



**UNIVERSIDAD MICHOACANA
DE SAN NICOLAS DE HIDALGO**

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS "DR. IGNACIO CHAVEZ"

**HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA
"EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS"**

**TESIS: EPIDEMIOLOGIA DEL SINDROME NEFROTICO EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MORELIA**

PRESENTA: Dr. Jorge Herrera Gómez

Para obtener el título de Especialista en Pediatría Médica

**DIRECTOR DE TESIS: Dr. Jorge Iván Aguirre Martínez.
Pediatra-Nefrólogo**

**ASESOR DE TESIS: Dr. José Luis Martínez Toledo.
Maestro en Investigación y Salud Pública**

Morelia Michoacán, febrero del 2018.

FIRMAS DE AUTORIZACION

DR. FRANCISCO VARGAS SAUCEDO
DIRECOR DEL HOSPITAL

DR. ELOY PEREZ RIVERA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. JORGE IVAN AGUIRRE MARTINEZ
DIRECTOR DE TESIS

DR. JOSE LUIS MARTINEZ TOLEDO
COORDINADOR DE INVESTIGACION

DEDICATORIA

A mi familia, a mi asesor: Dr. Jorge Iván Aguirre Martínez por el apoyo incondicional, Al Dr. José Luis Martínez Toledo por su paciencia, Al Dr. Eloy Pérez Rivera por la motivación que me dio, al Dr. Rafael Hernández García de León por sus consejos, a mis compañeros residentes (Lili, Liuba, Vale, Ceballos, Arturo, Julio) que siempre me han apoyado.

Siempre estaré agradecido con ustedes.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Alfredo Guzmán Flores y Dr. Eric Fabio Contreras Valdovinos por contribuir a la revisión de mi tesis.

A todo el Hospital Infantil de Morelia en general que ha contribuido a mi formación.

INDICE

Resumen.....	6
Marco teórico.....	8
Planteamiento del problema.....	38
Justificación.....	38
Hipótesis.....	38
Objetivos.....	39
Material y métodos.....	39
Organización de la investigación.....	42
Resultados.....	43
Discusión.....	50
Conclusiones.....	52
Recomendaciones.....	52
Bibliografía.....	53
Anexos.....	57

RESUMEN

El Síndrome Nefrótico es la enfermedad glomerular crónica más frecuente en pediatría, en los Estados Unidos presenta una incidencia anual de 2,0 a 2,7 casos por 100.000 niños, y una prevalencia acumulada de 16 por 100.000, una cifra similar a la reportada en la literatura europea, Existen en México pocos reportes que hablen de la incidencia real de tal enfermedad. El Hospital Infantil de Morelia carece al momento de información situacional referente a tal patología, por lo que se pretende detallarla en este estudio. Además de ser base para continuar con estudios referentes al comportamiento de nuestros pacientes **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico sobre los pacientes con síndrome nefrótico que acudieron al servicio de consulta externa de Nefrología pediátrica y hospitalización, además de hacer énfasis a los que se les practicó biopsia renal (previa indicación de la misma) y estudio histopatológico como parte del abordaje diagnóstico de enfermedad renal en el periodo: 2015-2017. Mediante la revisión del expediente clínico, así como la revisión de los reportes histopatológicos para estimar la incidencia del síndrome nefrótico en el Hospital, determinar por edad, sexo y lugar de residencia, así como identificar el hallazgo histopatológico más frecuente y así comparar con la literatura internacional.

Resultados: Se obtuvo el reporte de 82 pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico, encontrando que hay predominio en el sexo masculino en el 65% de los casos, el municipio que reportó el mayor número de casos fue Morelia con 14 casos, la edad de presentación más frecuente fue a los 4 años de edad. El promedio de los pacientes a los cuales se realizó biopsia renal fue al 24% y el hallazgo histopatológico más frecuente fue la nefropatía por depósitos de IgM.

Conclusiones: Fue similar la incidencia a la literatura nacional, concuerda nuestro reporte con lo estimado en cuanto al Sexo y la edad de presentación, no así con los reportes histopatológicos, donde la literatura internacional estima más la de cambios mínimos.

Palabras clave: Síndrome nefrótico, Niños, Estudio histopatológico, biopsia, epidemiología.

ABSTRACT

Nephrotic Syndrome is the most frequent chronic glomerular disease in pediatrics, in the United States it has an annual incidence of 2.0 to 2.7 cases per 100,000 children, and an accumulated prevalence of 16 per 100,000, a figure similar to that reported in European literature, there are few reports in Mexico that speak of the real incidence of such a disease. The Children's Hospital of Morelia lacks at the moment of situational information referring to such pathology, so it is intended to detail it in this study. In addition to being the basis for continuing studies regarding the behavior of our patients. **Materials and Methods:** A retrospective, observational, descriptive and analytical cohort study was conducted on patients with nephrotic syndrome who attended the outpatient service of pediatric nephrology and hospitalization, in addition to emphasizing those who underwent renal biopsy (previous indication of it) and histopathological study as part of the diagnostic approach to kidney disease in the period: 2015-2017. By reviewing the clinical record, as well as reviewing the histopathological reports to estimate the incidence of nephrotic syndrome in the Hospital, determine by age, sex and place of residence, as well as identify the most frequent histopathological finding and thus compare with the literature international.

Results: We obtained the report of 82 patients with a diagnosis of nephrotic syndrome, finding that there is a predominance in the male sex in 65% of the cases, the municipality that reported the highest number of cases was Morelia with 14 cases, the age of presentation Most frequent was at 4 years of age. The average number of patients who underwent renal biopsy was 24% and the most frequent histopathological finding was nephropathy due to IgM deposits.

Conclusions: The incidence was similar to the national literature, our report agrees with the estimated sex and age of presentation, but not with the histopathological reports, where the international literature estimates more than the minimum changes.

Key words: Nephrotic syndrome, Children, Histopathological study, biopsy, epidemiology.

MARCO TEORICO

El Síndrome Nefrótico (SN) está caracterizado por la presencia de proteinuria masiva (>40 mg/m²/h), hipoalbuminemia (2,5 g/dl), edemas e hiperlipidemia (colesterol >200 mg/dl); es una de las patologías renales más frecuentes en pediatría, con una incidencia de 2 casos por 100.000 habitantes 1.

Mientras que en los adultos mexicanos las principales causas de enfermedad renal terminal son la diabetes y la hipertensión arterial, en los niños, en la mayoría de los casos, no puede realizarse el diagnóstico preciso de la causa que ocasionó la uremia ya que acuden tarde en busca de atención médica. Las principales causas conocidas son las malformaciones congénitas (displasia, hipoplasia, malformaciones urinarias) seguidas de las glomerulopatías.² El trabajo de Ríos-Moreno y Patiño-García reporta las características del síndrome nefrótico fuera de edades habituales en un hospital de Guadalajara: el síndrome nefrótico representa 6.1% de las consultas de un hospital pediátrico y es la tercera causa de hospitalización en el servicio de Nefrología.³ En los últimos años, tanto para niños como para adultos se ha reportado un cambio en la epidemiología del síndrome nefrótico con un incremento en la incidencia de la esclerosis segmentaria y focal.^{4,5} Se desconocen a detalle las causa, probablemente involucrando incluso entre las explicaciones la mezcla racial (ya que se sabe que se presenta de manera más común en la raza negra. La contaminación ambiental (6,7) así como ciertas condiciones de vida caracterizadas por la urbanización, la sobrepoblación y la mala higiene, que ocasionan un desequilibrio inmunológico entre la respuesta Th1 y Th2 que activa diferentes efectores inmunes y favorece el desarrollo de glomerulopatías.⁸ Se ha visto además un aumento en la esclerosis segmentaria y focal asociada con obesidad. 9 En México la prevalencia del sobrepeso y de la obesidad infantil es de 26% en niños de 5 a 11 años.¹⁰ Sin embargo, en los niños no se realizan biopsias renales de forma rutinaria; esto puede sesgar la información ya que generalmente sólo se obtiene tejido renal cuando los pacientes no responden a esteroides o cuando son pacientes de edades no habituales para el síndrome. En un trabajo por Fernández-Cantón y colaboradores publicado en el 2009 en el Hospital Infantil de México sobre la mortalidad por enfermedades

renales, durante el periodo de 1998 a 2009, se destaca que el 42% de los fallecimientos se debieron a una insuficiencia renal aguda.¹¹ Se ha dado un cambio epidemiológico: en 1980 la principal causa de insuficiencia renal aguda y de mortalidad en niños menores de 5 años era la diarrea aguda pero, gracias a los programas de rehidratación oral y de información a la población general, se logró cambiar la frecuencia de este problema en México.¹² En la actualidad, la mayoría de los casos de insuficiencia renal aguda se presentan en pacientes hospitalizados, principalmente en la terapia intensiva, que son pacientes con alta incidencia de comorbilidad por septicemia, por malformaciones congénitas cardiovasculares o por neoplasias (leucemias, linfomas) que frecuentemente se acompañan de una respuesta inflamatoria sistémica y de falla multiorgánica; es conocido el hecho de que el antecedente de lesión renal aguda predispone al desarrollo de enfermedad renal crónica.^{14,15} En nuestro país no contamos con poco registro único de enfermedades renales, por lo que se desconoce la verdadera prevalencia de la enfermedad renal crónica. ^{16,17} Si se toma en cuenta que la proporción de niños con enfermedad renal crónica en países desarrollados es de aproximadamente 20 a 25% se puede deducir que existen en nuestro país de 3 000 a 6 000 niños con este problema. Se deben implementar estrategias de detección temprana de la enfermedad renal en niños, ya que una intervención oportuna puede evitar o retrasar el desarrollo de la falla renal crónica. En Japón incluso se ha optado por realizar un examen general de orina a todos los niños en edad escolar, medida que ha dado buenos resultados además de buscar una forma de tamizaje para la población en riesgo, que incluirían a los niños prematuros, a los pacientes con infecciones en vías urinarias, los que presentan malformaciones congénitas de cualquier índole, los pacientes que han presentado insuficiencia renal aguda o que tienen familiares directos con insuficiencia renal y a los niños obesos entre otros. Debe hacerse hincapié en una revisión pediátrica cuidadosa que incluya siempre la toma de la presión arterial y la sospecha de enfermedad renal cuando un niño no crece en forma apropiada.

Hasta 1950 el conocimiento de la patología de las enfermedades renales se basaba casi exclusivamente en los estudios de autopsia. Muchas de las lesiones histopatológicas leves no se reconocían, eran considerados cambios postmortem o eran muy difíciles de interpretar debido a la multitud de complicaciones durante los últimos días de vida del paciente. La excepción para esa época fue el informe en 1946 de Castleman y Smithwick que describió los resultados de biopsias renales tomadas durante una simpatectomía abdominal para tratamiento de la hipertensión arterial. Se llegó a una conclusión importante: que la esclerosis arteriolar renal, era el resultado de la hipertensión y no su causa. El primero en usar una biopsia percutánea con fines diagnósticos fue Ball en 1934, solamente en tumores renales palpables. Lindblom en 1946 usaba una aguja para inyectar diodrast y de esta forma diferenciar tumores de quistes renales.

El primero en realizar una biopsia obtenida por aguja para el diagnóstico de una nefropatía fue Alwall en Suecia. En 1952 informó el caso de una paciente con amiloidosis diagnosticada por biopsia, que se corroboró en la autopsia seis años después. La técnica usada por Iversen y Brun aplicada desde 1951 en Dinamarca, fue llevada a Estados Unidos por Parrish y Howe en 1953. Gradualmente las técnicas se fueron modificando y perfeccionando y en pocos años muchos investigadores de Europa y Estados Unidos comenzaron a informar series cada vez más numerosas de biopsias renales, lo que incrementó el número de especímenes adecuados para diagnóstico de 50 a 90%, mientras que el número de complicaciones del procedimiento decrecía. Actualmente todas las biopsias renales se obtienen por diferentes métodos con los que se visualiza el riñón y la posición de la aguja. El libro de Patología del Riñón de Heptinstall, editado en 1966, fue el primero en el que se reconoció la utilidad de la biopsia renal, a lo cual contribuyen la inmunopatología y la microscopia electrónica. Durante esta época de la nefropatología y con la disponibilidad de biopsias en secuencia, se pudo identificar la reversibilidad espontánea o como resultado de tratamiento de varias lesiones renales. Algunos ejemplos de esto son la remisión completa de la glomerulopatía de cambios mínimos después del tratamiento con corticoesteroides; la resolución espontánea de las alteraciones glomerulares y

tubulares en la glomerulonefritis postestreptocócica, de la necrosis tubular aguda y de la toxemia del embarazo. Por todo lo anterior la identificación de las alteraciones histopatológicas con la microscopía de luz, la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica, han contribuido para entender la fisiopatología, y las posibles causas en diversas nefropatías.

Hay que destacar que la selección apropiada de los pacientes con un cuadro clínico específico redundará de manera importante en el riesgo-beneficio de obtener una biopsia renal. Lo más importante es que basados en la experiencia de muchos años, el nefrólogo y el patólogo renal han aprendido a trabajar de común acuerdo, en bien de los pacientes, teniendo en cuenta que la morfología y la fisiología renales, finalmente se reúnen en el microscopio. La biopsia renal ha permitido no sólo estudiar la enfermedad renal desde las etapas más tempranas, sino que las biopsias subsecuentes han puesto en evidencia la historia natural de algunas nefropatías.

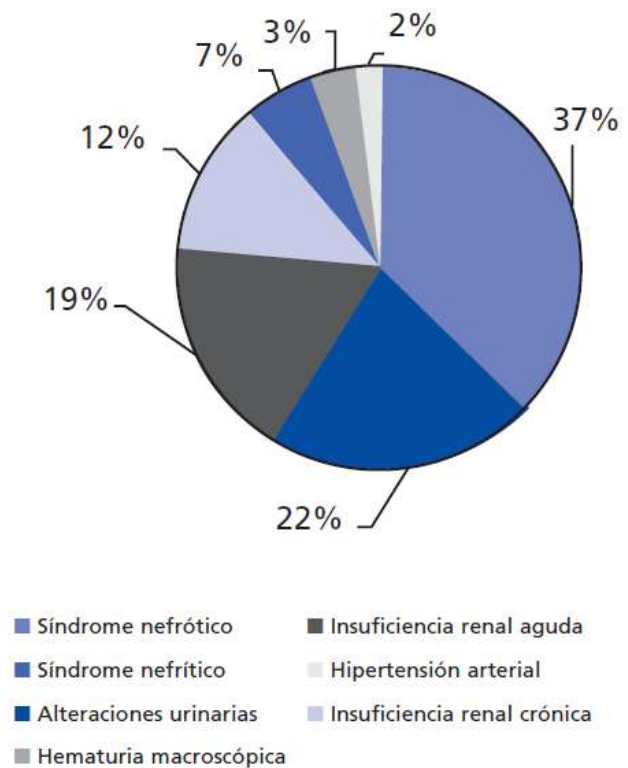
INDICACIONES DE LA BIOPSIA RENAL

Las indicaciones para la biopsia renal deben relacionarse con las situaciones clínicas para conocer las alteraciones histopatológicas como sustento del diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la enfermedad renal. En general, los pacientes más beneficiados con los resultados de la biopsia renal son los que tienen proteinuria masiva, signos de enfermedad sistémica, y algunos con insuficiencia renal aguda de rápida evolución. La biopsia renal en niños tiene indicaciones más o menos precisas, dependiendo de las manifestaciones clínicas y de las posibilidades diagnósticas sugeridas por los nefrólogos, respecto al tiempo de presentación, sea al inicio de la nefropatía o durante su evolución.

Dependiendo de las manifestaciones clínicas y de laboratorio de las nefropatías, la biopsia renal está indicada en las siguientes manifestaciones:

1. Síndrome nefrítico agudo. Se caracteriza por la aparición súbita de hematuria, frecuentemente acompañada de proteinuria, hipertensión arterial, disminución de la filtración glomerular y retención de sodio y agua, con edema. La causa más frecuente de esta presentación clínica es la glomerulonefritis postinfecciosa, en la que inicialmente no está indicada la biopsia, a menos que no haya remisión y persistan los síntomas. Este cuadro también se ve en la nefropatía por depósito de IgA, que puede ser primaria (enfermedad de Berger) o sistémica (púrpura de Henoch-Schönlein)

Indicación de biopsia renal según síndromes clínicos. Datos del Registro de Glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología.



2. Síndrome nefrítico. Que como ya se mencionó se caracteriza por proteinuria masiva (más de 3,5 g en 24 horas), edema, hipoproteinemia e hipercolesterolemia.

En niños con síndrome nefrítico, la biopsia renal está indicada desde el principio de la enfermedad en pacientes con síndrome nefrítico congénito (SNC), o cuando aparece durante los dos primeros años de vida. Una tercera parte de los pacientes con SNC tiene edema al nacimiento; en los restantes el síndrome nefrítico ocurre durante los primeros tres meses de vida. Generalmente la proteinuria es muy elevada para un lactante: de 1 y 6 g/día. Conforme la enfermedad progresa se agrega hipoalbuminemia grave hasta de menos de 0.5 g/dL con hipogammaglobulinemia, lo que propicia infecciones y sepsis. En niños con SNC las lesiones más frecuentes son de tipo genético y corresponden a síndrome nefrítico de tipo Finlandés, a esclerosis mesangial difusa (ya sea aislada o asociada a síndrome de Denys-Drash), o a esclerosis focal y segmentaria que se

acompaña de epidermólisis bulosa. Otro grupo es el de infecciones congénitas: citomegalovirus, sífilis, toxoplasmosis, que ocasionan glomerulopatía membranosa secundaria o glomerulonefritis mesangioproliferativa. El grupo “idiopático” incluye a la glomerulopatía de cambios mínimos, la hiper celularidad mesangial, y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (Cuadro 1).

	Principales causas de síndrome nefrótico congénito
Genéticas	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome nefrótico congénito de tipo finlandés (SNTF) • Esclerosis mesangial difusa (EMD) • EMD aislada • EMD asociada a síndrome de Dennys-Drash • Epidermolisis bulosa (glomeruloesclerosis focal y segmentaria)
Infecciosas	<ul style="list-style-type: none"> • Sífilis congénita (glomerulonefritis membranosa) • Toxoplasmosis congénita (glomerulonefritis mesangioproliferativa)
Idiopáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Glomerulopatía de cambios mínimos • Hiper celularidad mesangial difusa • Glomeruloesclerosis focal y segmentaria • Glomerulonefritis membranosa
Otras	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome urémico hemolítico • Nefritis lúpica

Cuando el síndrome nefrótico se inicia entre los tres y 12 meses de edad la causa más frecuente es la esclerosis mesangial difusa, seguida del síndrome nefrótico corticorresistente, y de otras causas semejantes al SNC.

	Principales causa de síndrome nefrótico infantil
Genéticas	<ul style="list-style-type: none"> • Esclerosis mesangial difusa • Síndrome nefrótico resistente a esteroides
Infecciosas	<ul style="list-style-type: none"> • Infección por VIH congénita (esclerosis focal y segmentaria o glomerulopatía de cambios mínimos) • Sífilis congénita (glomerulonefritis membranosa) • Citomegalovirus congénito (glomerulonefritis proliferativa)
Idiopáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Glomerulopatía de cambios mínimos • Hiper celularidad mesangial difusa • Glomeruloesclerosis focal y segmentaria • Glomerulopatía membranosa
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome urémico hemolítico (microangiopatía trombótica) • Deficiencia de alfa-1-antitripsina (glomerulonefritis membrano - proliferativa) • Nefritis lúpica Intoxicación por mercurio (glomerulopatía membranosa)

En preescolares, escolares y adolescentes con síndrome nefrótico la biopsia renal está indicada cuando los pacientes son resistentes o dependientes del tratamiento con prednisona. En ellos la biopsia renal puede mostrar glomerulopatía de cambios mínimos, sobre todo en escolares; en adolescentes, datos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, glomerulopatía colapsante, y menos

frecuentemente glomerulonefritis membranosa. Otro grupo de glomerulopatías a considerar son por depósito aislado de C1q o de IgM.

Es en general la primera indicación y la menos discutida. No obstante, existen algunas excepciones:

- En el primer brote de síndrome nefrótico idiopático infantil, dado que más del 90% tiene nefropatía por cambios mínimos y responde al tratamiento con esteroides
- En la nefropatía diabética de evolución típica
- en presencia de amiloidosis diagnosticada por otros procedimientos menos agresivos como aspirado de grasa subcutánea o biopsia rectal. Los casos de síndrome nefrótico corticorresistentes o corticodependientes, así como los diabéticos con enfermedad renal atípica, pueden tener, en opinión de algunos autores, indicación de biopsia renal.

3. Síndrome nefrótico/nefrítico con hipocomplementemia. Es una combinación de manifestaciones de los síndromes nefrótico y nefrítico, que se acompaña de cifras bajas de complemento sérico (total, de fracciones del complemento o de ambos). La biopsia renal puede mostrar glomerulonefritis membranoproliferativa, o nefropatía lúpica.

4. Alteraciones urinarias asintomáticas (proteinuria, hematuria). Para que se incluyan en este grupo, se requiere que las alteraciones ocurran de manera persistente, en ausencia de otras manifestaciones. La hematuria microscópica, macroscópica o ambas, asintomática, puede ser manifestación de la enfermedad de Berger, de glomerulonefritis en vías de resolución, frecuentemente postinfecciosas o corresponden al grupo de nefritis hereditaria, como el síndrome de Alport o la enfermedad por membranas delgadas. La proteinuria asintomática puede deberse a glomerulonefritis en vías de resolución; a depósitos aislados de C1q o de IgM, o como manifestación de varias enfermedades sistémicas.

5. Insuficiencia renal aguda rápidamente evolutiva, generalmente acompañada de síndrome nefrítico. Las manifestaciones son las de síndrome nefrítico, filtración glomerular reducida en un corto período (días o semanas), oligoanuria y retención de productos azoados (urea y creatinina). Estos pacientes pueden tener una glomerulonefritis postinfecciosa grave con acentuada proliferación extracapilar o corresponder al grupo de glomerulonefritis necrosante focal y segmentaria, con proliferación extracapilar acompañada de vasculitis, como poliangeitis microscópica, poliarteritis nodosa infantil/enfermedad de Kawasaki, enfermedad por anticuerpos contra membrana basal, enfermedad de Wegener, enfermedad de ChurgStrauss y poliarteritis nodosa.

6. Síndrome urémico hemolítico con nefropatía persistente. La forma clásica se ve en niños pequeños; frecuentemente se llama epidémica, enteropática, o D+ (diarrea positiva) y es consecuencia de una infección aguda primaria enteral por Escherichia coli serotipo O157:H7-productora de verotoxina o bien por Shigella dysenteriae. El cuadro más común es de diarrea con sangre, vómito y dolor abdominal; después de una semana, anemia, plaquetopenia e insuficiencia renal aguda, con oliguria, anuria o ambas. La mayoría de los niños se recupera completamente, pero la persistencia de la nefropatía es una indicación para la biopsia, en la que se observa una microangiopatía trombótica glomerular, arteriolar o las dos, cuyo diagnóstico importa para el pronóstico. Un cuadro renal semejante, pero sin el antecedente infeccioso enteral, es el del síndrome antifosfolípido, frecuentemente asociado a lupus eritematoso sistémico o bien como una condición primaria, cuya morfología también es una microangiopatía trombótica.

7. En el seguimiento de nefropatías crónicas. Se relaciona frecuentemente a la nefropatía lúpica y a otras con evolución hacia la cronicidad como la glomerulonefritis membranoproliferativa.

8. Nefropatía del Trasplante. Los pacientes con datos de insuficiencia renal, elevación de la creatinina y otras manifestaciones, la biopsia renal está indicada en el diagnóstico diferencial de rechazo, intoxicación por ciclosporina, microangiopatía trombótica o recaída de la nefropatía primaria.

CONTRAINDICACIONES DE REALIZACION DE LA BIOPSIA

Aunque el diagnóstico, el pronóstico y las implicaciones terapéuticas varían en cada paciente, el nefrólogo debe valorar cuidadosamente los beneficios de la biopsia renal contra los riesgos del procedimiento. La siguiente es una lista de contraindicaciones relativas de la biopsia renal:

- 1) Paciente no cooperador, lo que es frecuente en niños muy pequeños y en quienes la biopsia se hará bajo anestesia.
- 2) Quistes grandes, enfermedad poliquística.
- 3) Alteraciones de las pruebas de coagulación.
- 4) Riñón único. Hay que valorar cuando es necesaria la biopsia, con control por ultrasonido o por tomografía computarizada; bajo anestesia, biopsia en cuña sobre todo en niños muy pequeños.
- 5) Hipertensión arterial no controlada.
- 6) Insuficiencia renal crónica. En estos pacientes, los riñones generalmente son pequeños por atrofia y es muy difícil obtener una muestra adecuada de tejido. El examen histológico habitualmente muestra un riñón en fase terminal, cuya enfermedad inicial es prácticamente imposible de determinar. Se debe insistir en que éstas son contraindicaciones relativas, ya que por ejemplo, una vez controlada la hipertensión y las pruebas de coagulación, es posible realizar la biopsia; en riñón trasplantado (único) la biopsia se debe hacer con precauciones extremas, para evitar complicaciones.

COMPLICACIONES DE REALIZACION DE LA BIOPSIA

La hemorragia es la complicación que se debe tener más en cuenta, aunque cada día es menos frecuente por el mejor conocimiento de los factores de riesgo y las medidas precautorias. Aproximadamente 2 a 5% de los pacientes puede tener hematuria macroscópica y 1 a 2% hematoma perirrenal, que generalmente se

resuelve sin tratamiento quirúrgico. Afortunadamente con todas las precauciones que se toman para la obtención de una biopsia, en la actualidad la mortalidad es una complicación excepcional, de 0 a 0.1%.

TECNICAS PARA LA TOMA DE LA BIOPSIA

- 1) **Biopsia Percutánea.** Es la más usada; habitualmente se realiza con anestesia local. En pacientes no cooperadores o en niños muy pequeños es preferible la anestesia general. En la mayoría de los centros hospitalarios se utiliza algún procedimiento de imagen como el ultrasonido para localizar el riñón y la profundidad en que se encuentra; como guía continua se inserta la aguja en el riñón. También se usa la tomografía computarizada, particularmente útil en pacientes obesos, o en pacientes de muy alto riesgo. Las agujas utilizadas generalmente son de calibre 14 y 18. Las técnicas automatizadas con agujas más finas, tienen menos riesgos y aunque se obtienen biopsias más pequeñas, se pueden tomar dos o más biopsias para asegurar una adecuada cantidad de glomérulos. No se han observado más complicaciones si se hacen dos tomas de tejido en el mismo procedimiento.
- 2) **Biopsia a cielo abierto.** Se realiza bajo anestesia general; las dos indicaciones principales son: pacientes no cooperadores, incluyendo niños muy pequeños; cuando por problemas técnicos u otros motivos, no es posible realizar la biopsia percutánea.
- 3) **Biopsia por aspiración con aguja delgada.** Está indicada en el diagnóstico diferencial entre una neoplasia y procesos infecciosos pseudotumorales como pielonefritis xantogranulomatosa y otros. Finalmente la selección del paciente, la estandarización de la técnica y la experiencia de quien toma de biopsia, garantizan el éxito del procedimiento.

MANEJO DEL TEJIDO

La biopsia renal ideal es la que se recibe en fresco, inmediatamente después de obtenida, sin fijación, en una gasa húmeda con solución salina; debe medir 1 a 2 mm de diámetro por 1 a 2 cm de longitud. El tejido es frágil y por esto debe manipularse lo menos posible y con gran cuidado para evitar artificios. La biopsia

debe ser revisada inmediatamente, colocada en un portaobjetos y observada con el microscopio de luz habitual o bien con el microscopio estereoscópico, para asegurar que existe corteza renal (glomérulos). Los glomérulos en fresco se visualizan fácilmente como pequeños corpúsculos rojizos. Si no hay glomérulos o el tejido no corresponde a riñón, se informa inmediatamente al nefrólogo para que se tome un nuevo fragmento, cuando el paciente aún está en condiciones. Si el fragmento mide 2 mm de diámetro por 1 a 2 cm de longitud, se cortan 1 o 2 mm de uno de los extremos y se procesa para microscopía electrónica. El resto del tejido se secciona longitudinalmente en dos mitades. Una mitad se congela para inmunofluorescencia y la otra mitad se fija para microscopía de luz. Cuando la biopsia mide 1 mm de diámetro, los nefrólogos generalmente toman dos fragmentos; uno de ellos se destinará para microscopía de luz y el otro para inmunofluorescencia. Cuando solamente hay un fragmento, se le congela para los cortes de inmunofluorescencia y el sobrante se fija para microscopía de luz. Se obtienen resultados óptimos de la interpretación cuando la biopsia se recibe en fresco, pues en tal forma la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica de transmisión contribuyen a conocer la patogenia, facilitan la clasificación de las nefropatías, y junto con la microscopía de luz, son esenciales y complementarias para el diagnóstico de la enfermedad renal.

Microscopía de Luz. El tejido destinado al estudio con microscopía de luz debe someterse a fijación; se pueden utilizar diversos fijadores. En nuestro laboratorio hemos usado la solución de Bouin alcohólico (4 horas), seguida de formol al 10%, con buenos resultados. El formaldehído es un fijador universal que también es útil. Una vez fijado el tejido, se continúa con el procedimiento habitual de deshidratación, inclusión en parafina y cortes de 2 a 3 micras de espesor. Para la valoración histopatológica inicial se necesitan cuatro tinciones básicas como hematoxilina/eosina, ácido peryódico de Schiff (PAS), tricrómica de Masson y metenamina de plata de Jones. Cuando hay alteraciones vasculares, se puede agregar la tinción para fibras elásticas de Verhoff. Si la morfología sugiere depósito de amiloide, la tinción de rojo congo observada con luz polarizada se considera positiva cuando el material tiene color verde. Otras tinciones para

corroborar hemosiderina (azul de Prusia), calcio (von Kossa), grasa (rojo oleoso en tejido congelado), o hematoxilina ácida fosfotúngstica (trombos de fibrina), son muy útiles. En los casos que sugieren un proceso infeccioso, son útiles algunas tinciones adicionales para bacterias (Gram, Warthin-Starry), bacilos ácido-alcohol resistentes (Ziehl-Neelsen); o bien con inmunohistoquímica (IHQ) para corroborar la presencia de virus, como Epstein-Barr, adenovirus, virus BK, citomegalovirus. Si los hallazgos histopatológicos sugieren la posibilidad de una enfermedad linfoproliferativa/linfoma en casos de trasplante renal, es muy necesaria la IHQ.

Inmunofluorescencia. El fragmento destinado para inmunofluorescencia se congela en fresco para hacer cortes en el criostato, de aproximadamente 4 micras; usualmente se fijan en acetona o etanol antes de teñirse, y se procesan con inmunoreactantes para IgG, IgA, IgM, complemento (C3 y C1q) y fibrinógeno. Las laminillas preparadas se conservan en refrigeración a menos de 5°C, hasta que se examinen en el microscopio de campo oscuro con luz ultravioleta. Se recomienda fotografiar los casos positivos, para documentar el tipo y localización de los depósitos.

Microscopia electrónica. El fragmento destinado para ultraestructura se corta en cubos de 1 mm³ para lograr una fijación óptima en glutaraldehído al 2.5%, posteriormente se fija en tetróxido de osmio y se incluye en resina (Epon). Después se hacen cortes semifinos de 1 micra que se tiñen con azul de toluidina para observarlos con el microscopio de luz, verificar si el material es útil y seleccionar la zona más apropiada para examinar su ultraestructura. Finalmente se hacen cortes finos de 60 nm, que se contrastan con acetato de uranilo y citrato de plomo; se colocan en una rejilla especial de cobre, y se observan en el microscopio electrónico de transmisión.

INTERPRETACION

Histología normal

La interpretación adecuada de una biopsia renal requiere conocer las cuatro estructuras normales del riñón que corresponden a glomérulos, túbulos, intersticio y

vasos. La nefrona es la unidad funcional del riñón y está constituida por glomérulos, túbulos. También se examina el aparato yuxtaglomerular. El glomérulo normal es una red compleja de ramificaciones de capilares que se originan de la arteriola aferente, localizada en el hilio del glomérulo y que desemboca en la arteriola eferente. La arteriola eferente se distingue de la aferente por su menor diámetro. El glomérulo tiene tres tipos de células: mesangial, endotelial y epitelial. Las células epiteliales parietales normalmente forman una sola capa de células planas que reviste la membrana basal de la cápsula de Bowman; cuando se extienden al penacho glomerular, formando también una sola capa de células, se les designa como células viscerales (también llamadas podocitos), que cubren la superficie externa (urinaria) de la membrana basal glomerular (MBG). Los podocitos tienen delicadas prolongaciones que están en contacto con la MBG, entre las cuales se encuentra un diafragma ("slit diaphragm"), que corresponde a una unión adherens modificada que conecta a estas prolongaciones. Los componentes moleculares principales del diafragma de los podocitos son la nefrina, la podocina, la podocalixina, la sinaptopodina, la proteína asociada a CD2, la P-caderina y la alfa-actinina-4. La proliferación de dos o más células epiteliales viscerales se considera como proliferación extracapilar. La célula endotelial del capilar está en el lado mesangial y su citoplasma fenestrado reviste la parte interna de la membrana basal; en el tallo de los capilares, la célula endotelial está separada de la célula mesangial por la matriz mesangial y los lados del mesangio están revestidos por la membrana basal que se extiende del capilar y aquí se le designa como "membrana basal paramesangial". La MBG no rodea totalmente la luz del capilar glomerular, sino que se extiende sobre la matriz mesangial para formar la membrana basal paramesangial. Se pueden encontrar pequeñas prolongaciones del citoplasma de la célula mesangial entre la célula endotelial y de esta forma pueden estar en contacto directo con la luz capilar. La célula mesangial también tiene prolongaciones citoplásmicas que van hacia la matriz mesangial y a la membrana basal glomerular, especialmente en la unión con la membrana basal de la pared capilar y del paramesangio. Las prolongaciones de la célula mesangial le permiten tener control sobre el diámetro capilar y el líquido y

para que las macromoléculas circulantes puedan transportarse de la luz capilar a través del mesangio hacia el hilio glomerular. La célula mesangial tiene características ultraestructurales de músculo liso con la presencia de cuerpos densos en la parte interna de la membrana celular, que son los sitios de unión de elementos del citoesqueleto mesangial y que permiten la contracción de la célula mesangial. Normalmente hay hasta tres células mesangiales por lóbulo. La MBG consiste de tres capas que se distinguen con microscopía electrónica: la central y más ancha es la lámina densa, y a ambos lados hay una zona menos electrodensa, llamada lámina rara externa e interna, respectivamente. La MBG está constituida principalmente por colágena tipo IV; otros componentes son fi bronectina, laminina, entactina y proteoglicanos sulfatados. La célula endotelial y los podocitos contribuyen a la síntesis de la MBG. La membrana basal de los capilares glomerulares continúa cubriendo la matriz mesangial (paramesangial) y a partir del hilio se continúa con la membrana basal de la cápsula de Bowman. El espacio de Bowman contiene el ultrafiltrado plasmático que posteriormente será modificado en los diferentes segmentos tubulares, para convertirlo en orina. Cada componente glomerular debe valorarse sistemáticamente: las células y la matriz del mesangio, la luz capilar, la célula endotelial, la membrana basal, los podocitos, la célula epitelial parietal y la cápsula de Bowman. Los túbulos renales comprenden entre el 80 y 90 % del volumen normal de la corteza renal; normalmente están “espalda con espalda” y solamente los separan delicados vasos capilares intertubulares; prácticamente no existe intersticio. En la médula el intersticio normalmente es más evidente, sobre todo rodeando la porción recta de los túbulos proximales y distales, el asa de Henle y los túbulos colectores. El epitelio del túbulo proximal posee abundante citoplasma eosinófilo y un borde apical con microvellosidades que es PAS positivo (borde en cepillo); todo esto lo distingue de los túbulos distales cuyas células son más pequeñas, con menos citoplasma eosinófilo y núcleo más central. Los túbulos colectores tienen un epitelio cuboidal que semeja un empedrado y terminan en conductos más grandes localizados en la papila renal (conductos de Bellini) que tienen un epitelio muy alto. El aparato yuxtglomerular se localiza en el polo vascular de los glomérulos; está constituido

por tres componentes: vascular, tubular y células mesangiales extraglomerulares. El componente vascular corresponde al segmento terminal de la arteriola aferente y al segmento inicial de la arteriola eferente. El componente tubular corresponde a la mácula densa que es la zona especializada del túbulo distal (localizada entre las dos arteriolas del hilio glomerular y en contacto con células mesangiales extraglomerulares); se identifica por tener células más altas que las del resto del túbulo; tienen lo que se ha designado como “polaridad reversa”; se caracterizan por núcleo apical con aparato de Golgi y aparato endocítico concentrado en el citoplasma basal. Esto significa que las moléculas sintetizadas están en contacto directo con las células mesangiales del hilio que comunican directamente con el glomérulo y no con la luz tubular. Las células mesangiales extraglomerulares son células de músculo liso modificadas, que están en continuidad con las células mesangiales intraglomerulares y con las arteriolas musculares del hilio. Los gránulos de renina se localizan en grupos de células especializadas de la arteriola aferente y ocasionalmente en las células mesangiales extraglomerulares y en la arteriola eferente. Se pueden identificar los gránulos de renina con tinción de Bowei en microscopía de luz, con el anticuerpo específico con IHQ o los gránulos neurosecretorios electrodensos rodeados de membrana en la ultraestructura. Durante la maduración fetal el penacho glomerular está cubierto inicialmente por células epiteliales grandes, cúbicas, intensamente teñidas con pequeñas luces capilares apenas visibles, y que conforme va madurando se van haciendo cada vez más permeables. Durante el primer año de vida extrauterina se pueden ver algunas nefronas inmaduras subcapsulares. El diámetro promedio de los glomérulos en menores de 5 años es de 95 micras; en los adultos es de 140 a 160 micras. La MBG tiene un espesor aproximado de 150 nm al nacimiento y va aumentando progresivamente hasta los 15 años de edad, cuando mide entre 250 y 350 nm, espesor que se conserva hasta la vida adulta. Se puede encontrar glomeruloesclerosis global en menos del 5%, en niños y adultos jóvenes, sin que esto represente enfermedad renal, ya que es parte de la maduración y reparación normales. Para la interpretación final de la biopsia renal es importante recordar que el patólogo debe estar familiarizado con las tres técnicas (microscopía de luz, la

inmunofluorescencia y la ultraestructura), y para evitar errores, la misma persona debe interpretar los resultados. El riñón, como la mayor parte de los órganos, reacciona con un número limitado de patrones morfológicos y de manifestaciones clínicas a la agresión de numerosos agentes etiológicos. La respuesta renal a las diferentes agresiones está determinada por la distribución, tipo y duración del agente etiológico, así como por la susceptibilidad del hospedero, por la respuesta del sistema inmune y por la respuesta al tratamiento. Se debe tener en cuenta que el diagnóstico patológico de las enfermedades se basa primordialmente en la identificación de patrones definidos de daño, que en muchos casos corresponden a varias entidades clinicopatológicas; a su vez una entidad clinicopatológica, se puede manifestar con varios patrones morfológicos de daño diferentes. Por ejemplo el patrón morfológico de microangiopatía trombótica puede ser la manifestación de síndrome urémico hemolítico, de síndrome antifosfolípidos primario o asociado a lupus eritematoso sistémico, o bien asociado a esclerodermia o a hipertensión maligna. Por estos motivos, aunque la morfología ofrece un abordaje simple y descriptivo para la clasificación de las nefropatías, no puede basarse exclusivamente en los datos patológicos; los resultados de la interpretación de la biopsia renal se complementan con la información clínica, la serología y otros estudios más. El sistema de clasificación debe ser: 1) de utilidad clínica, 2) fácil de usar y de reproducir, y 3) científicamente correcto, según los conocimientos actuales.

Abordaje práctico para la interpretación de la biopsia renal-guía diagnóstica

La evaluación morfológica de la biopsia renal se hace a través de un estudio bien organizado, estandarizado, sistemático, cualitativo y semicuantitativo de los cuatro compartimentos del riñón (glomerular, tubular, intersticial y vascular), con microscopía de luz. La biopsia renal se debe examinar a bajo aumento para determinar el número de glomérulos por corte, y después serán examinados con mayor aumento, sobre todo los mejor preservados. En general se considera representativa una biopsia renal que presenta entre 5 y 10 glomérulos, sobre todo si se está valorando una glomerulopatía con lesión focal, por ejemplo en

glomeruloesclerosis focal y segmentaria, o cuando la gravedad de la lesión se basa en el porcentaje de los glomérulos dañados, como en la clasificación de la OMS para la nefropatía lúpica. Sin embargo, en algunos casos un solo glomérulo puede dar el diagnóstico en glomerulopatías con lesión difusa y homogénea, como en la glomerulonefritis membranosa (glomerulopatía membranosa). La biopsia que sólo contenga médula renal, se considera inadecuada para el diagnóstico de glomerulopatías, pero puede ser útil en casos de trasplante renal en donde sí es posible diagnosticar rechazo agudo/activo si se encuentra tubulitis, arteritis o ambas; o lesiones crónicas del trasplante con afección túbulointersticial y arterial; también puede ser de utilidad en procesos difusos como en la amiloidosis.

Glomérulos. 1) Si morfológicamente no muestran alteraciones (no hay hiper celularidad, inflamación), en un cuadro de síndrome nefrótico, podría corresponder a una glomerulopatía de cambios mínimos cuando la inmunofluorescencia es esencialmente negativa y se encuentra fusión de podocitos exclusivamente en la microscopía electrónica. Esta morfología se observa también en el síndrome nefrótico congénito de tipo finlandés (SNTF), ya que inicialmente los glomérulos no tienen alteraciones, pero pueden desarrollar posteriormente dilatación del espacio urinario y dilatación de los túbulos proximales (tres o cuatro veces de mayor volumen que los glomérulos; entre 100 y 400 micras), dando aspecto microquístico. Conforme progresa la enfermedad hay otros cambios glomerulares no específicos, como hiperplasia de células mesangiales, hasta glomeruloesclerosis focal y segmentaria o global, predominantemente los de localización yuxtamedular y se puede acompañar de atrofia tubular y fibrosis intersticial. Hay que recordar que la mayoría de los casos con SNTF se deben a defectos genéticos en los componentes de la barrera de filtración glomerular, especialmente la nefrina y podocina. Otras causas de síndrome nefrótico congénito se pueden observar en el cuadro 1. La glomerulopatía membranosa en estadio I puede presentar una morfología de cambios mínimos, y se requiere inmunofluorescencia, microscopía electrónica o las dos, para corroborar la presencia de los depósitos de complejos inmunes subepiteliales. Otra posibilidad más remota dentro del grupo de lesiones mínimas,

corresponde a amiloidosis temprana, la cual se corrobora con tinción de rojo congo observada con luz polarizada. En el caso de una hematuria monosintomática, las posibilidades podrían ser de una glomerulopatía por IgA (corroborada con depósito de IgA predominantemente con inmunofluorescencia), de un síndrome de Alport o de una nefropatía de membranas basales delgadas (corroboradas éstas con microscopía electrónica). Si estas alteraciones se descartan, corresponderá entonces a un riñón normal.

2) Cuando la biopsia muestra alteraciones se debe tener en cuenta la distribución de la lesión glomerular; si abarca una porción del glomérulo es segmentaria; si todo el glomérulo está lesionado, se le llama global. Tomando en cuenta la totalidad de la biopsia, si algunos glomérulos (menos del 50%) están lesionados se trata de una glomerulopatía focal y si la mayoría de los glomérulos están afectados (más del 50%), se le designa difusa. Es muy útil el método semicuantitativo para evaluar una biopsia renal propuesto por Pirani y Salinas-Madrigal, en el que la gravedad de las lesiones de los cuatro compartimentos renales se gradúa en escala de 0 a 4, como sigue: 0: normal; 0.5+: mínimo o cuestionable; 1+: leve; 2+: moderado; 3+: moderadamente grave; 4+: grave.

a) Por lo tanto, si existe esclerosis, colapso segmentario glomerular o ambas alteraciones, puede corresponder a una glomeruloesclerosis focal y segmentaria; y si la esclerosis/colapso es global, puede corresponder a una nefropatía isquémica. Se consideran como variantes morfológicas de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, ciertas localizaciones especiales como la hilar o la del extremo opuesto al hilio, en el polo tubular (“tip lesion”), la hiper celularidad mesangial, o bien la variante hiper celular en donde hay hipertrofia e hiperplasia segmentaria y focal de las células epiteliales. Cuando hay hiperplasia difusa de células epiteliales viscerales con afección de todo el glomérulo, se acompaña de colapso de los capilares y con frecuencia se encuentra un espacio urinario amplio, constituye una entidad clinicopatológica diferente, que es la glomerulopatía colapsante (GC)). A la GC se le ha atribuido un pronóstico más grave que el de la glomeruloesclerosis focal segmentaria clásica, asociado a síndrome nefrótico corticorresistente. Es importante recordar que la esclerosis mesangial difusa es causa de síndrome nefrótico de los primeros dos

años de vida (síndrome nefrótico infantil), que se caracteriza por esclerosis de numerosos glomérulos, predominantemente periféricos; muchos de ellos se ven pequeños y retraídos (Cuadro 2).

b) Si la lesión consiste en proliferación celular mesangial (más de 3 células mesangiales), pero sin oclusión de la luz capilar, se llama intracapilar y puede deberse a nefropatía por IgA, nefropatía lúpica clase II, glomerulonefritis postinfecciosa en resolución u otras. Si la proliferación mesangial es más acentuada y ocluye la luz capilar, se le designa como endocapilar. Si la proliferación es focal y segmentaria, las causas pueden ser: nefropatía por IgA, nefropatía lúpica clase III, lesiones vasculares o endocarditis bacteriana. Si la proliferación mesangial es difusa, las causas más frecuentes son glomerulonefritis postinfecciosa, glomerulopatía lúpica y glomerulonefritis membranoproliferativa.

c) La proliferación extracapilar (medias lunas), es la proliferación de dos o más capas de células epiteliales en el espacio de Bowman. Se debe indicar si es focal y segmentaria, o difusa, y si la proliferación abarca toda la circunferencia del glomérulo (circunferencial). La demarcación entre la proliferación extracapilar y el glomérulo puede ser difícil con la tinción de H/E, pero se facilita con la tinción de PAS y con la metenamina de plata. Se debe indicar el tipo de células presentes: si la proliferación es exclusivamente de células epiteliales (celular); si hay una combinación de proliferación celular con fibrosis (fibrocelular) o si es exclusivamente fibrosa, cuando la proliferación extracapilar se ha sustituido totalmente por tejido fibroso, ya que estos datos pueden indicar el tiempo de evolución de la glomerulopatía. Cuando existen medias lunas en más del 50% de los glomérulos (según la OMS entre el 50 y 80%) se designa como glomerulonefritis extracapilar, y si abarcan menos del 50% de la biopsia, se indicará el tipo de lesión glomerular con el porcentaje de medias lunas; por ejemplo, nefropatía por IgA con 20% de medias lunas. La proliferación extracapilar es un marcador histológico de etiología inespecífica de ruptura glomerular con liberación de contenido plasmático (mediadores de la coagulación y otros) así como de células sanguíneas en el espacio de Bowman, que ocasionan liberación de factores de crecimiento y estimulan la proliferación extracapilar. Todas estas alteraciones se deben interpretar con los resultados de inmunofluorescencia (IF).

Si la IF es positiva con patrón granular, se debe considerar una glomerulonefritis por complejos inmunes, postinfecciosa o nefropatía lúpica. Si la IF tiene un patrón lineal, se considerará una glomerulonefritis antimembranas basales. Si la IF es negativa, la posibilidad es de una glomerulonefritis predominantemente extracapilar, probablemente con vasculitis, asociada o no a ANCA (autoanticuerpos anticitoplasma del neutrófilo). Generalmente estas dos últimas glomerulopatías se presentan con afección de más del 50% de los glomérulos por medias lunas, mientras que el porcentaje de medias lunas en las glomerulopatías por complejos inmunes es menor. d) Si la pared capilar glomerular está engrosada, son necesarias tinciones especiales, como la metenamina de plata para determinar si hay un verdadero engrosamiento de la membrana basal capilar (MBC), o si se debe a duplicación de la MBC con interposición de depósitos subendoteliales, citoplasma mesangial o de ambas, como se ocurre en la glomerulonefritis membranoproliferativa. Cuando hay salientes o clavos (“spikes”) de la MBC (entre depósitos subepiteliales con IgG y C3), se debe considerar una glomerulopatía membranosa (GM) estadio II; si el engrosamiento es más acentuado y se observa una mezcla de engrosamiento con espacios vacíos que la dan aspecto “arosariado” y clavos residuales, se tratará de GM estadio III, y cuando el engrosamiento es acentuado, se trata de GM estadio IV (Cuadro 3). e) La oclusión de la luz capilar glomerular puede ocurrir por la presencia de material amorfo, acelular y eosinofílico con H/E que corresponde a complejos inmunes; también se describen como trombos hialinos, frecuentemente en glomerulopatía lúpica. Otra causa de oclusión capilar se debe a los trombos de fibrina, acompañada de edema de las células endoteliales; la primera posibilidad será de microangiopatía trombótica (MAT) en la etapa aguda; en ocasiones, en la MAT la imagen histológica muestra oclusión capilar con aspecto compacto del penacho glomerular por paredes capilares gruesas debido al edema endotelial y sin eritrocitos que contrasta con otras áreas de congestión acentuada. Conforme pasan los días, al daño agudo inicial se agregan prolongaciones subendoteliales del citoplasma mesangial con formación de nueva MBG con duplicación, laminación o las dos. La lesión de la MAT puede ser exclusivamente glomerular,

pero frecuentemente se acompaña de daño endotelial y trombosis de arteriolas, particularmente de las aferentes glomerulares, con grados variables de hiperplasia fibromuscular de la pared; las arterias de pequeño calibre también pueden estar lesionadas. f) Mesangiolisis. Es la desintegración de la matriz mesangial con degeneración de las células mesangiales; se reconoce por la tinción pálida del mesangio con microscopía de luz, la cual se corrobora con la tinción de metenamina de plata, donde hay ausencia de tinción por pérdida de la matriz mesangial, que se observa en las fases agudas de las microangiopatías trombóticas, independientemente de su etiología. g) Necrosis. En las zonas donde hay disminución aguda de la celularidad del glomérulo, acompañada frecuentemente de fibrina; se les designa como necrosis fibrinoide, que son de color rojo con la tinción tricrómica de Masson. Esta alteración puede verse en glomerulopatía lúpica y en glomerulonefritis asociada a vasculitis. h) Fibrosis. La fibrosis glomerular puede ser focal y segmentaria o global y difusa. Se ven áreas acelulares, generalmente azules con la tinción de Masson, magenta con la tinción de PAS y de color negro con la tinción de metenamina de plata. También puede haber fibrosis periglomerular, acompañando a la proliferación extracapilar fibrosa. Cada tipo de lesión glomerular (hipercelularidad mesangial, hipercelularidad endocapilar, hipercelularidad extracapilar, necrosis y fibrosis) debe ser descrita en el informe de patología. Estos hallazgos permitirán una asignación inicial en la mayoría de las glomerulonefritis. Se le llama glomerulonefritis proliferativa mesangial o glomerulonefritis mesangioproliferativa, cuando la hipercelularidad mesangial no ocluye la luz capilar (no hay componente endocapilar); glomerulonefritis proliferativa cuando la proliferación mesangial es endocapilar (ejemplo: glomerulonefritis proliferativa difusa lúpica). Un término alternativo es glomerulonefritis proliferativa endocapilar o glomerulonefritis endocapilar. Cuando la glomerulonefritis endocapilar se acompaña de numerosos neutrófilos en los glomérulos, se le puede llamar glomerulonefritis proliferativa aguda, que frecuentemente es la expresión de glomerulonefritis postinfecciosa, especialmente la postestreptocócica. La glomerulonefritis extracapilar o con medias lunas es el término apropiado para cuando la hipercelularidad extracapilar

es de 50% o más de los glomérulos. Si el porcentaje de glomérulos afectados es menor del 50%, este dato debe de aparecer en el diagnóstico. Por ejemplo: glomerulonefritis proliferativa con medias lunas en el 15%, ya que para los nefrólogos tiene valor pronóstico, y puede modular el uso de otros agentes terapéuticos. La esclerosis y la necrosis glomerular pueden ocurrir en forma aislada como la única manifestación histopatológica de glomerulonefritis (glomerulonefritis necrosante o esclerosante), o combinada con otras alteraciones como proliferación endocapilar y fibrosis (glomerulonefritis proliferativa y esclerosante), o con necrosis y proliferación extracapilar (glomerulonefritis necrosante con medias lunas). La nefropatía diabética generalmente se había descrito en pacientes adultos. Tanto la diabetes dependiente de insulina (tipo 1), como la diabetes no dependiente de insulina (tipo 2) puede verse en niños y adolescentes, que en ocasiones se acompaña de obesidad y síndrome metabólico. La imagen histopatológica puede ser heterogénea y depende del tiempo de evolución de la enfermedad. En la etapa temprana se observan glomérulos grandes, hipertróficos, engrosamiento leve de la membrana basal glomerular y tubular, e hiperplasia leve a moderada de la matriz mesangial. Estos cambios son más ostensibles al observarse con el microscopio electrónico. En las etapas avanzadas la morfología se torna muy característica con incremento de células mesangiales que forman nódulos con el centro acelular, hialinizado que con el PAS y la metenamina de plata se tiñen intensamente y tienen aspecto laminado concéntrico. El estudio glomerular con microscopía de luz de las glomerulopatías es sólo un paso en la evaluación histopatológica y debe complementarse cuando menos con el estudio de inmunofluorescencia, y preferentemente con inmunofluorescencia y microscopía electrónica. Túbulos. Las alteraciones tubulares pueden ser muy variadas. La más frecuente muestra cambios vacuolares frecuentes en pacientes con síndrome nefrótico por la elevada proteinuria. La necrosis de células tubulares se identifica por picnosis, cambios regenerativos y desprendimiento de las células hacia la luz tubular, lo que puede ocurrir en numerosas patologías. Los procesos inflamatorios como la tubulitis en los casos de rechazo de transplante, o bien en inclusiones virales (virus BK y

citomegalovirus en el trasplante). El contenido tubular puede ser material eosinófilo proteináceo que forma cilindros hialinos o eritrocitos (cilindros hemáticos) o diversos cristales (calcio, oxalato, cistina). La atrofia se identifica porque el diámetro tubular es más pequeño, con células cúbicas y engrosamiento de la membrana basal. Cualquier zona de atrofia tubular es un dato significativo en la biopsia renal de niños con síndrome nefrótico, ya que esta alteración sugiere que se puede tratar de glomeruloesclerosis focal y segmentaria en cuyo caso se deben estudiar cortes seriados. Cuando no se corroboran la esclerosis glomerular, la atrofia tubular y los cambios intersticiales, se debe indicar en el diagnóstico. El método semicuantitativo se aplica también para túbulos atróficos: 0; sin atrofia, 0.5+, ocasionales túbulos atróficos; 1+, menos del 20%; 2+, 20 a 40%; 3+, 40 a 70%; 4+, más del 70% de túbulos atróficos Intersticio. Las alteraciones intersticiales pueden corresponder a inflamación (valorar el tipo de células inflamatorias, granulomas). En las biopsias con rechazo agudo celular el infiltrado es de linfocitos, células plasmáticas y también se pueden acompañar de eosinófilos. Cuando el infiltrado es mononuclear y monótono, debe descartarse un proceso linfoproliferativo (linfoma, leucemia). La fibrosis intersticial frecuentemente se acompaña de atrofia tubular. El método semicuantitativo también se aplica en el intersticio Vasos. En el grupo de lesiones vasculares la fibrosis de la íntima es una de las más frecuentes, con grados variables de proliferación de células miointimales. Esta es la vía final de varios patrones de daño que van desde necrosis fibrinoide, inflamación o ambas, oclusión luminal por trombos asociada o no a vasculitis, arterioesclerosis, o cambios de rechazo de trasplante (endotelitis, vasculitis). En enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso, frecuentemente están afectados los cuatro compartimentos. c) Interpretación de la inmunofluorescencia Para la interpretación de los depósitos inmunes son importantes dos datos: - el patrón de los depósitos: granular, lineal, nodular; - la localización de los depósitos: mesangial o capilar periférico en los glomérulos, en membrana basal tubular, intersticial y en la pared de vasos. 1. Depósitos granulares (complejos inmunes) son los más frecuentes. a) En el mesangio generalmente son finos y se pueden extender ligeramente a la región

subendotelial (paramesangial). Este patrón puede verse en la nefropatía por IgA, donde predominan los depósitos de IgA, con depósitos menores de C3 y ocasionales de alguna otra Ig; en la nefropatía lúpica, donde se encuentran numerosos depósitos de prácticamente todos los inmunoreactantes, pero con predominio de IgG, C1q y C3, lo que se conoce como “casa llena”. b) En la pared capilar periférica. Puede haber depósitos granulares nodulares gruesos en el subendotelio y con predominio de C3, como en la glomerulonefritis membranoproliferativa. Si los depósitos son granulares finos subepiteliales y difusos con predominio de IgG y C3, se trata de una glomerulopatía membranosa. c) Combinación de depósitos mesangiales y capilares periféricos. Frecuentemente se ve este patrón en la glomerulonefritis postinfecciosa, con depósitos de IgG y complemento generalmente C3; puede haber depósitos grandes subepiteliales, llamados “jorobas”. La glomerulopatía lúpica frecuentemente tiene una combinación de depósitos subendoteliales que forman asas de alambre, mesangiales, subepiteliales, y en algunas ocasiones depósitos en la membrana basal de la cápsula de Bowman, en membrana basal de los túbulos, en el intersticio, e inclusive en la pared de vasos. Es importante recordar que en la nefropatía lúpica de niños y adolescentes hay una mayor cantidad de depósitos en los diferentes compartimentos renales, que en los adultos. 2. Los depósitos lineales en la membrana basal de los capilares glomerulares, difusos e intensos, sugieren una enfermedad anti-membrana basal, que debe confirmarse serológicamente, con la presencia de anticuerpos antimembrana basal circulantes. Se puede ver este tipo de depósitos en otras enfermedades como en glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II (enfermedad de depósitos densos). La membrana basal de los túbulos también muestra depósitos semejantes a los glomerulares en las entidades referidas. d) interpretación de la microscopía electrónica. El examen ultraestructural es parte integral del estudio de la biopsia renal, en especial de las glomerulopatías. Es esencial para el diagnóstico de enfermedades genéticas de la membrana basal que involucran la red $\alpha 3, 4, 5$ de la colágena tipo IV, ya sea la forma de enfermedad de Alport (alteraciones en la membrana basal por laminación, fragmentación e irregularidades en las

densidades que dan un “aspecto apolillado” y engrosamientos en la membrana), o en la enfermedad de membranas delgadas, donde la membrana basal tiene un espesor reducido entre 25 y 33%, con un promedio de 200 nm en niños y 220 a 250 nm en adultos. Para distinguir estas dos enfermedades, además de los hallazgos ultraestructurales, es necesario tener los datos clínicos de la historia familiar, además de la biopsia renal. La microscopía electrónica es importante como complemento en el estudio de la glomerulopatía de cambios mínimos en donde la inmunofluorescencia fue negativa y sólo se ve fusión de podocitos de las células epiteliales con grados variables de transformación vellosa en la ultraestructura. Con este método se pueden identificar o excluir los depósitos electrodensos de tipo inmune, ya que la distinción entre depósitos subepiteliales, intramembranosos, o subepiteliales en los capilares glomerulares, se puede hacer fácilmente, sobre todo cuando hay dificultad para localizarlos con la inmunofluorescencia. También es muy útil para confirmar ciertas glomerulopatías como la enfermedad por depósitos densos. La microscopía electrónica también es útil para valorar el engrosamiento de la pared capilar detectado en la microscopía de luz, cuando las tinciones de metenamina de plata y PAS no permiten discernir la alteración con precisión. Por ejemplo: cuando hay depósitos electrodensos subepiteliales en la membrana basal de la glomerulopatía membranosa, por depósitos subendoteliales “asas de alambre” en lupus eritematoso, depósitos lineales y gruesos de la enfermedad por depósitos densos. interposición de células mesangiales, depósitos subendoteliales o los dos, en la glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I; 3) por ensanchamiento del espacio subendotelial en la microangiopatía trombótica; 4) por dobleces y engrosamientos verdaderos de la membrana basal en los cambios isquémicos glomerulares.

VALOR DE LA BIOPSIA EN DISTINTAS ENTIDADES

Síndrome nefrótico

La realización de biopsia en el síndrome nefrótico se reserva para los casos de mala evolución, en los que aparece más patología diferente a los mínimos cambios, aunque no condicione la pauta terapéutica a seguir, pero sí puede

indicarnos un peor pronóstico. La práctica habitual de los nefrólogos pediátricos en España en este grupo de niños está reflejada en la encuesta realizada por Camacho en el año 2000. El 85% indicaba biopsia en los corticoresistentes (CR) y un 58% en corticodependientes (CD) y recaedores frecuentes (RF) antes de dar inmunosupresores. El 50% de los encuestados también consideraba la edad inferior al año indicación de biopsia. El 60% indicaría la biopsia durante el tratamiento con ciclosporina, siempre que apareciesen alteraciones no reversibles de la función renal (22). En dos revisiones recientes de poblaciones similares, de 540 niños con síndrome nefrótico, la indicación de biopsia fue en el 65% por CR, 18% CD, 9% RF. Los hallazgos varían encontrando mínimos cambios del 32 al 52%, GESF de un 38% a un 26% del total (33% de los CR), proliferación mesangial difusa en 21% del total (23% de los CR) y nefropatía membranosa (0,4%) (23). A lo largo de los años se ha constatado un aumento de las GESF en las biopsias de los síndromes nefróticos, apareciendo hasta en un 31%, a pesar de que se mantiene la misma proporción de CR. Este aumento no se explica ni por el cambio de distribución étnica ni por las diferencias de edad. El seguimiento de una población de 275.000 niños confirma el aumento en la incidencia de GESF en el síndrome nefrótico, de 0,37 a 0,94 por 100.000 población infantil y del 11 al 25% de los síndromes nefróticos, sin haber encontrado explicación ni haberse derivado de ello un cambio en las indicaciones de tratamiento inicial o de biopsia. Mediante curvas de Kaplan-Meier de remisión del síndrome nefrótico, se demuestra que la falta de respuesta al tratamiento a los 28 días marca la diferencia en cuanto a la posibilidad de encontrar lesiones histológicas diferentes a mínimos cambios, práctica que se viene recomendando desde los estudios de la ISKDC de 1978. Durante el tratamiento con ciclosporina en el síndrome nefrótico se describen lesiones de nefrotoxicidad de leve a severa en un porcentaje variable, independiente de dosis o niveles. Los hallazgos tras más de 2 años de tratamiento son fibrosis intersticial leve y atrofia tubular en el 4% de los CD que inicialmente eran mínimos cambios y cuyas dosis y niveles no diferían de los demás. En el 3% de los tratados la función renal había empeorado, habiendo aumentado más de un 50% el porcentaje de glomérulos esclerosados, la atrofia tubular y la fibrosis

intersticial. La nefropatía por membrana basal fina que a menudo se designa como hematuria familiar benigna es una condición heterogénea, no siempre benigna y con frecuencia esporádica. Se han comunicado prevalencias de un 1-9% en la población dependiendo de los criterios diagnósticos. La revisión con microscopio electrónico de las biopsias renales realizadas muestra una incidencia del 1,9% de las biopsias, dos terceras partes de los pacientes estudiados por hematuria y la otra tercera parte descubierta de forma accidental, similar a lo descrito en las biopsias realizadas en donantes de riñón. El problema del diagnóstico en niños menores de 9 años es la falta de referencia de medidas del espesor de las membranas basales que va aumentando con la edad (27). Dado que en los niños la hematuria no suele ser indicación de biopsia renal, muchos de los niños con microhematuria familiar, la mayoría autosómica dominante y sospecha de membrana basal fina pueden ser en realidad síndromes de Alport, subestimando en esta edad la enfermedad. La nefropatía IgA es la forma más común de glomerulonefritis en el mundo y de un 15 a un 40% de los pacientes pueden evolucionar a insuficiencia renal. Existen clasificaciones que intentan establecer un pronóstico basado en las lesiones histológicas. En ellas el factor fundamental es el porcentaje de semilunas y de glomérulos esclerosados, ya que el grado de proliferación de células mesangiales utilizado antes en la clasificación es reversible y no se correlaciona con la evolución. El daño tubulointersticial se correlaciona directamente con el pronóstico, como en la mayoría de enfermedades glomerulares, especialmente las lesiones tubulares con la evolución a insuficiencia renal. De los pacientes biopsiados con nefropatía IgA solo una pequeña minoría tienen insuficiencia renal en la presentación y aquellos con mayor afectación histológica presentan mayor porcentaje de proteinuria, hipertensión y afectación renal al final del estudio. Los pacientes más jóvenes presentan grados menores de afectación glomerular (28,29). La púrpura de Schonlein-Henoch es la vasculitis más frecuente en la infancia (14-20/100.000 niños/año) presentando en un 50% nefropatía, cuya evolución parece depender de la expresión inicial. Lo más frecuente es la aparición de hematuria aislada o asociada a proteinuria leve con hallazgos en la biopsia de proliferación mesangial con depósitos de IgA. En las

series publicadas de niños con nefropatía de Schönlein Henoch se biopsian la mitad, excluyendo aquellos con hematuria aislada. Los hallazgos demuestran un grado III o mayor en la escala del ISKDC en un 60- 70%. El mayor porcentaje (47%) tiene un grado III que corresponde con proliferación mesangial con semilunas en menos del 50% de los glomérulos. Existe correlación entre el porcentaje de glomérulos esclerosados, la proteinuria, el filtrado glomerular y la hipertensión arterial. Está descrita la mejoría de la hematuria, proteinuria y el filtrado glomerular en los niños con grados IV y V tratados con corticoides y azatioprina, por lo que se recomienda realizar biopsia renal temprana ante la presencia de proteinuria incluso leve o síndrome nefrítico para iniciar tratamiento que mejore o limite la progresión de la nefropatía (30,31). En el Lupus Eritematoso Sistémico la biopsia renal precoz determina un mejor pronóstico al establecer el grado de afectación de la nefropatía permitiendo iniciar un tratamiento agresivo temprano si es necesario. La biopsia ayuda a seleccionar los agentes inmunosupresores para disminuir las complicaciones del tratamiento que conllevan alta mortalidad (7,5%). La correlación entre los hallazgos clínicos e histológicos no es lineal, aunque hay más posibilidad de lesiones avanzadas cuanto mayor afectación clínica hay. El grado de afectación más frecuente (54%) es el grado IV de la OMS, grupo en el que se producen todos los fallecimientos y la insuficiencia renal terminal. La nueva clasificación anatomopatológica de la nefropatía lúpica no parece haber mejorado la predicción de la evolución clínica. Algunos estudios refieren que el tratamiento inmunosupresor se inició o intensificó en el mes siguiente a realizar la biopsia y que el retraso en realizarla constituyó un importante factor de riesgo para la insuficiencia renal terminal. La biopsia renal es el elemento clave sobre el que se optimiza el tratamiento y se hace un manejo racional de la nefritis lúpica (32-34).

EPIDEMIOLOGIA INTERNACIONAL DE LA PATOLOGIA RENAL PEDIATRICA

En el año 2007, la Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AENP) puso en marcha el Registro Español Pediátrico de Insuficiencia Renal en el que se pretende incluir a todos los pacientes pediátricos con ERC no terminal del estado

español. El objetivo de este registro fué conocer la incidencia y prevalencia de la ERC infantil, describir la historia natural de la enfermedad, estudiar aquellos factores que puedan influir en el curso de la misma y comenzar a elaborar un protocolo estándar para la vigilancia y el tratamiento de estos pacientes.

Su estudio reportó que las anomalías estructurales constituían la nefropatía primaria más frecuente (356 pacientes; 59%). Había 19 casos (3%) que tenían una glomerulopatía, 86 (14%) con una enfermedad quística o hereditaria, 67 (11%) con una enfermedad vascular y 75 (12%) con otras nefropatías (Se representa en la siguiente tabla).

Tabla 1. Nefropatía primaria en el momento del diagnóstico

	<2 años		3-5 años		6-12 años		13-18 años		Total	
	N.º	(%)	N.º	(%)	N.º	(%)	N.º	(%)	N.º	(%)
Nefropatía primaria										
Anomalías estructurales	247	(69)	38	(50)	60	(44)	11	(33)	356	(59)
Glomerulonefritis primarias y secundarias a enfermedades sistémicas	2	(1)	4	(5)	8	(6)	5	(15)	19	(3)
Enfermedades quísticas y hereditarias	45	(13)	15	(20)	22	(16)	4	(12)	86	(14)
Enfermedades vasculares	46	(13)	6	(8)	12	(9)	3	(9)	67	(11)
Otras	19	(5)	13	(17)	33	(24)	10	(30)	75	(13)
Total pacientes	359	(60)	76	(13)	135	(22)	33	(6)	603	(100)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” no existe el antecedente de realización de un estudio acerca de la incidencia del síndrome nefrótico. Se considera necesario realizar un estudio sobre la epidemiología del mismo en el Hospital Infantil de Morelia con la intención de evaluar el periodo de 2015-2017, describir el procedimiento diagnóstico empleado en el hospital, identificar la causa más frecuente en los casos estudiados. Por lo anterior en este trabajo de investigación se propuso dar respuesta a las siguientes preguntas:

¿Cuál es la incidencia del síndrome nefrótico en el Hospital Infantil de Morelia en el periodo 2015-2017 por edad, sexo y lugar de residencia?

¿Qué hallazgos histopatológicos se han encontrado en el hospital Infantil de Morelia en pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico?

JUSTIFICACION

El síndrome nefrótico es la enfermedad glomerular más frecuente en pediatría, según la literatura nacional, aproximadamente se presentan 2 por cada 100 000 habitantes, se refiere en la literatura internacional que se presentan hasta cada 7 casos por cada 100 000 habitantes. En el Hospital Infantil de Morelia se sabe de la importancia de esta entidad, sin embargo, al momento se desconoce la situación estadística actual, así como se pretende la formación de una línea de investigación para identificar de manera temprana la presencia de esta patología, lo cual permita actuar de manera rápida para evitar el daño renal progresivo.

HIPOTESIS

La incidencia de síndrome nefrótico en el Hospital Infantil de Morelia es similar a la literatura nacional e internacional. La causa más frecuente del síndrome nefrótico

es la enfermedad de cambios mínimos. La edad de presentación más frecuente es a los 4 años de edad, es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la incidencia del síndrome nefrótico e identificar los hallazgos histopatológicos en los casos estudiados.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Estimar la incidencia del síndrome nefrótico en el Hospital Infantil de Morelia durante el periodo 2015-2017 por edad, sexo y lugar de residencia.

Identificar los hallazgos histopatológicos en los casos estudiados

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio:

Es un estudio de cohorte, retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico.

Universo de estudio:

Pacientes con síndrome nefrótico que acudieron al servicio de consulta externa de Nefrología pediátrica y hospitalización, además de hacer énfasis a los que se les practicó biopsia renal y estudio histopatológico como parte del abordaje diagnóstico de enfermedad renal en el periodo: 2015-2017.

Definición de las unidades de observación:

Reportes histopatológicos y expedientes relacionados.

Criterios de inclusión:

Pacientes con síndrome nefrótico a los que se realizó biopsia renal y estudio histopatológico en el periodo: 2015-2017.

Criterios de exclusión:

Pacientes con enfermedad renal sin estudio histopatológico.

Criterios de eliminación:

Pacientes con enfermedad renal y estudio histopatológico no concluyente.

VARIABLE	DEFINICION	TIPO	MEDICION OPERACIONAL
Síndrome nefrótico	Edema, proteinuria (>40 mg/m ² /h), hipoalbuminemia (<2-5gr/dL) hipercolesterolemia (>250mg/dL)	Cualitativa nominal	Clínico: Edema Laboratorio: proteinuria (>40 mg/m ² /h), hipoalbuminemia (<2-5gr/dL) hipercolesterolemia (>250mg/dL)
Edad	Edad a la que se realiza el diagnóstico histopatológico	Cuantitativa nominal	Neonatal, menor de 28 días Lactante De 28 días a 23 meses Preescolar de 2 a 5 años años Escolar: A partir de los 5 años y hasta los 11 años y 11 meses Adolescente: 12 a 18 años.
Residencia	Lugar donde ha vivido el paciente los últimos 6 meses	Cuantitativa nominal	Municipio de residencia.
Sexo	Sexo genético	Cualitativa nominal	Masculino y femenino
Realización de biopsia	Pacientes candidatos a realización de la misma y la cual se realizó	Cualitativa nominal	Realización No realización
Hallazgos histopatológicos	Reporte de Histopatología	Cualitativa nominal	Reporte Histopatológico

Selección de las fuentes, métodos y técnicas de recolección de la información:

- PubMed, EBSCO, OVID, SCIELO.
- Expedientes clínicos
- Reportes histopatológicos

Procedimientos a realizar

Aspectos éticos:

En la publicación de los resultados se mantendrá el anonimato y la confidencialidad de los nombres de los pacientes estudiados. Esta investigación se clasifica sin riesgo para los participantes, ya que conforme al reglamento de la investigación de la ley general de Salud no se aplicaron estudios o maniobras invasivas a los pacientes y la fuente principal de la información fue el expediente clínico. El proyecto se somete a la evaluación de la comisión de ética en investigación del Hospital Infantil de Morelia y se apega a los principios éticos señalados por la Asociación Médica Mundial en la declaración de Helsinki y sus actualizaciones.

ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION

PROGRAMA DE TRABAJO

Actividades	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Diseño de protocolo	X					
Autorización		X				
Ejecución			X	X		
Análisis de resultados					X	
Informes de avances					X	
Informe final						X
Presentación						X

Recursos humanos:

Director de Tesis: Jorge Ivan Aguirre Martínez

Asesor de la investigación: Dr. José Luis Martínez Toledo

Autor: Dr. Jorge Herrera Gómez

Equipo de Recolección de datos: Personal de archivo clínico, médicos residentes, Nefrólogo pediatra, Médico anatomopatólogo.

Recursos Materiales:

Material de escritorio, hojas de recolección de datos, expedientes médicos, computadora e impresora, Internet.

Presupuesto: A cargo del autor de la tesis

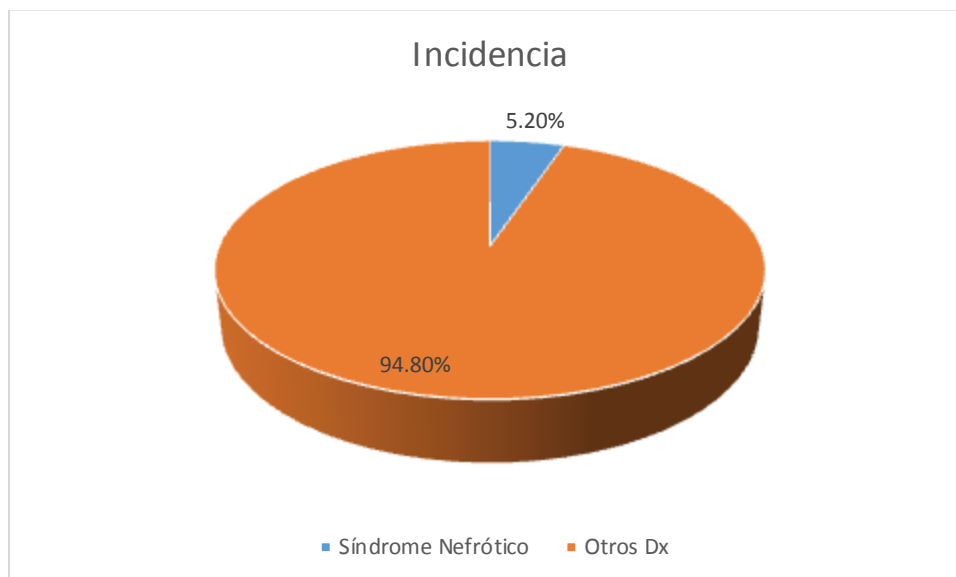
RESULTADOS:

El servicio de Medicina Interna atendió un total de 1560 pacientes, en el periodo 2015-2017, de los cuales se identificaron 82 casos con síndrome nefrótico, que corresponde a una incidencia del 5.2%, como se muestra en la tabla y figura 1.

Tabla 1. Incidencia del síndrome nefrótico en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Infantil de Morelia en el periodo 2015-2017.

Diagnóstico	Número de casos	Porcentaje
Síndrome Nefrótico	82	5.2%
Otros Diagnósticos	1478	94.8%
Total	1560	100%

Figura 1. Incidencia del síndrome nefrótico en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Infantil de Morelia en el periodo 2015-2017.



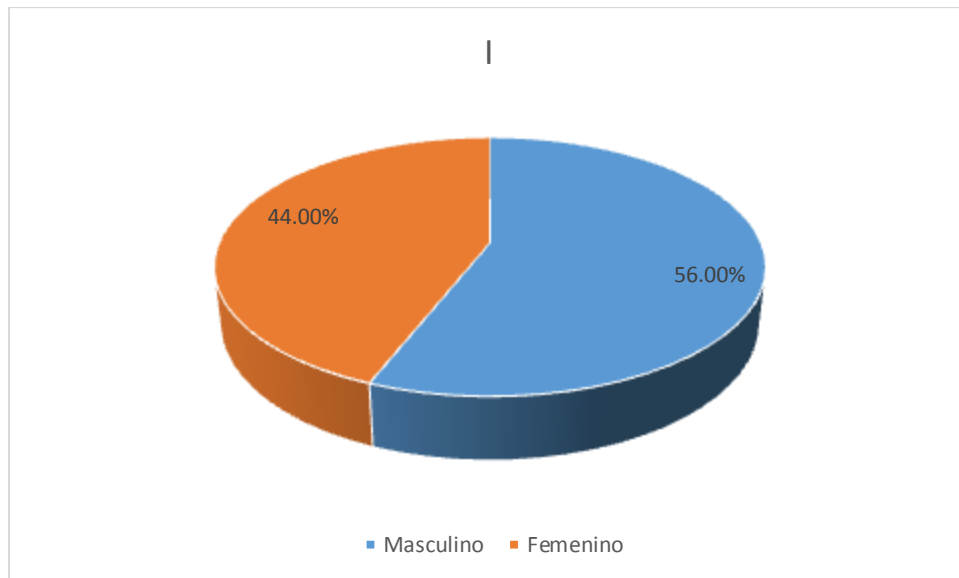
Se estudió un total de 82 pacientes, de los cuales cumplieron con los criterios de Síndrome nefrótico.

En relación a la frecuencia por género, el mayor porcentaje se dio en el Sexo masculino con el 56% de los casos, como se observa en la figura 2.

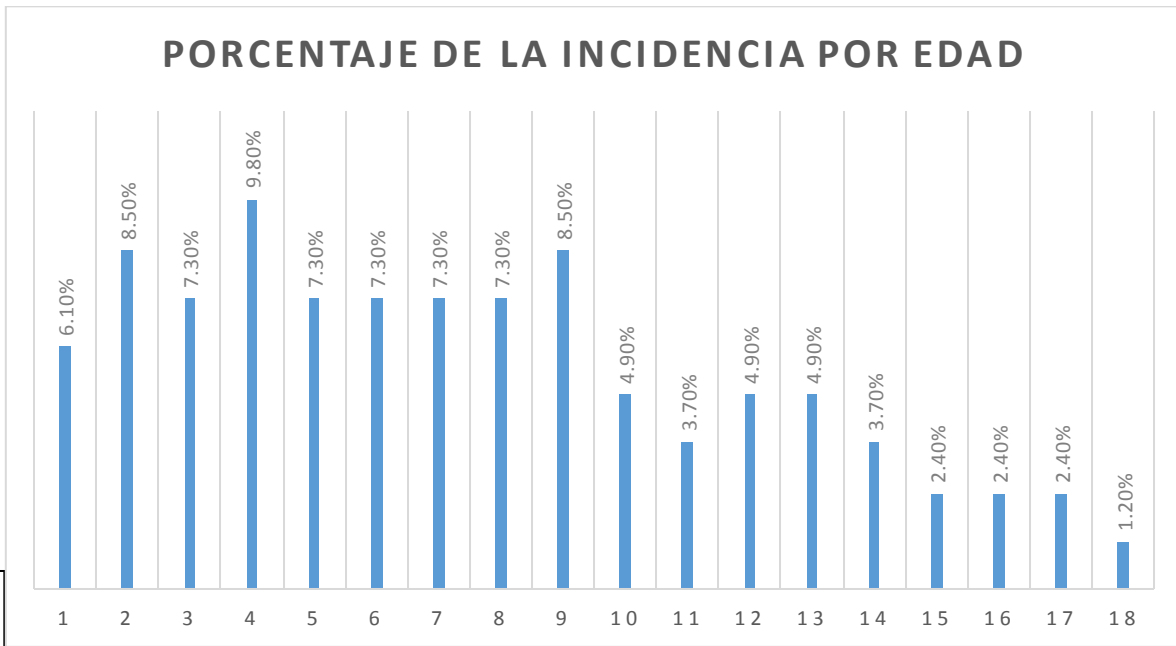
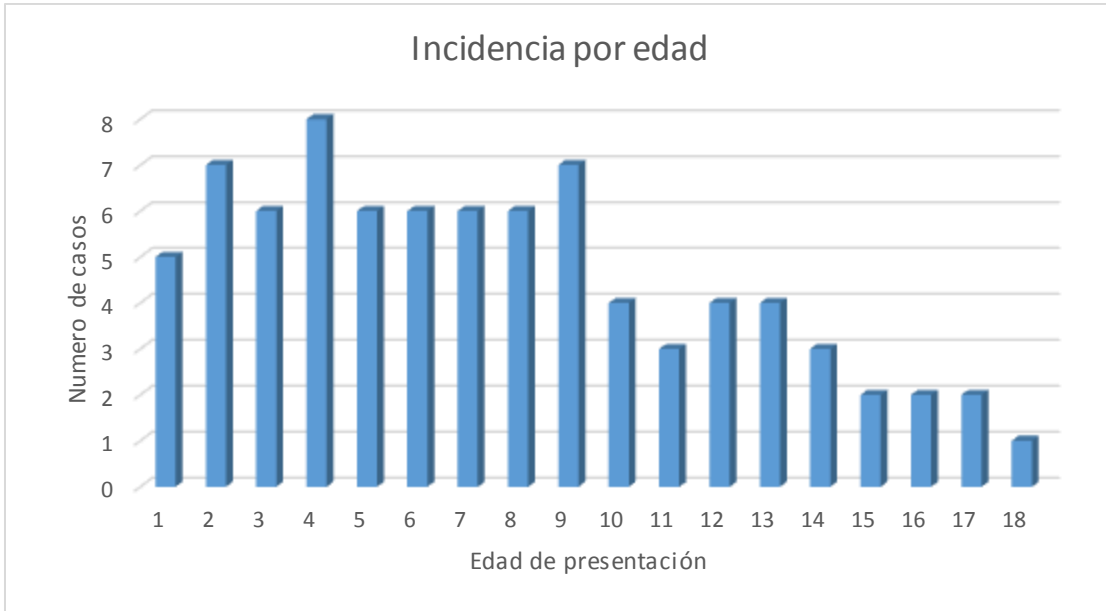
Tabla 2. Distribución del Síndrome nefrótico por sexo

Sexo	Número de casos	Porcentaje
Masculino	46	56%
Femenino	36	44%
Total	82	100%

Figura 2. Distribución del Síndrome nefrótico por sexo



En relación a la edad, los niños de 4 años fueron los más afectados con el 9.7% de los casos, y la menor frecuencia se dio en los pacientes detectados a los 18 años, como se puede apreciar en la figura 3 y 4.



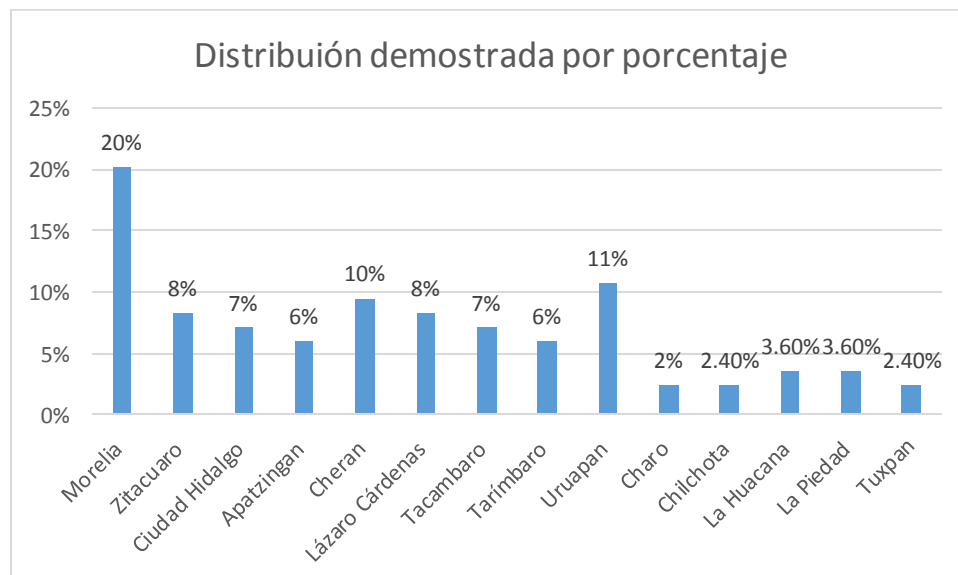
Edad en años

La media de edad correspondió a 8.6 años, con una desviación estándar de 4.9 años, el niño más pequeño fue al año de edad y el de mayor edad a los 18 años, como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Medidas de tendencia central y dispersión de la edad de los niños con síndrome nefrótico.

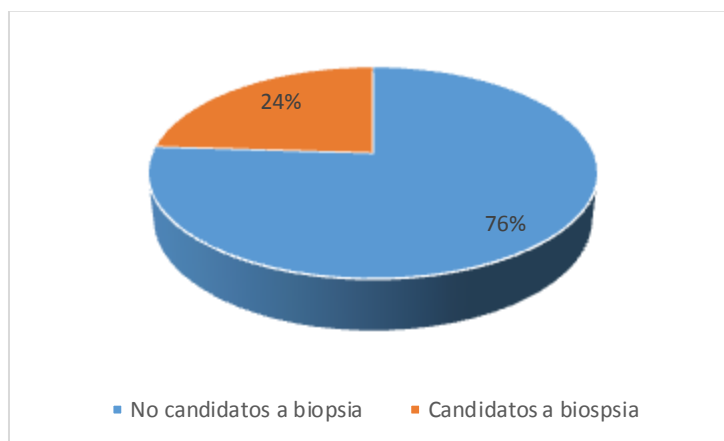
Medida	Edad
Rango valor mínimo	1 año
Rango valor máximo	18 años
Media	8.6 años
Desviación estándar	4.96 años

De acuerdo a lugar de residencia, se obtiene la siguiente distribución, Figura 6.



De acuerdo a los pacientes estudiados, 20 de ellos fueron sometidos a biopsia a biopsia renal, los cuales representan el 24%, Figura 7.

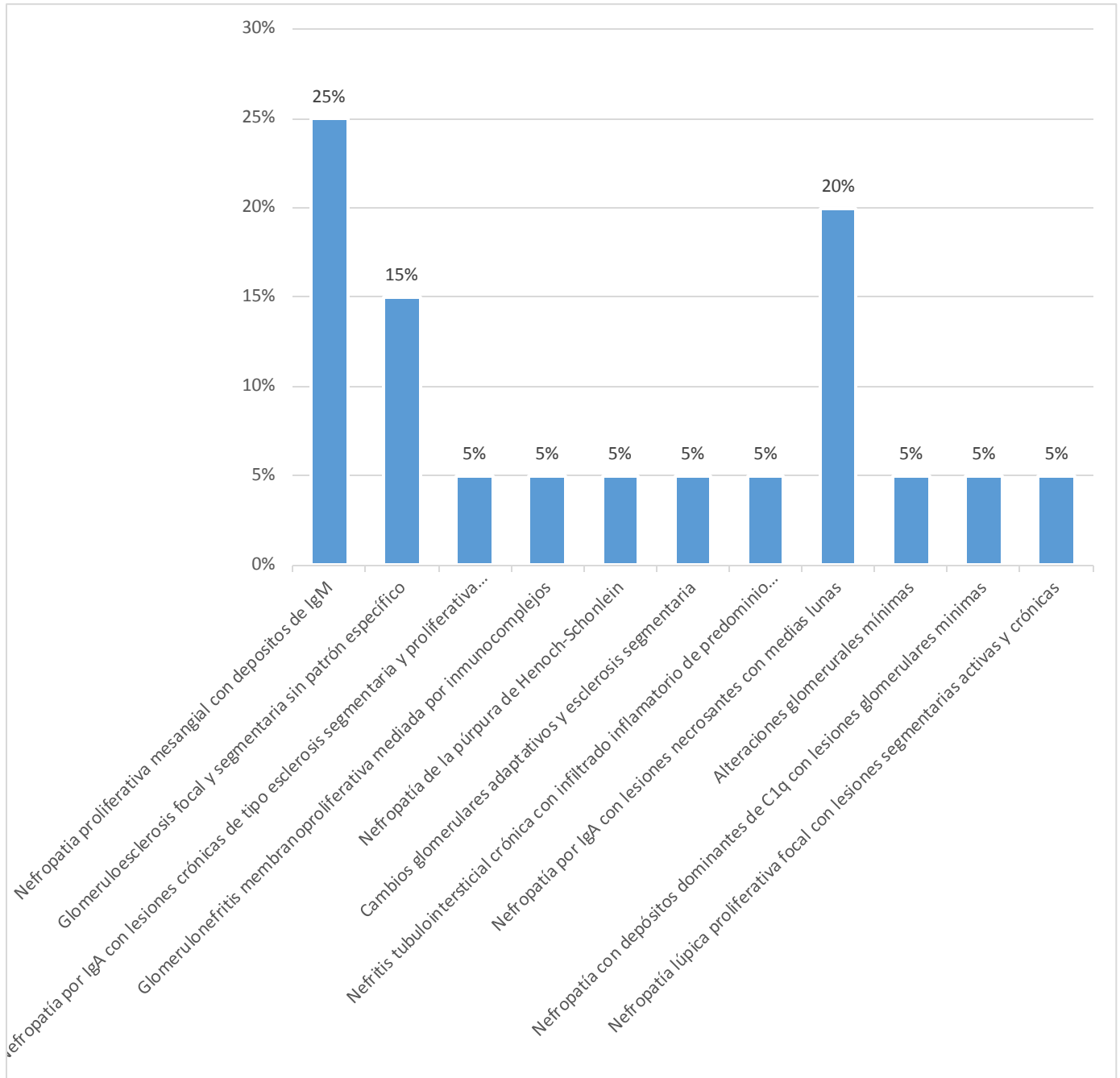
Figura 7, Pacientes candidatos a biopsia renal.



Los diagnósticos realizados en las biopsias son los que se muestran a continuación, Tabla 8.

DIAGNOSTICO
NEFROPATIA PROLIFERATIVA MESANGIAL CON DEPOSITOS DE IGM
GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA SIN PATRON ESPECIFICO (CLASIFICACION DE COLUMBIA
NEFROPATIA POR IGA CON LESIONES CRONICAS DE TIPO ESCLEROSIS SEGMENTARIA Y PROLIFERATIVA EXTRACAPILAR
GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA MEDIADA POR INMUNOCOMPLEJOS. PATRONES MIXTOS DE LESION RENAL (MEMBRANOPROLIFERATIVA TIPO III ANTIGUA CLASIFICACION) LES
NEFROPATIA DE LA PURPURA DE HECHOSH SCHONLEIN CON LESIONES DE TIPO GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA Y GLOBAL Y PROLIFERATIVA EXTRACAPILAR
CAMBIOS GLOMERULARES ADAPTATIVOS, PUEDEN RELACIONARSE CON ESCLEROSIS SEGMENTARIA
NEFRITIS TUBULO-INTERSTICIAL CRONICA CON INFILTRADO INFLAMATORIO DE PREDOMINIO LINFOPLASMOCITARIO
NEFROPATIA POR IGA CON LESIONES NECROSANTES CON MEDIAS LUNAS
ALTERACIONES GLOMERULARES MINIMAS
NEFROPATIA CON DEPOSITOS DOMINANDES DE C1Q CON LESIONES GLOMERULARES MINIMAS

Los cuales se encuentran distribuidos de la siguiente manera, figura 9.



De acuerdo a lo anteriormente identificado, encontramos que el diagnóstico más frecuente identificado en el Hospital fue por depósito de IgM con un total de 5 casos.

DISCUSION

Nuestro estudio tiene una mayor frecuencia de síndrome nefrótico en el sexo masculino con 56%, similar al 54% reportado en el estudio del Hospital General de Neiva (35), al 60% de Málaga (36), 62 % al de Madrid (37) y a nivel nacional también es coincidente con el 60% reportado por el CENETEC (38).

El estudio realizado en nuestro hospital reporta que tiene 66% de casos en los niños de 2 a 10 años de edad, siendo el pico máximo a los 4 años de edad. Comparado con el 80% reportado por el IMSS (38) para esta edad y 76% registrado en el estudio de Colombia (35).

De acuerdo a la edad de presentación observamos en la gráfica 3 y 4 que la edad de mayor presentación es en el periodo escolar, entre los 2 y los 10 años de edad, tal cual se reporta en la literatura nacional, según las guías de CENETEC, donde se reporta que la mayoría de estos pacientes son previamente sanos, siendo entonces la glomerulopatía de cambios mínimos la que se diagnostica más a esta edad. Según reportes de la literatura internacional, la edad pico de presentación es los 4 años de edad, y el grupo que más lo presenta es entre los 2 y los 5 años de edad, encontrando agrupado al 40% de los pacientes estudiados en Madrid (37), aunque existen reportes de predominio en este grupo de edad hasta en el 76% según literatura colombiana (35).

Según la figura 6, encontramos de acuerdo a la distribución geográfica que las ciudades con el mayor número de casos son: Morelia, Uruapan, Zitácuaro y Lázaro Cárdenas, en tal orden. No se cuenta con reportes hasta el momento sobre la epidemiología reportada en el estado. De lo anteriormente mencionado podríamos inferir que coinciden el número de casos con la población que tienen

tales municipios, siendo Morelia la capital del estado y la que tiene mayor número de habitantes la que presenta más casos. Es de llamar la atención que la mayoría de los casos se encuentran de manera homogénea, entre la zona centro, la zona lacustre, la costera, zona oriente, pero dejando atrás a la zona occidente del estado, donde se encuentra uno de los municipios más grandes como lo es Zamora.

Se encontró que, de los pacientes diagnosticados con síndrome nefrótico en el Hospital Infantil de Morelia, se practicó la biopsia renal en el 24%, los cuales fueron candidatos a tal procedimiento. Varían mucho los reportes en la literatura nacional e internacional del número de pacientes candidatos a biopsia pero se reporta que se llega a practicar hasta en el 30% de los pacientes que presentan diagnóstico de síndrome nefrótico. En Málaga se publicó su experiencia en 90 biopsias renales percutáneas cuya principal indicación fue el síndrome nefrótico de mala evolución (58%) seguido de la hematuria recurrente (20%), nefropatía en Schonlein-Henoch (12%), proteinuria (3%) y fracaso renal agudo (3%). Otras publicaciones coinciden en su práctica siendo la hematuria aislada (11- 20%) como asociada a proteinuria (26-29%) la indicación principal seguida del síndrome nefrótico (26%) e insuficiencia renal (5%). Las diferencias son mayores respecto al síndrome nefrótico y quizá reflejen el cambio de indicación a lo largo de los años (36).

De acuerdo con los reportes mencionados hacia la literatura nacional e internacional (35, 37), la etiología más comúnmente identificada en la edad pediátrica de acuerdo a la edad de presentación podría dividirse en 2 grupos, en la que los pacientes menores de dos años tienen síndrome nefrótico más comúnmente ocasionado por anomalías estructurales, y en el grupo de entre los 2 y los 10 años de edad. Según CENETEC (38) la histopatología de cambios mínimos es la que con mayor frecuencia se presenta. Se encontró en la literatura internacional que Los hallazgos varían encontrando mínimos cambios del 32 al 52%, Glomeruloesclerosis focal y segmentaria de un 38% a un 26% del total (33%), proliferación mesangial difusa en 21% del total (23%) y nefropatía

membranosa (0,4%). En nuestro estudio, encontramos que la Nefropatía proliferativa mesangial con depósitos de IgM fue la de mayor frecuencia con un total de 5 casos (el 25% de los casos estudiados, seguido de la nefropatía por depósitos de IgA).

CONCLUSIONES

- El síndrome nefrótico en el Hospital Infantil de Morelia, se presenta 5 casos por cada 100 pacientes atendidos en el servicio de Medicina Interna, más frecuente en el sexo masculino y predomina en los pacientes preescolares y la mayoría son del municipio de Morelia.
- La edad donde mayormente se presenta es en preescolares y en todos los casos se registró una media de 8.6 con rango muy amplio de 18 años.
- Uno de cada cuatro pacientes con síndrome nefrótico resultaron candidatos a biopsia.
- La lesión histológica más frecuente corresponde a la Nefropatía proliferativa mesangial con depósitos de IgM.

RECOMENDACIONES

- Desarrollar una línea de investigación que permita elaborar la evolución de los pacientes.
- Gestionar el servicio de patología para el hospital.

BIBLIOGRAFIA

1. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification, and Stratification. *Pediatrics* 2003;111:1416-1421.
2. Medeiros-Domingo M, Romero-Navarro B, Valverde-Rosas S, Delgadillo R, Varela-Fascinetto G, Munoz-Arizpe R. Trasplante renal en pediatría. *Rev Invest Clin* 2005;57:230-236.
3. Ríos-Moreno P, Patiño-García G. Características del síndrome nefrótico primario en edades no habituales, en un hospital pediátrico de tercer nivel en Guadalajara, Jalisco, México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68:271-277.
4. Boyer O, Moulder JK, Somers MJ. Focal and segmental glomerulosclerosis in children: a longitudinal assessment. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1159-1166.
5. Dragovic D, Rosenstock JL, Wahl SJ, Panagopoulos G, DeVita MV, Michelis MF. Increasing incidence of focal segmental glomerulosclerosis and an examination of demographic patterns. *Clin Nephrol* 2005;63:1-7.
6. Hodgson S, Nieuwenhuijsen MJ, Hansell A, Shepperd S, Flute T, Staples B, et al. Excess risk of kidney disease in a population living near industrial plants. *Occup Environ Med* 2004;61:717-719.
7. Jacob S, Héry M, Protois JC, Rossert J, Stengel B. Effect of organic solvent exposure on chronic kidney disease progression: the GN-PROGRESS cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:274-281.
8. Johnson RJ, Hurtado A, Merszei J, Rodriguez-Iturbe B, Feng L. Hypothesis: Dysregulation of immunologic balance resulting from hygiene and socioeconomic factors may influence the epidemiology and cause of glomerulonephritis worldwide. *Am J Kidney Dis* 2003;42:575-581.
9. Adelman RD, Restaino IG, Alon US, Blowey DL. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents. *J Pediatr* 2001;138:481-485.

10. Fernández-Cantón S, Montoya-Núñez YA, Viguri-Urbe R. Sobrepeso y obesidad en menores de 20 años de edad en México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68:79-81.
11. Fernández-Cantón S, Hernández-Martínez A, Viguri-Urbe R, Gutiérrez-Trujillo G. La mortalidad por enfermedades renales en menores de 15 años, México 1998-2009. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68:328-330.
12. Hogg R, Middleton J, Vehaskari VM. Focal segmental glomerulosclerosis—epidemiology aspects in children and adults. *Pediatr Nephrol* 2007;22:183-186.
13. Mota HF, Tapia CR, Welti C, Franco A, Gómez UJ, Garrido MT. Manejo de la enfermedad diarreica en el hogar, en algunas regiones de México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50:367- 375.
14. Sepúlveda J, Bustreo F, Tapia R, Rivera J, Lozano R, Olaiz G, et al. Aumento de la sobrevida en menores de cinco años en México: la estrategia diagonal. *Salud Publica Mex* 2007;49(suppl 1):S110-S125.
15. Goldstein SL, Devarajan P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? *Pediatr Nephrol* 2011;26:509-522.
16. Amato D, Alvarez-Aguilar C, Castaneda-Limones R, Rodriguez E, Avila-Diaz M, Arreola F, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int Suppl* 2005;68:S11-S17; doi: 10.1111/j.1523- 1755.2005.09702.x.
17. Cueto-Manzano AM. El papel del médico de primer contacto en la detección y tratamiento tempranos de la enfermedad renal crónica: retos y oportunidades. *Rev Invest Clin* 2008;60:517-526.
18. Obrador GT, Garcia-Garcia G, Villa AR, Rubilar X, Olvera N, Ferreira E, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) Mexico and comparison with KEEP US. *Kidney Int Suppl* 2010;77:S2-S8, doi: 10.1038/ki.2009.540.

19. Obrador GT, Mahdavi-Mazdeh M, Collins AJ, Global Kidney Disease Prevention Network. Establishing the Global Kidney Disease Prevention Network (KDPN): a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2011;57:361-370.
20. Cueto-Manzano AM, Rojas-Campos E. Status of renal replacement therapy and peritoneal dialysis in Mexico. *Perit Dial Int* 2007;27:142-148.
21. Imai E, Yamagata K, Iseki K, Iso H, Horio M, Mkino H, et al. Kidney disease screening program in Japan: history, outcome, and perspectives. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1360- 1366
21. Gerson A, Hwang W, Fiorenza J, Barth K, Kaskel F, Weiss L, et al. Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;44(6):1017-23.
22. Franscini LM, Von Vigier RO, Pfister R, Casaulta-Aebischer C, Fossali E, Bianchetti MG. Effectiveness and safety of the angiotensin II antagonist irbesartan in children with chronic kidney diseases. *Am J Hypertens* 2002;15(12):1057-63.
23. Wuhl E, Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatr Nephrol* 2008;23(5):705-716. Epub 2008 Mar 12.
24. Seeherunvong W, Abitbol CL, Chandar J, Zilleruelo G, Freundlich M. Vitamin D insufficiency and deficiency in children with early chronic kidney disease. *J Pediatr* 2009;154(6):906-11. e1.
25. Salusky IB, Kuizon BG, Juppner H. Special aspects of renal osteodystrophy in children. *Semin Nephrol* 2004;24(1):69-77.
26. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005;46(Suppl 1).
27. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in children with CKD: 2008 Update. Bone mineral and vitamin D requirements and therapy. *Am J Kidney Dis* 2009;53:S61.

28. Lee HS, Lee MS, Lee SM, Lee SY, Lee ES, Lee EY, Park SY, Han JS, Kim S, Lee JS. Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting H S Lee's glomerular grading system. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 342-8.
29. Dámico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2000; 6: 227-37
30. Davin JC, Weening JJ. Henoch-Schonlein purpura nephritis: an update. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 689-95.
31. Halling SF, Soderberg MP, Berg UB. Henoch Schonlein nephritis: clinical findings related to renal function and morphology. *Pediatr Nephrol* 2005; 20 (1): 46-51.
32. Wong SN, Tse KC, Lee TL, Lee KW, Chim S, Lee KP, Wai-Po Chu R, et al. Lupus nephritis in Chinese children –a territory-wide cohort study in Hong Kong. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(8):1104-12.
33. Hagelberg S, Lee Y, Bargman J, Mah G, Schneider R, Laskin c; Eddy A, Gladman D, Urowitz M, Hebert D, Silverman E. Longterm followup of childhood lupus nephritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 2635-42.
34. Mittal B, Renke H, Singh AK. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005; 14 (1): 1-8.
35. Diana C León, et al. Caracterización clínica del síndrome nefrótico en infantes de Neiva.R.F.S *Revista Facultad de Salud Enero-Junio de 2015;7(1): 9-16.*
36. Carlos Eduardo Parra Herrán, Juan Sebastián Castillo Londoño, Rocío del Pilar López Panqueva, Rafael Enrique Andrade Pérez. Síndrome nefrótico y proteinuria: correlación clínico-patológica. Revisión de biopsias renales. *REV ESP PATOL* 2006; Vol 39, n.º 4: 229-234.
37. R. Areses Trapote, M.J. Sanahuja Ibáñez, M. Navarro, centros participantes en el REPIR II. Epidemiología de la enfermedad renal crónica no terminal en la

población pediátrica española. Proyecto REPIR II. Sociedad española de nefrología 2010;30(5):508-17

38. Diagnóstico y tratamiento del Síndrome Nefrótico Primario en niños. Guía de Práctica clínica. Evidencias y recomendaciones. Catálogo Maestro de Guías de Práctica clínica: IMSS-271-13.

ANEXOS:

Formato de captación de datos:

Nombre	
Edad	
Sexo	
Lugar de Residencia	
Número de expediente	
Candidato a biopsia	
Diagnóstico Histopatológico	