

**ALTERACIONES HEMATOLOGICAS EN PACIENTES CON SINDROME
NEFROTICO CORTICORRESISTENTE**

**HEMATOLOGICAL ALTERATIONS IN PATIENTS WITH
CORTICORRESISTENT NEPHROPHIC SYNDROME**



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL DE NIÑOS DR. JORGE LIZARRAGA



**ALTERACIONES HEMATOLOGICAS EN PACIENTES CON SINDROME
NEFROTICO CORTICORRESISTENTE**

Autor:

Aura Marina Rodríguez Briceño.

C.I: 17.865.677

VALENCIA, Octubre de 2017



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL DE NIÑOS DR. JORGE LIZARRAGA



**ALTERACIONES HEMATOLOGICAS EN PACIENTES CON SINDROME
NEFROTICO CORTICORRESISTENTE**

Tesis de Investigación presentada y aprobada ante la Comisión de Postgrado de la Universidad de Carabobo para optar al título de Especialista en Nefrología Pediátrica.

Autor:

Aura M. Rodríguez B.

C.I: 17.865.677

Tutor Clínico:

Dra. Elsa Lara

VALENCIA, Octubre de 2017



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL DE NIÑOS DR. JORGE LIZARRAGA

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS EN PACIENTES CON SINDROME
NEFROTICO CORTICORRESISTENTE

Universidad de Carabobo. Área de Estudios de Postgrado. Aura M. Rodríguez B.
Dra. Elsa Lara.

RESUMEN

Introducción: El síndrome nefrótico está representado en un 16-20% por el comportamiento corticorresistente, con elevada posibilidad de presentar patologías en la esfera renal. Surgiendo la actualmente una alta incidencia de alteraciones hematológicas, que conllevan a una considerable tasa de morbimortalidad que pueden empeorar el pronóstico de estos pacientes.

Objetivos: Se conocieron las alteraciones hematológicas en pacientes con SN corticorresistente en servicio de nefrología pediátrica.

Métodos: se realizó un estudio tipo descriptivo de diseño no experimental, retro-prospectivo, que incluyó 21 pacientes durante el periodo Enero-Julio 2017, se practicaron pruebas de laboratorio comprendidas por hematología completa, frotis de sangre periférica, tiempos de coagulación y fibrinógeno. Se recolectó información sobre grupo etario, sexo, graffar, lesión histológica y tratamiento inmunosupresor recibido por cada uno.

Resultados: Del total de pacientes el 52,3% estuvo representado por preescolares, 71,4% eran del sexo masculino y los estratos de graffar predominantes fueron el III y V. En relación a la lesión histopatológica la más frecuente fue representada por la lesión de cambios mínimos seguida por la GEFS, siendo la trombocitosis y la anemia las más frecuentes con un 77,8% y 66,7% respectivamente. En cuanto al tratamiento inmunosupresor la alteración hematológica más frecuente fue la trombocitosis en un 66,7%, hiperfibrinogenemia 46,7 y la anemia normocítica normocrómica en el 46,7% en los pacientes que recibieron Micofenolato Mofetilo y estas mismas alteraciones, pero en menor porcentaje, en los pacientes tratados con Ciclofosfamida.

Conclusiones: La anemia, trombocitosis, tiempos de coagulación prolongados e hiperfibrinogenemia son alteraciones frecuentes en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente.

Palabras Clave: Síndrome Nefrótico Corticorresistente, pediatría, Alteraciones hematológicas.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL DE NIÑOS DR. JORGE LIZARRAGA

HEMATOLOGICAL ALTERATIONS IN PATIENTS WITH NEPHROTIC
CORTICORESISTENT SYNDROME

ABSTRACT

Introduction: The nephrotic syndrome is represented in 16-20% by the corticoresistant behavior, with high possibility of presenting pathologies in the renal sphere. The current situation is a high incidence of hematological alterations, which lead to a considerable morbidity and mortality rate that may worsen the prognosis of these patients.

Objectives: The hematological alterations were known in patients with corticosteroid NS in the pediatric nephrology department.

Methods: A non-experimental, retro-prospective, descriptive study, including 21 patients during the January-July 2017 period, performed laboratory tests comprised of complete hematology, peripheral blood smears, coagulation times and fibrinogen. We collected information on age group, graffar, histological lesion and immunosuppressive treatment received by each one.

Results: Of the total of patients, 52.3% were represented by preschoolers, 71.4% were male and the predominant graffar strata were III and V. In relation to the histopathological lesion, the most frequent was represented by the lesion of minimal changes followed by the FSGS, with thrombocytosis and anemia being the most frequent with 77.8% and 66.7%, respectively. As for immunosuppressive treatment, the most frequent hematologic alteration was thrombocytosis in 66.7%, hyperfibrinogenemia 46.7 and normochromic normocytic anemia in 46.7% in patients receiving Mycophenolate Mofetil and these same alterations, but in minor percentage, in patients treated with Cyclophosphamide.

Conclusions: Anemia, thrombocytosis, prolonged coagulation times and hyperfibrinogenemia are frequent alterations in patients with nephrotic syndrome corticoresistant.

Key words: Nephrotic syndrome corticoresistant, pediatrics, hematologic alterations.

ÍNDICE.

	Pág
RESUMEN	IV
ABSTRACT	V
INTRODUCCIÓN	1
MATERIALES Y MÉTODOS	7
RESULTADOS	8
DISCUSIÓN	11
CONCLUSION	13
RECOMENDACIONES	13
BIBLIOGRAFIA	15
ANEXOS	17

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico (SN) se define como una entidad clínica, caracterizada por la presencia de proteinuria mayor de 40mg/m²/hora, hipoalbuminemia (< 2,5 g/dl), índice proteína/creatinina urinarias mayor de 2, edema y dislipidemia. ^(1,2)

En la población general la incidencia anual de niños con SN, varía entre 2 y 7 casos por cada 100.000 habitantes, con una prevalencia en menores de 16 años, con 15 casos por cada 100.000 habitantes, siendo mayor en poblaciones asiáticas y afroamericanas. ⁽²⁾ La edad de debut de SN es más frecuente entre los 2 y 8 años de edad, presentándose con mayor incidencia en varones que en hembras con una proporción 2:1. ⁽³⁾ Existe una predisposición genética y factores ambientales importantes, encontrando antecedente familiar de SN en alrededor del 3,35% de los pacientes. ^(4,5)

En países latinoamericanos se han realizado estudios, donde se evidencian datos epidemiológicos que siguen un patrón similar de presentación. ⁽⁶⁾ En Venezuela, para el año 2002 se reportó una incidencia de 1 a 2 casos por cada 100.000 habitantes en niños entre 2 a 8 años con un pico de incidencia a los 3 y 5 años siendo más frecuente en el sexo masculino con respecto al femenino con una proporción aproximada de 2:1, constituyendo la segunda causa de ingreso hospitalario por enfermedades renales y el sexto lugar dentro de los motivos de consulta asociada a patología renal. ^(6,7)

En la fisiopatología del SN, la proteinuria es el fenómeno principal; radica en el aumento de la permeabilidad glomerular que trae como consecuencia la pérdida de proteínas. Normalmente la pared capilar glomerular está constituida por células endoteliales y epiteliales viscerales, que forman una barrera selectiva a proteínas dependiendo del tamaño y carga eléctrica, impidiendo el paso de aquellas con tamaño superior a 70 kd, obteniendo como resultado que la concentración de albúmina en el ultrafiltrado glomerular, sea de tan solo 1/10.000 con respecto al plasma. ^(8,9)

En el SN, la proteinuria puede deberse a trastorno electroquímico, trayendo como consecuencia la pérdida de la electronegatividad de la barrera de filtración y alteración en la estructura de la membrana de filtración. Además, se han establecido modificaciones en las propiedades de permeabilidad de la pared glomerular importantes, produciendo pérdidas importantes albúmina, inmunoglobulina G, transferrina, ceruloplasmina y glucoproteína α 1 - ácida HDL por la orina. Las alteraciones en la composición del plasma secundarias a la proteinuria como inmunoglobulina M, macroglobulinas, fibrinógeno,

factor XIII, fibronectina y lipoproteínas, pueden estar presentes, pero no aparecen de forma constante, depende de la gravedad de la proteinuria y de factores individuales del paciente. (10,11)

Numerosas publicaciones a nivel internacional clasifican el SN de acuerdo a la alteración histológica subyacente cada una de ellas con hallazgos clínicos adicionales como la hematuria, la hipocomplementemia, el compromiso de filtración glomerular (FG) y la hipertensión arterial; los que hacen plantear diferentes diagnósticos. (12)

Las alteraciones en el SN deben considerarse como complicaciones frecuentes, que pueden aparecer de manera súbita e inesperada y poner en riesgo la vida, además presentar una serie de patologías que se limitan por la disponibilidad de pruebas diagnósticas que permiten discernir rápidamente un diagnóstico precoz y realizar un control médico adecuado. (11)

Es importante mencionar que la hipercoagulabilidad es caracterizada en esta el SN, por pérdida de la antitrombina III y el plasminógeno, además del incremento de la síntesis hepática de los factores: I, II, VII, VIII y IX. También entre las alteraciones hematológicas del SN destacan las tromboembólicas que enfatiza la importancia de los traumatismos como precipitantes de las trombosis arteriales y el alto riesgo para la vida o el miembro afectado. (13)

La anemia se define como situación en la que la concentración de Hemoglobina (Hb) en sangre, se encuentra dos desviaciones estándar por debajo de la concentración media de Hb de la población general, corregida por edad y sexo. En el SN, se asocia al riesgo de padecer otras complicaciones clínicas, entre ellas el riesgo cardiovascular. La principal causa es la producción inadecuada de eritropoyetina endógena, hormona que actúa sobre la diferenciación y maduración de los precursores de la serie roja. Alrededor del 90% de los pacientes presentan anemia, que aparece precozmente. Se considera anemia, a las cifras de Hb inferior de 11,5 g/dL según la Sociedad Española de Nefrología (SEN), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la KDOQI y la European Renal Best Practice (ERBP). (14-15)

Aunque en algunas variedades de SN se excretan proteínas de mayor peso molecular, las que principalmente se eliminan por la orina están constituidas por la albúmina, transferrinas y gammaglobulinas, pero se excretan también eritropoyetina, antitrombina III y hormonas como la tiroxina, triyodotironina, y el yodo ligado a las proteínas, lo que trae como consecuencia que estos pacientes presenten alteraciones hematológicas, que con frecuencia no son detectadas ni tratadas. (13)

Igualmente la susceptibilidad a infecciones aumenta en pacientes con SN por diversas causas. La pérdida significativa de inmunoglobulinas (principalmente IgG) y proteínas del complemento (factores B y D) limitan la opsonización y capacidad fagocítica, haciéndolos más frecuentes a procesos infecciosos por gérmenes encapsulados, como es el caso de la peritonitis por neumococo, complicación frecuente en esta población infantil. A su vez, la depleción de proteínas transportadoras de oligoelementos como el Hierro y Zinc condiciona disfunción linfocitaria. ⁽¹⁶⁾

Desde hace años, se han identificado varios mecanismos que promueven la trombosis en pacientes con SN. En general, estos mecanismos se dividen en dos categorías: pérdida urinaria de proteínas que previenen la trombosis y aumento de la síntesis de factores que promueven la trombosis. Los cambios en la permeabilidad selectiva de la membrana basal glomerular, debido a pérdida de proteínas de menor peso molecular que regulan la hemostasia y trombosis y los cambios en el microambiente intraglomerular como consecuencia del proceso de la enfermedad intrínseca que conducen a nefrosis, promueven la trombosis. Por ejemplo, respuestas inflamatorias acompañantes de lesión inmunes dentro del glomérulo, pueden generar procoagulantes e inducir a expresión de moléculas que alteran la fibrinólisis. ⁽⁸⁾

En la actualidad, las investigaciones del SN se inclinan hacia el manejo del tratamiento y diagnóstico, no obstante, las complicaciones que presentan siguen siendo un tema importante a debatir. Las alteraciones hematológicas cobran valor en niños con SN, en términos de la relación costo-beneficio. No obstante, la identificación de las mismas, son útiles para direccionar medidas de prevención, control y tratamiento aun en niños asintomáticos, que podrían representar riesgo potencial. ⁽⁵⁾

La incidencia del SN en EE.UU. es de 2 a 7 nuevos casos anuales por cada 100.000 niños menores de 16 años, con una prevalencia de 15,7 por 100.000. Un niño cada seis mil desarrolla un síndrome nefrótico idiopático. El pico de incidencia ocurre entre los preescolares; el 80% tiene menos de 6 años. Los varones son más afectados, con una relación de 3/2 en relación a las niñas. En 3% al 4% de los casos, existen antecedentes familiares de SN. En cuanto a las complicaciones en general, se menciona que hasta el 10% de los adultos y el 2% de los niños presentan un episodio de trombosis durante el curso del síndrome nefrótico, pudiendo ser tanto arterial como venosa. ⁽⁶⁾

En Japón, se reportaron más de 11.161 casos hemorragia intracerebral asociada con el SN, observados durante los últimos 9 años, encontrando que la incidencia de la misma fue de 0,18% del recorrido total de 0,036%. ⁽⁷⁾

En Canadá, la incidencia de alteraciones hematológicas en pacientes con SN como consecuencia de enfermedades tromboembólicas secundarias a un estado de hipercoagulabilidad adquirida. La patología más grave reportada fue la trombosis cerebral seno venoso (CSVT) que se reconoce cada vez más en esta población, por lo que se clasifica como una complicación bien descrita del SN con una morbilidad potencial. Presentando una frecuencia del 25% de eventos trombóticos en los pacientes con SN, por lo que se relaciona perfectamente con la hiperreactividad de plaquetas, que se encuentra en aproximadamente el 70% de estos pacientes, es multifactorial y se puede atribuir a un aumento de los niveles de factor de Von Willebrand, hiperfibrinogenemia, la hipercolesterolemia y la hipoalbuminemia. ⁽¹²⁻¹³⁾

El síndrome nefrótico en Italia, tiende a ser frecuente; incluye una amplia lista de etiologías (glomerulopatías primarias como lo es la enfermedad de cambios mínimos, glomerulopatía membranosa o glomeruloesclerosis focal y segmentaria). Las alteraciones hematológicas son relativamente frecuentes, siendo el tromboembolismo la complicación más grave, producto de dichas alteraciones. En Portugal, se registran alteraciones hematológicas con una incidencia entre 2 a 5%, asociadas a hipercoagulabilidad en el SN y se ve subestimada por las complicaciones de tipo trombóticos asintomáticos. ⁽¹⁶⁾

En Estados Unidos, los niños con síndrome nefrótico, son más propensos a desarrollar alteraciones hematológicas, en comparación con los adultos, dependiendo de la lesión histológica presentada en la biopsia, pueden aumentar significativamente el riesgo, reportando la lesión membranosa la mayor tasa (25%). Se muestra como principales cambios patológicos la hiperfibrinogenemia, alteraciones en la coagulabilidad. ⁽¹⁷⁾

Las alteraciones hematológicas en pacientes con SN en Brasil, tiene mayor frecuencia en aquellos pacientes que utilizan catéter de vía central, siendo más común en los pacientes corticorresistente que en los corticosensible, ocurriendo principalmente debido a alteraciones plasmáticas de proteínas reguladoras del sistema de coagulación y fibrinólisis. ⁽¹⁴⁾

En Argentina, 9 de cada 610 pacientes con SN presentan episodios de trombosis; 5 de ellos con SN corticosensible y 4 corticorresistentes. La lesión histológica mayormente encontrada, estuvo comprendida por la lesión de cambios mínimos, seguida por la glomerulonefritis membranoproliferativa, los episodios se desarrollaron durante una recaída del síndrome nefrótico, bajo tratamiento esteroideo. Se detectaron tiempos de coagulación prolongados, (favorecedores de trombosis), Hiperfibrinogenemia en 8/9 pacientes y Trombocitosis en 5/9 pacientes. ⁽¹⁸⁾

En Chile, existe una mayor incidencia de patologías hematológicas reportadas en niños con SN corticorresistente, alcanzando un 3,8%, siendo en SN corticosensible un 1,5%.⁽¹⁹⁻²⁰⁾

Las alteraciones hematológicas en el SN, constituyen motivo de ingreso y de estancia hospitalaria, que conllevan a patologías que ponen en riesgo la vida, con una incidencia en la población que aumenta la morbilidad y mortalidad en pacientes con SN corticorresistente. Creando programas de protocolo para el control y evidencia de alteraciones basadas en pruebas de laboratorio y manifestaciones clínicas, se implementa el diagnóstico y tratamiento en estos niños, aminorando los costos y mejorando su calidad de vida y las políticas de salud.

Por otro lado, en Venezuela, Orta Sibú y cols, realizaron un estudio epidemiológico sobre las enfermedades renales más frecuentes en niños, donde se recopilan datos provenientes de 15 hospitales en nuestro país, cuyo resultado arrojó que aproximadamente el 30% de los casos correspondió al síndrome nefrótico. Por otra parte, existe actualmente una alta la incidencia de alteraciones hematológicas en pacientes con patologías en la esfera renal, sobre todo aquellas que cursan con compromiso glomerular, tal como ocurre en el síndrome nefrótico corticorresistente en el Servicio de Nefrología Pediátrica “Dr. Nelson Orta Sibú” del Hospital de Niños “Dr. Jorge Lizárraga”, de Valencia en Venezuela.⁽⁶⁾

Como ya se mencionó anteriormente, el síndrome nefrótico, es una entidad clínica frecuente en niños, es por ello que con esta investigación se pretende establecer protocolos de abordaje para el desarrollo de las técnicas diagnósticas y terapéuticas virtud de la presencia de alteraciones hematológicas en estos pacientes, que conllevan a una considerable tasa de morbimortalidad, queriendo protocolizar un plan de trabajo precoz y oportuno, logrando mejorar la calidad de vida de cada uno de ellos y asimismo en vista de los pocos datos encontrados en Venezuela, se planteó realizar esta investigación, cuyo objetivo general fue determinar las alteraciones hematológicas en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente que acuden al servicio de nefrología pediátrica durante el periodo Enero – Julio del 2017, para lo cual se establecieron como objetivos específicos, clasificar a los pacientes de la investigación según características demográficas, conocer las alteraciones hematológicas más frecuentes según grupo etario, sexo y Graffar en los pacientes estudiados, conocer las alteraciones hematológicas de acuerdo a los hallazgos histopatológicos reportados en la biopsias renal y el tratamiento inmunosupresor recibido.

MATERIALES Y METODOS

El presente estudio es de tipo descriptivo de diseño no experimental, retrospectivo, cuya población fue constituida por 156 pacientes con Síndrome Nefrótico del Servicio de Nefrología Pediátrica “Dr. Nelson Orta Sibú” del Hospital de niños “Dr. Jorge Lizárraga” Valencia Edo. Carabobo. La muestra estuvo representada por 21 pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente, los cuáles cumplieron con los criterios establecidos, diagnosticados en los últimos 7 años durante el periodo Enero – Julio del 2017.

La investigación estuvo restringida por las normas para la investigación planteadas por FONACIT y la autorización del comité de bioética e investigación a nivel hospitalario. Para la recolección de información, se creó una ficha de datos clínicos y de laboratorio (Anexo A), la cual fue elaborada considerando los aspectos especificados en los objetivos formulados para la investigación y validada por un experto en el área. En cuanto a la estratificación socioeconómica, se usó la clasificación de Graffar (Méndez Castellano), está categorizada en los estratos del I al V.⁽²¹⁾

Se utilizó como valores de referencia para la anemia, los establecidos por la OMS, en menores de 5 años ($Hb < 11$ g/dL), entre 6 y 11 años ($Hb < 11,5$ g/dL) y mayores de 12 años ($Hb < 12$ g/dL). Y los valores normales de plaquetas, tiempos de coagulación y fibrinógenos los establecidos por la Sociedad de Hematología (Valores normales de plaquetas 150.000 a 450.000/mm³, TP: 10 a 14 segundos, PTT: 25 a 45 segundos fibrinógeno: 200 a 400 mg/dL). La información fue recolectada en el periodo comprendido de Enero – Julio 2017, a cada paciente, se le realizaron de una serie de exámenes de laboratorio, como la Hematología Completa, TP, PTT y Fibrinógeno.⁽¹⁵⁻²²⁾

Una vez obtenidos los datos se sistematizaron en una tabla maestra mediante el programa de Microsoft Office Excel. Luego se procesó mediante el programa SPSS versión 20, posteriormente se procedió a elaborar las tablas de relaciones de doble entrada, en las cuales se relacionan las variables del estudio. Para el análisis de la información se utilizó el modo de lectura de frecuencias absoluta y porcentual, como medida de relación se usaron las pruebas de comparación de medias. Los resultados se presentan en tablas estadísticas.

RESULTADOS

De los 21 pacientes que conformaron la muestra estudio, la totalidad de los pacientes presentaron algún tipo de alteración hematológica como se evidencia en la tabla 1, el grupo etario predominante quedo constituido por los preescolares con un 52,3% (11/21) y la alteración hematológica más frecuente estuvo representada por trombocitosis en el 76,2% (16/21), encontrándose dicha alteración en los preescolares con un 63,6% (7/11). La anemia y la hiperfibrinogenemia fueron la segunda alteración más frecuentemente observadas con 38,1% para ambas.

Tabla 1

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS EN PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE SEGÚN GRUPO ETARIO. SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Alteraciones Hematológicas	Grupo Etario				Total (%)**
	Lactantes	Pre-escolares	Escolares	Adolescentes	
	F (%)	F (%)*	F (%)*	F (%)*	
Anemia Normocítica Normocromica	2 (66,6)	3 (27,2)	2 (40,0)	1 (50,0)	8 (38,1)
Anemia Microcítica Hipocromica	1 (33,3)	2 (18,2)	3 (60,0)	1 (50,0)	7 (33,3)
Trombocitosis	3 (100)	7 (63,6)	4 (80,0)	2 (100)	16 (76,2)
Hiperfibrinogenemia	0 (0,0)	6 (54,5)	2 (40,0)	0 (0,0)	8 (38,1)
TP prolongado	2 (66,7)	4 (36,4)	1 (20,0)	0 (0,0)	7 (33,3)
TPP prolongado	3 (100)	2 (18,2)	2 (40,0)	0 (0,0)	7 (33,3)
Total*	3 (14,3)	11 (52,3)	5 (23,8)	2 (9,5)	21 (100)

Fuente: Historias Clínicas.

*Porcentaje en base a pacientes por grupo etario.

** Porcentaje en base total de pacientes investigados

Como se observa en la tabla 2, los pacientes de sexo masculino con un 71,4% (15/21) presentaron alteraciones hematológicas, predominando en ellos la trombocitosis en el 80% (12/15), cabe a destacar que dicha alteración también es observada en el sexo femenino en el 66,7% (4/6) con mayor frecuencia.

Tabla 2

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS EN PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO
CORTICORRESISTENTE SEGÚN SEXO.
SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Alteraciones Hematológicas	Sexo		Total (%) **
	Masculino	Femenino	
	F (%)*	F (%)*	
Anemia Normocítica			
Nomorcrómica	4 (26,7)	3 (50,0)	11 (52,3)
Anemia Microcítica			
Hipocrómica	4 (26,7)	3 (50,0)	7 (33,3)
Trombocitosis	12 (80,0)	4 (66,7)	16 (76,2)
Hiperfibrinogenemia	7 (46,7)	1 (16,7)	8 (38,1)
TP prolongado	4 (26,7)	3 (50,0)	7 (33,3)
TPP prologado	4 (26,7)	3 (50,0)	7 (33,3)
Total	15 (71,4)	6 (28,6)	21 (100)

Fuente: Historias Clínicas.

*Porcentaje en base a pacientes por sexo

** Porcentaje en base total de pacientes investigados

Al relacionar las alteraciones hematológicas según el graffar como se evidencia en la tabla 3, se observa que los pacientes con graffar III y V presentaron mayor frecuencia de alteraciones hematológicas en un 38,1%, predominando la trombocitosis con 75% y 87,5% respectivamente. Cabe a destacar que los pacientes con graffar V presentaron mayor porcentaje de alteraciones hematológicas con respecto a los demás grados, resaltando en segundo lugar la anemia normocítica normocrómica en el 72,5% y en tercer lugar PTT prolongado con 62,5% de los pacientes.

Tabla 3

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS EN PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO
CORTICORRESISTENTE SEGÚN GRAFFAR.
SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Alteraciones Hematológicas	Graffar			Total (%) **
	III	IV	V	
	F (%)*	F (%)*	F (%)*	
Anemia Normocítica Normocromica	1 (12,5)	3 (60,0)	6 (75,0)	11 (52,3)
Anemia Microcítica Hipocromica	1 (12,5)	1 (20,0)	3 (37,5)	5 (23,8)
Trombocitosis	6 (75,0)	3 (60,0)	7 (87,5)	16 (76,2)
Hiperfibrinogenemia	3 (37,5)	3 (60,0)	2 (25,0)	8 (38,1)
TP prolongado	2 (25,0)	2 (40,0)	3 (37,5)	7 (33,3)
TPP prolongado	1 (12,5)	1 (20,0)	5 (62,5)	7 (33,3)
Total	8 (38,1)	5 (23,8)	8 (38,1)	21 (100)

Fuente: Historias Clínicas.

*Porcentaje en base a pacientes por nivel de la Escala Graffar

** Porcentaje en base total de pacientes investigados

Al comparar las alteraciones hematológicas presentes en los pacientes con SN corticorresistente según la lesión histopatológica como se demuestra en la tabla 4, se encontró que los pacientes con lesión de cambios mínimos presentaron con mayor frecuencia alteraciones hematológicas, siendo la trombocitosis y la anemia las más frecuentes con un 77,8% y 66,7% respectivamente, seguida de los pacientes con glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial, presentaron trombocitosis y prolongación de tiempo de trombina en el 75% y 50 % de los casos. Se evidencia que la fibrosis intersticial en las diversas lesiones histopatológicas no influye en la presencia de alteraciones hematológicas.

Tabla 4

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS EN PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO
CORTICORRESISTENTE SEGÚN LESIÓN HISTOLÓGICA.
SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Alteraciones Hematológicas	Lesiones							Total (%) **
	GEFS	GEFS +FI	GNM+AT +FI	LCM	LCM+FI	LCM+HM	LCM+AT +FI	
	F (%)*	F (%)*	F (%)*	F (%)*	F (%)*	F (%)*	F (%)*	
Anemia Normocítica Normocrómica	1 (33,3)	2 (50,0)	1 (100)	6 (66,7)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	11 (52,3)
Anemia Microcítica Hipocrómica	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	4 (44,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	7 (33,3)
Trombocitosis	2 (66,7)	3 (75,0)	1 (100)	7 (77,8)	1 (100)	1 (50,0)	1 (100)	16 (76,2)
Hiperfibrinogenemia	2 (66,7)	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	1 (100)	1 (50,0)	0 (0,0)	8 (38,1)
TP prolongado	1 (33,3)	3 (75,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	7 (33,3)
TPP prolongado	1 (33,3)	2 (50,0)	0 (0,0)	3 (33,3)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	7 (33,3)
Total	3 (14,3)	4 (19,0)	1 (4,8)	9 (42,9)	1 (4,8)	2 (9,5)	1 (4,8)	21 (100)

GEFS = Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria

GEFS+FI = Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria+Fibrosis Intersticial

GNM+AT+FI = Glomérulonefritis Membranosa+ Atrofia Tubular + Fibrosis Intersticial

LCM = Lesión de Cambios Mínimos

LCM+FI = Lesión de Cambios Mínimos+Fibrosis Intersticial

LCM+HM = Lesión de Cambios Mínimos+Hiper celularidad mesangial

LCM+AT+FI = Lesión de Cambios Mínimos+Atrofia Tubular+Fibrosis Intersticial

Fuente: Historias Clínicas.

*Porcentaje en base a pacientes por lesión histológica es diagnosticada

**Porcentaje en base total de pacientes investigados

Como se evidencia en la tabla 5, la alteración hematológica más frecuente encontrada fue la trombocitosis en un 66,7% (10/15), hiperfibrinogenemia 46,7 (7/15) y la anemia normocítica normocrómica en el 46,7% (7/15) en los pacientes que recibieron Micofenolato Mofetilo y estas mismas alteraciones, pero en menor porcentaje, en los pacientes tratados con Ciclofosfamida.

Tabla 5

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS EN PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE SEGÚN TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR RECIBIDO. SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Alteraciones Hematológicas	Tratamiento			Total (%) **
	Micofenolato Mofetilo	Tacrolimus	Ciclofosfamida	
	F (%)*	F (%)*	F (%)*	
Anemia Normocítica Normocrómica	7 (46,7)	1 (33,3)	3 (100)	11 (52,3)
Anemia Microcítica Hipocrómica	6 (40,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	7 (33,3)
Trombocitosis	10 (66,7)	3 (100)	3 (100)	16 (76,2)
Hiperfibrinogenemia	7 (46,7)	1 (33,3)	0 (0,0)	8 (38,1)
TP prolongado	5 (33,3)	0 (0,0)	2 (66,7)	7 (33,3)
TPP prolongado	3 (20,0)	1 (33,3)	3 (100)	7 (33,3)
Total	15 (71,4)	3 (14,3)	3 (14,3)	21 (100)

Fuente: Historias Clínicas.

*Porcentaje en base a pacientes por tipo de tratamiento indicado

** Porcentaje en base total de pacientes investigados

DISCUSION

Los pacientes con Síndrome Nefrótico tienen un riesgo mayor de desarrollar diversas alteraciones hematológicas, siendo la más frecuente la hipercoagulabilidad y consiguientemente el riesgo de desarrollar trombosis vascular, tanto en el lecho arterial como venoso, consideradas complicaciones más graves. La trombocitosis (de causa multifactorial), la anemia, disminución de transferrina y la ferritina, se han descrito que son consecuencia de la pérdida de oligoelementos que presentan estos pacientes por la fisiopatología de la enfermedad.

Estas aseveraciones se ven reflejadas en el presente estudio donde se demostró una casuística de 21 pacientes en cuya totalidad se evidenciaron alteraciones hematológicas, predominando el sexo masculino y los preescolares, el grupo etario que mayores alteraciones presentó, esto concuerda con los datos obtenidos por Bryce y cols, sin

embargo difieren en sus hallazgos en que predominaron los adolescentes. Es posible que esta diferencia pueda deberse a mayor participación de pacientes adolescentes en su estudio. Ambas investigaciones difieren de la literatura, donde se establece que esta patología es más frecuente en los escolares. ⁽⁹⁻¹⁷⁾

En lo que corresponde al tipo de alteraciones hematológicas encontradas en la presente investigación, la trombocitosis, anemia e hiperfibrinogenemia constituyeron los principales hallazgos, coincidiendo con los resultados reportados por Santos y Bryce y cols. ⁽¹²⁻¹⁷⁾ Es presumible que la causa de hiperfibrinogenemia se deba a que se manifieste como un reactante de fase aguda en estos pacientes, en vista de que fisiopatológicamente en el síndrome nefrótico existe pérdida de fibrinógeno por la orina.

De igual manera, respecto a la situación socioeconómica (Graffar), predominó la población en categoría III y V. En cuanto al tipo de alteración hematológica según el Graffar no se encontró predominio significativo, sin embargo la trombocitosis, la Anemia Normocítica Normocrómica y la hiperfibrinogenemia fueron los hallazgos más frecuentes, no se encontró estudios que reportaran las condiciones sociales de los pacientes.

En el mismo orden de ideas, las alteraciones hematológicas de acuerdo a los hallazgos histopatológicos, se evidenció la lesión de cambios mínimos fue la patología más frecuente con un 42,9% (9/21), además casi la mitad de los pacientes con esta lesión histológica tenían anemia, trombocitosis y tiempos de coagulación prolongados, seguido de la Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria con Fibrosis Intersticial, en el 19%. Donde además también se encontraron el mismo tipo y frecuencia de alteraciones hematológicas. Similares resultados también reportó Ruscasso at col, que obtuvieron como resultado una mayor incidencia en la LCM, seguida por la glomerulonefritis membranoproliferativa. A diferencia de Bryce at col, en el 2012, quienes encontraron una mayor frecuencia anemia, trombocitos, hiperfibrinogenemia y trastornos en la coagulación de pacientes con Glomerulonefritis Membranosa. ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾

Según el tratamiento inmunosupresor recibido por estos pacientes, la presencia de alteraciones hematológicas puede aparecer en cualquiera de ellos, aunque con el Micofenolato Mofetilo se encontró que se presentaron todas las alteraciones hematológicas en diversos porcentajes. Difiere en los datos obtenidos por Adragna at col y Cerda at col,

donde no obtuvieron diferencias significativas en las alteraciones hematológicas y el tratamiento inmunosupresor recibido. (19-20)

CONCLUSION

Se concluye, que las alteraciones hematológicas son una entidad clínica frecuente en pacientes con SN corticorresistente, se presentan en mayor porcentaje en pacientes del sexo masculino, en cuanto al grupo etario predomina en los preescolares seguidos de los escolares con estratos socioeconómicos diversos, desde Graffar III al V, más o menos en igual porcentaje.

Las alteraciones hematológicas fueron representadas por anemia, trombocitosis, hiperfibrinogenemia, prolongación de tiempos de coagulación, Se evidenció que las lesiones histológicas más frecuentes en estos pacientes fueron la LCM y GEFS+FI. De igual manera, también se discriminó que el tratamiento inmunosupresor utilizado en mayor porcentaje por estos pacientes con dichas alteraciones fue el Micofenolato Mofetilo seguido de la Ciclofosfamida.

RECOMENDACIONES

- Para detectar las alteraciones hematológicas, debe solicitarse de rutina: hematología completa, tiempos de coagulación, frotis de sangre periférica, fibrinógeno y dependiendo de los resultados obtenidos solicitar valoración por el servicio de hematología para la realización de pruebas especiales para establecer el diagnóstico de trombofilia.
- Los pacientes con síndrome nefrótico deben mantener control con nefrología frecuentemente, de esta manera se podrá detectar cualquier complicación que pueda manifestarse de forma precoz.
- Considerar como valores hematológicos normales los establecidos por la OMS y sociedades de hematología.

- La realización de niveles hierro sérico, Captación total de fijación de hierro (TIBC), porcentaje de saturación de hierro, transferrina y ferritina, deben considerarse para estudios a realizar en el futuro.
- Ante la presencia de hiperfibrinogenemia, PT y PTT prolongados, en vista de ser factores de alto riesgo de trombosis se debe conformar manejo multidisciplinario con especialista de hematología.
- Vigilancia del estado de nutrición y tratamiento recibido, como factor de riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. International Study of Kidney Disease in Children: Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *KidneyInt*2013; 159-165, 1978. []
2. Heviaa P; Nazalb V; Rosatía M; Quirozc L; Alarcónd C; MárquezeS; et al. Síndrome nefrótico idiopático: recomendaciones de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev. chil. pediatr* 2015; 86(5): 366-372
3. Niaude P. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pediatrics: General Medicine* 2017; 5: 335-49.
4. Bolaños L: Características clínicas e histopatológicas del Síndrome Nefrótico primario. *ColombMed* 2013; 36:29-33
5. Orta N, López M, Moriyón JC; Chávez JB. Renal Diseases in Children in Venezuela. South América. *PediatricNephrol* 2002; 7:566-570.
6. Orta N; Moriyón JC; Ariza M, Dominguez L, López M; Caviedes N y col. Epidemiología de las enfermedades renales en Venezuela. *Arch Ven de Puer y Ped* 2001; 64 (2): 76-86
7. Montoro J; Segarra A; .López J. Farmacología Hospitalaria. *Nefrología*. 2000; 1:1109-1117
8. Román E. Síndrome Nefrótico Pediátrico. Protocolos actualizados. Asociación Española de Pediatría. 2014;1:284-301
9. Gordillo G, Exeni R, De la Cruz J. *Nefrología Pediátrica*. Tercera edición.2009;284-301
10. Hernando L; Aljama P; Arias M; Caramelo C; Egido J; Lamas S. *Nefrología clínica*. 2003;7:325-338
11. Dieguez S. Bases Moleculares de la Barrera de Filtración Glomerular-Síndrome Nefrótico Corticorresistente. 3er Congreso de Nefrología por Internet [Internet].2008;78(1):1 [Consultado 3 Enero 2017]

12. Santos F. Síndrome Nefrótico. Bol Pediatric 2006; 46:19-23.
13. Durán S. Complicaciones Agudas del Síndrome Nefrótico. Revista Cubana Pediatría 1999;71(4):245-53
14. Martínez A, Bover J, Górriz J, Segura J. Documento de consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica. 2012;20: 34-37
15. Organización Mundial de la Salud. OPS. Declaración conjunta de la Organización Mundial de la Salud y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. Abocándose a la anemia: Hacia un enfoque integrado del control eficaz de la anemia. Año 2 Boletín N° 97 2005.
16. Hernández S. Síndrome Nefrótico. 2008;3(3): 90-96
17. Bryce K; Ayoob R; Smoyer W. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. 2012 Mar;7(3):513-20
18. Ruscasso J; Rahman R; Martínez M; Spizzirri F; Bibiloni N; Zalba J. Complicaciones trombóticas en niños con síndrome nefrótico primario. Arch.argent.pediatr 2014; 102(4)
19. Cerda J; Aglony M; Lagomarsino E; Cavagnaro F; Vogel A; Saieh C. Síndrome nefrótico y complicaciones tromboembólicas, 4 casos clínicos y revisión de la literatura. RevChilPediatr 2015;77(5):512-517
20. Adragna M; Alconcher L; Ayub J; Ghezzi L; Laso M; Miceli S; et al. Consenso de tratamiento del síndrome nefrótico en la infancia. Arch Argent Pediatr 2014;112(3):277-284 / 277
21. Fundación Centro de Estudios sobre Crecimiento y Desarrollo de la población venezolana. Proyecto Venezuela. Caracas: Fundacredesa; 1993
22. López N. Pruebas de coagulación. Acta Pediátrica México. 2016;37(4):241-245
23. Lama G; García A; Iglesias M; Guillén M; Cañedo E; Martínez I; et al. Trombocitosis extrema reactiva en un niño sano de 6 años. AnPediatr (Barc) 2014;81(5):318-21

ANEXO

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Historia No.: _____

Edad: _____ (años cumplidos)

Edad del Debut: _____ **Fecha:** _____

Sexo: Femenino _____ Masculino _____ **Graffar:** _____

Procedencia: _____

Valoración Hematológica:

Hemoglobina: _____ **HTO:** _____ **VCM:** _____ **HCM:** _____

Plaquetas: _____ **TP:** _____ **PTT:** _____ **Fibrinógeno:** _____

Frotis de Sangre Periférica _____

Lesión Histológica:

Lesión Glomerular Mínima: Si _____ No _____

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria: Si _____ No _____

Glomerulonefritis membranosa: Si _____ No _____

Expresión Clínica: _____

Tratamiento recibido: _____

Complicaciones _____
