



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD



AUTÓNOMA DE PUEBLA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES 5 DE MAYO
ISSSTEP

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD GLOMERULAR EN EDAD
PEDIATRICA DEL ISSSTEP DIAGNOSTICADA POR BIOPSIA RENAL EN EL
PERIODO ENERO 2006 – DICIEMBRE 2021

PRESENTA

DR. MIGUEL ANGEL MARTINEZ HERNANDEZ.

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

TUTOR DE TESIS

DRA. JUANA MORALES MONERROSAS

ASESOR METODOLOGICO

DR. MIGUEL ANGEL MARTINEZ ROMERO

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES ESPECIFICOS	2
ANTECEDENTES GENERALES.....	5
JUSTIFICACIÓN	28
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	29
OBJETIVOS	30
Objetivo General.	30
MATERIAL Y METODOS.....	30
TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	30
UBICACIÓN TEMPORO-ESPACIAL	30
ESTRATEGIA DE TRABAJO	30
TECNICA Y PROCEDEMIENTO	31
SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	31
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	31
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	31
CRITERIOS DE ELIMINACION:	31
MUESTREO Y TAMAÑO DE MUESTRA.....	32
DEFINICION DE LAS VARIABLES.	32
METODO DE RECOLECCION DE DATOS	34
ANÁLISIS DE LOS DATOS	34
LOGISTICA	34
RECURSOS HUMANOS	34
RECURSOS MATERIALES	34
RECURSOS FINANCIEROS	34
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	35
BIOETICA	35
RESULTADOS	36
DISCUSIÓN	41
CONCLUSIÓN.....	42

ANEXOS.....	43
REFERENCIAS.....	45

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades glomerulares siguen siendo un problema de salud muy importante. Actualmente constituyen una de las causas de enfermedad renal crónica y trasplante renal. A Nivel mundial únicamente superadas por la Diabetes Mellitus, hipertensión arterial sistémica y uropatía obstructiva.

Este grupo de patologías son un grupo heterogéneo de cuadros anatomo clínicos de pronóstico muy diverso. Suelen tener origen inmunológico y pueden ser primarias o secundarias a enfermedades sistémicas. En la evaluación de un niño que se sospecha patología glomerular se tienen que realizar la toma de la presión arterial, análisis del sedimento urinario, la cuantificación de la proteinuria y la estimación del filtrado glomerular.

El diagnóstico rápido y eficaz de las glomerulonefritis y del síndrome nefrótico permite un tratamiento oportuno y adecuado que va enfocada a preservar la función renal de los pacientes.

La verdadera incidencia o prevalencia de la enfermedad glomerular es difícil de determinar en los países en vías de desarrollo, además que en la edad pediátrica no se realizan biopsias de manera rutinaria, esto generando un sesgo en la población. Por otra parte hay pacientes que cursan con enfermedad glomerular que acuden en etapa final de la enfermedad cuando ya tienen falla renal crónica.

En el presente estudio se busca la prevalencia de las enfermedades glomerulares en la población pediátrica derechohabientes del Hospital de Especialidades médicas 5 de Mayo ISSSTEP describiendo la presentación clínica de cada uno de los pacientes que tienen el diagnóstico por biopsia renal y cuantos evolucionaron a enfermedad renal crónica. Comparar los datos obtenidos de los pacientes con la literatura e identificar si existen diferencias significativas con lo descrito en la literatura. Finalmente se busca una intervención en el abordaje temprano a todos los pacientes que presenten hematuria, proteinuria e hipertensión arterial.

ANTECEDENTES ESPECIFICOS

La nefrología es una de las ramas de la medicina de la que aún se desconocen muchos de sus mecanismos etiopatogénicos. En las primeras descripciones que se realizaron sobre las enfermedades glomerulares, se menciona la relación que existe entre la enfermedad renal y los pacientes afectados de fiebre escarlatina hace aproximadamente dos siglos. En el año de 1827 se realizó la primera descripción clínica de las glomerulonefritis (GN), conocida como enfermedad de Brighth. El mismo describió tres presentaciones clínicas: la primera aguda caracterizada por hematuria, oliguria, hipertensión e hipervolemia; la segunda con proteinuria, edema e hipoalbuminemia que se consideró como una continuación de la previa, la tercera con proteinuria, hematuria, retención de azoados e hipertensión arterial. Estas correlaciones dieron lugar a la clasificación que perduro hasta mediados del siglo pasado, como glomerulonefritis aguda, subaguda y crónica. Fue hasta 1950 que se empleó la biopsia renal percutánea y así se pudo reclasificar a la glomerulonefritis ya que proporciono información sobre los cambios histopatológicos tempranos que modificaron la historia natural de la enfermedad.

En 1952, Rammelkamp y colaboradores establecieron la asociación entre una infección por estreptococo hemolítico y glomerulonefritis. Estableciendo así un nuevo concepto, la glomerulonefritis postinfecciosa. En 1979 Wannamaker definió un patrón estacional de mayor incidencia en invierno y primavera, además de factores sociales como hacinamiento y nivel socioeconómico bajo, se consideraron factores predisponentes para favorecer la presentación de glomerulonefritis postinfecciosa.

Con el empleo de la biopsia renal percutánea y la introducción de nuevas técnicas de estudio además de la microscopia de luz, la inmunofluorescencia y la microscopia electrónica se pudo entender porque algunos pacientes con glomerulonefritis que se consideraban de origen

infeccioso no tenían la misma evolución. Percatándose de que existen otras entidades capaces de causar daño glomerular.

En 1982 la OMS desarrollo un método para clasificar las enfermedades glomerulares, la cual se modifica en 1995 en la que se incluyen las 3 modalidades al examinar la biopsia renal (microscopia de luz, inmunofluorescencia, microscopia electrónica).

La biopsia renal es el método gold standard para el diagnóstico de enfermedades renales parenquimatosas. Además, es la herramienta para establecer el pronóstico y tratamiento de las nefropatías glomerulares. Para que una muestra sea adecuada y se pueda analizar correctamente se precisa un número adecuado de glomérulos.

En cuanto a la epidemiología la verdadera incidencia o prevalencia de la enfermedad glomerular es difícil de determinar. En la población pediátrica la nefropatía IgA es la glomerulonefritis primaria más frecuente. La Glomeruloesclerosis focal y segmentaria se manifiesta en el niño como síndrome nefrótico corticorresistente. La nefropatía membranosa es infrecuente en la edad pediátrica. La glomerulonefritis membranoproliferativa poco frecuente y se asocia a hipocomplementemia.

A nivel Latinoamérica en Colombia, Arias y colaboradores realizaron una descripción de 302 biopsias renales por enfermedad glomerular en niños menores de 15 años en la ciudad de Medellín, entre los años de 1998 a 2007 encontrando en orden de frecuencia la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (28.7%), glomerulonefritis postinfecciosa (24.5%), enfermedad por cambios mínimos (20.8%), glomerulonefritis no IgA (6.8%), glomerulonefritis endocapilar difusa (4,2%) y nefropatía IgA (3.8%) (Baquero, 2016). En un estudio descriptivo transversal que se realizó desde el año 2008 al 2013 en el Caribe Colombiano donde se incluyeron 161 pacientes menores de 15 años con el diagnóstico de glomerulonefritis primaria (Cordova, 2019). Los resultados mostraron que la enfermedad es predominante en hombres. Las

glomerulopatías más frecuentes fueron membranoproliferativa (54,65%), nefropatía por IgA (19.87%) y nefropatía lúpica (9.31%). Demostrando que hay diferencias en cuanto a la distribución geográfica, lo que sugiere que existen factores ambientales y genéticos que intervienen (Padilla, 2014). Otro estudio retrospectivo donde se recolectaron datos entre los años 2012 a 2018 de artículos latinoamericanos (Argentina, Brasil, Colombia, Perú, Uruguay y Venezuela). Los resultados mostraron que la glomeruloesclerosis focal y segmentaria con 18.8% tienen mayor incidencia, mientras que la nefropatía por IgA con 12.8% ocupaba el segundo lugar de todas las glomerulopatías (Cordova, 2019).

A nivel nacional Ríos Moreno y Patiño García en el 2011 reportaron las características del síndrome nefrótico en un hospital de Guadalajara representando la tercera causa de hospitalización en el servicio de nefrología. Tanto para los pacientes pediátricos y adultos se evidencio un incremento en la incidencia en la esclerosis segmentaria y focal que va del 23 al 50 % (Medeiros, 2011). Las causas no se conocen muy bien, entre las explicaciones destaca la mezcla racial, contaminación ambiental, urbanización, sobrepoblación y la mala higiene, que ocasionan un desequilibrio inmunológico entre la respuesta de Th1 y Th2 que activan diferentes efectores inmunes y favorecen el desarrollo de glomerulopatías. Se ha visto un aumento de estas patologías asociado con la obesidad, considerando que en México la prevalencia del sobrepeso y obesidad infantil es de 26% (Medeiros, 2011).

ANTECEDENTES GENERALES

La glomerulonefritis (GN) comprende amplias entidades anatómicas que afectan al glomérulo renal. Con un mayor conocimiento de la patología y de la patogenia de las enfermedades renales el término GN se utiliza en la literatura científica para definir la lesión inflamatoria no infecciosa que afecta a los glomérulos. La lesión glomerular se produce en la mayoría de los casos por un mecanismo inmunológico y puede obedecer a enfermedades renales específicas (GN primarias) o ser secundarias a enfermedades sistémicas (Kher, 2015).

El cuadro clínico de las GN es amplio, desde mínimas alteraciones del sedimento urinario (hematuria, proteinuria), síndrome nefrótico que se caracteriza por proteinuria ($>40 \text{ mg/m}^2/\text{hr}$), hipoalbuminemia ($<2,5 \text{ gr/dl}$), edema, dislipidemia y alteraciones endocrinas (Ortiz, 2014); el síndrome nefrítico se presenta con hematuria, proteinuria de inicio abrupto, asociado a edema e hipertensión arterial (Gamero, 2020).

La evaluación del niño con sospecha de enfermedad glomerular debe incluir el examen del sedimento urinario; la determinación de la proteinuria o albuminuria de forma cuantitativa de 24 horas, creatinina al azar en una muestra aislada de orina, depuración de creatinina; presencia de hipertensión arterial sistémica y la estimación del filtrado glomerular (FG). En función de la sospecha clínica es preciso realizar estudios etiológicos específicos (inmunológicos, microbiológicos) para determinar un origen idiopático o secundario de la enfermedad (Ramos, 2014).

La biopsia renal (BP) es el procedimiento para el diagnóstico de la enfermedad glomerular. Se trata de un procedimiento invasivo por lo que es importante valorar el riesgo - beneficio en el paciente (Ramos, 2014). No a todos se les realiza biopsia renal, existiendo criterios para realizar el procedimiento. La indicación de BP se basa en la edad, manifestaciones clínicas, evolución, respuesta al tratamiento y dentro de esta última la corticorresistencia en el

síndrome nefrótico (Troche, 2009). En la tabla 1 se muestran los criterios generales para realizar biopsia renal. Se necesita de una adecuada muestra, esta debe contener un numero adecuado de glomérulos (mínimo 5-7) y procesarlas para microscopia óptica, electrónica e inmunofluorescencia (Ramos, 2014).

Tabla 1. Indicaciones generales de biopsia renal en niños con sospecha de enfermedad glomerular
• Proteinuria moderada-nefrótica persistente. • Hematuria microscópica/macrocópica recidivante asociada a: Incidencia familiar. Proteinuria significativa. Hipertensión arterial sistémica y deterioro del FG. • Insuficiencia renal aguda progresiva (sospecha Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva). • Síndrome nefrótico con recaídas frecuentes o costicodependencia. • Síndrome nefrótico en primer año de vida (o mayor de 10). • Sospecha de enfermedad sistémica (lupus eritematoso, vasculitis). • Síndrome nefrótico agudo de evolución atípica (no recuperación del FG o no normalización del complemento en 4-6 semanas)

El pronóstico a largo plazo es variable, desde afecciones benignas con mínimas alteraciones a patología glomerular grave con progresión a enfermedad renal crónica. En general, la proteinuria, presencia de hipertensión arterial o el deterioro de la función glomerular son signos clínicos de mal pronóstico (Ramos, 2014).

La glomerulonefritis postinfecciosa, la nefritis de la púrpura de Henoch-Schönlein y la enfermedad de cambios mínimos siguen siendo las causas más comunes de enfermedad glomerular en los niños más pequeños en los Estados Unidos y pueden diagnosticarse clínicamente sin necesidad de una biopsia. La nefropatía por IgA es la enfermedad glomerular pediátrica más común diagnosticada mediante biopsia renal y se considera la glomerulopatía crónica más común en todo el mundo.

Se han identificado los mecanismos inmunológicos y genéticos implicados en su génesis, los autoanticuerpos contra la cascada del complemento y mutaciones en genes que codifican factores reguladores del complemento, que producen una actividad persistente de la vía alternativa del complemento y respuestas inflamatorias. Por otro lado, las nuevas clasificaciones histológicas han contribuido concretamente a una mejor comprensión del pronóstico del paciente y, por tanto, a terapias más adaptadas.

CLASIFICACIÓN

Las Glomerulonefritis en la edad pediátrica se pueden clasificar en aguda o crónica. Las GN agudas tienden a tener una presentación clínica agresiva con disminución progresiva de la función renal que puede ocurrir en días o semanas la presencia de semilunas alrededor de los mechones glomerulares que se pueden visualizar en la biopsia renal, un ejemplo es la GN rápidamente progresiva. Las GN crónica, son un subgrupo heterogéneo de cuadros anatómicos de pronóstico muy diverso. Suelen tener un origen inmunológico y pueden ser primarias o secundarias. Tienen un curso clínico que suele cursar con proteinuria, síndrome nefrótico, hipertensión y grado variable de disfunción renal (Kher, 2015).

Cuadro 1 . Clasificación de Glomerulonefritis en niños	
1. Glomerulonefritis agudas	• Glomerulonefritis agudas postinfecciosas:

GN postestreptocócica.

GN de endocarditis infecciosa.

Nefritis de la derivación.

- Glomerulonefritis asociada a desórdenes sistémicos:

Lupus eritematoso sistémico.

Purpura de Henoch – Schönlein.

Poliangitis microscópica y trastornos de vasculitis.

Granulomatosis de Wegener.

GN mediada por anticuerpos antimembrana basal glomerular (Síndrome de Goodpasture).

2. Glomerulonefritis crónicas

- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GSFS).
- GN membranoproliferativa (GNMP).
- GN membranosa.
- GN o nefropatía mediada por Inmunoglobulina A (IgA)

3. Glomerulonefritis rápidamente progresivas

- Glomerulonefritis semilunar asociada a autoanticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA).
- Glomerulonefritis creciente mediada por inmunocomplejos.
- Glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN).
- Glomerulonefritis postestreptocócica.
- GN o nefropatía mediada por Inmunoglobulina A (IgA).
- GN mediada por anticuerpos antimembrana basal glomerular (Síndrome de Goodpasture).

Otra clasificación más reciente de las glomerulonefritis en la infancia es acuerdo al mecanismo patogénico. Esta se ha desarrollado por los avances que se han realizado en el conocimiento de la patología por la identificación de los mecanismos inmunológicos como genéticos. En esta clasificación tenemos la forma hipocomplementémicas en los cuales los autoanticuerpos actúan contra la cascada del complemento además de mutaciones en genes que codifican factores reguladores, que producen una actividad persistente del complemento y las respuestas inflamatorias (Mastrangelo, 2020). En cuanto a la GN normocomplementémica, el descubrimiento de las funciones de la IgA1 pobremente O-galactosilada y del receptor de la fosfolipasa A2 puede considerarse como una verdadera nueva perspectiva (Mastrangelo, 2020).

Cuadro 2 . Clasificación de la glomerulonefritis primitiva subyacente al mecanismo patogénico.		
Grupo de enfermedades	Glomerulonefritis	Patogénesis
Glomerulonefritis hipocomplementemia	• GN postinfecciosa • Inmunocomplejos GN membrano - proliferativa. • Glomerulopatías C3	• Deposición de inmunocomplejos • Desregularización de la vía alternativa del complemento
Glomerulonefritis normocomplementemia	• GN debido a depósitos de IgA (Nefropatía asociada a Purpura de Henoch-Schönlein. • Glomerulonefritis debido a depósitos inmunes in situ.	• Mediada por anticuerpos • Mediada por autoanticuerpos (ANCA)

	• Nefritis asociada a ANCA	
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	• GNRP relacionada por inmunocomplejos • Anticuerpos Anti – GBM deposición.	• Deposición de inmunocomplejos

GLOMERULONEFRITIS HIPOCOMPLEMENTEMICA

Se caracterizados por la activación del complemento se incluyen en este grupo. Según el tiempo de recuperación del complemento y el curso clínico, estas formas se pueden clasificar como aguda: GN postinfecciosa (GNAPI) o crónica: GN membranoproliferativa mediada por complejos inmunitarios (IC) (GNMP-CI) y glomerulopatías C3 (C3G).

Glomerulonefritis Postinfecciosa

Es la forma más común de GN que se encuentra en los niños. La OMS estima que 472.000 pacientes se ven afectados en todo el mundo con APSGN cada año, y resulta en 5.000 muertes al año (JR., 2005). La mayor parte de la mortalidad está relacionada con complicaciones en la fase aguda de la enfermedad.

La GNAPI se desencadena por una infección anterior, con frecuencia se observa en los niños. Es causada principalmente por el estreptococo β -hemolíticos del grupo A, mientras que varias otras bacterias, parásito, hongos y virus también pueden actuar como desencadenantes (Fernandez, 2014). En su forma clásica se manifiesta con hematuria macroscópica, afecta a 0,5-2 niños / 100.000 anualmente, la forma clínica pauci-sintomática se presenta con hematuria microscópica y es hasta 19 veces más frecuente y puede permanecer sin diagnosticar (Mastrangelo, 2020).

Por lo general, la enfermedad afecta a niños de entre 5 y 12 años; se ve muy raramente en niños menores de 2 años, debido a la menor incidencia de infección por estreptococo β -hemolíticos en este grupo de edad la capacidad de producir complejos inmunitarios es menor (Kher, 2015)

La presentación clínica es un síndrome nefrítico con hematuria y proteinuria asociado con signos de retención hídrica (edema, hipertensión). A menudo se presenta un aumento en los valores de urea y creatinina, mientras que la regla es una disminución en los valores del complemento fraccional de C3. Se observan con frecuencia síntomas neurológicos y cerebrales (10-30%) (III., 2015).

En casi todos los casos la glomerulonefritis se resuelve de forma espontánea. Los pacientes con GNAPI típica después de una infección por faringitis suelen tener una enfermedad breve, con resolución rápida de 7 a 10 días. La proteinuria desaparece en 3 meses en casi todos los casos, mientras que la hematuria microscópica puede persistir hasta por 2 años (Mastrangelo, 2020). La persistencia de hipocomplementemia más de 12 semanas indica la forma crónica y hace necesario realizar mas pruebas como BR.

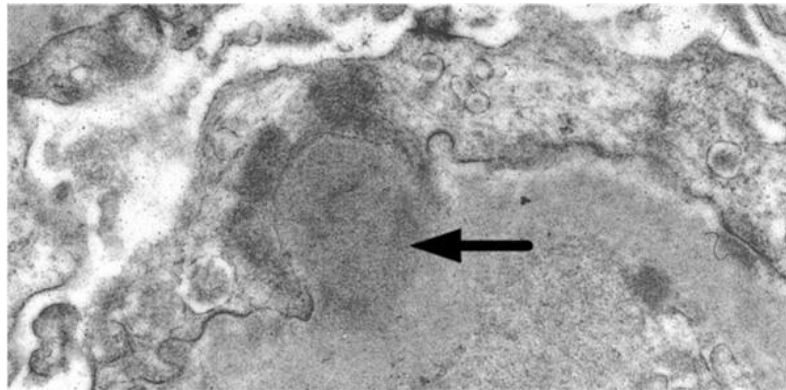
La patogenia se considera una enfermedad causa por inmunocomplejos, donde la inmunidad celular y humoral se encuentran involucrados (Fernandez, 2014). Después de días después de la infección se forman complejos inmunes circulantes que se depositan en los glomérulos, provocando el reclutamiento de leucocitos. Por lo general una vez que la infección desaparece y la producción de anticuerpos disminuye, los complejos inmunes depositados se eliminan, como consecuencia los signos clínicos se resuelven en unos días o semanas (Mastrangelo, 2020).

Los hallazgos característicos de la GNAPI en la biopsia renal consisten en la proliferación celular dentro de los glomérulos, que afecta principalmente a las células endoteliales y al

mesangio. También suele haber infiltración polimorfonuclear dentro de los glomérulos inflamados. En los casos con GNRP, suele haber proliferación extraglomerular y formación de semilunas. La microscopía de inmunofluorescencia muestra depósitos inmunes que consisten en inmunoglobulina G (IgG), junto con complemento C3. La microscopía electrónica demuestra la presencia de grandes depósitos o jorobas subepiteliales densos en electrones (Kher, 2015).

Figura 1

Microscopía electrónica de biopsia renal en un paciente con glomerulonefritis postenterocócica. Se observa un gran depósito subepitelial denso de electrones característico llamado "joroba".



FUENTE: Acute Glomerular Diseases in Children, 2015.

La GN postinfecciosa puede prevenirse con la administración temprana de antibióticos. Establecida la GNAPI el tratamiento consiste en restricción de líquidos, sodio y potasio, tratamiento de la sobrecarga hídrica con diuréticos y antihipertensivos. La terapia de diálisis puede ser necesaria en caso de disfunción renal severa, hiperpotasemia o sobrecarga de líquidos (Kher, 2015).

El pronóstico a largo plazo en niños es excelente. La hematuria microscópica generalmente se resuelve en 3-6 meses, pero puede persistir en un paciente raro hasta por 4 años. La proteinuria suele ser transitoria en la GNAPI no complicada y se resuelve en 2-12

semanas en más del 80% de los casos y en el 98% al final del primer año. La hipertensión arterial y la función renal se normalizan a las dos semanas (Kher, 2015).

Glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por complejos inmunes

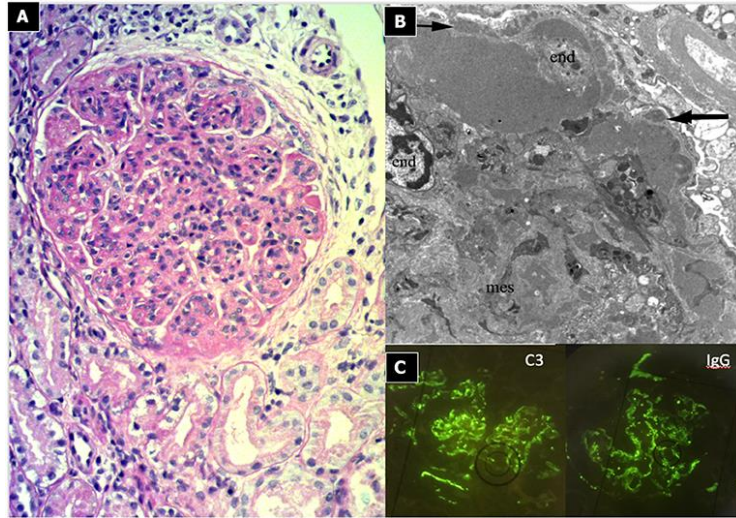
También conocida como GN mesangiocapilar o lobulillar.

La GN membranoproliferativa (GNMP) puede ser primaria (idiopática) o secundaria a diferentes enfermedades como trastornos autoinmunes, gammapatías monoclonales e infecciones. El patrón histológico de la lesión glomerular se caracteriza por la proliferación mesangial con el engrosamiento de la membrana basal glomerular (Ramos, 2014). En los niños su incidencia se ha mantenido constante, probablemente debido al mayor número de infecciones desencadenantes (Mastrangelo, 2020).

El patrón histológico de la GNMP con microscopia óptica (MO) se caracteriza por la hiper celularidad y el aumento de la matriz mesangial, engrosamiento de la membrana basal y la presencia de depósitos electro densos. Es típica la imagen de la membrana basal glomerular desdoblada “dobles contorno o de riel”. Se ha clasificado en función de la localización de los depósitos inmunológicos en microscopia electrónica (ME) en I, II, III. También se pueden observar semilunas focales alrededor del 10% de los pacientes. La inumonofluorescencia muestra dominancia tanto de IgG como de C3 y ocasionalmente IgM.

Figura 2

GN membranoproliferativa mediada por inmunocomplejos.



Nota: (A) LM (tinción PAS): aumento difuso y global de la celularidad del penacho glomerular (patrón lobulillar) con engrosamiento de las paredes capilares glomerulares (patrón membranoproliferativo). (B) Las flechas indican la división de GBM debido a la interposición mesangial (flecha blanca donde) y la presencia de depósitos mesangiales y subendoteliales (flecha negra). (C) IF muestra positividad dominante de IgG y C3. FUENTE: Clinical and Pathophysiological Insights Into Immunological Mediated Glomerular Diseases in Childhood, 2020.

En los niños, GNMP tiene una presentación clínica variable. Puede incluir hematuria microscópica o macroscópica y diversos grados de proteinuria, desde el rango ausente al nefrótico. Es frecuente el deterioro de la función renal. Normalmente, las pruebas de activación del complemento muestran una reducción en los niveles séricos de C3, C4, con estudio genético de los reguladores de la vía alterna. La anemia y la hipertensión arterial también pueden estar presentes al inicio de la enfermedad. En las formas secundarias de GNMP-IC, los síntomas de la enfermedad subyacente pueden superponerse a la presentación clínica (Mastrangelo, 2020).

El tratamiento de GNMP-IC secundaria deben de recibir tratamiento de la enfermedad subyacente. Es importante la función renal y la presencia de semilunas. Las guías Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) recomiendan inhibidores del sistema renina-angiotensina con función renal normal y proteinuria leve (<500 mg/día). En los pacientes con

proteinuria en rango nefrótico con función renal normal un ciclo de prednisona (1 mg/kg/día durante 12-16 semanas) (Lionaki, 2016). Se considera la ciclosporina en caso de resistencia a los esteroides. En la GN semilunar debe tratarse con metilprednisolona en pulsos seguido de ciclofosfamida vía oral. Los fármacos introducidos recientemente como micofenolato y el rituximab, no parecen mejorar la supervivencia (Jürgen Floege, 2016).

Los factores pronósticos importantes, incluyen deterioro de la función renal, síndrome nefrótico (SN) manifiesto, hematuria glomerular grave (> 50 glóbulos rojos por campo de gran aumento) y la presencia de semilunas o lesiones crónicas en la histología renal. Por el contrario, en formas secundarias, la identificación de la enfermedad de base representa un factor pronóstico favorable ya que conduce a la posibilidad de tratamientos específicos (Mastrangelo, 2020). En la experiencia del Instituto Nacional de Pediatría informan que la anemia persistente y la hematuria macroscópica favorecían la insuficiencia renal, mientras el tratamiento con metilprednisolona retardaba la progresión del daño renal (Puente, 2008).

Glomerulopatias C3 (GC3)

Estas entidades patológicas son caracterizadas por depósitos de C3 aislados, con depósito mínimo o nulo de inmunoglobulinas. En el año 2012 en Cambridge tuvo lugar la primera reunión internacional de GC3. Al siguiente año, se publicó el primer informe de consenso sobre la definición, el manejo y el tratamiento de GC3. Las formas más conocidas son DDD y C3GN, según los hallazgos de ME y la gravedad de la enfermedad (Mastrangelo, 2020).

El cuadro clínico va desde una enfermedad leve con hematuria microscópica asintomática con o sin proteinuria, hasta una enfermedad grave con un cuadro nefrítico o nefrótico. La hematuria debe considerarse patognomónica de la enfermedad. La presentación al inicio es similar a enfermedad de depósito denso (DDD) y Glomerulonefritis C3 (GNC3), con pequeñas diferencias reportadas en algunas series (M Riedl, 2017). La evidencia de una infección previa

está presente en 28 a 54% de los pacientes, muchos de los cuales inicialmente fueron etiquetados incorrectamente como GNAPI. Sin embargo, GNAPI tiene una insuficiencia renal más grave y niveles séricos de C3 más bajos al inicio de la enfermedad.

El tratamiento con monoterapia a base de esteroide resulta ineficaz, se ha informado que el ácido micofenólico es útil en GNC3. Eculizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra la fracción C5 del complemento, se probó en pacientes pediátricos con DDD y C3GN (Mastrangelo, 2020).

La mayoría de los pacientes tiene un curso crónico con disfunción persistente de la vía alterna del complemento y niveles de C4 normales o ligeramente disminuidas. Se han identificado factores de riesgo: creatinina > 1.5 mg/dl al inicio, histología renal con semilunas, esclerosis arteriolar grave o enfermedad de depósito denso. La tasa de recurrencia de la enfermedad después del trasplante fue de 50 – 55% para DDD y 43-67% para GNC3.

Glomerulonefritis por deposición de IgA

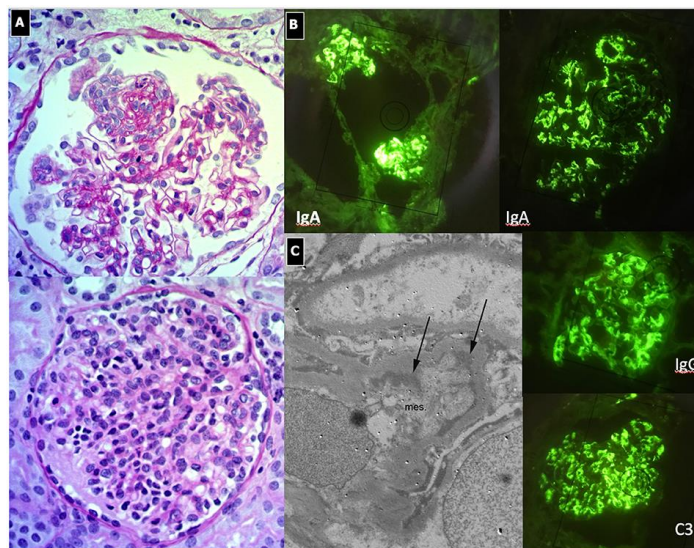
Nefropatía por IgA La NIgA, también conocida como enfermedad de Berger, fue descrita como una entidad distinta por Berger y Hinglais en 1968 en pacientes que tenían evidencia de hematuria microscópica o macroscópica como manifestación clínica dominante (Kher, 2015). Es el tipo de GN primaria más común en todo el mundo en adolescentes y adultos jóvenes, con predominio masculino (III., 2015). Tiene una incidencia más alta en Asia y Australia (24-30% de todas las GN) y Europa (18%) que en los Estados Unidos (2-10%), estas diferencias están relacionadas en parte con una "política de biopsias" diferente, en lo que respecta a la hematuria microscópica (Mastrangelo, 2020).

Se caracteriza anatómicamente por un depósito difuso y generalizado de IgA en el mesangio glomerular (Ramos, 2014). Los hallazgos de inmunofluorescencia de depósitos de IgA mesangial, comúnmente asociados con el depósito de C3, son la característica diagnóstica

clave. En la ML, los hallazgos varían desde una expansión mesangial mínima hasta lesiones proliferativas difusas con semilunas y / o esclerosis generalizada. Con mayor frecuencia, hay un aumento en el área mesangial, debido a la expansión de las células, la matriz y los depósitos mesangiales. Puede haber proliferación endocapilar (focal segmentaria o difusa) y típicamente se asocia con la extensión de depósitos hacia las áreas subendoteliales de las asas periféricas (Mastrangelo, 2020).

Figura 3

Nefropatía por IgA. (A) tinción PAS: Dos glomérulos muestran lesiones proliferativas mesangiales difusas y globales, con proliferación endocapilar. (B) IF, depósitos de IgA mesangiales globales y difusos, asociados a depósito de C3 e IgG. (C) ME: presencia de depósitos inmunes paramesangiales (flechas).



FUENTE: Clinical and Pathophysiological Insights Into Immunological Mediated Glomerular Diseases in Childhood, 2020.

Aunque clásicamente esta nefropatía se ha asociado a un curso benigno, la progresión a enfermedad renal terminal en adultos ocurre en el 15-40% de los casos tras 20-25 años de diagnóstico. En niños, menos del 1% desarrolla insuficiencia renal a los diez años de evolución y hasta un 7% tienen remisiones espontáneas.

La patogenia se ha propuesto un modelo de 4 componentes. El primero una predisposición genética a producir una molécula de IgA1 anormal. Producida por las células B en respuesta a una infección respiratoria es deficiente en galactosa. El segundo componente es desarrollar autoanticuerpos contra la IgA1 anormal deficiente de galactosa. Estos anticuerpos pueden ser IgA o IgG. El tercer componente es la deposición de complejos IgA1 – anticuerpo en el mesangio glomerular, este proceso aún menos definido. El cuarto componente es el inicio de vías inflamatorias y activación del complemento dentro de los glomérulos y la liberación de citocinas en los tejidos glomerulares (Mayer, 2020).

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y los estudios de laboratorios, pero el diagnóstico se establece con la biopsia. Se deben evaluar las pruebas de función renal, la cuantificación de la proteinuria mediante una recolección de orina de 24 horas o la relación proteína / creatinina en la primera orina de la mañana. Se observan niveles elevados de niveles anormales de IgA1 deficiente en galactosa en el 70-80% de los pacientes con NlgA (Moldoveanu, 2007). En el diagnóstico diferencial deben descartarse la GN postinfecciosa mediante la determinación de C3 del complemento sérico, anti-DNAasa y exudado faríngeo.

Otras afecciones que se deben de descartar es el síndrome de Alport, nefropatía de la membrana basal y la GN membranoproliferativa. La nefritis lúpica también debe descartarse mediante la evaluación de laboratorios (Kher, 2015).

El tratamiento debe individualizarse dependiendo de los factores de riesgo. En estos pacientes se monitorizarán la proteinuria, función renal, y HTA, dado que no hay marcadores inmunológicos específicos para el seguimiento de la enfermedad.

La NlgA con afección glomerulares mínimas puede remitir espontáneamente. Cuando la proteinuria es $<0,5$ g/24 hrs, con TFG normal, los bloqueadores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) son la terapia recomendada (Coppo, 2007). El tratamiento más eficaz para

pacientes con función renal normal o casi normal y proteinuria moderada debe ser una combinación de bloqueadores del SRAA y corticosteroides (Pozzi, 2004). Es importante subrayar que las guías KDIGO desaconsejan el uso de corticosteroides en pacientes con una TFG <30 ml/min. La ciclofosfamida se reserva para la NlgA de rápida progresión, lo que reduce la frecuencia (Mastrangelo, 2020).

Los niños con proteinuria leve la proporción proteína:creatinina uPr/uCr <0.5-1mg/mg se deberán tratar con bloqueadores del SRAA. En los pacientes con uPr/uCr>0.5-1mg/mg, se indican 3 pulsos de metilprednisolona diarios en los meses 1, 3, 5 más prednisona oral 0.5 mg/kg/día en días alternos por 6 meses, seguido de disminución gradual por otros 6 meses. Se recomienda ciclofosfamida en pacientes con la forma rápidamente progresiva. de insuficiencia renal terminal. Se han sugerido amigdalectomía, ácidos grasos poliinsaturados y estatinas, pero no son formas de tratamiento ampliamente aceptadas (Mastrangelo, 2020).

En los pacientes pediátricos con NlgA se debe tener un seguimiento observacional cada 6 meses en aquellos con hematuria microscópica o hematuria macroscópica sin proteinuria persistente.

Nefritis por Purpura de Henoch – Schönlein

La nefritis de la purpura de Henoch – Schönlein (NHSP) es una GN secundaria a una enfermedad sistémica caracterizada por la infiltración de leucocitos en las paredes de los vasos de pequeño calibre, con la presencia de depósitos de inmunocomplejos IgA1. Esta es la vasculitis pediátrica más común en los países occidentales con una tasa de incidencia de 30/100 000 niños por año y suele afectar a niños del sexo masculino de 3 a 10 años, aunque existen informes de casos en niños de 6 meses de edad, se presenta principalmente en los meses de otoño e invierno. Se ha informado una mayor incidencia en poblaciones blancas, asiáticas e hispanas (Piram, 2017).

Los pacientes con HSP a menudo presentan antecedente de un pródromo, caracterizada de infección de vías aéreas superiores, seguido de dolor abdominal, dolor e inflamación de las articulaciones. Suelen verse afectado los tobillos y las rodillas, aunque pueden verse afectadas articulaciones grandes. Una de las manifestaciones en los niños es claudicación secundaria a dolor. Aparece un exantema caracterizado de lesiones purpúricas palpables que comienzan alrededor del maléolo medias y se disemina a las nalgas (ALLEN DM). Las superficies extensoras de los brazos, en particular alrededor de los codos y del tronco, también se ven afectadas, la cara generalmente no se ve afectada. En ocasiones raras se puede retrasar la aparición de exantema varias semanas en relación con la hematuria o proteinuria. El edema escrotal puede ser severo y puede disimular una torsión testicular (Ha TS, 2007). La resolución de los síntomas clínicos ocurre alrededor de dos semanas y, a menudo, se completa en 4 semanas.

Las manifestaciones renales ocurren en hasta el 80% de los pacientes pediátricos, típicamente dentro de los 6 meses del inicio de la enfermedad, que van desde anomalías urinarias (hematuria microscópica o macroscópica con o sin proteinuria, en el 50% de los casos) hasta síndrome nefrítico / nefrótico (20% de los casos), generalmente asociado con insuficiencia renal aguda e hipertensión arterial. Por todas estas razones, las pruebas de orina para controlar la afectación renal son obligatorias (Mastrangelo, 2020).

Para el diagnóstico de HSP la European League Against Rheumatism / Pediatric Rheumatology International Trials Organization / Pediatric Rheumatology European Society ha propuesto los siguientes criterios con la presencia obligatoria de púrpura o petequias con predominio de miembros inferiores, más uno de cuatro criterios: 1) dolor abdominal; 2) biopsia de piel que demuestra IgA; 3) artritis o artralgia; y 4) afectación renal que se manifiesta como hematuria macroscópica o microscópica y proteinuria (Ozen S, 2010). El BUN y la elevación de la creatinina sérica pueden observarse en personas con nefritis significativa. Los pacientes con

nefritis grave por HSP pueden presentar el síndrome nefrótico. El complemento sérico C3 suele ser normal, pero puede estar disminuido en algunos pacientes.

Las lesiones patológicas son similares a las observadas en otras enfermedades mediadas por CI, en particular la nefritis lúpica. Los hallazgos van desde la GN proliferativa mesangial pura hasta la GN necrosante focal y segmentaria. A veces, puede haber un patrón de MPGN, a menudo asociado con semilunas. Las lesiones inflamatorias glomerulares han sido clasificadas convencionalmente por el International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) (Mastrangelo, 2020).

El tratamiento de la es sintomático, con reposo relativo durante el brote, hidratación y analgésicos. Se recomienda la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) si hay dolor articular y/o abdominal.

El Consenso Europeo de reumatólogos pediátricos elaboró recomiendan corticosteroides e inmunosupresores como terapia de primera línea para la NHSP leve / moderada y severa en la fase aguda con el fin de prevenir la ERC, en asociación con bloqueadores del SRAA cuando hay proteinuria. Cuando la TFG es normal y la uPr / uCr $<2,5$ mg / mg, está indicada la prednisolona oral, más agentes ahorradores de esteroides (azatioprina, MMF, ciclosporina) cuando no hay respuesta a los esteroides orales. Se recomienda ciclofosfamida intravenosa con corticosteroides en niños con HSPN grave ($> 50\%$ de semilunas en la biopsia y alteración de la TFG o proteinuria grave persistente) seguida de azatioprina y MMF. No se recomienda el uso de rituximab (Seza Ozen, 2019).

Empleamos pulsos de metilprednisolona de 3 al día (15 mg / kg / dosis, meses 1,3,5) seguidos de prednisona oral (0,5-1 mg / kg en días alternos) durante 6 meses, y luego disminuyendo, como el primero- tratamiento de línea. Consideramos fármacos

inmunosupresores (ciclofosfamida en fase de inducción y MMF / azatioprina en fase de mantenimiento) para casos severos / semilunas o resistentes a esteroides (Seza Ozen, 2019).

La mortalidad global de la NHSP es inferior al 1%, y la mayoría de las muertes se deben a complicaciones, como encefalopatía hipertensiva y enfermedad sistémica. Aunque la remisión es común en muchos pacientes con nefritis por HSP, la enfermedad renal residual puede ocurrir en una alta proporción de niños afectados por esta enfermedad (Kher, 2015).

Glomerulonefritis debida a depósitos inmunitarios in situ: nefropatía membranosa.

La nefropatía membranosa (NM) es una enfermedad autoinmune no inflamatoria específica de órganos que afecta al glomérulo, lo que resulta en la formación de depósitos inmunes en las caras externas del GBM. La nefropatía membranosa puede ocurrir en todos los grupos de edad, desde la infancia hasta la vejez. En la población adulta es la causa más común de SN, mientras que el porcentaje desciende al 3% en los niños menores de 13 años y aumenta al 18% en los adolescentes (Menon, 2010). Los datos del ISKDC demuestran una incidencia del 1.5% en niños con SN.

En la mayoría de los niños es secundaria a infecciones, particularmente hepatitis B en áreas endémicas, y enfermedades sistémicas, principalmente LES. En los casos restantes, se define como "idiopático". La MN asociada a malignidad es muy rara en la población pediátrica.

La etiopatogenia es de origen inmunológico, se caracteriza por presencia de depósitos subepiteliales de inmunocomplejos, posiblemente formados in situ por la actividad de anticuerpos circulantes frente antígenos expresados por el podocito (Ramos, 2014).

El cuadro clínico de más frecuente es el SN presentándose hasta un 70%. La proteinuria está presente en todos los casos de NM, incluso si no es nefrótica. La función renal y la presión arterial son generalmente normales. La presencia de hematuria (70% microscópica y 30% macroscópica) es más común en niños que en adultos.

La lesión histopatológica típica es el engrosamiento de la MBG, relacionado con la presencia de depósitos inmunes. Durante las primeras fases, puede estar presente una pared capilar de apariencia más rígida, sin reacción MBG circundante (picos). A medida que los depósitos persisten, la reacción de la matriz de GBM produce pequeñas protuberancias en forma de espiga visualizadas por tinción de plata, seguidas de la matriz que rodea los depósitos, lo que resulta en una división del MBG en forma de encaje.

El tratamiento de las formas secundarias es el de la enfermedad de base. Una vez descartadas causas secundarias podemos esquematizar el tratamiento diferenciando dos grupos de pacientes:

- Los pacientes asintomáticos con proteinuria no nefrótica y FG normal, dado el alto porcentaje de remisiones espontáneas y la baja incidencia de ERC, se recomienda tratamiento conservador, con antiproteinuricos IECA o ARA-II.
- Los pacientes con síndrome nefrótico y/o alteración del FG, además de las medidas expuestas en el apartado anterior, se recomienda tratamiento con corticoides e inmunosupresores.

En los pacientes con síndrome nefrótico, dado que se inicia corticoterapia empírica antes de realizar una biopsia. Algunas series pediátricas describen hasta 30-40% de remisiones con tratamiento con corticoides. En pacientes corticorresistentes, el tratamiento de primera elección sería con los agentes alquilantes: ciclofosfamida (2 mg/kg/día durante 8-12 semanas) o clorambucil (0.15-0.2 mg/kg/día) asociado a prednisona en días alternos (Ramos, 2014).

Glomerulonefritis Focal y segmentaria

Se trata de una patología que puede ser primaria o secundaria que responde a diversos mecanismos patogénicos, todos estos terminan en una lesión histológica común: afectación caracterizada por esclerosis del glomérulo de forma focal (porcentaje variable de glomérulos) y segmentaria (solo una parte del glomérulo).

Su clasificación es primaria o idiopática donde frecuentemente se encuentra el síndrome nefrótico. La secundaria se asocia a proteinuria no nefrótica y presencia cierto grado de insuficiencia renal. Esta categoría presenta una respuesta adaptativa a la hipertrofia glomerular e hiperfiltración, asociada a infecciones, drogas, enfermedades hereditarias o neoplasias. Habitualmente, las formas que tienen un patrón de herencia autosómica recesiva (nefrina, podocina, CD2AP, fosfolipasa C épsilon) tienen un inicio en la edad pediátrica y las AD (LMX1 β , ACTN4, TRPC6, INF2) en el adolescente y adulto joven (Ramos, 2014).

La clasificación histopatológica de la GEFS se incluyen la forma clásica y las variedades colapsantes, del segmento apical. Perihiliar y celular. Recientemente se ha demostrado que las formas colapsantes son de peor pronóstico.

El cuadro clínico se caracteriza por síndrome nefrótico. Un 15 – 40% presentan proteinuria asintomática. La microhematuria es frecuente y la hipertensión arterial es rara al comienzo de la enfermedad (Ramos, 2014).

En el abordaje diagnóstico se debe descartar o corregir patología de base. El estudio diagnóstico se ha de hacer guiado por la clínica que presente el paciente. Se tendrá que tomar serología para panel viral y estudios inmunológicos básicos como ANA, ANCAS y complemento.

El tratamiento de las formas secundarias será el de la enfermedad de base. Descartado la forma secundaria el tratamiento del paciente será esquematizado en dos grupos de pacientes. El primero para los pacientes asintomáticos con proteinuria no nefrótica y FG normal se

recomienda el tratamiento conservado con IECA o ARA-II. El segundo para pacientes que presentan síndrome nefrótico o alteración del FG además de los IECA se administrara esteroide e inmunosupresores.

En pacientes corticorresistentes el tratamiento de primera elección es con agentes alquilantes como ciclofosfamida (2mg/kg/día por 8 – 12 semanas). Otra opción de terapéutica es con inhibidores de la calcineuria como ciclosporina o tacrolimus.

El incremento de la creatinina sérica, la proteinuria, lesiones de colapso y presencia de fibrosis intersticial son predictivas hacia la ERC. Se ha descrito recientemente el papel de la molécula coestimuladora de células T B7-1 en el desarrollo de proteinuria en estos pacientes. Se ha descrito una mayor expresión de marcadores de podocitos como la podocina y podoplanina. Recientemente se ha demostrado que una menor expresión inmunohistoquímica de los marcadores podocitarios está presente en la variante colapsante de esta enfermedad (I. TYCOVÁ, 2018).

El pronóstico dependerá de la corticorresistencia o recaídas, un 30 a 60% de estos pacientes progresan a enfermedad renal crónica en los 5-10 años tras el diagnóstico.

Enfermedad por cambios mínimos

La enfermedad de cambios mínimos es una de las principales causas del síndrome nefrótico idiopático, se caracteriza por proteinuria intensa, secundariamente aparición de edema y depleción del volumen intravascular por disminución de la presión oncótica (Eddy AA, 2003) .

En niños mayores de 1 año de edad, es la causa más común de síndrome nefrótico y representa del 70 a 90% de los pacientes; alrededor de la pubertad, esta proporción disminuye significativamente a medida que otras enfermedades glomerulares, como la nefropatía membranosa, se vuelven más frecuentes.

Se desconoce la prevalencia exacta, se puede estimar en aproximadamente 10 a 50 casos por cada 100 000 niños.

El tratamiento agudo, consiste en la restricción de ingesta de sodio y líquidos, es obligatoria para mejorar las manifestaciones clínicas por la retención de líquidos. El tratamiento es con esteroides con prednisona o prednisolona.

Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva

Esta definición comprende el espectro de las condiciones clínicas mencionadas anteriormente y se caracteriza por un inicio rápido de insuficiencia renal aguda progresiva, en combinación con un síndrome nefrítico. El cuadro histológico patognomónico son semilunas en más del 30% de los glomérulos, superponiendo las características principales de una GN activa. El estado del complemento depende del tipo de GNRP: se encuentran niveles elevados en la vasculitis sistémica; de lo contrario, los niveles están disminuidos en el LES y otras formas de GN relacionada con la CI.

Se trata de una presentación rara en la edad pediátrica. Según datos del Registro Español de Glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología, se diagnosticó GNRP en el 3,6% de las 831 biopsias renales practicadas a menores de 15 años en el periodo 1994-2008. Hay una clasificación clásica en función de los posibles mecanismos inmunológicos implicados.

Anatomía patológica Dada la agresividad del cuadro, la biopsia renal resulta fundamental para el diagnóstico preciso y para guiar el tratamiento, por lo que se debe realizar precozmente. El hallazgo histológico principal es la presencia de fibrina y células rellenoando el espacio de Bowman, dando la característica imagen en “semilunas” (crescents en inglés). Para el diagnóstico se precisa la presencia de semilunas en al menos el 50% de los glomérulos observados. A mayor número de semilunas observadas y mayor tamaño (circunferenciales si engloban todo el glomérulo) peor pronóstico. También pueden verse datos de necrosis vascular.

El patrón en la inmunofluorescencia orientará hacia la etiología del proceso. Así, depósitos lineales de IgG en la membrana basal indican GN por anticuerpos anti-MBG; los depósitos granulares de varias inmunoglobulinas y/o fracciones del complemento orienta hacia una patogenia mediada por inmunocomplejos; y la escasez de depósitos inmunológicos significativos nos indica un patrón pauciinmune típico de las GNRP asociadas a ANCA.

El cuadro clínico Puede presentarse como síndrome nefrítico agudo (instauración brusca de hematuria macroscópica, oliguria, HTA y edemas) o, más frecuentemente, con un curso más larvado y progresivo. La hematuria macro- o microscópica y la presencia de cilindros hemáticos en el sedimento es un hallazgo casi constante. La gran mayoría de los pacientes presenta un claro deterioro del FG al diagnóstico. La proteinuria es frecuente, aunque es raro el síndrome nefrítico, posiblemente por la disminución concomitante del FG que limita la excreción de proteínas. Es frecuente la aparición de síntomas sistémicos, expresión de la enfermedad de base (síndrome constitucional, exantema, síntomas respiratorios...). La coexistencia de GN y hemorragia pulmonar aguda se denomina síndrome pulmón-riñón y es muy rara en la edad pediátrica. Se asocia en general a la GN por anticuerpos anti-MBG (síndrome de Goodpasture) pero puede verse también en pacientes con vasculitis asociada a ANCA.

El tratamiento se basa en el uso de corticoides y ciclofosfamida. Los corticoides a dosis de 1 mg/kg/día durante 3-4 meses, con descenso lento posterior. En los casos de mayor actividad de enfermedad (necesidad de diálisis, anticuerpos anti-MBG, síntomas graves extrarrenales) se puede iniciar la pauta con tres bolos de metilprednisolona IV (15 mg/kg) durante tres días consecutivos, y posteriormente continuar con la pauta oral. La ciclofosfamida se asocia a los corticoides, en dosis de 2 mg/kg/día durante 12 semanas.

JUSTIFICACIÓN

Las instituciones de salud de primer, segundo y tercer nivel de atención no se encuentran ajenas al impacto de las enfermedades glomerulares como consecuencia al mal abordaje que se tiene en este grupo de patologías; es importante que los médicos generales y pediatras tengan presente la importancia de abordar al paciente pediátrico con hematuria, proteinuria e hipertensión arterial.

En la actualidad todo paciente que presente hematuria, proteinuria o datos clínicos de enfermedad glomerular deben ser referidos de manera oportuna a segundo o tercer nivel de atención para el abordaje. Este grupo de enfermedades si no son diagnosticadas de manera oportuna y no reciben un tratamiento adecuado pueden evolucionar a enfermedad renal crónica.

La presente investigación es viable, se dispone de los recursos económicos, humanos y de fuentes de información necesarios para llevarla a cabo. Debemos mencionar que nuestra institución cuenta con unidades de salud en primer, segundo y tercer nivel de atención para la detección, abordaje y manejo terapéutico para una intervención temprana.

En el aspecto social, se busca mejorar la atención en la población pediátrica con el fin de proporcionar la calidad en la atención de atención de pacientes mejorando con ello una atención directa y personaliza.

En el aspecto disciplinario el estudio pretende contribuir a los estudios que se realizan a nivel nacional, y en particular de Puebla, sobre la importancia del abordaje temprano de las enfermedades glomerulares en los tres niveles de atención, para mejorar los procesos de atención a los pacientes, mejorando la eficacia y eficiencia para una referencia rápida y abordaje oportuno.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial los datos epidemiológicos acerca de enfermedad renal en pacientes pediátricos son limitados. Se estima que la prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) en niños es de 15-74,7 por millón de niños.

La muerte por enfermedades renales es más alta en países en vías de desarrollo debido a la variabilidad en los servicios de salud. Se cuenta con poca información epidemiológica acerca de las enfermedades renales en Pediatría.

Durante la edad pediátrica, las primeras causas de enfermedad renal son las alteraciones estructurales de los riñones y tracto urinario, las cuales pueden progresar a insuficiencia renal crónica. Dentro de estas enfermedades se incluyen la hipoplasia/displasia renal, las uropatías obstructivas, y otras causas no tan comunes, pero no menos importantes para el desarrollo de enfermedades renales en la niñez, como son, las alteraciones metabólicas hereditarias y las microangiopatías trombóticas, entre otras. Se estima que 25 % de los familiares directos de pacientes con alteraciones estructurales del riñón pueden estar también afectados.

Un estudio realizado en México por Fernández Cantón y otros sobre la mortalidad por enfermedades renales en menores de 15 años durante el periodo de 1998 a 2009, estableció las causas directas que con mayor frecuencia determinan los fallecimientos por enfermedad renal. En términos generales, se observó que 42 % de las muertes ocurrieron debido a una insuficiencia renal aguda, en tanto que 35 % fue ocasionada por la insuficiencia renal crónica. Menos de 10 % de las defunciones fueron ocasionadas por el síndrome nefrótico.

Sabemos que la información disponible a nivel nacional de la prevalencia de enfermedades glomerulares es escasa. Por eso surgió la importancia de conocer la prevalencia de enfermedades renales en la población pediátrica de esta institución, para crear programas de atención prioritaria en salud y mejorar la detección de estas patologías en la consulta externa.

OBJETIVOS

Objetivo General.

- Determinar la prevalencia de enfermedad glomerular en población pediátrica del ISSSTEP durante el periodo Enero 2006 - Diciembre 2021

Objetivos particulares.

- Identificar a los pacientes con enfermedad glomerular diagnosticados por biopsia renal.
- Identificar los casos que evolucionaron a enfermedad renal crónica.
- Analizar la terapéutica administrada en primera y segunda línea.

MATERIAL Y METODOS.

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

Estudio de prevalencia.

UBICACIÓN TEMPORO-ESPACIAL

Lugar: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los del Estado de Puebla, Hospital de tercer nivel en Puebla de Zaragoza, Puebla en el servicio de Pediatría.

Tiempo: Enero 2006 – Diciembre 2020

ESTRATEGIA DE TRABAJO

Se sometió a protocolo de investigación por el comité de ética del hospital ISSSTEP.

Se revisaron los expedientes de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión para la recolección de datos. Se obtendrá la información de que los pacientes que se realizó segunda biopsia por fracaso al tratamiento y cuales evolucionaron a enfermedad renal crónica.

Se realizo el análisis estadístico.

TECNICA Y PROCEDEMIENTO

Para el análisis estadístico descriptivo se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas, y frecuencias y proporciones para variables cualitativas.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se recabo la lista de pacientes que fueron diagnosticados en el servicio de pediatría por enfermedad glomerular por biopsia renal pertenecían a la edad pediátrica hasta los 18 años.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes que presentaron hematuria, proteinuria e hipertensión arterial.
- Pacientes referidos de unidades de primer y segundo nivel para el abordaje de glomerulopatía.
- Pacientes diagnosticados por biopsia renal.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con enfermedad renal previamente diagnosticada.
- Pacientes menores de 18 años al momento de la biopsia renal.
- Enfermedad renal asociada a medicamentos.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- Expedientes incompletos.

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica al momento del abordaje.

MUESTREO Y TAMAÑO DE MUESTRA

El muestreo fue no probabilístico y el tamaño de muestra por cuota.

DEFINICION DE LAS VARIABLES.

Toma de biopsia renal antes de cumplir 18 años.

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala
Edad	Años de vida transcurridos de una persona	Cualitativa discreta	1 – 17 años
Sexo	Condición orgánica de las personas	Cualitativa nominal	1.- Hombre 2.- Mujer
Escolaridad	Periodo de tiempos que una persona asiste a la escuela	Cualitativa ordinal	Preescolar, primaria, secundaria y bachillerato

Hematuria	Presencia de hematíes en la orina	Cualitativa ordinal	1.- Microscópica. 2.- Macroscópica
Proteinuria	Presencia de proteínas en la orina	Cualitativo nominal	1.- Si 2.- No
Hipertensión arterial	Cifras de tensión arterial por encima del percentil para la edad	Cualitativo nominal	1.- Si 2.- No
Tratamiento	Conjunto de medios cuya finalidad es la curación o control de la enfermedad o síntomas.	Cualitativa ordinal	1.- Si 2.- No
Evolución	Progresión a enfermedad renal crónica	Cualitativa nominal	1.- Control de la enfermedad. 2.- Enfermedad renal crónica

METODO DE RECOLECCION DE DATOS

Se recabaron los datos tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. Se realizó una base de datos con las variables de interés para realizar el análisis estadístico.

ANÁLISIS DE LOS DATOS

La información se capturo en una base de Excel, se estimaron medidas de tendencia central medidas de resumen, los datos se presentan en cuadros y gráficos.

LOGISTICA

RECURSOS HUMANOS

El investigador principal estuvo a cargo de residente de tercer año de la especialidad de pediatría del ISSSTEP y la asesora de tesis Doctora Juana Morales Monterosas.

RECURSOS MATERIALES

Se requirió de un equipo de cómputo para realizar la captura de la base de datos, un programa estadístico para el análisis de datos y papel para las anotaciones correspondientes.

RECURSOS FINANCIEROS

Se tiene previsto un presupuesto de \$5000.00 que será un dato absorbido por el investigador principal con el apoyo de beca estatal del ISSSTEP.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	INICIO DEL PLAN	DURACIÓN DEL PLAN	INICIO REAL	DURACIÓN REAL	PORCENTAJE COMPLETADO
Búsqueda bibliográfica	mar-18	120	abr-18	jul-18	25%
Realización de protocolo	ago-18	90	01-ago-18	oct-18	100%
Recolección de datos	dic-18	420	ene-19	dic-21	35%
Análisis y resultados	dic-21	120	mar-21	dic-21	100%
Conclusión de tesis	feb-21	200	may-20	dic-21	100%

BIOETICA

En cuanto a la consideración ética, todos los procedimientos están de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, título segundo, capítulo I, artículo 17, sección II, clasificando la investigación en SIN RIESGO. Se tomarán en cuenta los principios éticos de investigación.

RESULTADOS

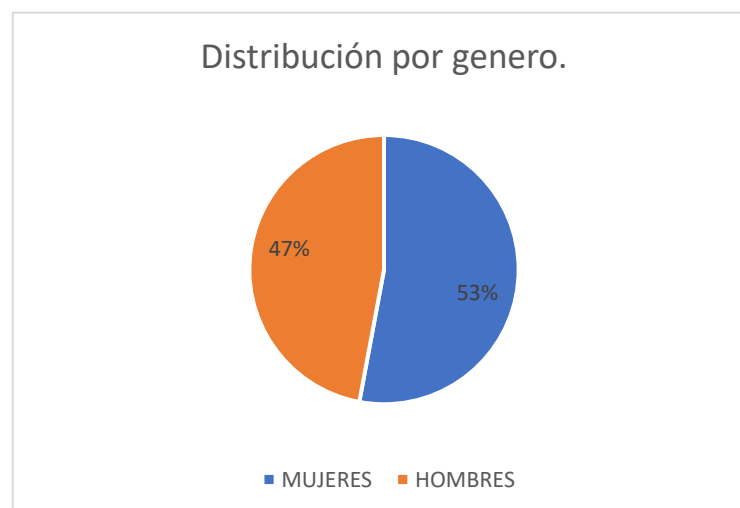
Se recolectaron los datos pacientes con el diagnóstico de enfermedad glomerular diagnosticado por biopsia renal que se atendieron en el Servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades médicas 5 de Mayo del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla en el periodo comprendido de Enero 2006 – Diciembre 2021.

De las 17 biopsias recabadas todas fueron con material suficiente para el procesamiento de la muestra. La distribución fue de 8 pacientes masculinos y 7 pacientes femeninos.

La prevalencia de enfermedades glomerulares que se obtuvo en este trabajo de investigación fue de 5/10 000 pacientes de la población pediátrica del ISSSTEP, esta en comparación de la literatura se encuentra por encima de lo reportado en la literatura universal. Debemos mencionar que los datos obtenidos de la literatura son de países europeos debido a que en nuestro país no se cuenta con base de datos para tener una prevalencia mas acorde al tipo de población.

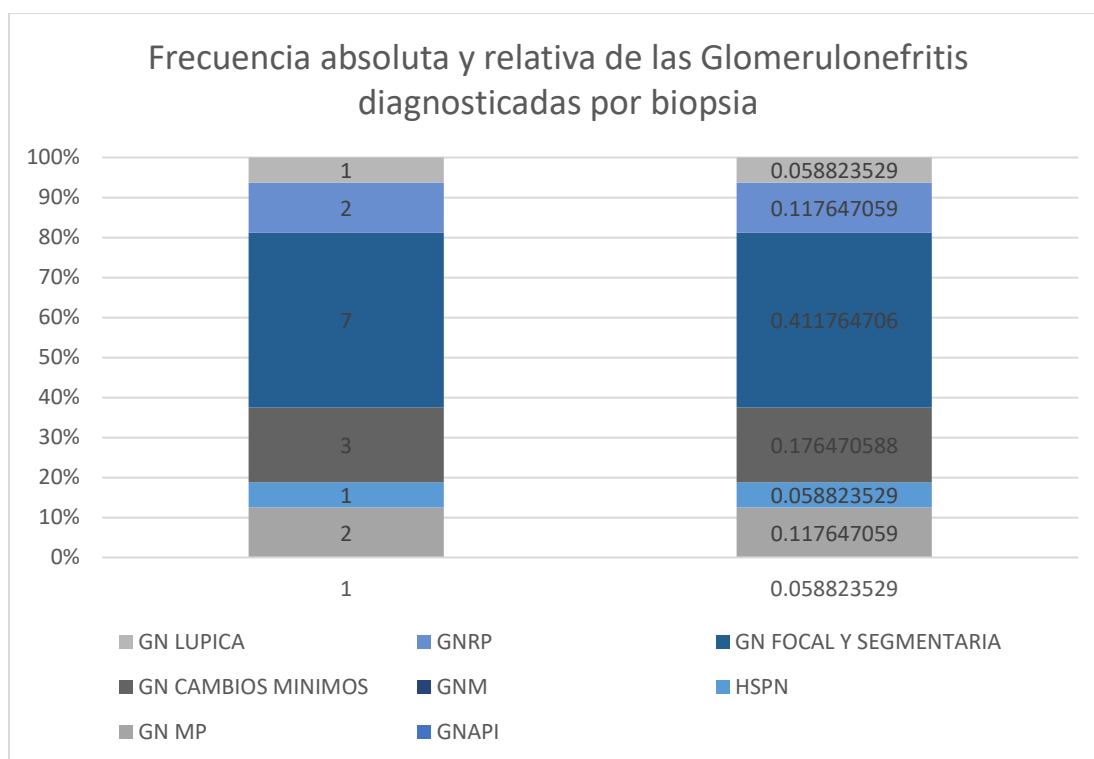
En el estudio se incluyeron un total de 17 pacientes de los cuales el 53% corresponde al género masculino y el 47% al femenino (Grafico 1).

Gráfico 1. Distribución, según genero pacientes pediátricos diagnosticados por biopsia renal en el ISSSTEP, 2006-2020.



La distribución de glomerulonefritis se encontró un reporte con Nefritis lúpica Clase IV – V. La frecuencia de las GN en orden descendente fue la GN Focal y segmentaria en 7 pacientes 4 masculinos y 3 femeninos presentándose en un rango de edad de los 2 a los 17 años de edad; GN cambios mínimos se presentó en 3 pacientes, todos de ellos masculinos en un rango de edad de 4 a 15 años de edad; Nefritis por Henoch – Schönlein solo se reportó en una paciente femenina de 6 años; la Nefritis por IgA también solo se un caso en paciente femenina de 8 años de edad; La GN membranoproliferativa se presentó en dos pacientes 1 masculino y 1 femenino; en el caso de la GNRP se reportó en dos pacientes femeninos.

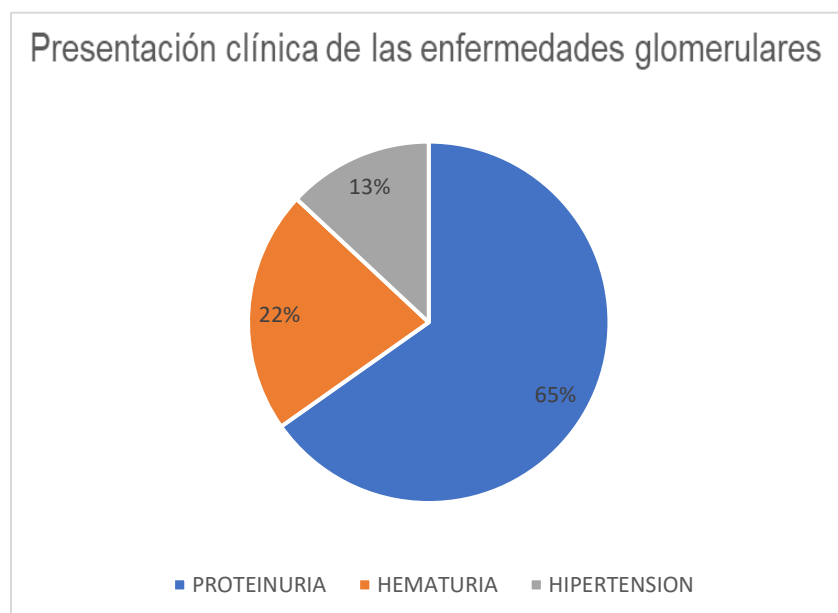
Gráfico 2. Distribución del tipo de Glomerulonefritis diagnosticados por biopsia renal en el Hospital ISSSTEP



En la gráfica numero 3 la frecuencia relativa es mayor en la enfermedad focal y segmentaria con 7 pacientes representando el 41.1% seguida de Glomerulonefritis de Cambios mínimos con 3 pacientes 17.6%. Con 11.7% se encuentra la Nefropatía por IgA y Rápidamente progresiva. La Glomerulonefritis membrano proliferativo, Nefritis por Schönlein – Henoch, Post infecciosa y Nefropatía Lúpica tienen un 5.88%.

La presentación clínica de las de las diferentes glomerulonefritis encontrándose a la proteinuria como forma más común en 15 pacientes representando el 65%, aquí se incluyen los que tuvieron rango nefrótico que fueron 10, y 7 pacientes cumplieron criterios para síndrome nefrótico, esto coincide con la frecuencia relativa de la enfermedad focal y segmentaria presentándose hasta en un 90%. En segundo lugar encontramos hematuria con 22 %, presente en la Nefritis por IgA, GN proliferativa, Nefritis de Henoch-Scholein y cambios mínimos. La hipertensión arterial represento 13% de presentación clínica siendo el signo menos frecuente y presentándose en GN proliferativa, GN focal y segmentaria (Grafica 3).

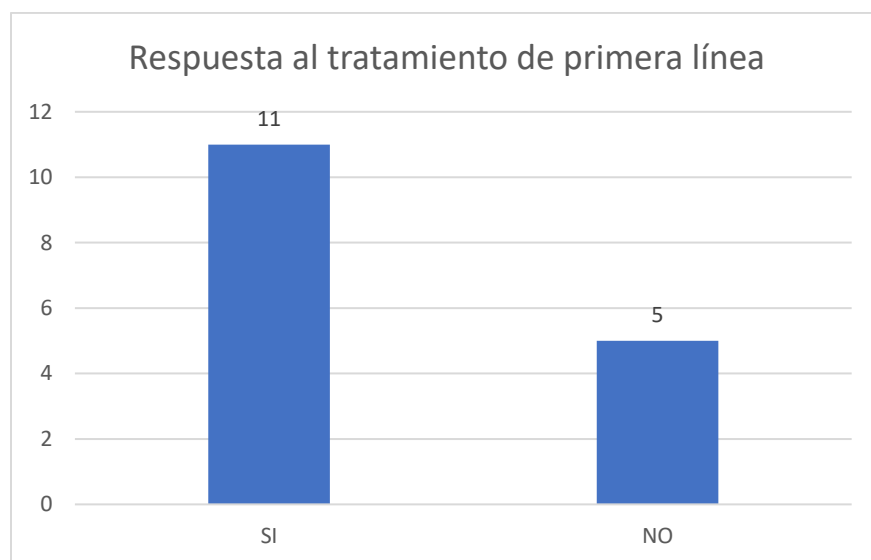
Gráfico 3. Presentación clínica de las Glomerulonefritis en el Hospital ISSSTEP.



En el siguiente grafico 11 pacientes respondieron al tratamiento de primera línea que representa el 68.75%, estos incluyeron Corticoides ya sea en monoterapia o asociado a ciclosporina. El 31.5% ha requerido de la administración de los medicamentos de segunda línea. La respuesta al tratamiento se ha valorado por la desaparición de la proteinuria, hematuria y recuperación de la función renal. En los medicamentos de segunda línea que no responden a la terapia con corticoides encontramos a los agentes alquilantes como ciclofosfamida. Finalmente están los casos refractarios que se trataron con Inhibidores de la calcineurina tacrolimus y los anticuerpos monoclonales como rituxumab. La respuesta al tratamiento se ha valorado por la desaparición de la proteinuria, hematuria y recuperación de la función renal (Grafica 4).

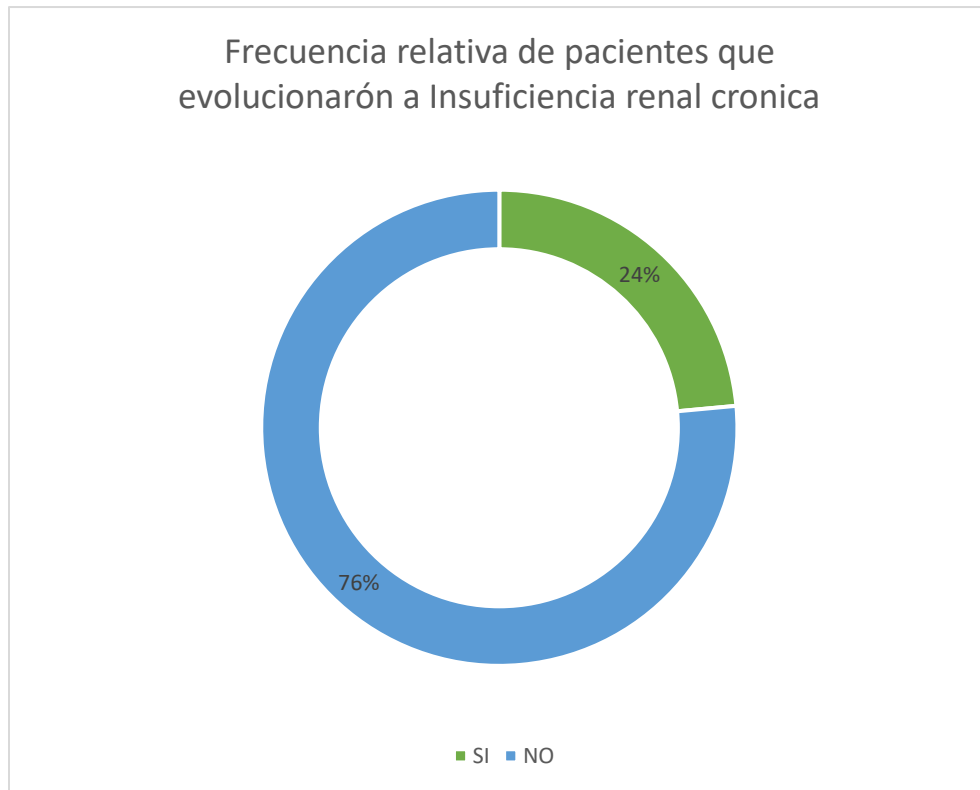
En esta grafica queda excluida la nefropatía por IgA de debido a que no se dio tratamiento médico, únicamente fue seguimiento con resolución total de la sintomatología.

Gráfico 4. Porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento incluyendo medicamentos de primera línea.



Al momento de la recolección de datos 4 pacientes evolucionaron a enfermedad renal crónica representando el 24% de los 17 casos. Estas evaluaciones se realizaron por medio de la tasa de filtración glomerular de Schwartz (Grafica 5).

Grafica 5. Pacientes que evolucionaron a Enfermedad Renal Crónica



DISCUSIÓN

En nuestra institución se vienen atendiendo pacientes pediátricos con el diagnóstico de glomerulonefritis. En la edad pediátrica la forma más frecuente de GN es la postinfecciosa (70%) en la edad comprendida de 2 a 15 años. La causa más frecuente en nuestros pacientes es la GN focal y segmentaria con un total de 7 pacientes que representaron el 41.17%. Estos resultados difieren de la literatura por varias razones, la primera por existencia de formas clínicas asintomáticas que no requieren biopsia renal. En los países desarrollados debido a la mejoría de las condiciones higiénicas y amplia utilización de antibióticos, reconocimiento precoz de la enfermedad y modificación en el potencial nefritógeno de las cepas de estreptococo. Considerando que la población estudiada al tener seguridad social tiene acceso a los servicios de salud y de medicamentos.

Respecto a la respuesta del tratamiento la mayoría de los pacientes han respondido a la terapéutica de primera línea de tratamiento con un 68.75% de respuesta favorable. Existen otros factores que influyen como disponibilidad de los medicamentos y del apego de la terapéutica del paciente. Una de las formas a evaluar la respuesta al tratamiento fue la persistencia e incremento de la proteinuria, hematuria y disminución de la función renal. Esta ameritaba escalar el tratamiento a los medicamentos de segunda línea en 5 pacientes. Incluso en dos de ellos amerito una segunda biopsia como fue el caso de una GN de cambios mínimos que en segunda biopsia evolución a GN focal y segmentaria.

De los 17 pacientes que se hizo el estudio 4 actualmente se encuentran con Insuficiencia renal crónica. Dos de ellos en terapia de sustitución renal, ninguno de ellos llegó a falla renal. Uno de estos pacientes se encuentra en protocolo de trasplante renal.

CONCLUSIÓN

Es difícil establecer con exactitud la frecuencia de las enfermedades glomerulares debido a que solo pueden ser diagnosticadas mediante biopsia renal. Muchos de los enfermos que cursan con este tipo de patologías acuden a los servicios de salud una vez que ya está instaurada la insuficiencia renal crónica.

Nuestro estudio representa la importancia de conocer la población con patología glomerular atendida en nuestro hospital. Conocer estas patologías es importante por representar en nuestra medio una de las principales causas de enfermedad renal crónica.

La IgA en este grupo no mostro ser la primera en frecuencia, como lo describe la literatura. Le evolución a insuficiencia renal crónica es mayor a lo reportado en la literatura, esto al retraso en la referencia a tercer nivel para un adecuado abordaje.

Este trabajo describe las principales manifestaciones clínicas de las diferentes glomerulopatías, esperando que esto concientice al médico de primer contacto en abordar cuando se presenten cada una de las manifestaciones clínicas.

La Academia Americana de Pediatría recomienda realizar un examen general de orina al momento de entrar a la escuela (4-5 años) y otro durante la adolescencia (11-21 años) como un componente del buen cuidado del niño, apoyando a nuestra justificación.

Al tener una muestra pequeña de pacientes ($n=17$), se sugiere el seguimiento de estas patologías para identificar factores de riesgo e incluso factores protectores dentro de la población pediátrica.

Consideramos que los datos obtenidos pueden servir para futuros estudios prospectivos en el servicio de nefrología del Hospital de Especialidades Médicas del ISSSTEP.

Consideramos que los datos obtenidos pueden servir para futuros estudios prospectivos en el servicio de nefrología del Hospital de Especialidades Médicas del ISSSTEP.

FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

Se cuenta con condiciones favorables para la realización de este estudio ya que el ISSSEP cuenta con área de investigación en posgrados proporcionando los medios para la elaboración de esta investigación.

ANEXOS

Clasificación de Oxford de puntuaciones de biopsia renal en nefropatía por IgA.

Hallazgos morfológicos	Definición	Score
Celularidad mesangial	< 50% penachos mesangiales con ≥ 3 células > 50% penachos mesangiales con ≥ 3 células	M0 M1
Esclerosis segmentaria	Ausente Presente en cualquier glomérulo	S0 S1
Hiper celularidad endocapilar	No celularidad endocapilar Cualquier glomérulo que muestre hiper celularidad endocapilar	E0 E1
Atrofia tubulointersticial/ Fibrosis	0-25% área cortical 26-50% área cortical >50% cortical	T0 T1 T2T2

Clasificación original de la nefritis lúpica de la Organización Mundial de la Salud

Clase patológica	Morfología renal
Clase I	Glomérulos normales: pero los depósitos inmunes se notan por inmunofluorescencia y microscopía electrónica
Clase II	Solo alteraciones mesangiales a) Sin hiper celularidad mesangial, pero se observan depósitos inmunes mesangiales b) Matriz mesangial e hipertrofia celular con depósitos inmune
Clase III	Glomerulonefritis proliferativa focal: <50% de los glomérulos afectados.
Clase IV	Glomerulonefritis difusa: >50% glomérulos afectados. Proliferación mesangial, endocapilar o mesangiocapilar severa y/o depósitos subendoteliales extensos
Clase V	Glomerulonefritis membranosa
Clase VI	Glomerulonefritis membranosa

REFERENCIAS

- ALLEN DM, D. L. (s.f.). Anaphylactoid purpura in children (Schonlein-Henoch syndrome): review with a follow-up of the renal complications. *AMA J Dis Child*.
- Baquero, R. (2016). Enfoque diagnóstico de la enfermedad glomerular en pediatría. *CCAP*, 45 - 54.
- Coppo, R. P. (2007). IgACE: A Placebo-Controlled, Randomized Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Children and Young People with IgA Nephropathy and Moderate Proteinuria. *JASN*, 1880-1888.
- Cordova, R. C. (2019). Epidemiología y factores de riesgo asociados a nefropatía iga en latinoamerica. *UTMACH, Unidad Académica de Ciencias Químicas Y De La Salud*.
- Fernandez, A. R. (2014). GLOMERULONEFRITIS AGUDA POSTINFECCIOSA. *Asociacion Española de Pediatría*, 303-314.
- Gamero, N. (2020). Nefrología orientada a atención primaria . *Asociación Española de Pediatría*, 183 - 188.
- Ha TS, L. J. (2007). Scrotal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr*, 1651.
- III., V. D. (2015). Acute poststreptococcal glomerulonephritis: the most common acute glomerulonephritis. *Pediatr Rev*.
- JR., C. (2005). The current evidence for the burden of group A streptococcal diseases.
- Jürgen Floege, K. A. (2016). Primary glomerulonephritides. *The Lancet*, 2036-2048.
- Kher, K. K. (2015). Acute Glomerular Diseases in Children. *The open urology & nephrology journal*, 104 - 116.

- Lionaki, S. G. (2016). Understanding the complement-mediated glomerular diseases: focus on membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathies. 725-735.
- Mastrangelo, A. S. (12 de Mayo de 2020). Clinical and Pathophysiological Insights Into Immunological Mediated Glomerular Diseases in Childhood. *Frontiers in Pediatrics*.
- Mayer, U. S. (2020). Crescentic glomerulonephritis in children. *Pediatric Nephrology volume*, 829–842.
- Medeiros, M. M. (2011). Enfermedad renal en niños. Un problema de salud pública. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 259-261.
- Moldoveanu, Z. W. (2007). Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *ELSEVIER*.
- Ortiz, R. (2014). Síndrome Nefrótico Pediátrico . *Asociación Española de Pediatría*.
- Ozen S, P. A. (2010). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum*, 798-806.
- Padilla, H. S. (2014). Caracterización clínica-epidemiológica de las glomerulonefritis primarias un centro de referencia de caribe colombiano, en niños menores de 15 años, de enero 2008 a diciembre 2013. *Revista Colombiana de Nefrología*.
- Piram, M. (2017). Incidence of IgA vasculitis in children estimated by four-source capture–recapture analysis: a population-based study. *Rheumatology*, 1358–1366.
- Pozzi, C. A. (2004). Corticosteroid Effectiveness in IgA Nephropathy: Long-Term Results of a Randomized, Controlled Trial. *JASN*, 157-163.

Ramos, M. (2014). GLOMERULONEFRITIS CRÓNICAS. *Asociación Española de Pediatría* , 315 - 332.

Seza Ozen, S. D.-M.-P. (2019). European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative. *Rheumatology*, 1607–1616.

Troche, A. M. (2009). Características clínicas y anatomopatológicas de los pacientes sometidos a biopsia renal en una unidad de nefrología pediátrica. *Scielo* .