre los glomérulos para inducir un aumento de la permeabilidad a las proteínas plasmáticas. La hipótesis es apoyada por: ausencia de depósitos inmunes en los glomérulos; aparición de remisión después de la infección por sarampión (que suprime las células T); asociación con linfoma de Hodgkin; y respuesta al tratamiento con agentes que inhiben la función de las células T (corticosteroides, ciclosporina)⁷.

Se ha especulado que la disfunción inmune podría resultar en la producción de un factor circulante, que afecta el diafragma de hendidura, dando como resultado proteinuria selectiva. Se proponen proteínas como interleucina 13, receptor activador de plasminógeno de uroquinasa soluble, CD80 soluble y factor de

crecimiento endotelial vascular. Evidencia sugiere una activación de la respuesta inmune innata en respuesta a la activación de receptores tipo toll (TLR) por productos microbianos, incluso directamente en el podocito⁷.

La proteinuria en modelos experimentales está relacionada con un aumento en la expresión de CD80 dentro de los podocitos. Un desequilibrio de las respuestas reguladoras Th17 y T permite la activación persistente de CD80 en los podocitos. La respuesta al rituximab, un agente anti-linfocitos B, sugiere la comunicación cruzada entre las células B y las células T colaboradoras².

Motilidad de los podocitos

La motilidad de los podocitos también puede influir en la proteinuria. Un podocito estacionario mantiene la integridad de la barrera de filtración glomerular, pero un podocito hiper móvil conduce al borramiento de la apófisis del pie. El movimiento de los podocitos está mediado por proteínas G de la familia Rho de GTPasas que controlan diversas vías de transducción de señales. Dos componentes de esta familia, rac1 y cdc42, promueven la motilidad celular mediante la formación de filopodios, y rhoA estabiliza la estructura de los podocitos mediante la formación de fibras de tensión contráctiles que contienen actina y miosina. Gee y col. utilizó el mapeo de homocigosis con secuenciación del exoma completo para identificar una mutación del gen ARHGDI1 que causa SRNS. ARHGDI1 existe en un complejo con RHO GTPasas, y cuando muta, rac1 y cdc42 unidos a GTP activo potenciaron la migración de podocitos humanos cultivados⁶.

Genética

Las mutaciones genéticas están presentes en 10 a 20% de los pacientes con resistencia esporádica a los esteroides y en una mayor proporción de pacientes con síndrome nefrótico familiar².

Las proteínas nefrina, podocina, PLCε1, CD2AP y TRPC6 son moléculas importantes en la señalización celular en el diafragma de hendidura del podocito, y una mutación de los genes que codifican estas proteínas compromete la integridad de la barrera de filtración glomerular. Las mutaciones en el gen NPHS1 alteran la proteína nefrina y dan como resultado un síndrome nefrótico congénito de tipo finlandés (CNF). El gen NPHS2 codifica la proteína podocina, y se han identificado mutaciones en este gen en familias con SRNS autosómico recesivo (AR) y hallazgos de biopsia de cambios glomerulares mínimos en etapas tempranas y GEFS en etapas posteriores⁶.

Cuando el producto del gen NPHS3, PLCε1, se muta, pueden producirse esclerosis mesangial difusa (DMS) y GEFS. El CD2AP interactúa con la nefrina y

la podocina en el diafragma de hendidura, y las mutaciones en el gen CD2AP producen cambios histológicos que son consistentes con los de la GEFS. TRPC6 es un canal catiónico que también interactúa con la podocina y la nefrina, y las mutaciones de ganancia de función causan GEFS⁶.

La α -actinina-4 es una proteína de unión a actina importante para el mantenimiento del citoesqueleto de podocitos, y las mutaciones en el gen que codifica esta proteína se manifiestan en SRNS y GEFS de inicio en el adulto en la biopsia⁶.

WT1 (cromosoma 11p13) es un factor de transcripción nuclear ubicado en el núcleo de los podocitos⁶. El gen supresor de tumor de Wilms (WT1) juega un rol crítico durante el desarrollo del riñón y genitales, por lo que un defecto en este gen puede producir anomalías en el sistema genitourinario, disfunción del podocito y predisposición al desarrollo de tumor de Wilms. Las mutaciones en este gen producen patologías sindrómicas, como Síndrome de WAGR, síndrome de Denys-Drash (SDD) y síndrome de Frasier (SF), así como casos aislados de tumor de Wilms y síndrome nefrótico⁸.

Los pacientes con SF clásicamente presentan pseudohermafroditismo masculino (genitales externos femeninos normales, gónadas rudimentarias y cariotipo XY) y síndrome nefrótico de inicio en la niñez, debido usualmente a glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), el cual progresa lentamente a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) durante la segunda o tercera década de la vida, rara vez durante la niñez. Los pacientes con SF frecuentemente desarrollan gonadoblastoma e infrecuentemente tumor de Wilms⁸.

El síndrome de Denys-Drash se caracteriza por pseudohermafroditismo masculino, tumor de Wilms y glomerulopatía con rápida progresión a la insuficiencia renal terminal. La lesión glomerular se caracteriza por una esclerosis mesangial difusa⁹.

LAMB2 es una proteína de matriz que se expresa abundantemente en la membrana basal glomerular. Las mutaciones en el gen LAMB2 dan como resultado el síndrome de Pierson, una entidad AR que comprende esclerosis mesangial difusa en la biopsia y anomalías del podocito⁶.

El síndrome de Pearson es una citopatía mitocondrial multiorgánica infrecuente, resultante de un defecto en la fosforilación oxidativa debido a delección o duplicación del ADN mitocondrial (ADNmt). Presenta mal pronóstico y la muerte ocurre con frecuencia en la infancia. Se caracteriza por anemia sideroblástica, deficiencia de páncreas exocrino, enfermedad hepática y tubulopatía renal. Además, fallo en el crecimiento, pancitopenia, marcado incremento de lactato sérico y en líquido cefalorraquídeo, oftalmoplejía externa progresiva, miopatía

proximal con debilidad y alteraciones neurológicas¹⁰.

Síndrome Nefrótico congénito:

La lesión estructural glomerular justifica sus tres características: presentación precoz, ausencia de respuesta a tratamiento y baja recurrencia postrasplante. Las manifestaciones clínicas son graves, comprometen la supervivencia y la mayoría precisan diálisis en el primer año de evolución. Las mutaciones de los genes NPHS1, NPHS2, WT1 y LAMB2 explican el 90% de los SN de comienzo en los tres primeros meses de vida y dos tercios de los SN con comienzo entre los 4 y los 12 meses de edad; no obstante, se han detectado a cualquier edad¹.

Mutaciones del gen NPHS2 (cromosoma1q25-31), que codifica la proteína podocina, representa la causa más frecuente de SNCR autosómico recesivo en niños (42% corresponden a formas familiares y 10% de los casos esporádicos) también cabe destacar que se ha encontrado en el 39% de los pacientes con síndrome nefrótico congénito¹¹.

FISIOPATOLOGIA DEL EDEMA:

Se han propuesto dos teorías para explicar la fisiopatología del edema, "llenado insuficiente" y "llenado excesivo". La hipótesis del llenado insuficiente establece que la proteinuria en rango nefrótico conduce a hipoalbuminemia, que da como resultado una disminución de la presión oncótica plasmática y un equilibrio alterado de las fuerzas de Starling con la consiguiente fuga de líquido del espacio intravascular al intersticio, lo que da lugar a edema. La depleción del volumen intravascular da como resultado procesos neurohormonales compensadores que incluyen la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y aumento de la secreción de vasopresina. La retención de sodio y agua se produce como consecuencia de la respuesta compensatoria¹².

Muchas observaciones contradicen la hipótesis del relleno insuficiente como único mecanismo fisiopatológico responsable de la formación de edemas. Los pacientes con analbuminemia congénita no desarrollan edema y todos los pacientes con síndrome nefrótico y edema severo no muestran una respuesta adecuada a la terapia de infusión de albúmina sola. El bloqueo de la activación del RAAS con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina no produce una reducción del edema¹².

Según la hipótesis del llenado excesivo, la retención de sodio es el mecanismo principal en el síndrome nefrótico que conduce a un volumen intravascular expandido y extravasación de líquido hacia el intersticio y formación de edema. El mecanismo de la retención primaria de sodio no está claro, aunque se considera

que los túbulos distales y los conductos colectores contribuyen a este fenómeno. El canal de sodio epitelial (ENaC) es activado por la plasmina que es generada por el activador del plasminógeno tipo uroquinasa por escisión del plasminógeno, presente en la orina de pacientes con síndrome nefrótico¹².

Evaluación del volumen intravascular

Los pacientes con volumen contraído presentan dolor abdominal, náuseas, vómitos, mareos, letargo, taquicardia, palidez, llenado capilar tardío, presión arterial baja, hipotensión postural, que puede progresar a shock hipovolémico. Los pacientes en estado de expansión de volumen suelen mostrar edema refractario, hipertensión, distensión abdominal y disnea¹².

Dos marcadores bioquímicos fiables del volumen intravascular son la excreción fraccionada de sodio (FENa) y el índice de potasio (proporción de potasio urinario a sodio más potasio [UK/UK + UNa]). En pacientes con síndrome nefrótico y edema, el valor observado de FENa es inferior al 1%; es inferior al 0,2–0,5% en el estado de volumen contraído. El índice de potasio > 0,6 es un marcador de aumento de la actividad de la aldosterona en la nefrona distal y sugiere una contracción del volumen intravascular. Otros parámetros para identificar la hipovolemia son el aumento del hematocrito (>8 a 10%), la proporción alta de urea en sangre a creatinina y la hiponatremia. Algunos estudios han examinado el papel de la ecografía, para evaluar el volumen intravascular, utilizando índices de la vena cava inferior. El análisis de impedancia bioeléctrica también se ha utilizado para evaluar el volumen de líquido en el síndrome nefrótico infantil. Este análisis se considera una mejor herramienta que la ecografía para evaluar el volumen corporal total¹².

MANIFESTACIONES CLINICAS

Síndrome edematoso de inicio temprano, se describe como declive, blando, indoloro, simétrico, con godete. Inicialmente se localiza en el rostro por la mañana con hinchazón de párpados. Sin tratamiento puede conducir a ascitis, hidrocele o derrame pleural¹³.

La hipertensión arterial moderada está presente en el 20-30% de los casos y la hipotensión puede indicar un estado hipovolémico efectivo. Hematuria microscópica se observa en aproximadamente el 20% de los casos, siendo excepcional la hematuria macroscópica que conduce a la búsqueda de trombosis de las venas renales¹⁴.

COMPLICACIONES POTENCIALES:

Las complicaciones ocurren en 1 a 4% de las recaídas y pueden ser potencialmente mortales.

-Derrames serosos (peritoneales, pleurales, pericárdicos).

-Hipervolemia-hipovolemia: El 25% de los pacientes con un brote de SN tienen presión arterial alta que refleja hipervolemia, 60% volumen sanguíneo normal y el 15% tiene signos de hipovolemia por fuga capilar. La hipovolemia es difícil de diagnosticar clínicamente y debe sospecharse en presencia de dolor de músculos abdominales aislados. Hay formas graves (taquicardia, hipotensión, extremidades frías, dolor abdominal, shock) asociado con hemoconcentración (aumento del hematocrito) y posiblemente insuficiencia renal funcional¹⁴.

Trombosis: con una incidencia entre el 10 y el 40%, que suele aparecer en las venas renales y en los miembros inferiores, provocando trombosis venosa profunda, aunque también pueden afectarse territorios arteriales. Se debe a una situación de hipercoagulabilidad por la pérdida urinaria de antitrombina III¹⁵. La trombosis se ve favorecida por hipotensión arterial, diuréticos, catéteres centrales y punciones venas arteriales o profundas¹⁴.

-Infecciones: La susceptibilidad a las infecciones se debe en parte a las alteraciones inmunológicas observadas durante el SN, a lo que se suma el efecto de los inmunosupresores. Los gérmenes causales más comunes son *Streptococos* y *Escherichia coli*. La peritonitis bacteriana no es infrecuente. Otras infecciones bacterianas son pielonefritis aguda, meningitis, celulitis. La varicela en niños nefrótico puede tener un curso maligno¹⁴.

-Otras complicaciones: hiperlipidemia por aumento de la síntesis hepática de lipoproteínas; baja estatura secundaria a una alteración de la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-BP) y terapia prolongada con corticosteroides; sobrepeso y otras complicaciones de la terapia con corticosteroides prolongada; hipotiroidismo debido a la pérdida de orina de proteínas que transportan hormonas tiroideas; desmineralización ósea secundaria a SN o terapia prolongada con corticosteroides; enfermedad renal en etapa terminal¹⁴.

En niños que responden al tratamiento, la función renal se mantiene normal a largo plazo; sin embargo, los pacientes con SN congénito y el 50% de los SNCR evolucionan a enfermedad renal terminal¹.

DIAGNOSTICO

La evaluación de un paciente con sospecha de síndrome nefrótico incluye antecedentes y examen físico, con atención a una posible etiología secundaria, terapias previas y evidencia de infecciones. La proteinuria en “rango nefrótico” se define como proteína en orina 3+/4+ (300-2000 mg/dl) por tira reactiva en la primera orina de la mañana durante 3 días consecutivos, cociente proteína/creatinina >2 mg/mg, o excreción de proteína en orina > 40 mg/m² por hora en una muestra cronometrada. No es necesaria una evaluación cuantitativa precisa de la proteinuria para el diagnóstico².

Se realizará estudio de la función renal, lipidograma, función tiroidea, coagulación, hemograma e inmunoglobulinas para evaluar las alteraciones secundarias, así como serología viral, complemento y estudio de autoinmunidad para descartar SN secundario. El estudio genético está indicado en el SN congénito, corticorresistente y familiar. La biopsia renal no es indispensable para el diagnóstico pero ofrece información pronóstica valiosa en casos seleccionados¹.

BIOPSIA RENAL

La biopsia renal debe ser del tamaño y la cantidad adecuada para que permita visualizar todos los componentes del túbulo urinífero, mínimo debe contener 20 glomérulos para evaluar la actividad o cronicidad de la afectación renal⁴.

Las indicaciones para toma de biopsia son: SN corticorresistente, corticorresistencia tardía, edad menor a un año o mayor a 10, síndrome nefrótico familiar, hipocomplementemia de C3, injuria renal, hematuria macroscópica y/o hipertensión arterial, alto índice de sospecha de patología de base, previo a la indicación de anti-calcineurínicos que obligue a descartar evolución natural de la enfermedad renal y toxicidad del medicamento, disminución de la función renal en pacientes que reciben inhibidor de la calcineurina. En SN con recaídas frecuentes o corticodependencia, la indicación de biopsia renal ha de ser valorada individualmente⁴.

La muestra debe examinarse mediante microscopía de luz e inmunofluorescencia. La microscopía electrónica ayuda a confirmar el diagnóstico de enfermedad por cambios mínimos, nefropatía membranosa temprana, glomerulonefritis membranoproliferativa y síndrome de Alport².

HISTOLOGIA DEL SINDROME NEFROTICO

La enfermedad por cambios mínimos (ECM), es la causa más común de síndrome nefrótico en niños¹⁶. Es la causa de SN en el 90% de los niños menores de diez años, 50-70% de niños los mayores de esa edad y el 10-15% de los adultos¹. Está definida por la ausencia de anomalías glomerulares al microscopio de luz y fusión difusa de los pedicelos de los podocitos en la microscopía electrónica. Esta lesión ultra estructural del podocito subyace en pacientes con SN típicamente corticosensible¹.

La histología en pacientes con síndrome nefrótico resistente a esteroides muestra enfermedad de cambios mínimos y GEFS en 30-40% de los pacientes, respectivamente y glomerulonefritis mesangioproliferativa en un grupo pequeño. Aproximadamente el 15% de los pacientes con resistencia a los esteroides presentan glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía membranosa, nefropatía por IgA o amiloidosis. Varias formas sindrómicas de síndrome nefrótico se asocian con la esclerosis mesangial difusa².

La GEFS se puede dividir en cinco variantes morfológicas según la clasificación de Columbia. La forma más común es la variante no especificada (NOS), de la que se pueden distinguir la GEFS con colapso, la variante con lesión de la punta y la variante perihiliar y celular. La etiología de la GEFS no se puede identificar de manera confiable a partir de la clasificación histológica, aunque algunas formas como la forma colapsante, son comunes en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no tratada¹⁷.

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal en niños con síndrome nefrótico corticorresistente en Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI durante 15 años, en los cuales la biopsia inicial resultó con cambios mínimos en 33 pacientes (21.9%), proliferación mesangial difusa en 74 (49%) y glomeruloesclerosis focal y segmentaria en 44 (29.1%)¹⁸.

HISTORIA NATURAL

La mayoría de los niños con SN idiopático 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. 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 recaídas¹.

Del 30 al 50% de los niños con síndrome nefrótico corticorresistente evolucionan a insuficiencia renal crónica, y 60-85% remiten con ciclosporina.¹⁸

La respuesta a corticoides y la evolución definen las siguientes categorías:

Según la respuesta a corticoides en la primera manifestación:

- a) SN corticosensible: desaparece la proteinuria y se normaliza la albúmina plasmática en respuesta al tratamiento¹.
- b) SNCR: persiste el SN clínico y/o bioquímico de SN a pesar de ocho semanas de tratamiento¹.

Según el curso evolutivo:

- a) SN corticosensible con brote único o recaídas infrecuentes: máximo de dos recaídas en seis meses tras la manifestación inicial, o menos de tres en un año en cualquier momento evolutivo.
- b) SN recaídas frecuentes: más de dos recaídas en seis meses tras la manifestación inicial, o más de tres en un año en cualquier momento evolutivo.
- c) SN cortico dependiente: dos o más recaídas al rebajar la dosis de prednisona a días alternos o recaída en las dos semanas siguientes a la supresión.
- d) SN corticorresistente tardío: tras una de las recaídas no existe remisión, habiendo sido corticosensible en su manifestación inicial¹.

TRATAMIENTO

Aporte de líquidos y nutrición:

Se ha sugerido la restricción general de líquidos a dos tercios del mantenimiento en niños con síndrome nefrótico, sin embargo, esto puede poner en riesgo de hipovolemia sintomática a los pacientes que ya tienen depleción del volumen intravascular ("paciente subllenado") a pesar de la presencia de edema concomitante. Por lo tanto, no se recomienda la restricción de líquidos de rutina. En su lugar se sugiere una ingesta equilibrada de líquidos teniendo en cuenta la producción de orina, el estado del volumen y el sodio sérico (el sodio sérico bajo sugiere una sobrecarga de líquidos)¹⁹.

La dieta que deben recibir los niños con síndrome nefrótico primario tiene que aportar las calorías necesarias para la edad y mantener equilibrio entre carbohidratos, lípidos y proteínas. Se recomienda restricción moderada de sodio en la dieta (1.5-2 gramos (60-80 mmol) de sodio en 24 horas⁵.

La cantidad de proteínas de la dieta debe ser normal, evitar dietas hiperproteicas que favorecen la hiperfiltración. En pacientes con corticoterapia crónica e hiperlipidemia es deseable una dieta baja en grasas²⁰.

Tratamiento anti-edema

I. Diuréticos:

Considerar el tratamiento con diuréticos de asa (por ejemplo, furosemida) en pacientes con edema severo. En pacientes con edema refractario, también se puede considerar la adición de metolazona, tiazidas o diuréticos ahorradores de potasio. No se deben administrar diuréticos a pacientes con signos de depleción del volumen intravascular, incluido tiempo de llenado capilar prolongado, taquicardia, hipotensión y oliguria debido al riesgo de trombosis y LRA¹⁹.

II. Infusiones de albúmina:

Sugerimos tratar pacientes con edema refractario (derrame pericárdico/pleural, anasarca, edema genital) y/o hipovolemia sintomática o con crisis prerrenal (oliguria por depleción de volumen intravascular) con infusiones de albúmina humana. Dosis inicial de albúmina al 20-25% de 0,5-1 g/kg de peso corporal por vía intravenosa durante un período de 4-8 h, y agregar furosemida (1-2 mg/kg por vía iv) a la mitad y/o al final de la infusión. Los niños que reciben infusiones de albúmina deben controlarse inicialmente con mediciones de la presión arterial y la frecuencia cardíaca cada 30 minutos. La infusión debe reducirse o suspenderse si desarrollan algún síntoma que sugiera una sobrecarga vascular¹⁹.

Inmunizaciones

Los niños con síndrome nefrótico tienen mayor riesgo de presentar infección invasiva por neumococo, por lo que deben recibir inmunización anti-neumocócica de acuerdo con las recomendaciones locales para la inmunización inicial y la aplicación del refuerzo⁵.

Las vacunas con virus vivos como: sarampión, paperas, rubeola, varicela y rotavirus están contraindicadas en niños que reciben inmunosupresores o agentes citotóxicos. Las vacunas con virus vivos solo se podrán aplicar cuando:

- I. -La dosis de prednisona se encuentre por debajo de 1 mg/kg/d (por debajo de 20 mg/d) o por debajo de 2 mg/kg (por debajo de 40 mg) en días alternos.
- II. -El niño haya dejado de recibir agentes citotóxicos como la ciclofosfamida y clorambucil por más de 3 meses.

- III. -El niño haya dejado de recibir agentes inmunosupresores como los inhibidores de la calcineurina, levamisol y micofenolato de mofetilo por más de un mes⁵

La inmunidad para el virus de varicela se debe verificar antes de iniciar la terapia inmunosupresora. La exposición a la enfermedad debe ser tratada con inmunoglobulina y la enfermedad establecida con aciclovir intravenoso. Todos los pacientes con síndrome nefrótico y sus familiares deben recibir vacuna antineumocócica y vacuna anual de influenza inactivada²⁰.

Reemplazo de hormonas tiroideas

El hipotiroidismo en niños con SRNS es el resultado de la pérdida urinaria de proteínas de unión a tiroxina. Por lo tanto, los niveles de TSH y T4 libre deben controlarse regularmente en pacientes con proteinuria de alto grado persistente. Para aquellos niños con niveles de TSH > 10 mU/l y T4 libre baja, recomendamos tratar con levotiroxina (T4). En niños asintomáticos con elevaciones de TSH de 4,5 a 10 mU/l y T4 libre normal, la función tiroidea puede controlarse periódicamente y reevaluarse la indicación del tratamiento¹⁹.

Tratamiento con corticosteroides

Los corticosteroides suprimen la función de las células T, así como también estabilizan el citoesqueleto de los podocitos²¹. La prednisona y la prednisolona son equivalentes, se usan en la misma dosis. El régimen de dosificación estándar para el tratamiento inicial del síndrome nefrótico es 60 mg/m²/d o 2 mg/kg/d (máximo 60 mg/d) vía oral, durante cuatro o seis semanas. Después de cuatro a seis semanas, administre 40 mg/m² o 1,5 mg/kg/día, durante otras cuatro a seis semanas. La evidencia es insuficiente para elegir entre ocho y 12 semanas de tratamiento²².

Puede ser prudente dosificar por área de superficie corporal para evitar la infra dosificación, especialmente en niños más pequeños. Una sola dosis diaria puede ser preferible para optimizar la adherencia. Varios ensayos sugieren que las recaídas podrían reducirse si los corticosteroides se administran diariamente durante cinco a siete días al inicio de la infección de las vías respiratorias superiores en niños con FRNS o SDNS que actualmente no toman corticosteroides o toman corticosteroides en días alternos²².

El abordaje inicial de la recaída debe incluir prednisona como dosis única diaria de 60 mg/m² o 2 mg/kg (máximo 60 mg/d) hasta que el niño remita por completo durante al menos tres días. Después de lograr la remisión completa, reduzca la prednisona a 40 mg/m² o 1,5 mg/kg en días alternos durante al menos cuatro semanas²².

Tratamiento de recaídas frecuentes y dependencia a esteroides

Aproximadamente el 40% de los niños con síndrome nefrótico sensible a esteroides presentan recaídas frecuentes o dependencia a los corticosteroides⁵.

Las recaídas frecuentes y la dependencia a esteroides que inician en la niñez y continúan hasta la adolescencia o la edad adulta, requieren tratamiento con prednisona en dosis variables durante largos periodos de tiempo para alcanzar y mantener la remisión, lo que se asocia inevitablemente con efectos adversos significativos⁵: Deterioro del crecimiento, desarrollo de cataratas y aumento de peso sustancial²³. Así como consecuencias conductuales y psicológicas son como ansiedad, depresión y comportamiento agresivo²⁴.

En niños con recaídas frecuentes los corticosteroides son necesarios para lograr la remisión y las dosis bajas en días alternos son requeridas para mantener la remisión sin necesidad de usar inmunosupresores⁵.

La asociación Británica de Nefrología Pediátrica recomienda que los niños con síndrome nefrótico sensible a esteroides que presentan dependencia a los mismos, deben recibir 0.1-0.5 mg/kg en días alternos durante al menos 3 a 6 meses antes de suspender los esteroides⁵.

El grupo de nefrología pediátrica de la India recomienda que la dosis de prednisona para uso prolongado debe ser 0.5-0.7 mg/kg en días alternos durante 9-18 meses con vigilancia de los efectos adversos tóxicos de los corticosteroides⁵.

Agentes ahorradores de esteroides

Para evitar o mitigar los efectos adversos relacionados con los corticosteroides, los niños con FRNS o SDNS requieren otros agentes, incluidos agentes alquilantes (ciclofosfamida), levamisol, rituximab, micofenolato mofetilo (MMF) y CNI (ciclosporina, tacrolimus). Los efectos adversos de estos agentes incluyen fertilidad reducida (agentes alquilantes), disfunción renal, hipertensión (CNI), leucopenia y un mayor riesgo de infecciones graves. A pesar de estos desafíos, el beneficio general de estos tratamientos supera la experiencia casi universal de toxicidad relacionada con la exposición crónica a los esteroides²².

Lo ideal es que los pacientes estén en remisión con corticosteroides antes de iniciar el uso de agentes ahorradores de esteroides. Se recomienda la coadministración de esteroides durante al menos dos semanas después del inicio del tratamiento economizador de esteroides. Aunque el objetivo de los agentes ahorradores de esteroides es dejar que los pacientes estén libres de corticosteroides, es posible que aún se necesiten corticosteroides en dosis bajas diarias o en días alternos para mantener la remisión²².

Levamisol:

Es un antihelmíntico con actividad inmunomoduladora no bien conocida, sin componente inmunosupresor²⁵. Utilizado para evitar el tratamiento con esteroides en el síndrome nefrótico dependiente de esteroides (SDNS) y síndrome nefrótico con recaídas frecuentes (FRNS)²⁶. Al parecer actúa aumentando la respuesta inmunitaria tipo 1, regulando a la baja la respuesta tipo 2 induciendo la transcripción de la citocina interleucina-18²⁷.

Los efectos adversos son poco frecuentes, pero comprenden síntomas similares a los de la gripe, neutropenia, hepatotoxicidad, convulsiones y erupción cutánea. Los recuentos de leucocitos se controlan cada 2-3 meses². KDIGO recomienda una dosis de 2,5 mg/kg en días alternos, al menos 12 meses. La mayoría de los niños recaerán cuando se suspenda el fármaco²⁸.

Ciclofosfamida:

Es el fármaco ahorrador de esteroides más utilizado en todo el mundo y ha sido eficaz en múltiples ensayos controlados aleatorios para el tratamiento del síndrome nefrótico recurrente frecuente²³.

Es un agente alquilante, el cual, tiene efectos citotóxicos sobre los linfocitos al inhibir la replicación del ADN, lo que conduce a la apoptosis. Por lo que tiene, asimismo muchos efectos secundarios importantes: leucopenia, trombocitopenia, alopecia, cistitis hemorrágica y riesgo de infecciones²⁶. La disfunción gonadal e infertilidad, sobretodo en los niños, son secuelas importantes después de la exposición y la dosificación acumulativa aumenta este efecto secundario²⁹. Por lo cual, KDIGO recomienda un ciclo único de ciclofosfamida de 8 a 12 semanas para SSNS con recaídas frecuentes, y desaconseja cualquier dosis repetida²⁸.

La dosis de ciclofosfamida es de 2 a 2,5 mg/kg/día durante 8 a 12 semanas. Su dosis acumulada no debe exceder los 168 mg/kg. La dosis de prednisolona es de 1 a 1,5 mg/kg en días alternos durante el tratamiento con ciclofosfamida; posteriormente, los esteroides se reducen gradualmente y se suspenden durante 4-6 semanas².

Micofenolato de mofetilo:

Tiene efectos inhibitorios sobre linfocitos T y B y expresión genética de citoquinas.³⁰ La terapia con MMF se usa a menudo en FRNS o SDNS para evitar los efectos secundarios más importantes de los inhibidores de la calcineurina y la ciclofosfamida²³. La dosis del medicamento es de 600 a 1000 mg/ m²/día o de 20 a 25 mg/kg/día en dos dosis divididas, durante 12 a 36 meses. Se administran dosis decrecientes de prednisolona durante 6 a 12 meses. La terapia es

generalmente segura y se asocia con pocos efectos secundarios. Los recuentos de leucocitos se controlan cada 1 a 2 meses y se suspende el tratamiento si es inferior a 4000/mm³²

Ciclosporina y tacrolimus:

La terapia con cualquiera de estos agentes está indicada en pacientes con recaídas frecuentes o dependencia de esteroides que no se benefician con levamisol, ciclofosfamida y/o micofenolato de mofetilo².

Se administra ciclosporina A (4 a 5 mg/kg/d) o tacrolimus (0,1 a 0,2 mg/kg/d), divididos en dos dosis, durante 12 a 24 meses con el objetivo de alcanzar niveles mínimos respectivos de 80 a 120 ng/ml y 3-7 ng/ml. Ambos agentes tienen un gran potencial ahorrador de esteroides, y la interrupción de los esteroides se logra en la mayoría de los pacientes después de la reducción gradual durante 6 a 9 meses. Los efectos adversos son frecuentes e incluyen nefrotoxicidad aguda y crónica. La función renal se vigila cada 3 meses; el aumento de creatinina superior al 25% es motivo de preocupación. Los pacientes que reciben ciclosporina muestran más efectos secundarios cosméticos (hirsutismo, hiperplasia de las encías), hipertensión e hipercolesterolemia².

El tratamiento con tacrolimus se asocia con riesgo de hiperglucemia, transaminasas elevadas, diarrea, temblores, dolor de cabeza y convulsiones. En vista del riesgo significativo a largo plazo de nefrotoxicidad, se realiza una biopsia renal después de 2-3 años de tratamiento continuo².

Rituximab:

Anticuerpo monoclonal que se une al antígeno CD20 en las células B, es el agente terapéutico más nuevo para SSNS. Induce la remisión en FRNS y SDNS; sin embargo, no hay ningún beneficio en usarlo para SRNS²³.

Los niños que inicialmente se beneficiaron de la terapia con rituximab eventualmente recaen, lo que sugiere que el efecto no es permanente. Además, aunque la mayoría de los niños toleran bien el rituximab, tiene efectos secundarios potencialmente graves, como fibrosis pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, reactivación del virus de la hepatitis B, leucoencefalopatía multifocal, colitis ulcerosa inmunomediada y agranulocitosis²³.

Tratamiento del síndrome nefrótico resistente a corticosteroides

Los niños con síndrome nefrótico resistente a corticosteroides y específicamente la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, tienen el 50% de riesgo para presentar enfermedad renal en fase terminal durante los 5 años posteriores al diagnóstico si no logran remisión completa o parcial⁵.

En un niño que no logra una respuesta completa a los corticosteroides a las cuatro semanas, se diagnostica SRNS. Si se logra una remisión parcial, se puede sospechar fuertemente de SRNS, pero un pequeño porcentaje de niños logrará una respuesta completa a las seis semanas (definidos como respondedores tardíos)²². Es indispensable contar con biopsia renal para excluir otras causas de daño renal y evaluar el grado de lesión intersticial y la presencia de fibrosis glomerular.

Los objetivos principales del tratamiento del síndrome nefrótico resistente a corticosteroides son⁵:

- a) Lograr el control y preferentemente la cura del síndrome nefrótico resistente a corticosteroides.
- b) Disminuir la progresión hacia la enfermedad renal terminal.

Tratamiento no inmunosupresor de primera línea en niños con SRNS

Recomendamos iniciar inhibidores del sistema reninangiotensina-aldosterona (RAASi) con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEi) o bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB) una vez que se realiza el diagnóstico de SRNS. En los pacientes con ERC, el bloqueo del SRAA mediante la ECA o los ARB disminuye la presión intraglomerular, desacelera la progresión de la ERC y reduce la proteinuria. Recomendamos apuntar a las dosis máximas aprobadas según la tolerancia, ya que se esperan efectos antiproteinúricos de los IECA dependientes de la dosis¹⁹.

Se ha observado una reducción del 33% de la proteinuria con la administración de 0.2 mg de enalapril, y una reducción del 52% de la proteinuria con dosis de 0.6 mg/kg de enalapril⁵.

Tratamiento inmunosupresor de primera línea en niños con SRNS

Los agentes más utilizados incluyen ciclosporina, tacrolimus, metilprednisolona intravenosa en dosis altas y MMF, aunque la eficacia de estos agentes es menor en SRNS en comparación con FRNS o SDNS. No se ha identificado ningún papel para la ciclofosfamida o el rituximab en niños con SRNS²².

Se recomienda el uso de un inhibidor de la calcineurina como terapia inicial para los niños con síndrome nefrótico resistente a esteroides. Se sugiere continuar con inhibidores de la calcineurina por un mínimo de 12 meses, cuando se haya logrado al menos remisión parcial en 6 meses. Dosis bajas de corticosteroides pueden usarse en combinación con inhibidores de la calcineurina⁵.

Se recomienda dosis inicial de CsA de 3 a 5 mg/kg/día (máximo inicial de 250 mg/día) administrada por vía oral dos veces al día. Sugerimos titular la dosis de CsA al menos en intervalos diarios con el objetivo de alcanzar niveles mínimos de CsA en sangre entera entre 80 y 120 ng/ml. Los niveles deben monitorearse semanalmente hasta el estado estable y luego cada 1 a 3 meses¹⁹.

Se recomienda dosis inicial de TAC de 0,1 a 0,2 mg/kg/día (máximo inicial de 5 mg/día) administrada por vía oral dos veces al día. Sugerimos titular la dosis de TAC con el objetivo de niveles mínimos entre 4 y 8 ng/ml¹⁹.

Recomendamos reducir la dosis de CNI o retirarla si el FGe desciende por debajo de 30 ml/min/1,73 m². Los pacientes con SRNS que no muestran al menos una remisión parcial a CNI a los 6 meses se consideran resistentes a CNI, y aquellos que no responden a CNI más otro agente que es mecánicamente distinto por 12 meses acumulados de terapia como multirresistentes¹⁹.

Cuando los CNI no están disponibles o no son asequibles, sugerimos usar ciclofosfamida (CPH) [intravenosa u oral] con o sin esteroides en dosis altas. La CPH puede probarse para inducir la remisión en entornos de recursos limitados, pero debe suspenderse en caso de no lograr una respuesta¹⁹.

En los niños que no logran la remisión con inhibidores de calcineurina, se sugiere usar: micofenolato de mofetilo, altas dosis de corticosteroides o combinación de micofenolato de mofetilo y corticosteroides⁵.

Si se considera la inmunosupresión en un niño con SNRE y una TFGGe <30 ml/min/1,73 m², se puede utilizar MMF para evitar la nefrotoxicidad por CNI. Sugerimos una dosis inicial de MMF de 1200 mg/m² por día¹⁹.

Cointervención con glucocorticoides.

No recomendamos el tratamiento rutinario prolongado (>6 meses) de NPD junto con CNI y RAASi. Sugerimos disminuir la NPD después del inicio de CNI de la siguiente manera: 40 mg/m² QOD durante 4 semanas, 30 mg/m² QOD para 4 semanas, 20 mg/m² QOD durante 4 semanas, 10 mg/m² QOD durante 8 semanas y discontinuación posterior¹⁹.

Enfoques de segunda línea

Rituximab. Sugerimos administrar dos infusiones de rituximab a una dosis de 375 mg/m² por infusión para reducir el recuento de células CD19 por debajo de 5 por microlitro o 1% (generalmente 1-2 infusiones en 2 semanas). Los estudios observacionales mostraron remisiones completas en 30% de los pacientes tratados con rituximab como terapia de rescate para SRNS multirresistente¹⁹.

Síndrome nefrótico congénito

Las causas infecciosas del SNC incluyen sífilis congénita, toxoplasmosis e infecciones por citomegalovirus (CMV). La sífilis congénita es la infección más común que causa SN. El tratamiento con penicilina suele ser curativo. La toxoplasmosis congénita y el CMV son causas mucho más raras del SNC, y se ha demostrado que la proteinuria es reversible mediante el tratamiento con espiramicina y ganciclovir, respectivamente²³.

Los patógenos genéticos más comunes incluyen NPHS1, NPHS2, WT1, PLCE1 y LAMB2. El tratamiento del SNC inicialmente gira en torno a garantizar que no haya una causa tratable, como una infección congénita, evaluar los ojos en busca de anomalías asociadas de síndromes asociados con el SNC, como el síndrome de Pierson. Las estrategias de manejo incluyen: el uso de medicamentos, como los inhibidores de la ECA o la indometacina, en un intento de limitar el número de infusiones de albúmina requeridas; nefrectomía unilateral; nefrectomías bilaterales e inicio de diálisis peritoneal y, finalmente, trasplante renal cuando sea del tamaño adecuado²³.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA A INVESTIGAR:

No se ha realizado un estudio en éste hospital con metodología científica que nos muestre cual tipo de patrón histopatológico prevalece en pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico, así como edad al diagnóstico, sexo más frecuentemente afectado y lugar de procedencia de los pacientes; asimismo analizar la evolución clínica y tratamiento, por lo que en este proyecto de tesis se pretende resolver las siguientes preguntas:

2.1. ¿Cuál es la frecuencia del síndrome nefrótico por edad al diagnóstico, sexo y lugar de residencia en el periodo 2019-2021?

2.2. ¿Qué tipo de patrón histopatológico predomina en los pacientes con síndrome nefrótico?

2.3 ¿Cuál ha sido la evolución de éstos pacientes durante éste periodo?

2.4 ¿Cuál es el tratamiento más frecuentemente utilizado en los pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico?

3. JUSTIFICACIÓN:

La incidencia anual de esta enfermedad en los niños varía entre 2 a 7 casos nuevos por 100 000 habitantes en la población general y la prevalencia en menores de 16 años de edad es de 15 por 100,000 habitantes por año.³ El pico de aparición se da en la etapa preescolar, seguida de la etapa escolar, con una proporción 2:1 favor de los hombres.⁴

Alrededor del 85% de los niños con síndrome nefrótico son corticosensibles. Existe, sin embargo, un porcentaje de pacientes con síndrome nefrótico refractario a tratamiento que inevitablemente progresarán a enfermedad renal terminal y necesitarán manejo sustitutivo de la función renal. La mortalidad en los niños con síndrome nefrótico primario de calcula alrededor de 3% y se asocia generalmente con procesos infecciones y episodios tromboembólicos.⁵

Este estudio permitirá generar información sobre la frecuencia, tipo de lesión histopatológica, evolución y tratamiento de los niños con síndrome nefrótico atendidos en el Hospital Infantil de Morelia que permitirá establecer medidas que mejoren su diagnóstico y calidad del tratamiento.

Este estudio es factible de realizarse porque el hospital cuenta con los expedientes clínicos y los médicos especialistas en nefrología que atienden a los niños con síndrome nefrótico, no requiere costos adicionales por ser un estudio retrospectivo.

4. HIPOTESIS:

La lesión histopatológica más frecuente en pacientes con síndrome nefrótico resistente a esteroides del hospital infantil de Morelia es la glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

5. OBJETIVOS:

GENERAL:

Analizar el patrón histopatológico, tratamiento y evolución de pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico atendidos en el Hospital Infantil de Morelia.

ESPECIFICOS:

1. Determinar la frecuencia del síndrome nefrótico por sexo, edad al diagnóstico lugar de residencia en el periodo 2019-2021
2. Identificar el patrón histopatológico en pacientes con síndrome nefrótico.
3. Describir la evolución de los pacientes con síndrome nefrótico
4. Describir el tratamiento más utilizado en los pacientes.

6. MATERIAL Y METODOS:

Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo y sin riesgo.

6.1 Población: Se estudiaron los pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico atendidos en el hospital infantil de Morelia en el periodo enero 2019-diciembre 2021.

6.2 La unidad de observación sería el expediente clínico de cada paciente.

6.3 Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico atendidos en el periodo de enero 2019 a diciembre 2021

6.4 Criterios de exclusión:

- Ninguno.

6.5 Criterios de eliminación:

- Expedientes que no tengan toda la información necesaria para el estudio.

6.6 Definiciones de variables y unidades de medida:

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	CRITERIO DIAGNOSTICO
Síndrome nefrótico	Enfermedad glomerular caracterizada por proteinuria en rango nefrótico, edema, hipoalbuminemia e hiperlipidemia.	Cualitativa Cuantitativa	-Proteinuria en rango nefrótico >40 mg/m ² /h. -Hipoalbuminemia <2,5 g/dl -Edema bipalpebral y de extremidades inferiores -Hiperlipidemia.
Edad al diagnóstico	Tiempo de vida a partir del nacimiento	Cuantitativa	Por años cumplidos Por grupo etario: Neonato= 0-28 días Lactante=29 días-23 meses Preescolar= 2-5 años Escolar= 6-11 años Adolescente= 12-17 años
Sexo	Condición orgánica de animales y plantas	Cualitativa	Masculino Femenino
Lugar de procedencia	Lugar en que ha vivido los últimos 6 meses.	Cualitativa	Municipio de residencia
Patrón histopatológico	Lesión descrita en el reporte de patología.	Cualitativa	Reporte de biopsia: -Glomerulonefritis por cambios mínimos -Glomerulonefritis focal y segmentaria -Glomerulonefritis membranosa -Glomerulonefritis mesangiocapilar. -Otras: Nefropatía lúpica GMN necrosante proliferativa extracapilar pauciimmune Nefropatía IgA Hiperplasia mesangial
Evolución	Progresión clínica de la enfermedad	Cualitativa	-SN corticorresistente: persiste el SN clínico y/o bioquímico de SN a pesar de ocho semanas de tratamiento -SN corticosensible con recaídas infrecuentes: máximo de dos recaídas en seis meses tras la

			<p>manifestación inicial, o menos de tres en un año en cualquier momento evolutivo.</p> <p>-SN recaídas frecuentes: más de dos recaídas en seis meses tras la manifestación inicial, o más de tres en un año en cualquier momento evolutivo.</p> <p>-SN cortico dependiente: dos o más recaídas al rebajar la dosis de prednisona a días alternos o recaída en las dos semanas siguientes a la supresión.</p> <p>-SN corticorresistente tardío: tras una de las recaídas no existe remisión, habiendo sido corticosensible en su manifestación inicial.</p>
Tratamiento	Terapéutica empleada en los niños del síndrome nefrótico atendidos en el hospital.	Cualitativa	<p>Medicamento administrado:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Prednisona -Metilprednisolona -Ciclosporina A -Ciclofosfamida -MMF -Inhibidores del sistema renina angiotensina-aldosterona (RAASi)

6.7 Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información: La fuente de recolección de datos será el expediente clínico, la información se registrará en formato de Excel.

6.8 Procedimientos a realizar para el procesamiento y tratamiento estadístico: La información se tratará con base en números absolutos, porcentajes, medidas para la edad como la media y la desviación estándar y se presentará en tablas y gráficas.

6.9 Aspectos éticos: En los resultados se respetará el anonimato y la confidencialidad de los pacientes. Por ser un estudio retrospectivo, cuya fuente es el expediente clínico, ésta investigación es sin riesgo para los pacientes estudiados y se respetará la normatividad ética aplicable a ésta investigación.

7. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:

7.1 Programa de trabajo:

Actividad	Abril-Julio 2021	Agosto 2021	Septiembre-noviembre 2021	Diciembre 2021	Enero 2022	Febrero 2022
Diseño de protocolo	X					
Autorización de protocolo		X				
Ejecución			X			
Análisis de resultados			X	X		
Informe de avance				X		
Informe final					X	
Examen de tesis						X

7.2 Recursos humanos:

- La médico residente fue la responsable del diseño, ejecución y presentación de resultados de la tesis.
- El Dr. Jorge Iván Aguirre Martínez otorgó asesoría en el conocimiento del tema de estudio.
- El Dr. José Luis Martínez apoyó en los aspectos metodológicos de la tesis.

7.3 Recursos materiales:

Se utilizó una computadora personal, impresión de artículos de la bibliografía y encuadernación de la memoria de tesis.

7.4 Presupuesto: Los costos de los recursos materiales corren a cargo de la médico residente.

7.5 Plan de difusión y publicación de resultados: Presentación en un congreso, en las Jornadas de médicos residentes del Hospital Infantil de Morelia, memoria de tesis.

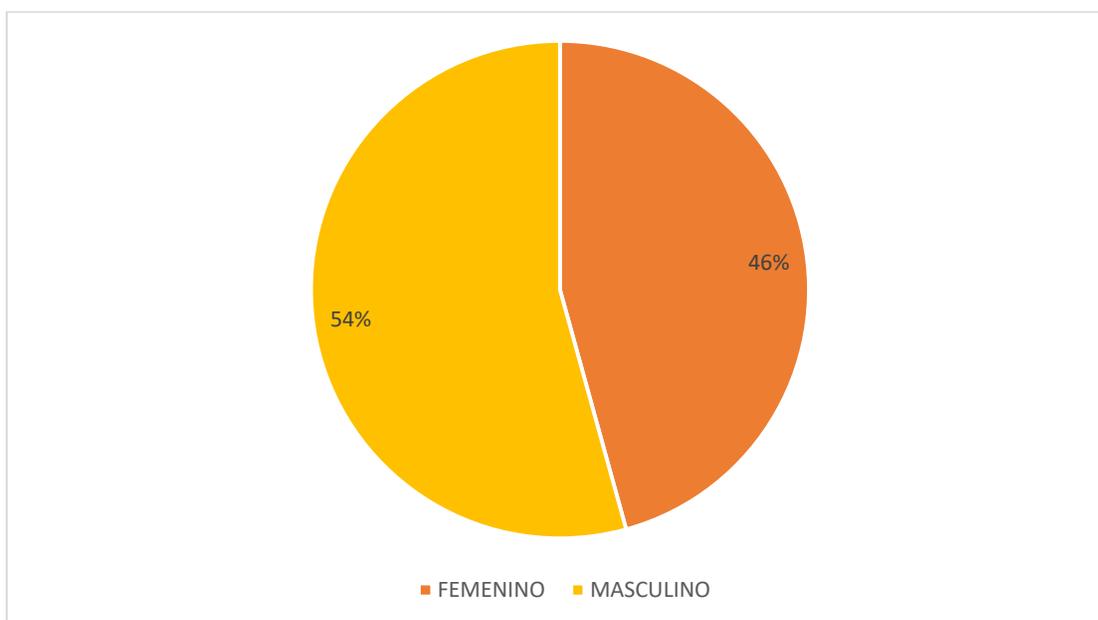
8. RESULTADOS:

Durante el periodo 2019-2021 se atendieron a un total de 70 pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico, de los cuales 38 correspondieron al sexo masculino y 32 al sexo femenino, como se observa en la tabla y figura 1:

TABLA 1. FRECUENCIA DE SINDROME NEFROTICO POR SEXO

SEXO	Frecuencia	Porcentaje
FEMENINO	32	45.7
MASCULINO	38	54.3
Total	70	100.0

FIGURA 1. FRECUENCIA DE SINDROME NEFROTICO POR SEXO.

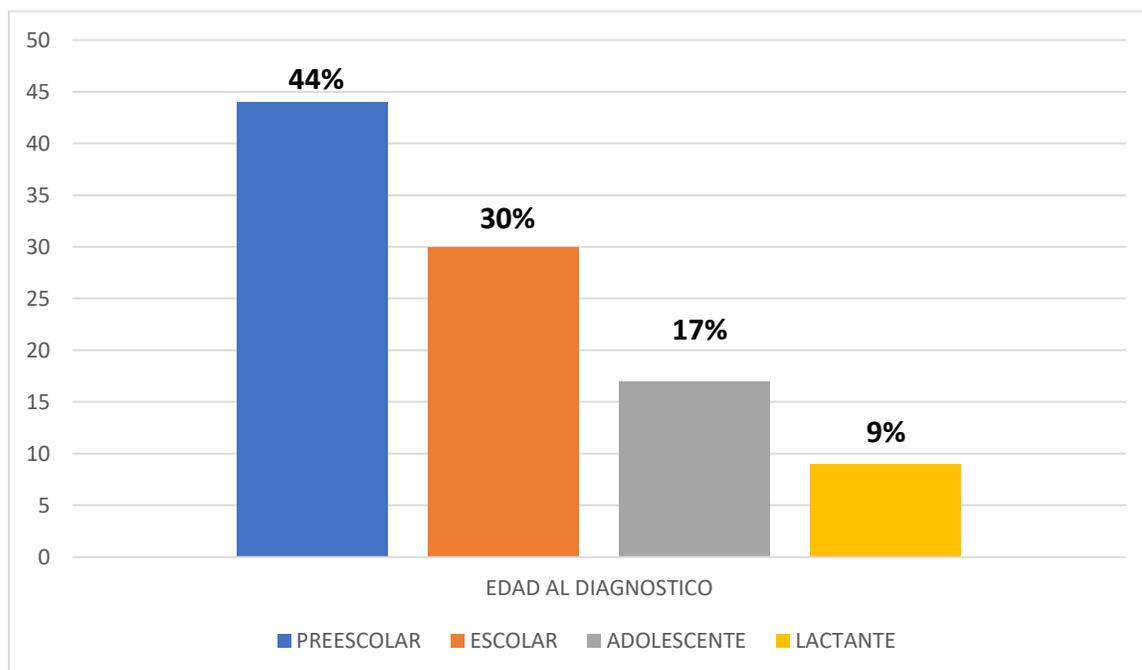


En relación a la edad de los pacientes al momento del inicio de los síntomas se observó que la mayoría debutó a edad preescolar, con un 44%, seguido por escolares 30% y adolescente con un 17% como se aprecia en la tabla y figura 2.

TABLA 2. FRECUENCIA DEL SINDROME NEFROTICO POR EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE %
PREESCOLAR	31	44
ESCOLAR	21	30
ADOLESCENTE	12	17
LACTANTE	6	9
NEONATO	0	0
TOTAL	70	100

FIGURA 2. FRECUENCIA DE SINDROME NEFROTICO POR EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

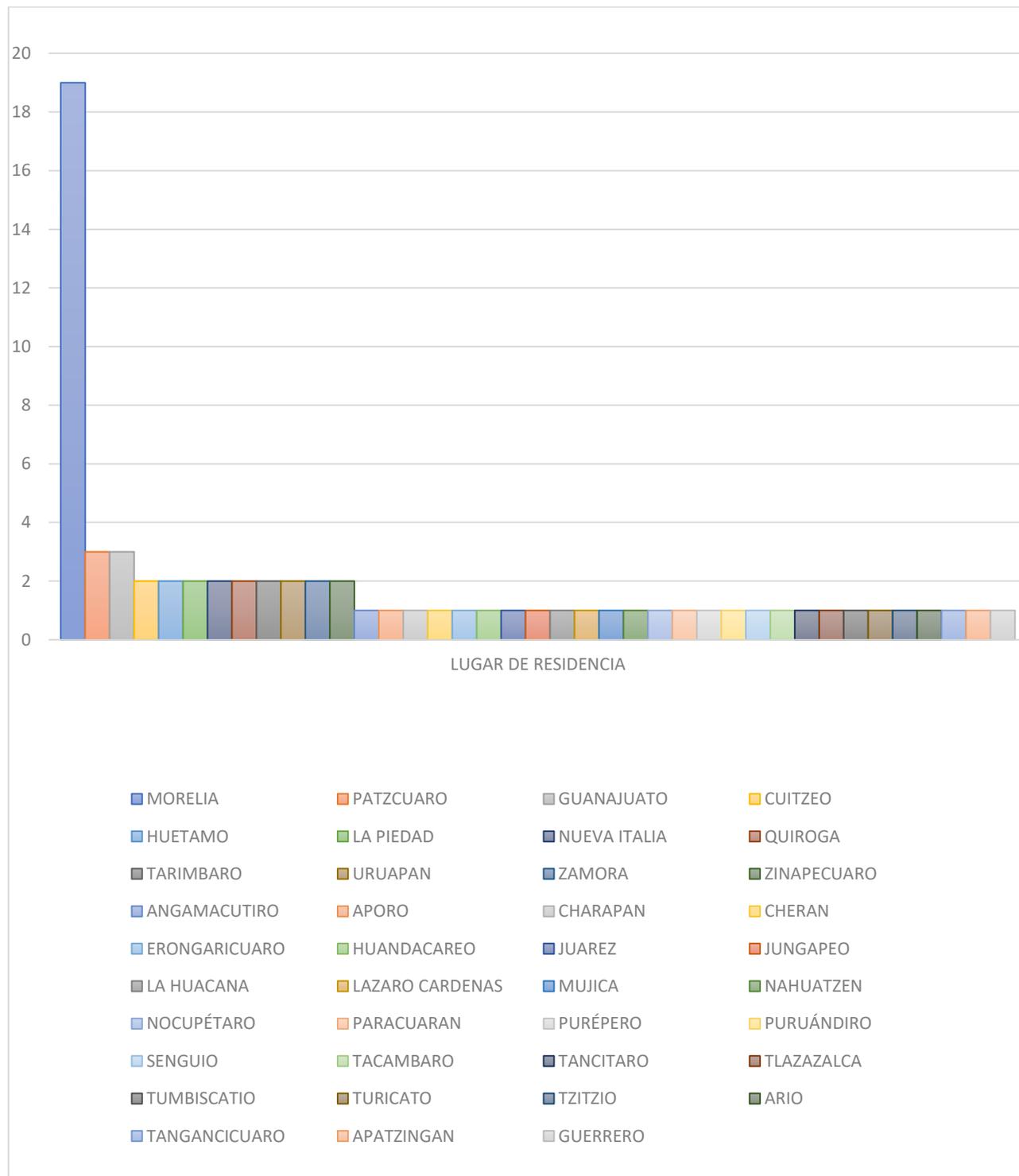


Con respecto al lugar de residencia, la mayor parte de pacientes correspondieron al municipio de Morelia, con un 27% de pacientes, seguido de Pátzcuaro y Guanaajuato con un 3%, como se observa en la tabla y figura 3.

TABLA 3. FRECUENCIA DEL SINDROME NEFRÓTICO POR LUGAR DE RESIDENCIA.

<i>LUGAR DE RESIDENCIA</i>	<i>NUMERO DE CASOS</i>	<i>PORCENTAJE</i>
MORELIA	19	27.1
PATZCUARO	3	4.2
GUANAJUATO	3	4.2
CUITZEO	2	2.8
HUETAMO	2	2.8
LA PIEDAD	2	2.8
NUEVA ITALIA	2	2.8
QUIROGA	2	2.8
TARIMBARO	2	2.8
URUAPAN	2	2.8
ZAMORA	2	2.8
ZINAPECUARO	2	2.8
ANGAMACUTIRO	1	1.4
APORO	1	1.4
CHARAPAN	1	1.4
CHERAN	1	1.4
ERONGARICUARO	1	1.4
HUANDACAREO	1	1.4
JUAREZ	1	1.4
JUNGAPEO	1	1.4
LA HUACANA	1	1.4
LAZARO CARDENAS	1	1.4
MUJICA	1	1.4
NAHUATZEN	1	1.4
NOCUPETARO	1	1.4
PAJACUARAN	1	1.4
PUREPERO	1	1.4
PURUÁNDIRO	1	1.4
SENGUIO	1	1.4
TACAMBARO	1	1.4
TANCÍTARO	1	1.4
TLAZAZALCA	1	1.4
TUMBISCATIO	1	1.4
TURICATO	1	1.4
TZITZIO	1	1.4
ARIO	1	1.4
TANGANCICUARO	1	1.4
APATZINGAN	1	1.4
GUERRERO	1	1.4
TOTAL	70	100

FIGURA 3. FRECUENCIA DE SINDROME NEFROTICO POR LUGAR DE RESIDENCIA

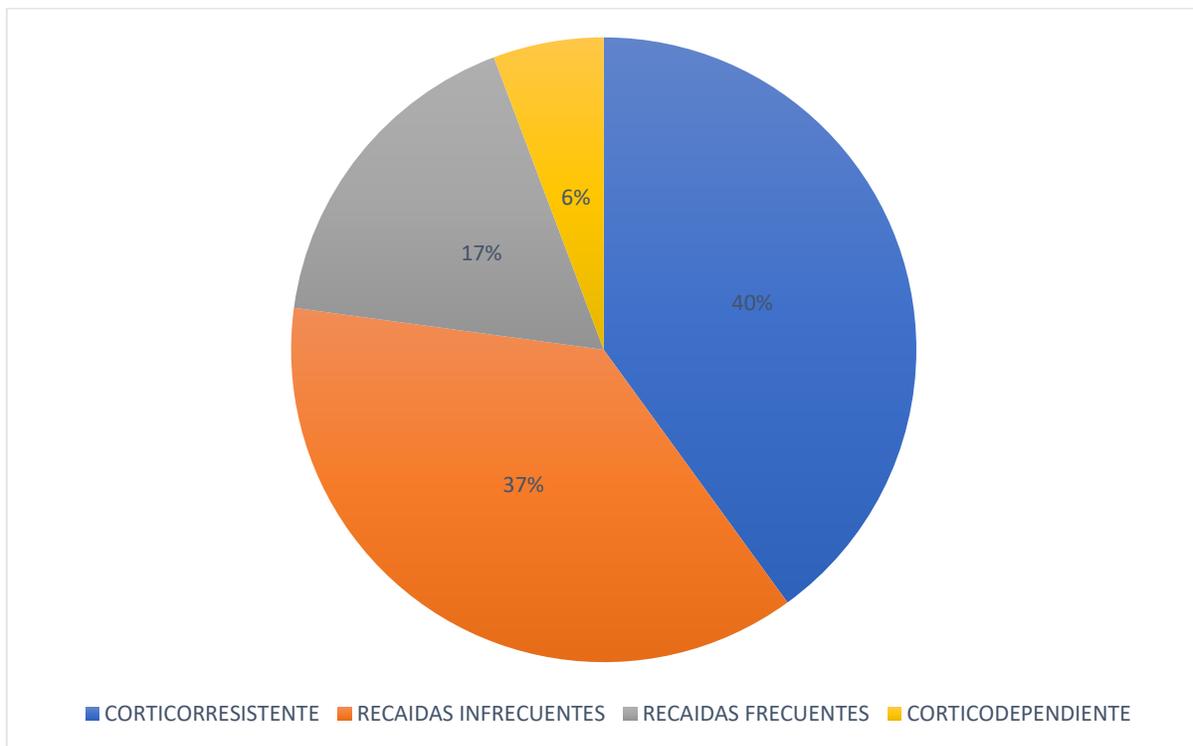


En cuanto a la evolución, un 60% de los pacientes atendidos fueron clasificados como corticosensibles, de los cuales 37.1% tuvieron comportamiento de recaídas infrecuentes, 17.1% recaídas frecuentes y 5.7% corticodependientes; 40% de los pacientes se comportó como corticorresistente, como se observa en la tabla y figura 4.

TABLA 4. EVOLUCION CLINICA DE LOS PACIENTES CON SINDROME NEFRÓTICO

	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
CORTICORRESISTENTE	28	40.0
CORTICOSENSIBLE CON RECAIDAS INFRECIENTES	26	37.1
CORTICOSENSIBLE CON RECAIDAS FRECUENTES	12	17.1
CORTICODEPENDIENTE	4	5.7
TOTAL	70	100.0

FIGURA 4. EVOLUCION CLINICA DE LOS PACIENTES CON SINDROME NEFRÓTICO



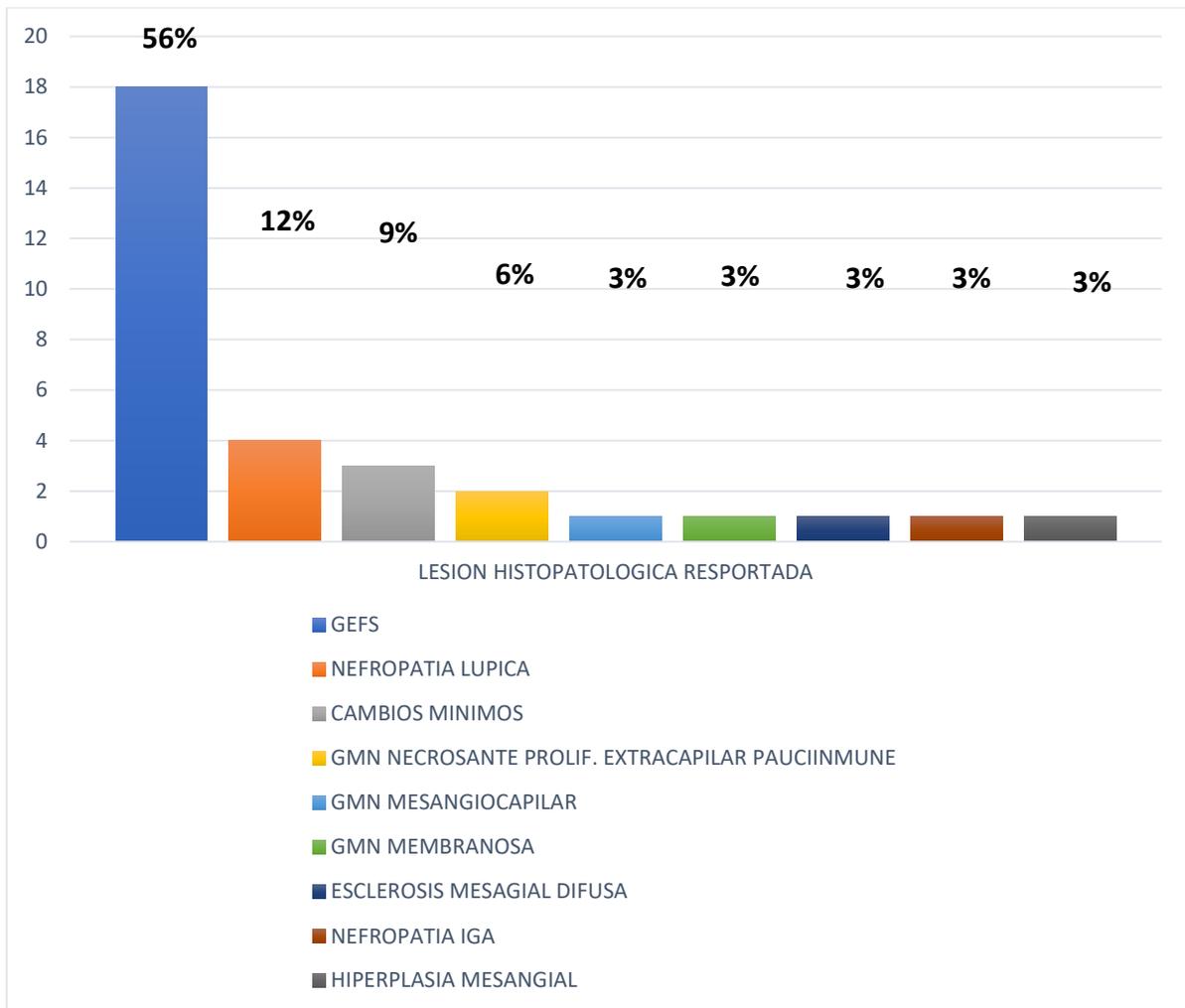
Durante el periodo en estudio, se realizaron 31 biopsias con abordaje percutáneo guiadas por ultrasonido y una biopsia a cielo abierto, siendo un total de 32 estudios, correspondiendo a un 45.7% del total de pacientes.

En dicho estudio, la lesión que se reportó con mayor frecuencia fue la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, con 56% de los pacientes biopsiados; las lesiones que siguieron en frecuencia fueron la nefropatía lúpica 12.5% y lesión de cambios mínimos 9.3%, como se observa en la tabla y figura 5.

TABLA 5. PATRÓN HISTOPATOLOGICO DEL SINDROME NEFROTICO

PATRON HISTOPATOLOGICO	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
GEFS	18	56.2
NEFROPATIA LUPICA	4	12.5
CAMBIOS MINIMOS	3	9.3
GMN NECROSANTE PROLIFERATIVA EXTRACAPILAR PAUCIINMUNE	2	6.2
GMN MESANGIOCAPILAR	1	3.1
GMN MEMBRANOSA	1	3.1
ESCLEROSIS MESANGIAL DIFUSA	1	3.1
NEFROPATIA IGA	1	3.1
HIPERPLASIA MESANGIAL	1	3.1
TOTAL	32	100%

FIGURA 5. PATRÓN HISTOPATOLOGICO DEL SINDROME NEFROTICO

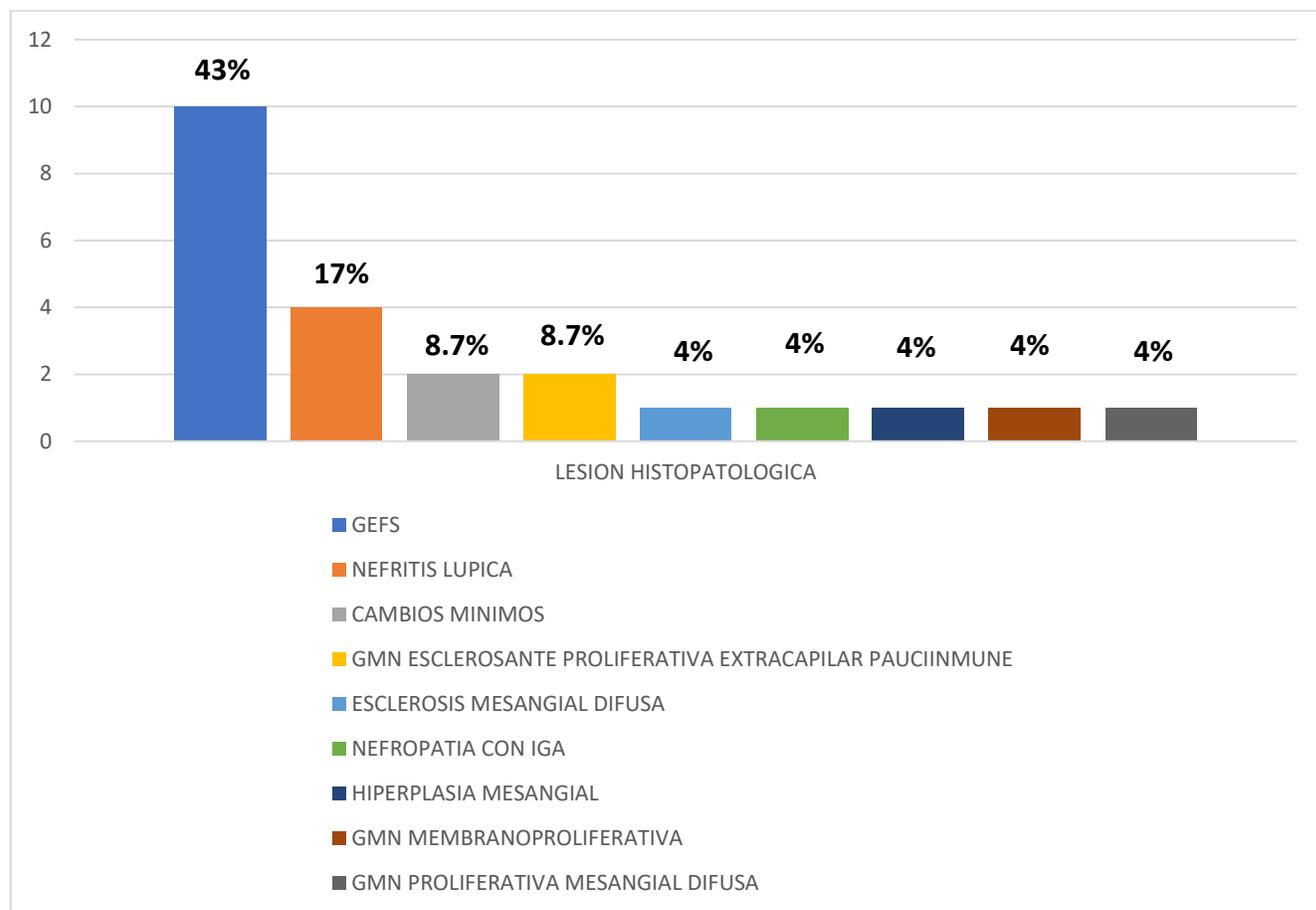


En el caso de síndrome nefrótico corticorresistente se obtuvieron 23 biopsias, de las cuales, el 43.3% reportó glomeruloesclerosis focal y segmentaria, seguido en frecuencia por nefritis lúpica, con 17.3% del total del biopsias, como se observa en la tabla y figura 6.

TABLA 6. PATRÓN HISTOPATOLOGICO EN SINDROME NEFROTICO CORTICORRESISTENTE

<i>LESION REPORTADA</i>	<i>NUMERO DE CASOS</i>	<i>PORCENTAJE</i>
<i>GEFS</i>	10	43.4
<i>NEFRITIS LUPICA</i>	4	17.3
<i>CAMBIOS MINIMOS</i>	2	8.7
<i>GMN ESCLEROSANTE PRO-LIFERATIVA EXTRACAPILAR PAUCIINMUNE</i>	2	8.7
<i>ESCLEROSIS MESANGIAL DIFUSA</i>	1	4.3
<i>NEFROPATIA CON IGA</i>	1	4.3
<i>HIPERPLASIA MENSAGIAL</i>	1	4.3
<i>GMN MEMBRANOPROLIFERATIVA</i>	1	4.3
<i>GMN PROLIFERATIVA MESANGIAL DIFUSA</i>	1	4.3
<i>TOTAL</i>	23	100

FIGURA 6. PATRON HISTOPATOLOGICO EN SINDROME NEFROTICO CORTI-CORRESISTENTE.



En el caso de los pacientes con recaídas frecuentes, se reportó glomeruloesclerosis focal y segmentaria en 5 pacientes (15%) y lesión de cambios mínimos en un paciente (3%)

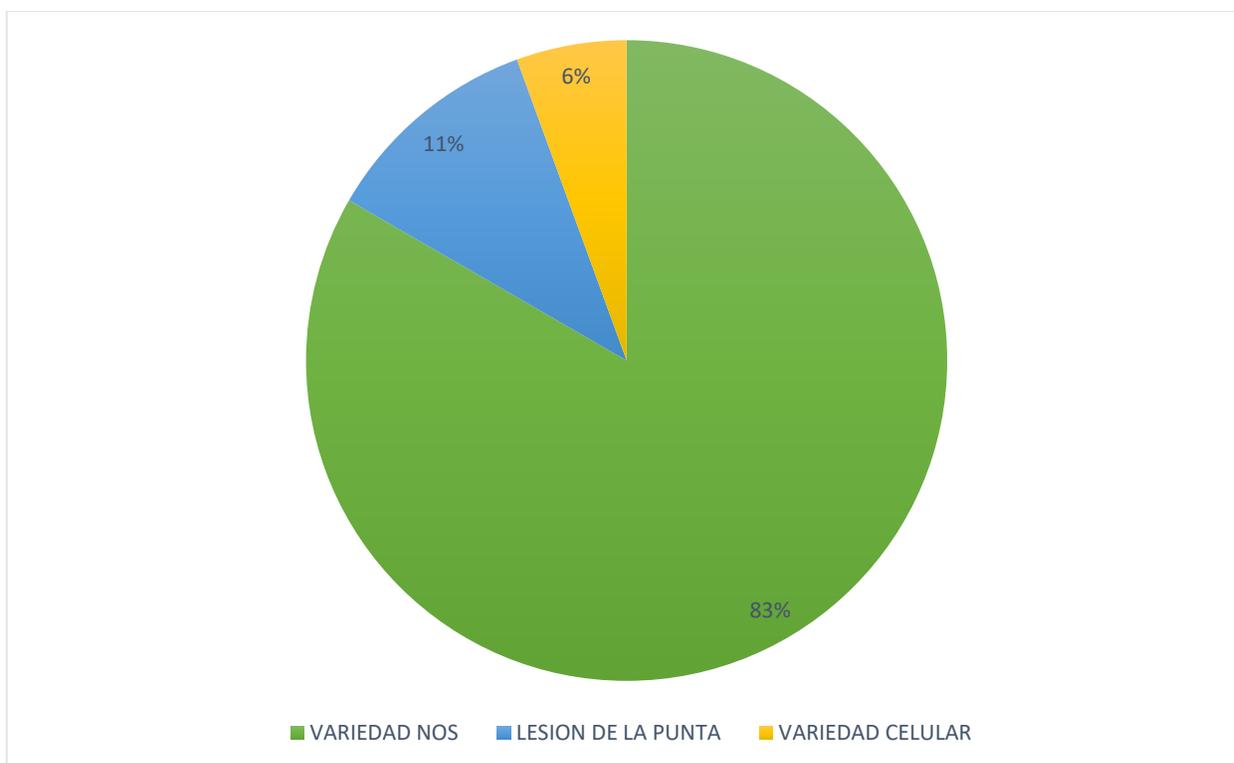
En los pacientes corticodependientes la única lesión reportada fue glomeruloesclerosis focal y segmentaria en 3 pacientes biopsiados (9%).

De acuerdo a la clasificación de Columbia de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, predominó la variante NOS en un 83%, seguido por lesión de la punta con un 11% y la variedad celular con 6%, como se observa en la tabla y figura 7.

TABLA 7. VARIEDAD DE LA GLOMERULO ESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA.

	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
VARIEDAD NOS	15	83.3
LESION DE LA PUNTA	2	11.1
VARIEDAD CELULAR	1	5.5
TOTAL	18	100

TABLA 7. VARIEDAD DE LA GEFS.

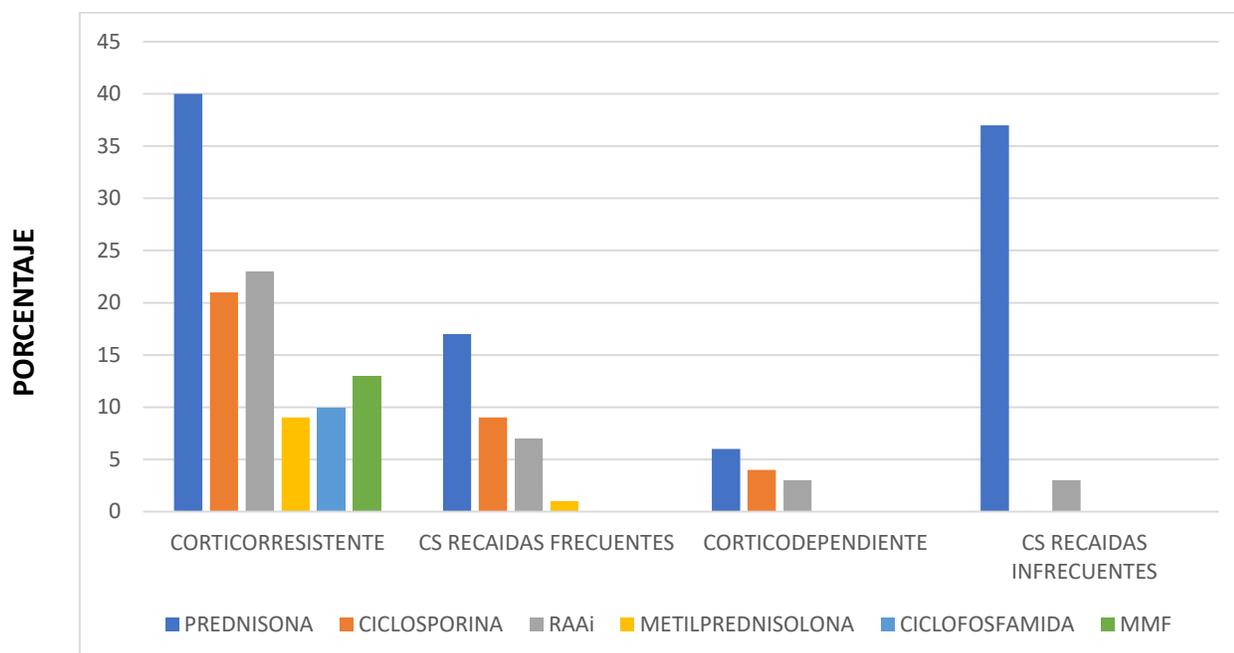


En relación al tratamiento médico se administró prednisona al 100% de los pacientes; ciclosporina al 34%; metilprednisolona al 10% de los pacientes, MMF y ciclofosfamida al 13 y 10% de pacientes, respectivamente e RAAi al 36% de pacientes, como se aprecia en la tabla y figura 8.

TABLA 8. TRATAMIENTO DEL SINDROME NEFROTICO.

	PREDNISONA	%	CsA	%	RAAi	%	METILPREDNISOLONA	%	CPH	%	MMF	%
CORTICORRESISTENTE	28	40	15	21	16	23	6	9	7	10	9	13
CS RECAIDAS FRECUENTES	12	17	6	9	5	7	1	1	0	0	0	0
CORTICODEPENDIENTE	4	6	3	4	2	3	0	0	0	0	0	0
CS RECAIDAS INFRECUENTES	26	37	0	0	2	3	0	0	0	0	0	0
TOTAL DE PACIENTES	70	100	24	34	25	36	7	10	7	10	9	13

FIGURA 8. TRATAMIENTO DEL SINDROME NEFRÓTICO

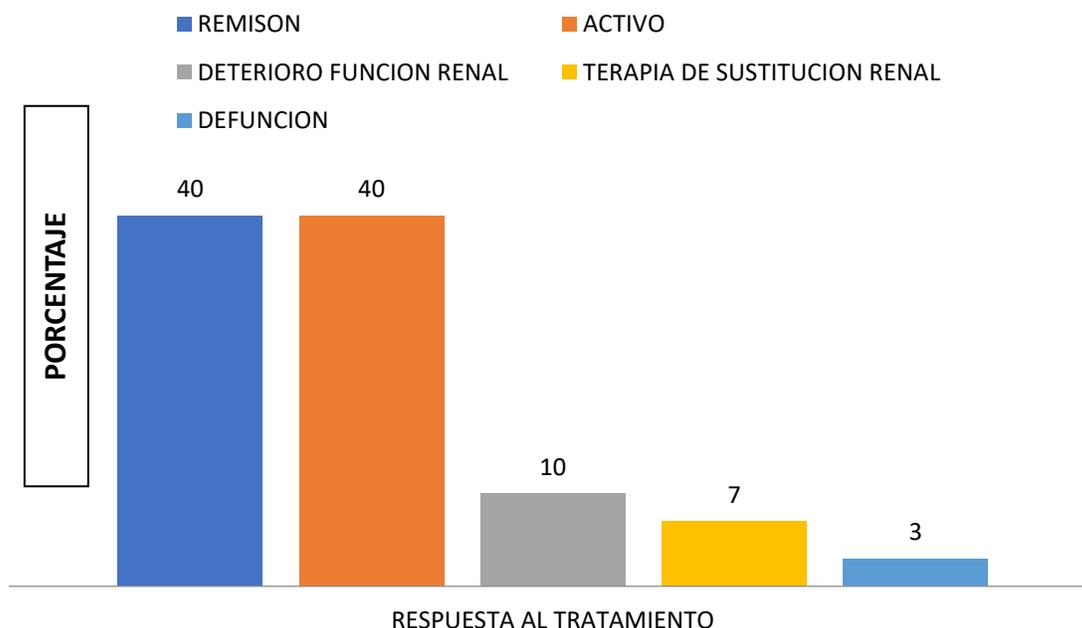


Al momento de la última consulta, 40% de los pacientes logró la remisión completa, 40% se encuentran con síndrome nefrótico activo, 10% presentan deterioro de la función renal, 7% se encuentran con terapia de sustitución renal y 3% falleció, como se aprecia en la tabla y figura 9.

TABLA 9. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

	N	PORCENTAJE
REMISION	28	40
ACTIVO	28	40
DETERIORO DE LA FUNCION RENAL	7	10
TERAPIA DE SUSTITUCION RENAL	5	7
DEFUNCION	2	3
TOTAL	70	100

FIGURA 9. RESPUESTA AL TRATAMIENTO



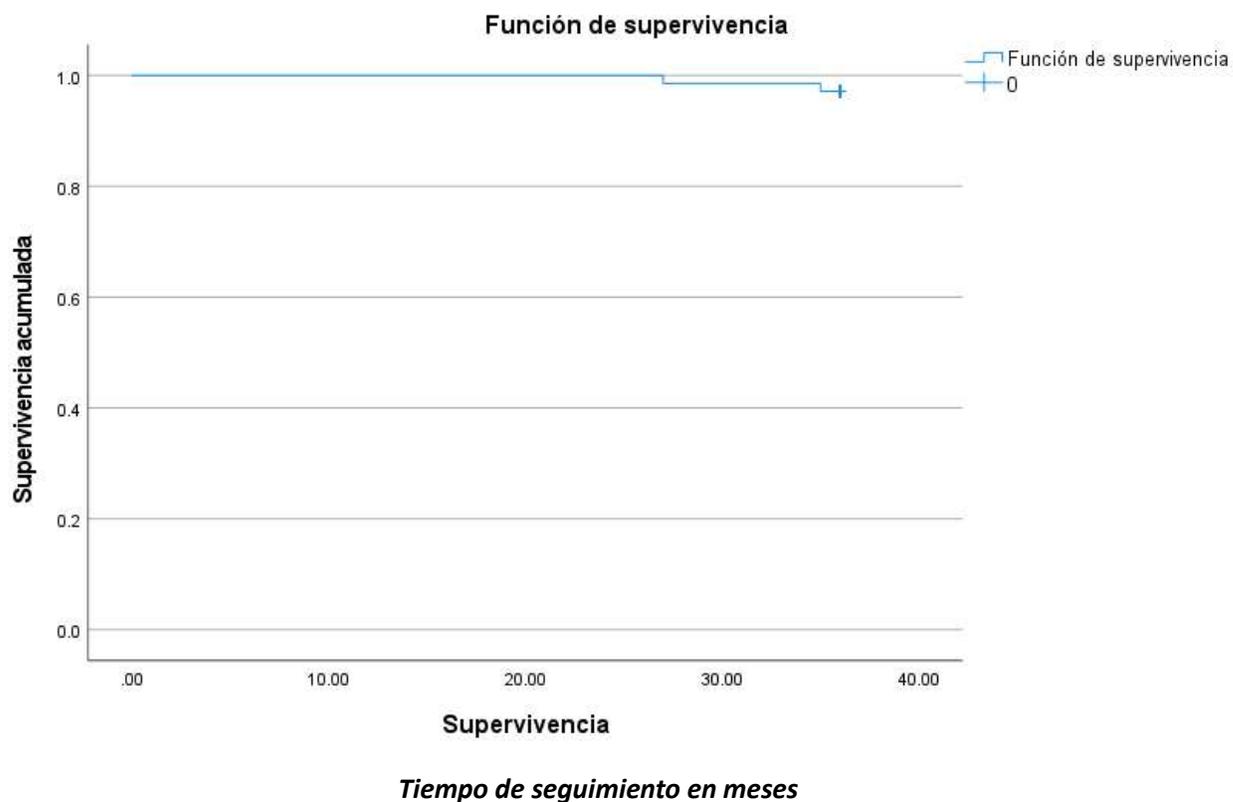
En relación a la supervivencia de los pacientes en el periodo de estudio, se encontró fallecimiento del 3% obteniendo una supervivencia del 97% de los pacientes, como se observa en la tabla y figura 10.

TABLA 10. SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON SINDROME NEFRÓTICO

Resumen de procesamiento de casos

N total	N de eventos	N	Censurado Porcentaje
70	2	68	97.1%

FIGURA 10. SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON SINDROME NEFRÓTICO



9. DISCUSIÓN:

En nuestro estudio la incidencia por sexo fue ligeramente mayor en el sexo masculino con el 54%, lo que representa una relación de 1.2 que es inferior a la relación de 2, reportado en la literatura⁴, lo cual, significa que también en nuestro hospital la incidencia es mayor en los niños aunque con una menor frecuencia que con el estudio comparado.

Según la edad al momento del diagnóstico nuestro grupo más afectado fue el preescolar, seguido de los escolares, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura citada⁴.

Con respecto al lugar de origen, los pacientes se distribuyeron entre 40 municipios del estado de Michoacán, sin embargo, la mayor cantidad de pacientes fue originaria del municipio de Morelia, de esperarse, ya que este municipio tiene mayor número de habitantes. Asimismo, se proporcionó atención médica a 3 niños originarios del estado de Guanajuato y uno de Guerrero.

Se incluyeron a un total de 70 pacientes, de los cuales un 40% se clasificó como corticorresistentes y un 60% corticosensibles, lo cual, presenta discordancia con reportado en fuentes bibliográficas españolas¹ en donde se refiere que alrededor del 20% de los pacientes son corticorresistentes, probablemente la diferencia se encuentre en la diferencia en el tipo de población.

Se contó con un total de 32 biopsias, correspondiente a un 46% de la población en estudio, la indicación para su realización fue corticorresistencia, como se refiere la literatura⁴, sin embargo, también se realizó biopsia a algunos pacientes con recaídas frecuentes y corticodependencia, a pesar de no ser indicaciones absolutas. El patrón histopatológico que se reportó con mayor frecuencia fue glomeruloesclerosis focal y segmentaria con un 56%, siendo la variedad no especificada (NOS) la más frecuentemente reportada, como se refiere en la literatura.¹⁷ En el caso de la enfermedad de cambios mínimos se reportó únicamente en el 9% del total de biopsias realizadas. Nuestros resultados difieren con las biopsias reportadas en el Centro Médico Nacional Siglo XXI¹⁸, en donde en un estudio similar se reportó lesión de cambios mínimos en el 21.9%, proliferación mesangial difusa en 49% y glomeruloesclerosis focal y segmentaria en 29.1%.

Otras lesiones que se encontraron fueron la GMN membranoproliferativa y nefropatía con IgA, ambas en un bajo porcentaje de 3%, como se reporta en la literatura¹⁷. Se reportó una biopsia con esclerosis mesangial difusa en un paciente con síndrome nefrótico del primer año de vida, en quien se sospechó de síndrome de Denish Drash, al desarrollar rápida progresión a insuficiencia renal terminal, lo

cual es coincidente con lo reportado en la literatura⁹

En relación al tratamiento médico se les administró prednisona al 100% de los pacientes; al 34% ciclosporina, metilprednisolona al 10%, MMF y ciclofosfamida al 13 y 10% de pacientes, respectivamente e RAAi al 36% de pacientes, con lo cual se obtuvo una remisión del 40% de los pacientes, lo cual, difiere con lo reportado en el Centro Médico Nacional siglo XXI¹⁸ en donde se reporta remisión de hasta el 78% de los pacientes corticorresistentes.

El 10% de nuestros pacientes progresó a enfermedad renal crónica, de los cuales, 6 pertenecían al grupo de corticorresistencia y 1 a corticodependencia. Actualmente el 7% se encuentran con terapia de sustitución renal. Se reportó fallecimiento de 2 pacientes (3%), la primera con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y el segundo con alta sospecha de síndrome de Denys-Drash; datos similares reporta el Centro Médico Nacional siglo XXI con 5.8% de pacientes en diálisis y fallecimiento de 1.9%.

10. CONCLUSIONES:

- I. El síndrome nefrótico es más frecuente en el sexo masculino.
- II. Se presentó con mayor frecuencia en los preescolares, seguido de escolares.
- III. El patrón histopatológico más frecuente en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente, con recaídas infrecuentes y corticodependencia es la glomeruloesclerosis focal y segmentaria.
- IV. La evolución fue satisfactoria en el 40% de los casos, al encontrarse actualmente en remisión, 13% tuvo mala evolución, ya que el 10% desarrolló enfermedad renal crónica y falleció el 3%, y el restante continúa en tratamiento médico.

11. RECOMENDACIONES:

Gestionar la realización de biopsias a los niños que cumplen los criterios para la realización de éste estudio.

Realizar un control sistemático de los niños a través de un seguimiento que permita identificar y atender complicaciones.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Elena Román Ortiz: SÍNDROME NEFRÓTICO PEDIÁTRICO. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014; 1:283-301
2. Aditi Sinha & Arvind Bagga: Nephrotic Syndrome. *Indian J Pediatr* (August 2012) 79(8):1045–1055
3. Eliéxer Urdaneta-Carruyo, Luis Manuel Guilarte-Gallardo, Luisa Virginia Angulo-Bravo, Adriana Vanessa Urdaneta-Contreras: Síndrome nefrótico: particularidades clínicas e histopatológicas en 58 niños. *Revista Mexicana de pediatría.* Vol. 76, Núm. L, Ene-Feb 2009. Pp 5-8.
4. Gustavo Carbajal-Barrios, Natalia Mejía Gaviria MD PhD, Luz Esthella González Ch, Adriana Flores, Carlos M. Restrepo PhD, Ricardo Gastelbondo: Síndrome nefrótico: “de la teoría al manejo”. *Pediatría.* 2019; 52(3): 94-107
5. Diagnóstico y tratamiento del síndrome nefrótico primario en niños. Evidencias y recomendaciones. *Catálogo maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS -271-13.*
6. Samriti Dogra & Frederick Kaskel: Steroid-resistant nephrotic syndrome: a persistent challenge for pediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* (2017) 32:965–974
7. Zhang SY, Audard V, Fan Q, Pawlak A, Lang P, Sahali D. Immunopathogenesis of Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Contrib Nephrol.* 2011; 169:94–106.
8. Jenny Ponce Gambini, Reyner Loza Munarriz, Angélica Ynguil Muñoz, Sonia Chia Gonzales, Jaime Cok García: Síndrome de Frasier, primer caso reportado en Perú. *Rev Med Hered.* 2019; 30:40-44
9. Dra. Neri Georgina Campañá Cobas, Dr. Sandalio Durán Alvarez, Dra. Yudamis Martínez Nieves, Dra. Nilvia Esther González García, Dra. Deborah A. García Martínez y Dr. Remigio Gómez Carrera. Síndrome de Denys-Drash. Presentación de un caso. *Rev Cubana Pediatr v.77 n.1 Ciudad de la Habana ene.-mar. 2005*
10. Francisco Cammarata-Scalisi, Ester López-Gallardo, Sonia Emperador, Eduardo Ruiz-Pesini, Gloria Da Silva, Nolis Camacho, Julio Montoya. Síndrome de Pearson. Reporte de un caso. *Invest Clin* 52(3): 261 - 267, 2011.
11. Marta Azocar, Álvaro Vega, Mauricio Farfán y Francisco Cano, Identificación de variantes del gen NPHS2 en niños con síndrome nefrótico corticorresistente. *Revista Chilena de Pediatría.* Volume 87, Issue 1, January–February 2016, Pages 31-36

12. Jitendra Meena & Arvind Bagga: Current Perspectives in Management of Edema in Nephrotic Syndrome. The Indian Journal of Pediatrics. February 2020.
13. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic nephrotic syndrome in children: clinical aspects. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al., editors. Pediatric nephrology. 1. 7th ed., Heidelberg: Springer-Verlag; 2016. p. 839–82.
14. O. Boyer, V. Baudouin, E. Bérard, C. Dossier, V. Audard, V. Guignonis, I. Vrillon: Aspects cliniques du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. Archives de Pédiatrie xxx (2017) xxx-xxx
15. Francisco Rivera, Sara Anaya, Ana Romera, Irene Rivera, Carmen Vozmediano. Síndromes Clínicos en Nefrología. Fecha actualización: 20/01/2020 00:00:00
16. Seth Anthony Politano, Gates B. Colbert, Nida Hamiduzzaman: Nephrotic Syndrome. 0095-4543/20/^a 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.
17. J. Müller-Deile, H. Schenk, M. Schiffer: Minimal-change-Glomerulonephritis und fokalsegmentale Glomerulosklerose. Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019.
18. María Alejandra Aguilar Kitsu, Claudia del Carmen Zepeda Martínez, María del Pilar Ibarra Cazares, Juana Lorena Sánchez Barbosa, Ramiro Alejandro Luna Sánchez, María Leticia Mendoza Guevara, Karina Diaz de León, José Manuel Ubillo: Síndrome nefrótico corticorresistente: 15 años de experiencia en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. vol.69 no.5 México sep./oct. 2012
19. Agnes Trautmann, Marina Vivarelli, Susan Samuel, Debbie Gipson, Aditi Sinha & Franz, Schaefer, Ng Kar Hui, Olivia Boyer, Moin A Saleem, Luciana Feltran, Janina Müller-Deile, Jan Ulrich Becker, Francisco Cano, Hong Xu, Yam Ngo Lim, William Smoyer, Ifeoma Anochie, Koichi Nakanishi, Elisabeth Hodson, Dieter Haffner: IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology (2020) 35:1529–1561
20. Sandra Milena Brand Salazar, Yusir Sierra Quiroz, Natalia Mejía Gavidia (2020) *Síndrome nefrótico: lo que el pediatra debe saber*, Precop SCP, volumen 18 (4) 63-71.
21. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, et al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 3:CD001533.
22. KDIGO Clinical Practice Guideline On Glomerular Diseases, Chapter 4. Nephrotic Syndrome In Children, June 2020

23. Mallory L, Downie, Claire Gallibois, Rulan S. Parekh & Damien G. Noone: Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. *Paediatrics and International Child Health*, 37:4, 248-258.
24. Mishra OP, Basu B, Upadhyay SK, et al. Behavioural abnormalities in children with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25:2537–2541.
25. García Soto L, et al. Levamisol en el tratamiento del síndrome nefrótico. *An Pediatr (Barc)*. 2019
26. Pravitsitthikul N, Willis NS, Hodson EM, et al. Noncorticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 10:CD002290.
27. Szeto C, Gillespie KM, Mathieson PW. Levamisole induces interleukin-18 and shifts type 1/type 2 cytokine balance. *Immunology*. 2000; 100:217–224.
28. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM, et al. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28:415–426.
29. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2001; 16:271–282.
30. Rüth EM, Kemper MJ, Leumann EP, et al. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: longterm outcome. *J Pediatr*. 2005; 147:202–207.

13. ANEXOS

Formato de captación de datos:

- I. Número de expediente
- II. Nombre
- III. Sexo
- IV. Edad al diagnóstico
- V. Lugar de origen
- VI. Evolución
 - Corticosensible
 - Corticorresistente
 - Remisión
 - Deterioro de la función renal
 - Defunción
- VII. Lesión histopatológica
- VIII. Tratamiento