

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO "RUBÉN DARÍO"
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL
TÍTULO DE LICENCIADO EN QUÍMICA – FARMACÉUTICA**



**TÍTULO: FACTORES ASOCIADOS A LA CORTICORRESISTENCIA EN PACIENTES
CON SÍNDROME NEFRÓTICO TRATADOS CON PREDNISONA 5 MG TABLETA
ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA, ÁREA NEFROLOGÍA HOSPITAL INFANTIL
MANUEL DE JESÚS RIVERA "LA MASCOTA" MANAGUA, JUNIO – DICIEMBRE 2013.**

AUTORAS: Bra. Francheska Esther Herrera Cárdenas

Bra. Lourdes Fabiola Sandoval Galeano

TUTOR: Lic. Félix B. López Salgado.

ASESORA: Dra. Ana Gabriel Sandoval G. (MR)

Managua, Febrero 2015

DEDICATORIA

Con mucha felicidad y entusiasmo quiero dedicar este trabajo a:

Dios quien es mi amigo incondicional, quien me ha dado la fuerza y guiado sobre el camino correcto para poder cumplir con todas las metas que me he propuesto en mi vida.

A mis padres, Moisés Herrera y Esther Cárdenas quienes han sido la base de mi vida y quienes me han brindado sus consejos y apoyos a lo largo de mi carrera, porque aun estando lejos de ellos, siempre estaban pendientes de mí.

A mi abuelito "Pancho" y mi abuelita Julia quienes desde el cielo me cuida desde que mi carrera dio inicio, y a mi hermano Moisés por ser mi compañía, consejero y mejor amigo.

Bra. Francheska E. Herrera C.

Llena de gozo y en este momento tan importante de mi vida, con mucho amor quiero dedicar este trabajo a:

Dios, quien me ha acompañado a lo largo de mi vida y ha sido mi fuerza para poder llevar y superar todos los obstáculos que en ella se han presentado, por estar a mi lado y siempre ser mi luz y faro que me guía.

A mis padres, Lucia Galeano y Francisco Sandoval quienes me han llenado de amor, comprensión y nunca me han dejado sola y por quienes en este momento soy quien soy.

A a mi abuelito quien es mi ángel de la guarda que desde el cielo me ha ayudado y protegido y poniendo en práctica su consejo: "Pórtese bien que nada le cuesta" he cumplido muchas de mis metas.

A mis hermanos Ana, Fran, Pedro y Bryan por estar allí cuando los necesito.

Bra. Lourdes F. Sandoval G.

AGRADECIMIENTO

Nadie tiene un amor mayor que este: que uno de su vida por sus amigos. Juan 15:13

Luego de cinco años de estudios, con mucha felicidad hemos llegado al momento cumbre de nuestra carrera, sabiendo que es gracias al apoyo y fuerza de muchas personas que hoy podemos gozar de este triunfo.

Gracias **Dios** padre celestial, que con tu mano nos has llevado a cumplir los designios de tu voluntad y nos has permitido vivir tantas experiencias y adquirir sabios conocimientos para emprender nuestra labor en la vida.

Gracias a nuestros **padres, Esther, Moisés, Lucia y Francisco** quienes siempre nos brindaron su apoyo incondicional privándose de muchas cosas por darnos lo que necesitábamos, regalándonos los consejos más valiosos de nuestra vida y dirigiéndonos siempre por el camino del bien.

A nuestros **hermanos**, quienes nos han regalado ese toque de responsabilidad y diversión además de aconsejarnos sobre las decisiones más importantes de nuestras vidas.

A nuestra **alma mater**, lugar donde adquirimos todos nuestros conocimientos científicos, técnicos y humanos que nos forjaron para enfrentar la vida y los desafíos que ella conlleva.

A nuestro querido tutor, amigo y futuro colega **Lic. Félix B. López** por su incondicional apoyo a lo largo de la carrera y su valioso tiempo dedicado a este trabajo, por escucharnos orientarnos y comprendernos.

A nuestra asesora **Dr. Ana Gabriel Sandoval** por sus consejos, ideas y conocimientos compartidos.

Gracias a todas aquellas personas que de una u otra manera han impulsado nuestros sueños y nos han inspirado a la culminación de nuestra carrera.

Por último y no menos importantes a **nosotras** por estos cinco años de amistad y tolerancia, risas y llantos, peleas y diversión, porque al final nuestra amistad perduro como las mejores amigas que somos.

A todos muchas gracias.

Bra. Francheska E. Herrera Cárdenas.

Bra. Lourdes F. Sandoval Galeano.

OPINIÓN DEL TUTOR

Managua 10 de Febrero del 2015

Dirección del Departamento de Química UNAN-Managua, Nicaragua. Presento ante ustedes trabajo de Seminario de Graduación, en Estudios de Utilización de Medicamentos, presentado en pre-defensa el día Viernes 30 de Enero del año en curso.

Basado en el tema: **Factores asociados a la corticorresistencia en pacientes con síndrome nefrótico tratados con prednisona 5 mg tableta atendidos en consulta externa, área nefrología Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" Managua, Junio – Diciembre 2013**

Para optar al título de Licenciatura en Química Farmacéutica de las **Bras:** Lourdes Fabiola Sandoval Galeano y Franchesca Esther Herrera Cárdenas.

El presente trabajo, incorpora todas y cada una de las recomendaciones orientadas por el jurado calificador dando fe del trabajo realizado, por lo que considero que la habilita para realizar defensa del trabajo de investigación.

Atentamente.

Lic. Félix B. López Salgado

Tutor

RESUMEN

La presente investigación es un estudio de farmacovigilancia realizado en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" con el objetivo de determinar cuáles son los factores asociados a la corticorresistencia en pacientes con síndrome nefrótico tratados con prednisona 5 mg tableta, atendidos en el área de consulta externa nefrología.

Este estudio es de tipo cuantitativo porque recoge y analiza datos sobre variables, descriptivo ya que, está diseñado para conocer las características de los pacientes, de corte transversal debido a que mide la prevalencia en un punto específico en el tiempo y retrospectivo porque es un estudio que se analiza en el presente con datos en el pasado.

La información se obtuvo de diversas fuentes como expedientes clínicos, ficha de datos y perfiles farmacoterapéuticos y entre las variables analizadas están: edad, sexo, peso, diagnóstico, tratamiento, dosis y tiempo. Para obtener los datos de la población y la muestra se utilizaron métodos no probabilísticos, con una población de 125 expedientes de niños con síndrome nefrótico tratados con prednisona entre Junio y Diciembre 2013, de los cuales 87 presentaron corticorresistencia.

Entre los resultados se encontró que un 70% de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático evolucionaron a corticorresistente, siendo la edad más frecuente de 0 a 5 años de edad que representa un 46% y el sexo predominante masculino con un 53% de los casos.

De los casos atendidos de pacientes corticorresistentes en ninguno de ellos se cumple el tratamiento a como lo estipula el Ministerio de Salud. En un 60% de los pacientes se cumple el tratamiento con ciclofosfamida pero se sigue administrando prednisona cuando el efecto terapéutico de esta es casi nulo.

En relación a la dosis administrada y la dosis normalizada según el MINSA a solo un 40% de los pacientes se les realiza el cálculo pertinente administrando la dosis necesaria el 60% restante administra su medicamento de manera irregular. El tiempo al igual que la dosis se ve alterado ya que solo un 44% cumple con el tiempo requerido según el ministerio de salud, en el 56% restante extienden su tratamiento por años de terapia.

En vista a estos resultados se logró determinar que tanto la dosis de prednisona, como el tiempo de duración del tratamiento y los intervalos entre consultas son los principales factores asociados a la corticorresistencia en los niños que son tratados con este medicamento.

TABLA DE CONTENIDO

PÁG.

APARTADO I

GENERALIDADES

1.1 INTRODUCCIÓN	1
1.2 ANTECEDENTES	2
1.3. JUSTIFICACIÓN	3
1.4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
1.5 OBJETIVOS	5
1.6 HIPÓTESIS	6

APARTADO II

MARCO DE REFERENCIA

2.1 FARMACOVIGILANCIA	8
2.1.1. Concepto.....	8
2.1.2. Objetivos de la farmacovigilancia.....	8
2.2 REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAM).....	9
2.2.1 Clasificación de las reacciones adversas (RAM).....	10
2.3 SÍNDROME NEFRÓTICO.....	12
2.3.1. Definición.....	12
2.3.2 Etiología	12
2.3.3 Epidemiología	13
2.3.4 Fisiopatología.....	13
2.3.5 Diagnóstico.....	14
2.3.6 Exámenes clínicos (Anexo N°2).....	15
2.3.7 Definiciones clínicas en síndrome nefrótico	16
2.3.8 Tratamiento	17
2.3.8.1 Dieta	17
2.3.8.2 Actividad	17
2.3.8.3 Control de edema – Tratamiento con diurético	17
2.3.8.4 Exposición y tratamiento de infecciones	18
2.3.8.5 Inmunizaciones.....	18
2.3.8.6 Tratamiento adyuvante	18
2.3.8.7 Tratamiento inmunosupresor.....	19
2.3.8.8 Opciones terapéuticas para pacientes corticodependiente.....	19
2.3.8.9 Opciones terapéuticas para pacientes corticorresistente.....	19
2.4 PREDNISONA (PREDNISOLONA)	20
2.4.1. Presentaciones	21
2.4.2. Indicaciones.....	21
2.4.3. Dosis.....	22

2.4.4. Mecanismo de acción	22
2.4.5. Farmacocinética	23
2.4.6. Interacciones.....	24
2.4.7. Efectos adversos (generales de la terapia con corticoides)	25
2.4.7.1 Resistencia a glucocorticoides – Corticorresistencia.....	26

APARTADO III

DISEÑO METODOLÓGICO

3.1 TIPO DE ESTUDIO	29
3.2. DESCRIPCIÓN DEL ÁMBITO DE ESTUDIO	29
3.3 UNIVERSO Y MUESTRA	30
3.3.1 Criterios de inclusión	30
3.3.1 Criterios de exclusión.....	30
3.4 VARIABLES.....	30
3.4.1 Enumeración de variables	30
3.4.2 Operacionalización de variables.....	31
3.5 MATERIALES Y MÉTODOS.....	32
3.5.1 Materiales para recolectar información.....	32
3.5.2 Materiales para procesar la información	32
3.5.3 Método	32

APARTADO IV

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 RESULTADOS.....	34
4.2 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADO.....	36

APARTADO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES	47
5.2 RECOMENDACIONES.....	48
BIBLIOGRAFÍA	49
WEBGRAFÍA.....	50

ANEXOS

GLOSARIO

APARTADO I
GENERALIDADES

1.1 Introducción

La farmacovigilancia es la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos, es una herramienta principal de la farmacoepidemiología (disciplina de la farmacología clínica y epidemiología clínica), se ocupa del estudio de los determinantes del riesgo asociados al uso de medicamentos en la población general y la manera de prevenirlos y promoverlos.

El síndrome nefrótico (SN) es una de las principales formas de manifestación de la enfermedad renal en el niño, es caracterizada por una pérdida intensa de proteínas en la orina (proteinuria). En Europa y Norte América la incidencia es de 2 – 7 casos por 100,000 niños por año, la edad de aparición es principalmente en niños de 2 a 8 años, la máxima incidencia de los 3 a los 5 años de edad. En Nicaragua en 1989 el síndrome nefrótico ocupó el quinto lugar entre las principales causas de defunción infantil, con una tasa de 0.36 por 1000 niños.

La MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - Agencia Británica del Medicamento) informa en un boletín especial de farmacovigilancia que el 75% de los casos de efectos adversos relacionados a la terapia con corticoides aparecen en la primer semana de tratamiento. Además, para el 2014 la Agencia de Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, siglas en inglés) comunica que el daño neurológico y celular que provoca el uso de corticoides por periodos prolongados puede conducir incluso a la muerte es por ello que es precisa la aclaración de sus efectos en el prospecto.

Los objetivos del tratamiento son inducir la remisión de esta patología y prevenir las recaídas, minimizando en lo posible los efectos secundarios de la medicación empleada, por el cual es sometido a revisiones periódicas.

Según la normativa-025 «*Guía para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades renales en niños*» emitida por el Ministerio de Salud en el año 2009, el tratamiento de primera elección para esta patología es la prednisona de 5 mg, la cual se prescribe en dosis altas de $60 \text{ mg/m}^2 / \text{día}$ y en intervalos de tiempo prolongados mayores de 7 meses. El uso de este corticoide, además de ayudar a la remisión en este síndrome, también provoca una serie de efectos adversos característicos del grupo de los corticoides entre los que se encuentra la farmacorresistencia.

Conviene sin embargo advertir, que un paciente pediátrico al presentar corticorresistencia su tratamiento se vuelve más complicado y presenta alto riesgo de que su enfermedad evolucione a insuficiencia renal crónica e incluso a la muerte, de manera que, es de suma importancia determinar cuáles son los principales factores que se encuentran asociados con este efecto, con el fin, de promover la investigación acerca de esta problemática, prevención de la resistencia a corticoides y así evitar daños más graves en la salud de los enfermos.

1.2 Antecedentes

Dentro de la revisión bibliográfica se encontraron los siguientes antecedentes internacionales:

Dra. Pahola Shyrley Atehortúa Baena; Dra. Vilma Piedrahíta Echeverry enero 2010 realizaron en Colombia un estudio sobre *Evolución a largo plazo de los niños con diagnóstico de síndrome nefrótico atendidos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, enero 1980 diciembre 2009*, donde el principal objetivo fue describir las características clínicas y epidemiológicas de los niños con SN y su evolución con la terapia inmunosupresora, con metodología descriptiva-retrospectiva. Obteniendo como resultado que el 87,9% de los pacientes fueron corticorresistente, El 9% de los pacientes llegaron a la insuficiencia renal crónica. La tasa de mortalidad fue del 5,7%.

Dr. Oscar Pérez Morales, Dr. José Álvarez Curtis, Dra. Rebeca Escobar Casas y Dra. Isabel Miranda Funcia julio 2012 realizaron un estudio de *Prednisona en dosis única y fraccionada en el síndrome nefrótico infantil*, con el objetivo de comparar la efectividad de una dosis única, coordinada con el ritmo circadiano y dosis fraccionada, en la sala de Nefrología del Hospital Pediátrico Universitario Eduardo Agramonte Piña de Camagüey-Cuba. Concluyeron que en los pacientes estudiados, con el uso de la dosis única de Prednisona se disminuyó el tiempo de desaparición de la proteinuria, la frecuencia de complicaciones fue menor, y el costo de hospitalización fue más bajo.

En el ámbito nacional se encontró el siguiente antecedente:

Dr. Silva Acuña, Javier., en marzo del 2011 realizo el estudio *Comportamiento clínico de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente tratados con ciclofosfamida en el servicio de nefrología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera*. Es un estudio retrospectivo. El presente estudio tuvo como objetivo determinar el comportamiento clínico y evolución de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistentes tratados con ciclofosfamida. El total de pacientes estudiados recibieron tratamiento inicialmente con corticoesteroides, presentando en su mayoría múltiples recaídas en el transcurso de su tratamiento, estableciéndose el diagnóstico de corticorresistencia al persistir la proteinuria. El mayor porcentaje se encontró en edades comprendidas entre 11 a 15 años de edad, siendo el sexo predominante el masculino.

1.3. Justificación

El Síndrome Nefrótico (SN) es la manifestación clínica de las alteraciones bioquímicas producidas por una lesión en los glomérulos que tiene como punto fundamental la alteración de la permeabilidad de la pared capilar glomerular, dando origen a una proteinuria masiva con hipoalbuminemia. Esta enfermedad es una de las principales causas de defunción en la edad pediátrica afectando en su mayoría a los niños menores de 8 años.

En Nicaragua, el síndrome nefrótico ha sido una enfermedad con datos de incidencias alarmantes de 4 niños por 100,000 y una mortalidad aproximada de 0.36 por 1,000 por la cual se han realizado varios estudios, utilizando como medicamento base la prednisona y luego de su uso la corticorresistencia.

Las causas que provocan la corticorresistencia no son muy claras, sin embargo, existe una serie de factores que pueden ayudar a determinar esta resistencia, para evitar así la evolución de la enfermedad de síndrome nefrótico idiopático a insuficiencia renal crónica.

Con esta investigación se pretende determinar los principales factores que provocan la corticorresistencia, beneficiando de esta manera a los pacientes en edad pediátrica que padecen de síndrome nefrótico, evitando así la progresión de la enfermedad e incluso de esta manera lograr una disminución de la tasa de mortalidad por esta patología.

Este estudio servirá de antecedente para futuras investigaciones, además de instar a los profesionales de la salud a indagar sobre el tema y así crear métodos de diagnósticos y prevención de la resistencia a corticoides, como también terapias alternativas en el tratamiento de dicha enfermedad.

1.4 Planteamiento del problema

Las causas de la corticorresistencia que presentan los niños con síndrome nefrótico pese a varios estudios realizados aun no son muy claras, por ello, en la mayoría de los casos los pacientes evolucionan a insuficiencia renal crónica o incluso a la muerte, por tal razón se plantea la siguiente interrogante:

¿Cuáles son los factores asociados a la corticorresistencia en pacientes con síndrome nefrótico tratados con prednisona 5 mg tableta atendidos en consulta externa, nefrología Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” Managua, Junio – Diciembre 2013?

1.5 Objetivos

Objetivo General

Determinar los factores asociados a la corticorresistencia en pacientes con síndrome nefrótico tratados con prednisona 5 mg tableta atendidos en consulta externa, nefrología Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” Managua, Junio – Diciembre 2013.

Objetivos Específicos

1. Identificar las características sociodemográficas de los pacientes pediátricos en estudio.
2. Conocer la dosis y el tiempo prescrito durante el cual el paciente con síndrome nefrótico es tratado con prednisona 5mg tableta.
3. Comparar la dosis prescrita de prednisona 5mg tableta en los pacientes con síndrome nefrótico con relación a la normativa-025 «*Guía para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades renales en niños*» emitida por el Ministerio de Salud.
4. Señalar las variaciones durante el tratamiento con corticoides en pacientes con síndrome nefrótico.
5. Indicar la frecuencia entre cada consulta de los pacientes con síndrome nefrótico.

1.6 Hipótesis

El síndrome nefrótico es una enfermedad que afecta a un gran porcentaje de niños atendidos en las áreas de nefrología a nivel mundial y Nicaragua no es la excepción, presentando una tasa de incremento de la evolución de la enfermedad provocada por la corticorresistencia que presentan los pacientes, por ello, se plantea la siguiente hipótesis:

Las altas dosis de prednisona 5mg tableta, el tiempo de exposición prescrito por el médico tratante, además de las variaciones en el tratamiento y largos intervalos entre cada cita son los factores que provocan la corticorresistencia y por ende, la evolución de la enfermedad a insuficiencia renal crónica.

PARTADO II

MARCO DE

REFERENCIA

2.1 Farmacovigilancia

2.1.1. Concepto

La farmacovigilancia es la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos¹. La farmacovigilancia es el área de estudio que abarca la seguridad de las drogas comercializadas bajo condiciones de la práctica clínica y en grandes poblaciones, además de que tiene como misión identificar y valorar el riesgo de los efectos de uso agudo o crónico de los medicamentos en la población.

La farmacovigilancia es una herramienta principal de la farmacoepidemiología (disciplina de la farmacología clínica y epidemiología clínica), se ocupa del estudio de los determinantes del riesgo asociados al uso de medicamentos en la población general y la manera de prevenirlos y promoverlos².

En nuestro país es hasta el 2011 que la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) con el objetivo general de potenciar la cooperación, colaboración y coordinación entre las autoridades competentes en medicamentos promueve en Centroamérica un modelo de farmacovigilancia fundamentando pilares básicos para la promoción de esta ciencia³.

2.1.2. Objetivos de la farmacovigilancia

Los principales objetivos son:

- Detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta ese momento.
- Detección de aumentos en la frecuencia de reacciones adversas conocidas.

¹ ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) 2004.

² Gil P., Menco. A., Dr. Manrique R. (2008). *La farmacovigilancia: aspectos generales y metodológicos*, Medellín, Colombia.

³ AEMPS, *Implementación de un sistema de farmacovigilancia en la región de Centroamérica y república dominicana*, España 2013

- Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
- Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos.

Los objetivos finales de la farmacovigilancia son:

- El uso racional y seguro de los medicamentos.
- La evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados.
- La educación a los profesionales de la salud y a los pacientes.
- La información confiable y válida para los pacientes.

2.2 Reacciones adversas medicamentosas (RAM)

Es cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica. También es definida como una respuesta a un medicamento que es inesperada, no intencional y que ocurre a dosis terapéuticas de los medicamentos usados en profilaxis, diagnóstico o terapia de una enfermedad, o para lograr modificaciones de funciones fisiológicas⁴.

Las reacciones adversas a medicamentos, además de influir negativamente en la evolución de los pacientes, también generan un aumento significativo en los costos de los servicios de salud, principalmente en términos de estancia hospitalaria, exámenes paraclínicos, medicamentos y costos indirectos.

No debe sorprender que las reacciones adversas a los fármacos sean frecuentes. Se estima que alrededor del 10 por ciento de los ingresos en los hospitales en algunos países, son

⁴ ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) 2012.

debidos a reacciones adversas a los fármacos. Entre el 15 y el 30 por ciento de los pacientes hospitalizados presenta como mínimo una reacción adversa a algún fármaco.⁵

2.2.1 Clasificación de las reacciones adversas (RAM)

Según la relación con la dosis:

RAM tipo A: Dosis Dependiente: son efectos farmacológicos aumentados o exagerados de un fármaco administrado a las dosis habituales.

RAM tipo B: Son efectos independientes de la dosis como la idiosincrasia, la intolerancia, o las alergias. Casi siempre son impredecibles, y difíciles de evitar.

RAM Tipo C: Los efectos de Tipo C pueden ser graves y frecuentes (incluyen tumores malignos).

RAM tipo D: son poco frecuentes y aparecen un tiempo después de la administración del medicamento. Las más importantes son la carcinogénesis y la teratogénesis.

RAM tipo E: Son consecuencia de la supresión brusca de la administración prolongada de un medicamento (efecto rebote).

RAM tipo F: Son efectos causados por agentes distintos al principio activo del medicamento (excipientes, impurezas o contaminantes).

Según la gravedad de la reacción adversa

Leves: son reacciones menores, no requieren hospitalización, cambio de terapéutica ni antídoto terapia.

Moderadas: aquellas que provocan hospitalización, requieren un cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requieren la suspensión del medicamento causante de la reacción ni antídoto terapia.

⁵ Merck Sharp and Dohme de España S.A. (2013). *MDS salud-reacciones adversas a los fármacos*. Recuperado de <https://www.msdsalud.es/manual-merck-hogar/seccion-2/reacciones-adversas-farmacos.html>

Graves: aquellas que causan o prolongan la hospitalización del paciente por amenazar directamente su vida. Requieren la suspensión del fármaco causante de la reacción adversa.

Letales: son las que conducen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

Según el mecanismo de producción

Sobredosis relativa: el fármaco se administra a las dosis requeridas pero a pesar de ello sus concentraciones plasmáticas son superiores a las habituales.

Efectos colaterales: forman parte de la propia acción farmacológica del medicamento, pero su aparición resulta indeseable en un momento determinado de su aplicación.

Efectos secundarios: surgen como consecuencia de la acción fundamental, pero no forman parte inherente de ella.

Idiosincrasia: respuesta atípica que ciertos individuos tienen frente a un fármaco en su primera administración.

Hipersensibilidad: reacción de naturaleza inmunológica, ya que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Se describen cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad según los criterios de Gell y Coombs⁶:

- Tipo I: reacción anafiláctica o hipersensibilidad inmediata.
- Tipo II: reacción citotóxica.
- Tipo III: reacción por complejos antígeno-anticuerpo.
- Tipo IV: reacción de tipo celular o hipersensibilidad tardía.

⁶ Gell P. Coombs R., (1963). *Aspectos clínicos de la Inmunología*. 1ed. Oxford, Inglaterra.

2.3 Síndrome Nefrótico

2.3.1. Definición

Estado clínico caracterizado por una hipoproteinemia <6 gr/dl y una albúmina <3 gr/dl; asociada a una proteinuria >40 mg/m²/hr o (Pr/CrU $> a 3$)⁷ y edema. El síndrome nefrótico es una entidad clínica caracterizada por aumento en la permeabilidad glomerular, consiste en un desorden de permeabilidad selectiva que puede ser primario (85-90%) o secundario (10-15%) en el contexto de una enfermedad sistémica.

2.3.2 Etiología

El síndrome nefrótico puede ser primario o idiopático (SNI), secundario a enfermedades sistémicas con involucración renal o síndrome nefrótico congénito (primer año de vida). La literatura se refiere al síndrome nefrótico con diferentes denominaciones que causan confusión debido a que se utilizan como sinónimos y que dependen del enfoque clínico de cada autor.

Cuando se refiere a las lesiones histopatológicas se hace referencia a la nefrosis lipoidea, síndrome nefrótico de cambios mínimos o esclerosis segmentaria y focal entre otras lesiones.

De acuerdo a la respuesta a los corticoides se clasifican como SN corticorresistente, corticosensible o corticodependiente. Cuando se considera la edad al momento de la presentación se denomina SN de la niñez, SN del primer año de vida o SN congénito la mayoría de los niños con SN presentan lesiones glomerulares mínimas (LGM) en la biopsia renal aunque también se presentan lesiones diferentes tales como proliferación mesangial difusa (PMD), hialinosis segmentaria y focal (HSF), glomerulonefritis membranoproliferativas (GNMP), glomerulonefritis membranosa o extramembranosa (EM).⁸

⁷ Ministerio de Salud (MINSA 2009), Norma 0-25 *Guía para el Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Renales en Niños*. Nicaragua.

⁸ Academia Mexicana de Pediatría (2000) síndrome nefrótico en niños. *Boletín médico Hospital Infantil de México*. Volumen 57 (numero 9).

El Síndrome Nefrótico secundario puede ser ocasionado por: Infecciones tales como la sífilis, malaria, VIH, hepatitis B y C, esquistosomiasis, varicela, herpes zoster, por toxinas como: mercurio, oro, bismuto, medios de contraste. Alergias: picaduras de abeja, polen, alergias alimentarias. Neoplasias: enfermedad de Hodking, leucemias, carcinomas y alteraciones cardiovasculares: insuficiencia cardíaca congestiva.

2.3.3 Epidemiología

La incidencia mundial del SN en pediatría es de 2 a 7 x 100 000 en la población general, y la prevalencia en niños menores de 16 años de edad es de 15 x 100 000 habitantes con una prevalencia acumulativa de 15,7 por 100 000 niños. Un niño en seis mil desarrolla SN⁹. La Asociación para la Lucha Contra las Enfermedades del Riñón (ALCER), Madrid-España, reportó 471 niños en los cuales el 78,1% con SN primario respondió a la corticoterapia y de estos el 91,8% tuvieron histología de cambios mínimos. El SN suele aparecer principalmente en niños de 2 a 8 años con una máxima incidencia de los 3 a los 5 años de edad. El 80% son menores de 6 años al momento de la presentación con una media de 2,5 años para el Síndrome Nefrótico de cambios mínimos y de 6 años para la Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria¹⁰. Los varones son afectados más frecuentemente que las niñas, en una proporción de 1.8:1 aunque en adultos la proporción es igual.

En Nicaragua en 1989 el síndrome nefrótico ocupó el quinto lugar entre las principales causas de defunción, con una tasa de 0.36 por 1000 niños¹¹.

2.3.4 Fisiopatología¹²

Fisiopatología del síndrome nefrótico

⁹ Schlesinger P, Sultz H, Mosher W (1968). *El síndrome nefrótico su incidencia y consecuencias para la comunidad*. Buffalo, NY. Vol. 116

¹⁰ Sellarés V. (1998). *Manual de Nefrología Clínica, Diálisis y Trasplante Renal*. España.

¹¹ Centeno Luis. *Estudio clínico - epidemiológico del síndrome nefrótico agudo en niño*, febrero 1992. La Mascota.

¹² Dr. Teruel Ginés R. (2008), *boletín médico sobre Síndrome Nefrótico*, Holguín Cuba.

El evento primario en el síndrome nefrótico es la proteinuria, secundario a lo cual se produce la hipoalbuminemia. La causa de la pérdida exagerada de proteínas por el riñón no está completamente clara, pero se debe a alteraciones en la permeabilidad glomerular.

A pesar de ser un síndrome descrito hace muchos años, su mecanismo de producción continúa siendo un misterio en algunos aspectos. No obstante, la mayoría de sus manifestaciones clínicas poseen una explicación lógica según la teoría clásica. La fisiopatología del síndrome nefrótico se basa en una respuesta a una noxa o proceso patológico que produce un aumento de la permeabilidad de la membrana basal glomerular que determina escape de macromoléculas (principalmente proteínas).

Este aumento de permeabilidad puede ser debido a dos mecanismos: a) Pérdida de la electronegatividad, y b) Desestructuración. Como consecuencia de ese aumento de la permeabilidad, se produce proteinuria (el componente principal del síndrome), principalmente a expensas de la albúmina, lo cual conlleva a una hipoalbuminemia. Esta hipoalbuminemia hace disminuir la presión oncótica en el espacio extravascular, haciendo que el agua se escape hacia el intersticio (edema). Otro de los efectos del escape de agua al intersticio es la hipovolemia, la cual genera tres efectos:

- a) Estimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona.
- b) Estimulación para la producción de la hormona antidiurética (ADH).
- c) Disminución en la producción del péptido atrial natriurético.

La resultante de estos tres efectos, es un incremento en la reabsorción de agua y sodio por el riñón, lo cual contribuye al edema.

2.3.5 Diagnóstico¹³

Proteinuria masiva 3-4 + con tiras reactivas, o; >2.5 g/L, o; ≥ 40 mg/hora/m² en colección urinaria de 12 horas o relación proteínas/creatina en una muestra urinaria: >200 mg/mmol.

Hipoalbuminemia ≤ 3 g/dL

Hiperlipidemia colesterol: >200 mg/dL, triglicéridos: >200 mg/dL

¹³ Academia Mexicana de Pediatría (2000) síndrome nefrótico en niños. *Boletín médico Hospital Infantil de México*. Volumen 57 (numero 9).

Edema:

- En párpados, cara, dorso de las manos y miembros inferiores, deja fóvea.
- Edema en genitales a nivel de escroto y pene.

Curso progresivo provoca edema en las cavidades (hidrotórax, ascitis), y si se generaliza, da lugar a anasarca.

Disturbios gastrointestinales secundarios al edema que se manifiestan como anorexia, dolor abdominal que llegan a simular cuadros apendiculares y diarrea.

Palidez constante que se produce por la retención de agua en la piel, por la anemia y la vasoconstricción refleja.

Oliguria que puede ser variable, sin llegar a producirse anuria, y que mejora con el tratamiento esteroideo. La diuresis se reanuda al cabo de 2 ó 3 semanas, con la pérdida de peso correspondiente y la desaparición del edema.

Función renal normal (valores de creatinina, clearance de la creatinina normales)

La hipertensión arterial es poco frecuente, puede presentarse en la fase aguda de la enfermedad independientemente del tratamiento con esteroides y desaparecer cuando desaparece el edema y la oliguria.

Fiebre en casos que cursen con procesos infecciosos simultáneos (infección de vías urinarias, neumonía, peritonitis, etc.)

2.3.6 Exámenes clínicos (Anexo N°2)

- a. Biometría hemática completa
- b. Fibrinógeno
- c. Creatinina y nitrógeno de urea
- d. Perfil de lípidos: colesterol y triglicéridos
- e. Proteínas totales y fraccionadas

- f. Electrolitos séricos: Na, K y Ca
- g. Examen General de Orina
- h. Proteinuria de 12 horas
- i. Relación Proteína/Creatinina en una muestra de orina
- j. Inmunoglobulina A, C3 y C4 en caso de sospecha de glomerulonefritis
- k. Urocultivo ante sospecha de ITU (infecciones del tracto urinario)
- l. Radiografía de tórax
- m. Ecografía renal.

2.3.7 Definiciones clínicas en síndrome nefrótico¹⁴

Remisión: Desaparición del edema. Proteinuria $<4\text{mg}/\text{m}^2/\text{hora}$ o cinta reactiva con proteinuria negativa o trazas por 3 días consecutivos.

Recaída: Proteinuria $> 40\text{mg}/\text{m}^2/\text{hora}$ o cinta reactiva de orina con proteinuria de 2 o más + por 3 días consecutivos, cinta reactiva de orina con proteinuria 3 a 4 + con edema, habiendo alcanzado la remisión al episodio previo.

Recaída frecuente: 2 o más recaídas dentro de 6 meses de la respuesta inicial o 4 o más recaídas en un período de 12 meses.

Recaída infrecuente: Menos de 2 recaídas en 6 meses.

Esteroide dependiente o corticodependiente: 2 recaídas consecutivas que ocurren durante el tratamiento Standard o dentro de los 14 días a la suspensión del corticoide.

Esteroide resistente o corticorresistente: Falla en alcanzar la remisión a pesar de 4 semanas de prednisona a dosis de $2\text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$ ó $60\text{ mg}/\text{m}^2/\text{d}$.

¹⁴ Ministerio de Salud (MINSA 2009), Norma 0-25 *Guía para el Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Renales en Niños*. Nicaragua.

Corticosenible: La desaparición de síntomas y datos del laboratorio que caracterizan el síndrome nefrótico principalmente la negativización de proteinuria.

2.3.8 Tratamiento

El tratamiento del síndrome nefrótico debe de incluir recomendaciones con relación a la dieta, actividad, control de edema, exposición y tratamiento de infecciones, inmunizaciones y terapias inmunosupresora.

Las dosis utilizadas por lo general en pediatría y más en los pacientes crónicos son según el área de la superficie corporal, ya que es una mejor indicación que el peso dado que está menos afectado por la masa adiposa anormal.

2.3.8.1 Dieta

La restricción de sodio ($Na \leq 0,8-1$ gr/día) es fundamental para el control del edema. El paciente debe de ser alimentado según su apetito, sin forzarlo, el aporte proteico debe ser calculado según lo requiere la edad del paciente, ya que dietas hiper o hipoproteicas no mejoran la proteinuria ni la condición del paciente. No se amerita restringir los líquidos solo en el caso en pacientes con anasarcas.

Para mejorar la hiperlipidemia que se provoca en estos pacientes se deben consumir ácidos grasos poliinsaturados y omega-3.

2.3.8.2 Actividad

Cuando los pacientes mantienen un reposo estricto en cama hay disminución en la excreción de proteínas y en los niveles de catecolaminas circulantes, de la hormona antidiurética y de la aldosterona favoreciendo así la diuresis.

2.3.8.3 Control de edema – Tratamiento con diurético

El uso de diuréticos debe ser de manera prudente y debe reservarse para los casos de anasarca con compromisos respiratorio y no debe emplearse de primera intención, ya que puede provocar hipovolemia, trombosis, hiponatremia, hipocalemia y deshidratación. Si el paciente requiere de administración de albumina (para favorecer el paso de agua al espacio intersticial) con diuréticos debe ser hospitalizado y vigilado por el médico especialista.

- Espirinolactona 5mg/Kg/ día
- Furosemida 1 – 2 mg/kg/d una vez corregida la hipovolemia e inmediatamente después de la infusión de albúmina con control estricto del K⁺ sérico.
- Albúmina 20% (1 gr/kg) en colapso vascular o hipovolemia (aumento de la urea y del hematocrito), dolor abdominal por ascitis, en ausencia de signos de peritonitis.

2.3.8.4 Exposición y tratamiento de infecciones

Los niños con SN son susceptibles a infecciones ya que tienen disminución en los niveles de inmunoglobulina, deficiencia proteica generalizada, además de los efectos nocivos de la terapia inmunosupresora. Las infecciones son las principales causas de muerte en los pacientes por lo que se debe de iniciar con la terapia con antibiótico.

- Tratamiento con aminopenicilinas.
- En caso de varicela y herpes aciclovir por vía oral a 30 mg/kg/d por 5 días.

2.3.8.5 Inmunizaciones

Lo más recomendado para un paciente nefrótico es que detenga el esquema de inmunizaciones hasta que trascorra un periodo mínimo de dos años en remisión, si existe brote epidémico el paciente puede inmunizarse siempre que esté en estado de remisión.

- No aplicación en caso de terapia con corticoides a dosis >1mg/kg/d o en cualquier tratamiento inmunosupresor.
- Se reporta una alta respuesta serológica a la vacuna antipneumocócica incluso a dosis plena del tratamiento con corticoides.
- Vacuna antigripal se aplica, si la dosis de corticoide es < 1 mg/kg/d.
- Vacunas con gérmenes vivos (BCG, MMR, Antipolio) están contraindicadas durante la terapia con corticoides o inmunosupresores.

2.3.8.6 Tratamiento adyuvante

- Ranitidina 2mg/kg/d, durante el tratamiento con corticoides y/o aspirina
- Vitamina D (400-800U/d)

- Aspirina, en caso de que persista una trombosis con recuento plaquetario de $> 500,000 \times \text{mm}^3$, 50mg/d en niño con peso $< 25 \text{ kg}$; 100mg/d si el peso del niño es $> 25 \text{ kg}$.

2.3.8.7 Tratamiento inmunosupresor

Tratamiento al primer episodio: el objetivo consiste en inducir la remisión, prevenir las recaídas y evitar los efectos tóxicos del tratamiento.

Fase I fase inicial: Prednisona a dosis de $60 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ por 4 semanas (extenderse de 6 a 8 semanas en caso de no respuesta en el primer mes del tratamiento).

Fase II: Prednisona a dosis de $60 \text{ mg/m}^2/48 \text{ horas}$ por 2 semanas, después reducir gradualmente, en un tiempo total de 3 meses mínimo a un máximo de 7 meses.

2.3.8.8 Opciones terapéuticas para pacientes corticodependiente

- Prednisona: $60 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ una vez que alcanza la remisión y se mantiene por 3 días consecutivos, se continua $60 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ cada 48 horas, reduciendo la dosis cada 15 días hasta alcanzar una dosis aconsejable entre $0,25\text{--}0,5 \text{ mg/kg}$ o una dosis apenas superior a aquella en la que el niño presenta la recaída.
- Levamisol: dosis de 2.5 mg/kg cada 24 horas por un mínimo de 6 meses.
- Ciclofosfamida por vía oral: dosis de $2\text{--}2.5 \text{ mg/kg/día}$ cada 12 horas, durante 8 semanas para los frecuentes recaídas y de 12 semanas para los corticodependientes.
- Ciclofosfamida por vía intravenosa (IV): Dosis de 500 mg/m^2 , una vez al mes, por 6 meses.
- Micofenolato mofetil (MMF): dosis de $500\text{--}1000 \text{ mg} / \text{m}^2/\text{d}$, en dos administraciones al día, junto con la reducción de dosis de prednisona en 12-24 meses.

2.3.8.9 Opciones terapéuticas para pacientes corticorresistente

- Ciclofosfamida $500 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ diluida en 30 cc de Dw5%, infusión IV por 3 horas y un antiemético antes, durante y después de la terapia.
- Inhibidores de calcineurina (Ciclosporina A, Tacrolimus)

En el caso de presentar y persistir vómito se recomienda la aplicación de una segunda dosis de antiemético.

2.4 Prednisona (prednisolona)

Fórmula $C_{21}H_{26}O_5$ (*Anexo 3*)

Peso mol. **358.428 g/mol**

La prednisolona y sus derivados (fosfato sódico, tebutato y acetato) son corticosteroides sintéticos que se utilizan terapéuticamente como anti-inflamatorios e inmunosupresores. La prednisolona es la forma metabólicamente activada de la prednisona, activación que tiene lugar en el hígado. La prednisolona y sus derivados tienen poca actividad mineralocorticoide y por tanto no son útiles para el tratamiento de una insuficiencia adrenal.

Los corticoides incluyen hormonas secretadas por la corteza de la glándula suprarrenal y sus análogos sintéticos. La corteza adrenal secreta normalmente la hidrocortisona (cortisol), con actividad principalmente glucocorticoide y cierta actividad mineralcorticoide y la aldosterona con actividad mineralcorticoide.

En dosis fisiológicas (bajas) los corticoides remplazan el déficit endógeno de hormona. En dosis farmacológicas (altas), los glucocorticoides deprimen la respuesta inflamatoria y suprimen la respuesta inmune¹⁵.

La prednisolona y la prednisona son los glucocorticoides de uso oral más frecuentes y en particular para el control de enfermedades a largo plazo.

Lo que le ocurre a la prednisona en el momento de su metabolización a prednisolona es una hidroxilación, esta es una reacción química en la que se introduce un grupo hidroxilo (OH) en un compuesto orgánico.

En bioquímica, las reacciones de hidroxilación son facilitadas por enzimas llamadas hidroxilasas, tal como la tirosina hidroxilasa. En el hígado, por ejemplo, el grupo de

¹⁵ Formulario Nacional de Medicamentos (FNM 2013) Cuba, 7ed.

enzimas citocromo P450 catalizan la hidroxilación de una gran variedad de compuestos, entre las cuales se encuentran los corticoides.

La 11 β - hidroxilasa es la enzima encargada del metabolismo de la prednisona, es una hidroxilasa esteroide que se encuentra en la zona fascicular (producción de glucocorticoides, principalmente cortisol). Nombrado oficialmente el 11B1 citocromo P450, mitocondrial, que es una proteína que en los humanos está codificada por el gen CYP11B1.

2.4.1. Presentaciones¹⁶

Prednisona tableta de 5mg.

Prednisona tableta ranurada 50mg.

2.4.2. Indicaciones¹⁷

Está indicado (en dosis fisiológicas) como terapia sustitutiva en el tratamiento de los estados de insuficiencia adrenal. Desórdenes endocrinos: insuficiencia adrenocortical primaria crónica hiperplasia adrenal congénita. Reumatismo: Artritis psoriática, artritis reumatoide.

Estados alérgicos: rinitis alérgica perenne, asma bronquial, dermatitis por contacto, enfermedad del suero, reacción de hipersensibilidad a los medicamentos.

Enfermedades oftálmicas: coriorretinitis, coroiditis posterior difusa, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zoster, iridociclitis, neuritis óptica, oftalmía simpática, uveítis posterior difusa.

Enfermedades del colágeno: lupus eritematoso sistémico, polimiositis, carditis reumática aguda. Enfermedades dermatológicas: Pénfigo, dermatitis herpetiforme bulosa, eritema multiforme severo, dermatitis exfoliativa.

¹⁶ Formulario Nacional de Medicamentos (FNM 2014) Nicaragua, 7ed.

¹⁷ Calbo Barbado, FNM, Cuba 1999

Enfermedades renales: síndromes edematoso, para provocar la diuresis o remisión de la proteinuria en el síndrome nefrótico sin uremia, en el idiopático o secundario del lupus eritematoso, glomerulonefritis y edema angioneurótico.

Enfermedades respiratorias: beriliosis, síndrome de Loeffler, neumonitis por aspiración, sarcoidosis sintomática, tuberculosis pulmonar diseminada o fulminante.

2.4.3. Dosis

En general, inicialmente 10-20 mg PO diario (en casos de enfermedad grave hasta 60 mg) con dosis de mantenimiento de 2.5 a 15 mg diario PO por días a la semana según la respuesta.

En síndrome nefrótico en niños 60 mg/m²/día por 4-8 semanas según la respuesta¹⁸

2.4.4. Mecanismo de acción¹⁹

La prednisona es un corticosteroide que ejerce su acción en el organismo después de ser metabolizado a prednisolona, que es su metabolito activo. Mecanismo de acción: Los corticosteroides difunden a través de las membranas celulares y forman complejos con receptores citoplasmáticos específicos. Luego estos complejos penetran en el núcleo de la célula y se unen al ADN y estimulan la transcripción del ARN mensajero (ARNm) y la posterior síntesis de varias enzimas que, se piensa, son las responsables, en última instancia de dos tipos de efectos de los corticosteroides sistémicos; sin embargo, estos agentes pueden suprimir la transcripción del ARNm en algunas células (por ejemplo, linfocitos).

Antiinflamatorio esteroideo: Los glucocorticoides disminuyen o previenen las respuestas del tejido a los procesos inflamatorios, reduciendo así la manifestación de los síntomas de la inflamación sin tratar la causa subyacente, inhiben la acumulación de las células inflamatorias, incluyendo los macrófagos y los leucocitos, en las zonas de inflamación. También inhiben la fagocitosis, la liberación de enzimas liposomales y la síntesis y/o liberación de diversos mediadores químicos de la inflamación.

¹⁸ Formulario Nacional de Medicamentos (FNM 2014) Nicaragua, 7ed.

¹⁹ Formulario Nacional de Medicamentos (FNM 2013) Cuba, 7ed.

Aunque no se conoce por completo el mecanismo exacto, las acciones que pueden contribuir significativamente a estos efectos incluyen el bloqueo de la acción del factor inhibidor de los macrófagos, provocando la inhibición de la localización macrófaga.

También incluyen la reducción de la dilatación y permeabilidad de los capilares inflamados y la reducción de la adherencia de los leucocitos al endotelio capilar, provocando la inhibición, tanto de la migración de leucocitos como de la formación de edema.

Los glucocorticoides también pueden disminuir el paso de los complejos inmunes a través de las membranas basales y disminuyen las concentraciones de los componentes del complemento y de las inmunoglobulinas.

Los glucocorticoides estimulan el catabolismo proteico e inducen las enzimas responsables del metabolismo de los aminoácidos. También aumentan la disponibilidad de glucosa mediante la inducción de las enzimas hepáticas implicadas en la gluconeogénesis, estimulando el catabolismo proteico y disminuyendo la utilización periférica de glucosa.

Estas acciones provocan un aumento de las reservas hepáticas de glucógeno, aumento de las concentraciones de glucosa en sangre y resistencia a la insulina; aumentan también la lipólisis y movilizan los ácidos grasos desde el tejido adiposo ocasionando un aumento de las concentraciones plasmáticas en ácidos grasos.

Los glucocorticoides disminuyen la formación del hueso y aumentan su resorción. Reduce las concentraciones plasmáticas de calcio, provocando hiperparatiroidismo secundario y la subsiguiente estimulación de los osteoblastos, inhibiendo directamente a los osteoblastos.

2.4.5. Farmacocinética²⁰

Se absorbe rápido y casi por completo. Posee una biodisponibilidad de 70 a 80 %. Se distribuye ampliamente por todo el organismo. Difunde a través de la barrera placentaria y lactosanguínea.

²⁰ Equipo de redacción IQB (marzo 2005) Vademécum recuperado <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p044.htm>

El efecto máximo aparece de 1 a 2 h. Unión a proteínas plasmáticas (albúmina): 70 %. Su volumen aparente de distribución es 0,4-1 L/kg. El tiempo de acción tiene valores entre 1,25 y 1,5 días. Su biotransformación es principalmente hepática (rápido); también renal. La prednisona se transforma a su metabolito activo que es la prednisolona.

Se elimina mediante metabolismo, seguido por excreción renal de los metabolitos inactivos (90 %). Su vida media de eliminación es de 1 a 3 h y la vida media biológica es 18-36 h.

2.4.6. Interacciones²¹

- Antiácidos: posible reducción de la absorción cuando se administra con dosis altas de hidróxido de aluminio o hidróxido de magnesio.
- Anticoagulantes orales: posible aumento o reducción del efecto anticoagulante, haciéndose necesario un control de los índices de coagulación.
- Antidiabéticos: los glucocorticoides pueden aumentar los niveles de glucosa. Los pacientes tratados con antidiabéticos pueden precisar un ajuste de la dosis.
- Antiinflamatorios no esteroideos (indometacina) y alcohol: posible aumento en la incidencia o incremento de la gravedad de úlceras gastroduodenales.
- Ciclosporina: Se ha comunicado posible reducción del metabolismo hepático del corticoide. Estudios similares han evidenciado un aumento de las concentraciones plasmáticas mínimas de ciclosporina. La asociación de corticoides y ciclosporina es muy frecuente y beneficiosa.
- Estrógenos, anticonceptivos orales: posible potenciación del efecto y/o toxicidad de los corticoides por una inhibición de su metabolismo hepático. Se aconseja vigilancia clínica, sobre todo durante el periodo de reducción de la dosis del corticoide.
- Inhibidores enzimáticos (ketoconazol): posible aumento de las concentraciones plasmáticas de corticoide.

²¹ Sanofi Aventis S.A (mayo 2005), Prednisona 5mg. Recuperado de <http://www.salud.es/medicamento/prednisona-alonga-5-mg-60-comprimidos>.

- Toxoides y vacunas: Los corticoides disminuyen la respuesta inmunológica a vacunas y toxoides, también promueven la replicación de los gérmenes de las vacunas vivas atenuadas.

2.4.7. Efectos adversos (generales de la terapia con corticoides)²²

En los tratamientos farmacológicos, las reacciones adversas dependen de las dosis y de la duración del tratamiento. Grandes dosis durante tratamientos cortos no suelen ocasionar reacciones adversas, pero la administración crónica conduce a una atrofia corticoadrenal y a una depleción generalizada de las proteínas, caracterizada por miopatía, osteoporosis, fracturas, necrosis óseas y deterioro de la cicatrización. Estos efectos son más frecuentes en los pacientes de más edad o debilitados. En los niños, la administración de corticoides produce un retraso del crecimiento.

Los corticosteroides pueden reactivar la tuberculosis y no deben de ser utilizados en pacientes con tuberculosis activa a menos de que simultáneamente se mantenga un tratamiento antituberculoso adecuado.

La administración prolongada de corticoides puede ocasionar edema e hipertensión, y en pacientes susceptibles, puede desarrollarse una insuficiencia cardíaca congestiva.

Las infecciones fungicidas o víricas pueden ser exacerbadas por tratamiento con corticosteroides.

El tratamiento prolongado con un corticosteroides puede afectar al sistema endocrino, producir irregularidades menstruales, hiperglucemia y agravación de la diabetes mellitus en pacientes susceptibles. Los efectos gastrointestinales asociados a la administración de corticoides incluyen náusea/vómitos, anorexia y pérdida de peso.

También se han comunicado casos de diarrea, constipación, dolor abdominal, úlceras esofágicas, gastritis y pancreatitis. Por el contrario no se ha demostrado que la incidencia de

²² Equipo de redacción IQB (marzo 2005) Vademécum recuperado <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p044.htm>

úlceras pépticas son mayores en los pacientes tratados con corticoides en comparación con los controles en contra de lo que se pensaba antiguamente.

Entre los efectos adversos neurológicos hay que destacar las cefaleas, insomnio, vértigo, neuropatía isquémica periférica, convulsiones y cambios electroencefalográficos. También se han comunicado alteraciones mentales tales como depresión, ansiedad, euforia, cambios de personalidad y psicosis.

Son varios los efectos dermatológicos asociados al tratamiento corticosteroide. Algunos de ellos son atrofia de la piel, acné, eritema facial, estrías, petequias, hirsutismo y equimosis. Las reacciones de hipersensibilidad se manifiestan como urticaria, dermatitis alérgica y angioedema.

El tratamiento con corticoides a largo plazo ocasiona la supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) efecto que puede reducirse administrando estos fármacos en días alternos. La supresión HPA puede requerir aumentos de las dosis durante períodos de estrés fisiológico y, si se discontinúa el tratamiento de forma abrupta, puede ocasionar una insuficiencia adrenal aguda que se caracteriza por anorexia, letargia, náuseas, vómitos, cefaleas, fiebre alta, mialgia, dermatitis exfoliativa, pérdida de peso e hipotensión. También se han comunicado aumentos de la presión intracraneal con papiledema al discontinuar un tratamiento corticoide. Se han descrito casos de trombocitopenia en algunos pacientes tratados con altas dosis de corticosteroides.

Otros efectos adversos raras veces observados son palpitaciones, taquicardia sinusal, glositis, estomatitis e incontinencia urinaria. Ocasionalmente, los corticosteroides pueden reducir las concentraciones plasmáticas de vitaminas C y A.

2.4.7.1 Resistencia a glucocorticoides – Corticorresistencia.

Conocido como síndrome de resistencia a los glucocorticoides, o síndrome de Chrousos, es una afección genética causada por mutaciones en el gen del receptor de los glucocorticoides humano. Se caracteriza por la disminución en la sensibilidad tisular al cortisol, con

aumento compensatorio en la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, lo que provoca una elevación de los mineralocorticoides, el cortisol y los andrógenos suprarrenales.

La resistencia a glucocorticoides conlleva el aumento compensador de concentraciones de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en circulación, que incrementa la producción de esteroides adrenales con actividad mineralocorticoide y/o androgénica, e incrementa la excreción urinaria de cortisol libre sin ninguna evidencia clínica de hipercortisolismo.

La base molecular de la resistencia a glucocorticoides se ha atribuido a mutaciones en el gen GR (receptor de glucocorticoides) que codifica para un factor de transcripción dependiente del ligando. Las mutaciones alteran la sensibilidad de los tejidos a los glucocorticoides, afectando a la traducción de señal, y conllevando una resistencia a los glucocorticoides o una hipersensibilidad a los mismos.

El estudio de defectos funcionales de los mutantes naturales del GR mejora la comprensión de los mecanismos moleculares de la acción del receptor y destaca la importancia de los mecanismos de señalización celular y molecular integrados para mantener la homeostasis y preservar una fisiología normal.

APARTADO III

DISEÑO

METODOLÓGICO

3.1 Tipo de estudio

Según el nivel de medición y análisis de la información, la investigación es de tipo:

- ♦ **Cuantitativo:** por que recoge y analiza datos cuantitativos sobre variables.
- ♦ **Carácter descriptivo:** porque está diseñado para conocer las características de los pacientes pediátricos, puesto que este tipo de estudio contiene información adquirida a lo largo del tiempo.
- ♦ **Corte transversal:** porque permite medir la prevalencia de un punto específico en el tiempo (periodo).
- ♦ **Retrospectivo:** ya que permite probar la hipótesis planteada sobre la etiología de la enfermedad, es decir, que estos se dedican al análisis de una presunta relación entre algún factor o característica sospechosa y el desarrollo de cierto padecimiento, es un estudio en el tiempo que se analiza el presente con datos del pasado.

3.2. Descripción del ámbito de estudio

El hospital infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" ha crecido no solo en espacio físico sino también en la ampliación de los servicios especializados que brinda a la niñez nicaragüense.

Se encuentra ubicado en el barrio Ariel Darce en la zona oriental de la ciudad de Managua, capital de la República de Nicaragua, el cual inició su funcionamiento en 1982, con la visión de atender a la población menor de 15 años del país.

Consta de 21 sub-especialidades pediátricas entre las cuales se encuentran medicina pediátrica, oncología, hematología, neurología, neurocirugía, endocrinología, neonatología, cardiología, neumología, alergología, gastroenterología, dermatología, infectología, psiquiatría, genética y nefrología, organizados estructural y funcionalmente en áreas de internamiento, atención ambulatoria y atención de urgencias médicas.

Su infraestructura permite contar con 26 consultorios, sala de emergencia, unidades de cuidados y terapia intensiva, neonatología abierta con instalaciones para la atención de neonatología intensiva y farmacia. El hospital cuenta con una dotación total de 270 camas censables y 36 no censables.

3.3 Universo y muestra

Para obtener los datos del universo y muestra los datos fueron seleccionados a conveniencia basados en criterios de exclusión e inclusión.

Universo: Está conformado por 125 pacientes los cuales asistieron a la consulta externa-área de nefrología del hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” con diagnóstico de síndrome nefrótico en el periodo Junio-Diciembre del año 2013.

Muestra: Está representada por 87 pacientes de 0 a 14 años con síndrome nefrótico tratados con prednisona y que presentan corticorresistencia.

3.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes de 0 a 14 años de edad.
- Pacientes diagnosticados con síndrome nefrótico.
- Pacientes tratados con prednisona 5 mg.
- Pacientes que presentaron resistencia a los corticoides.

3.3.1 Criterios de exclusión

- Pacientes diagnosticados con síndrome nefrótico y tratados con múltiples terapias inmunosupresoras.
- Pacientes diagnosticados con síndrome nefrótico y con patologías concomitantes.
- Pacientes tratados con prednisona 5 mg que presentan corticodependencia.

3.4 Variables

3.4.1 Enumeración de variables

Variables independientes	Variables dependientes
Edad	Diagnostico
Sexo	Tratamiento
Peso	Dosis
	Tiempo

3.4.2 Operacionalización de variables

Variable	Definición	Indicación	Escala
Variables Dependientes			
Edad	Cantidad de años que un ser ha vivido desde su nacimiento	Años	0-5 6-10 11-14
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, los animales y las plantas	Género	Femenino Masculino
Peso	Fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo	Kg	Bajo peso Peso promedio Sobrepeso
Variables Independientes			
Diagnostico	Acto de conocer la naturaleza de una enfermedad, a través de la observación de sus síntomas y signos	Síntomas Signos Clasificación de la enfermedad	Corticosensible Corticorresistente Corticodependiente
Tratamiento	Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio (paliación) de las enfermedades o síntomas.	Inmunosupresor Sintomático Adyuvante Vacunas	Prednisona Ciclofosfamida Ciclosporina A Furosemida Espirinolactona Albumina Vitamina D Ranitidina Aspirina
Dosis	Cantidad de principio activo de un medicamento	Mg	Cantidad dispensada según prescripción
Tiempo	Período determinado durante el que se realiza una acción o se desarrolla un acontecimiento.	Meses	Duración de tratamiento según prescripción

3.5 Materiales y métodos

3.5.1 Materiales para recolectar información

- Ficha de recolección de datos
- Expedientes clínicos
- Perfil farmacéutico
- Exámenes de laboratorio

3.5.2 Materiales para procesar la información

- Microsoft Word 2010
- Microsoft Exel 2010
- Minitab 16

3.5.3 Método

Se realizaron visitas al Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” los días Miércoles, Jueves y Viernes en horarios de 1:00 pm a 4:00 pm durante el mes de Octubre 2014, en el área de estadística donde se encontraban los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, con el objetivo de obtener datos de interés a través del llenado de fichas de recolección previamente elaboradas como también revisión de los perfiles farmacoterapéuticos y de exámenes de laboratorios.

Se elaboró un documento en Microsoft Word 2010 para la redacción del estudio. Así mismo se diseñó una base de datos con la información adquirida a través de la fichas de recolección utilizando Microsoft Exel 2010 y Minitab 16 para obtener los resultados estadísticos, presentando los datos en forma porcentual y representando cada uno de los resultados en tablas y gráficas. Con toda la recopilación de datos se logró analizar la información de tal manera que permitiera asociarlo a cada uno de los objetivos planteados.

APARTADO IV

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

DE RESULTADOS

4.1 Resultados

El presente estudio realizado en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” en el área de nefrología en pacientes de 0 a 14 años de edad los cuales presentaban corticorresistencia en el tratamiento de Síndrome Nefrótico con prednisona. Según los datos obtenidos a través de los perfiles farmacoterapéutico y expedientes clínicos, basados en una muestra de 87 pacientes se obtuvieron los siguientes resultados:

Según la clasificación del síndrome nefrótico y con respecto a los valores poblacionales de 125 niños 87 presentan corticorresistencia (70%) y 38 niños (30%) entre síndrome nefrótico corticosensible y corticodependiente. **Anexo N° 4.**

En la caracterización de los pacientes se clasificó la edad según intervalos pediátricos; de 0 a 5 años 40 niños (46%), de 6 a 10 años 38 niños (44%) y de 11 a 14 años 9 niños (10%). **Anexo N° 5.**

Según el sexo de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente de 0 a 14 años 46 fueron niños (53%) y 41 niñas (47%). **Anexo N° 6.**

Conocer el peso de los pacientes es importante para poder emplear la fórmula para el cálculo de la dosis además de ser un signo de salud del niño, 41 niños presentaron un peso normal (47%), 32 niños con sobrepeso (37%) y 14 niños estado leve de desnutrición (16%). **Anexo N° 7.**

Con respecto a dosis prescrita y tiempo de tratamiento 35 niños (40%) fueron tratados con la dosis según protocolo, 30 niños (35%) fueron tratados con dosis superiores y 22 niños (25%) fueron tratados con dosis inferiores **anexo N° 8.** A su vez 38 niños (44%) su tiempo de tratamiento no sobrepasa los 7 meses y 49 niños (56%) su terapia con corticoide es mayor al tiempo estipulado en la normativa-025. **Anexo N° 9.**

Según la clasificación del tratamiento de síndrome nefrótico corticorresistente se encuentra el inmunosupresor en donde 12 niños fueron tratados solo con prednisona (14%), 2 niños con ciclosporina A (3%), 6 niños con ciclofosfamida (7%), 53 niños tratados con una combinación de ciclofosfamida + prednisona (60%) y 14 niños con ciclosporina + prednisona (16%). **Anexo N° 10.**

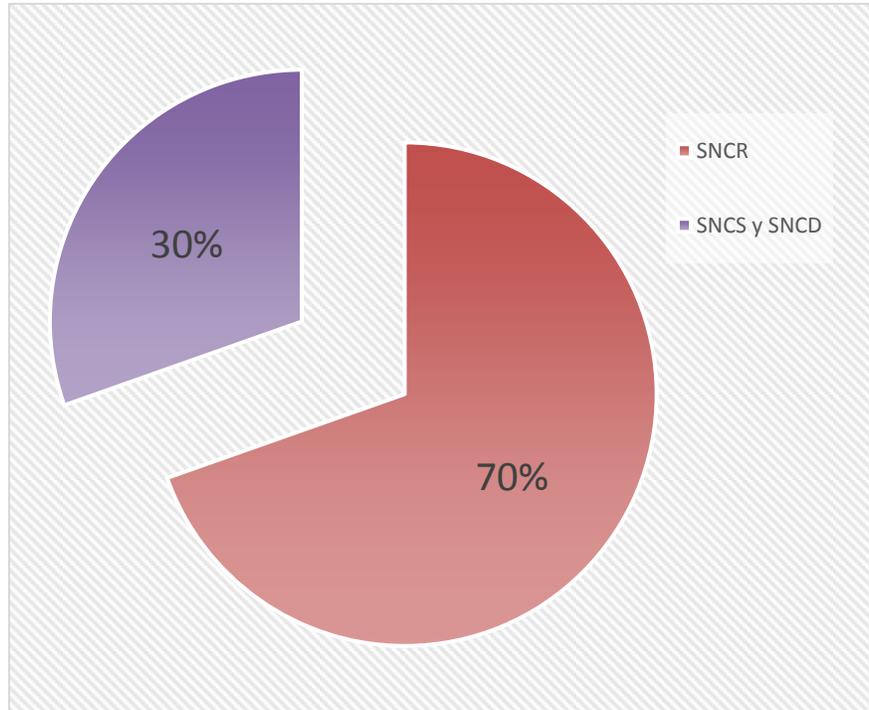
A parte del tratamiento inmunosupresor a 44 niños (51%) se les restringió las comidas con sal y a 43 niños (49%) no se les brindó esta dieta. **Anexo N° 11.**

Junto con el tratamiento inmunosupresor debe utilizarse un tratamiento adyuvante, entre ellos los más importantes los diuréticos; 14 niños (16%) fueron tratados con furosemida, 2 niños (3%) fueron tratados con espirinolactona, 4 niños (5%) fueron tratados solo con albumina, 59 niños (67%) no tuvieron tratamiento diurético y 8 niños (9%) fueron tratados con albuminas + furosemida. **Anexo N° 12.**

Los períodos entre cada consulta son muy amplios solo 4 niños (5%) tienen su cita dentro de 15 días, 48 niños (55%) su cita es mensual y 35 niños (40%) su cita es cada 2 meses. **Anexo N° 13.**

4.2 Análisis y Discusión de resultado

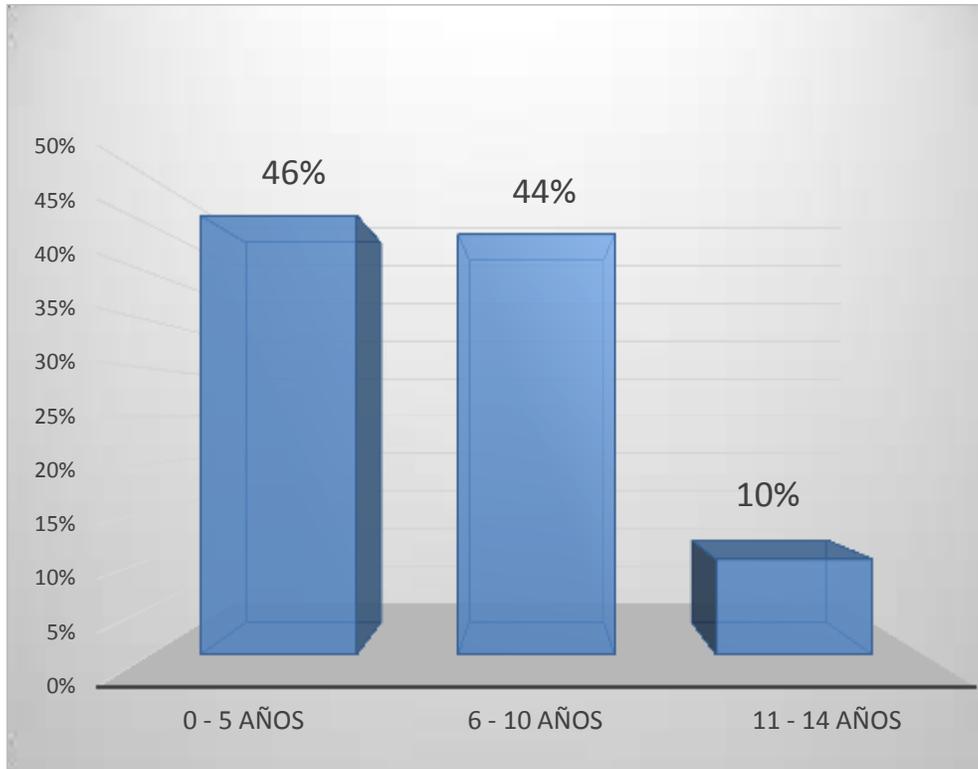
Gráfico N° 1 Clasificación de Síndrome Nefrótico



Fuente: expedientes clínicos

La gráfica muestra el porcentaje de pacientes que presentan síndrome nefrótico en donde un 70% presenta resistencia al tratamiento con corticoide y solo un 30% responde a la terapia con prednisona, este 70% de paciente fue tratado durante largos intervalos de tiempo con la terapia inmunosupresora de prednisona sin presentar remisión y provocando daños en los pacientes que la utilizaban, entre los cuales se encuentran lesiones más graves al glomérulo y por ende al riñón del niño además de edema generalizado y fases de Cushing en etapa crónica. Según datos estadísticos cerca del 87.9% de los casos de síndrome nefrótico presentan corticorresistencia y de estos el 50% evolucionan a insuficiencia renal crónica en vista que no existe un tratamiento universal ni recomendaciones con altos niveles de evidencia.

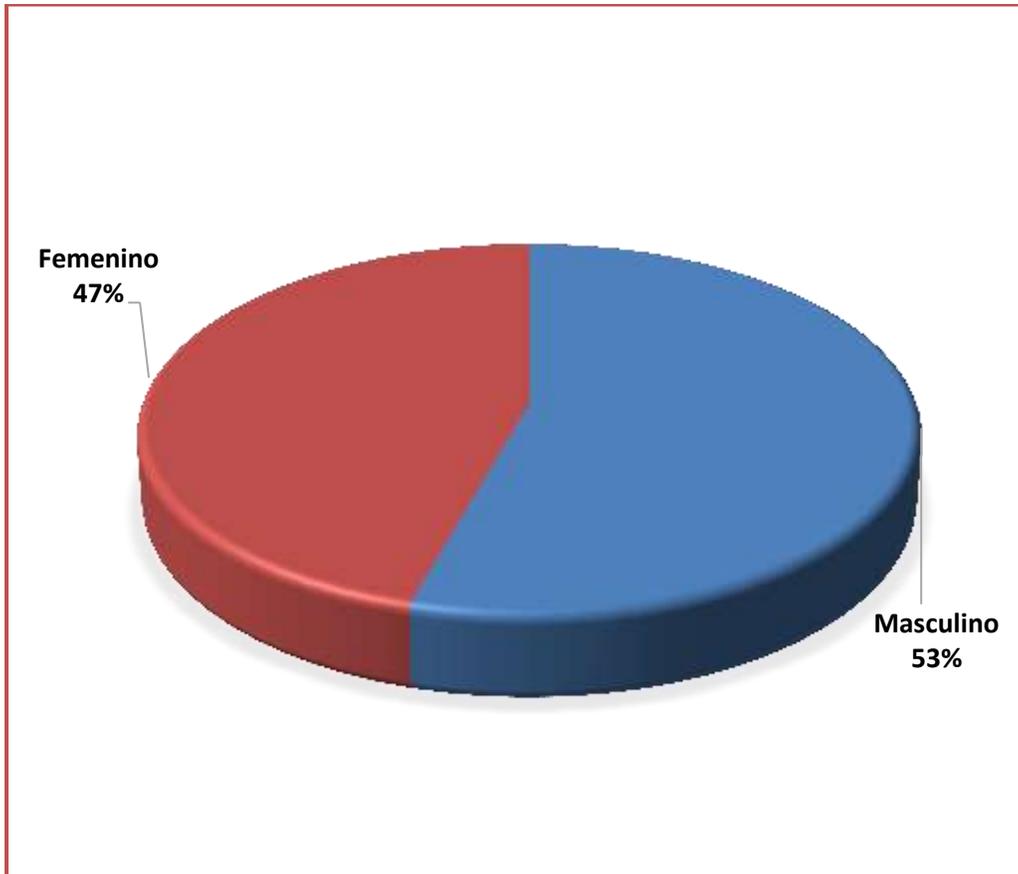
Gráfico N° 2 Edad de aparición de SN corticorresistente



Fuente: expedientes clínicos

El gráfico demuestra que el rango de edad más vulnerable a padecer síndrome nefrótico corticorresistente es el de 0-5 años con un 46% de predominio de los casos y a como lo demuestra la epidemiología que la máxima incidencia es de los 3 a 5 años de edad, esto se debe a que en el primer año de vida se manifiestan las enfermedades sistémicas con involucración renal y también el síndrome nefrótico congénito y de los 5 a 6 años empiezan las complicaciones con glomérulo esclerosis focal secundaria.

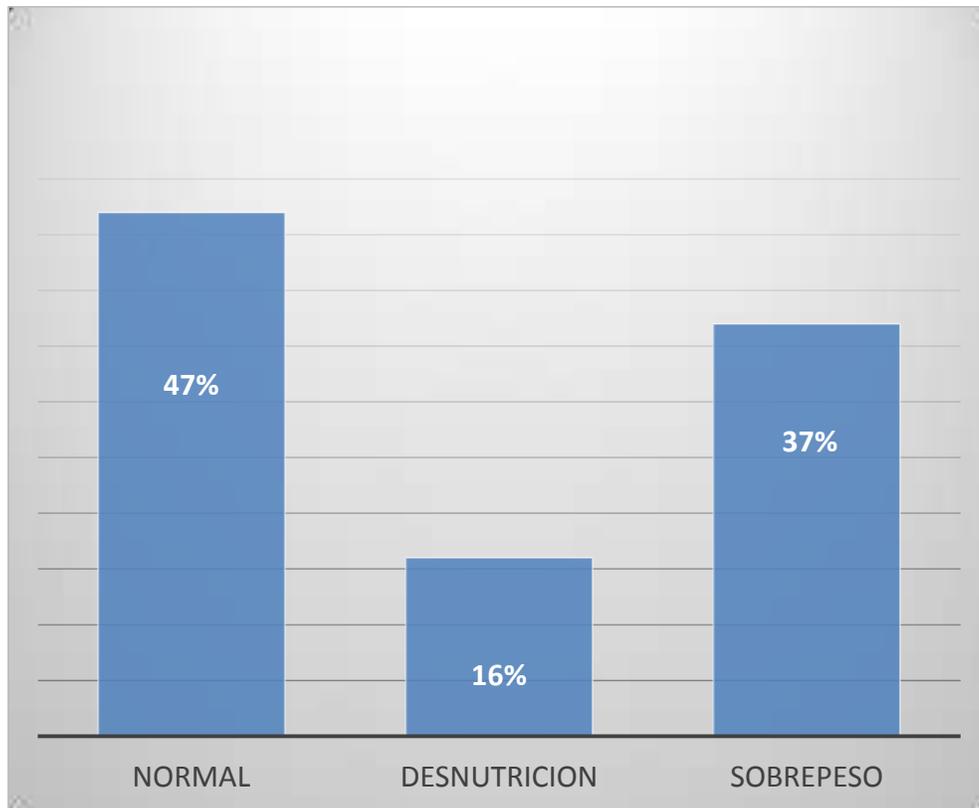
Gráfico N° 3 Sexo de mayor prevalencia en SN



Fuente: expedientes clínicos

Los resultados obtenidos demuestran que el sexo que predomina en esta patología es el masculino con un 53% de los casos. Los varones por lo general son afectados más frecuentemente que las niñas en casi una porción de 2 varones por cada niña y las causas de este fenómeno no son muy claras, como tampoco hay información científica que lo respalde más que la incidencia y datos estadísticos.

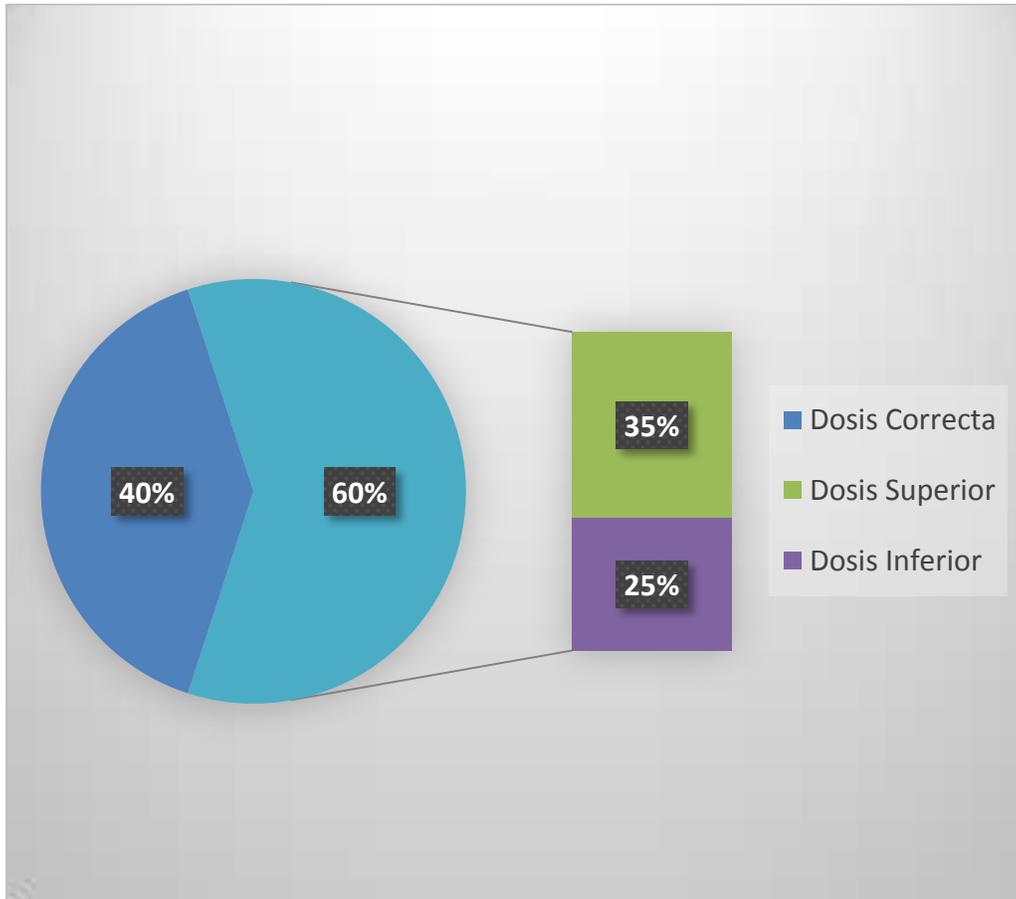
Gráfico N°4 Peso promedio de los pacientes con SN corticorresistente



Fuente: Perfil farmacoterapéutico.

Es importante analizar la variable peso, ya que es basándose en esta que se da la dosis de medicamento a los pacientes pediátricos, como también es importante conocer si el peso de los pacientes en estudio está normal de acuerdo a su edad y altura. El 37% de los niños con síndrome nefrótico corticorresistente presenta obesidad debido al edema generalizado y a la retención de líquido que tiene el paciente, lo cual complica el tratamiento y al encontrarse los niveles altos de colesterol y triglicéridos se debe brindar un tratamiento adicional para poder establecer estos valores y poder continuar con el tratamiento de síndrome nefrótico.

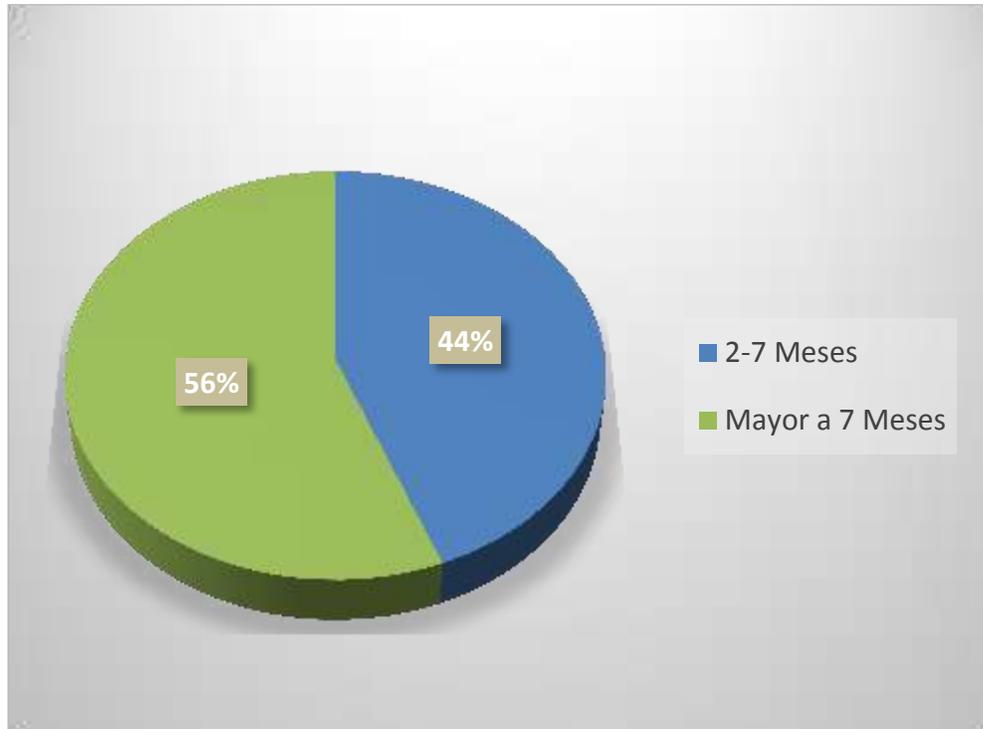
Gráfico N° 5 Dosis de prednisona según normativa-025



Fuente: expedientes clínicos

Según la normativa-025 *Guía para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades renales en niños*, la dosis de prednisona es $60 \text{ mg/m}^2/\text{d}$, según los resultados obtenidos y en lo expedientes de los pacientes antes de presentar corticorresistencia solo a un 40% se administraba la dosis calculándola según su superficie corporal dando como resultado los miligramos necesarios según la normativa. El 60% de los pacientes no recibió su tratamiento en las concentraciones requeridas, ya que el 35% recibió dosis superiores de 5 a 10mg y en algunos casos muy elevadas de hasta 30mg más de lo que realmente debía de tomar y un 25% recibió de 20 a 25mg menos de la terapia requerida.

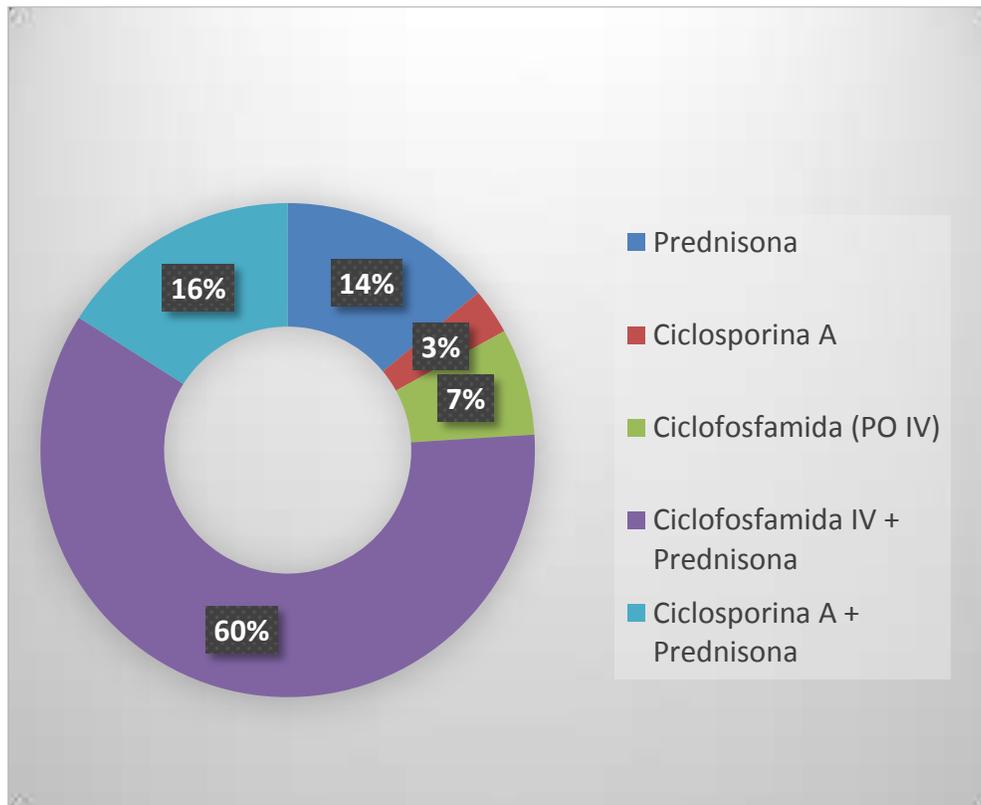
Gráfico N° 6 Duración de tratamiento según normativa-025



Fuente: expedientes clínicos

Según la normativa-025 *Guía para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades renales en niños* el tiempo de duración del tratamiento con prednisona como terapia inmunosupresora antes de que el paciente sea corticorresistente, debe ser de 2 a 7 meses como máximo de los cuales durante 2 meses y medio la dosis debe mantenerse a $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ y luego reducir gradualmente a un máximo de 7 meses. El 44% de los pacientes logró la remisión en menos de los 7 meses por ello luego de transcurrido el tiempo su tratamiento fue con prednisona en dosis de mantenimiento de 5 a 10mg por día, pero en un 56% de los pacientes el tratamiento se extendió por años observando que las dosis de prednisona ya no eran de utilidad, por más periodos prolongados de tratamiento con prednisona que le dieran a los pacientes no se lograba la remisión, la proteinuria no disminuía provocando fases crónicas de Cushing y daños más graves a los glomérulos.

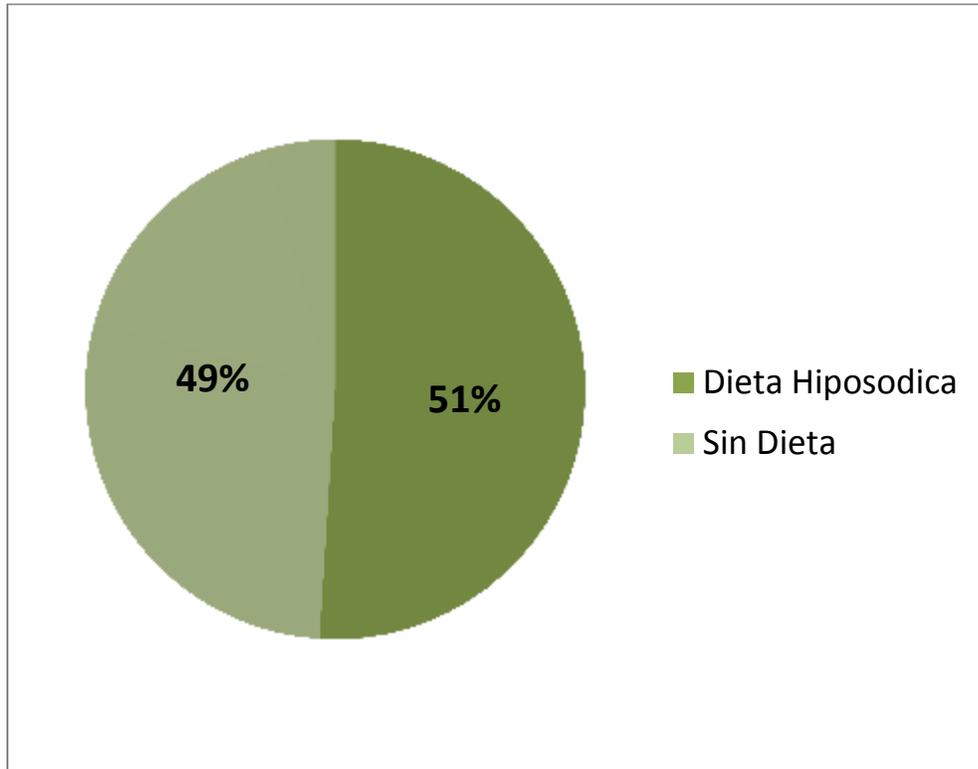
Gráfico N° 7 Tratamiento Inmunosupresor Corticorresistente



Fuente: expedientes clínicos

El tratamiento que se debe administrar a los pacientes una vez que son diagnosticados síndrome nefrótico corticorresistente es la ciclofosfamida IV + inhibidor de calcineurina que puede ser tacrolimus o bien ciclosporina A, todos ellos incluidos en la Normativa-025 *Guía para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades renales en niños*, según los resultados obtenidos en ninguno de los pacientes se cumple este protocolo, puesto que al 60% de los pacientes se les sigue tratando con prednisona además del bolo de ciclofosfamida (presentación hospitalaria) que es mensual, siendo ya corticorresistente lo que indica que el efecto farmacológico de este corticoide es de poca utilidad. Solo a un 7% de los pacientes son tratados con ciclofosfamida IV como único tratamiento inmunosupresor y en otros casos solo con la ciclosporina A (3%) para ejercer la acción inmunosupresora.

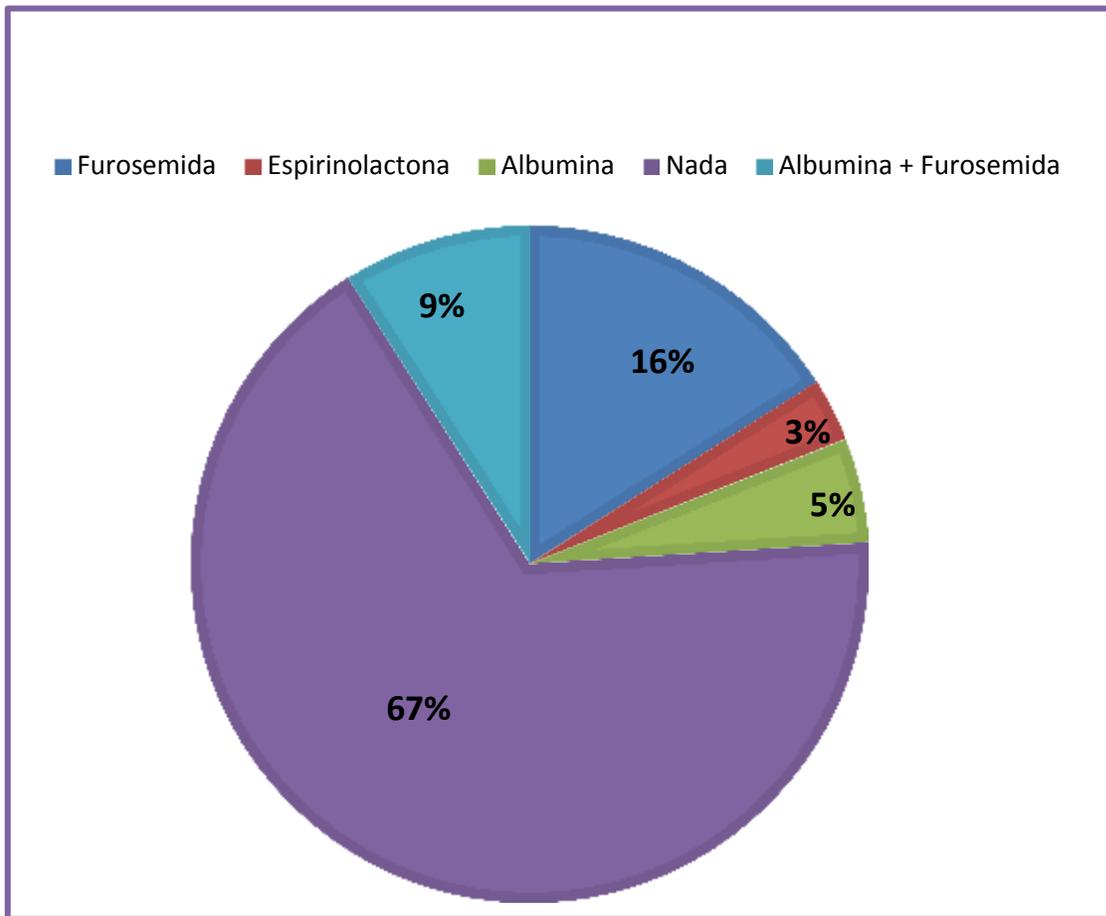
Gráfico N°8 Tratamiento sintomático – Dieta



Fuente: expedientes clínicos

La restricción de sodio es fundamental para controlar el edema y se debe tener una buena dieta que no sea ni h́iper ni hipoproteicas ya que no mejoran la condici3n de los pacientes tan solo el 51% de los pacientes registra tener dieta hipos3dica el otro 49% no tiene ning3n tipo de dieta y son de los pacientes en los que es m3s dif́cil controlar el edema y muchas veces presentan f3vea excesiva y anasarca.

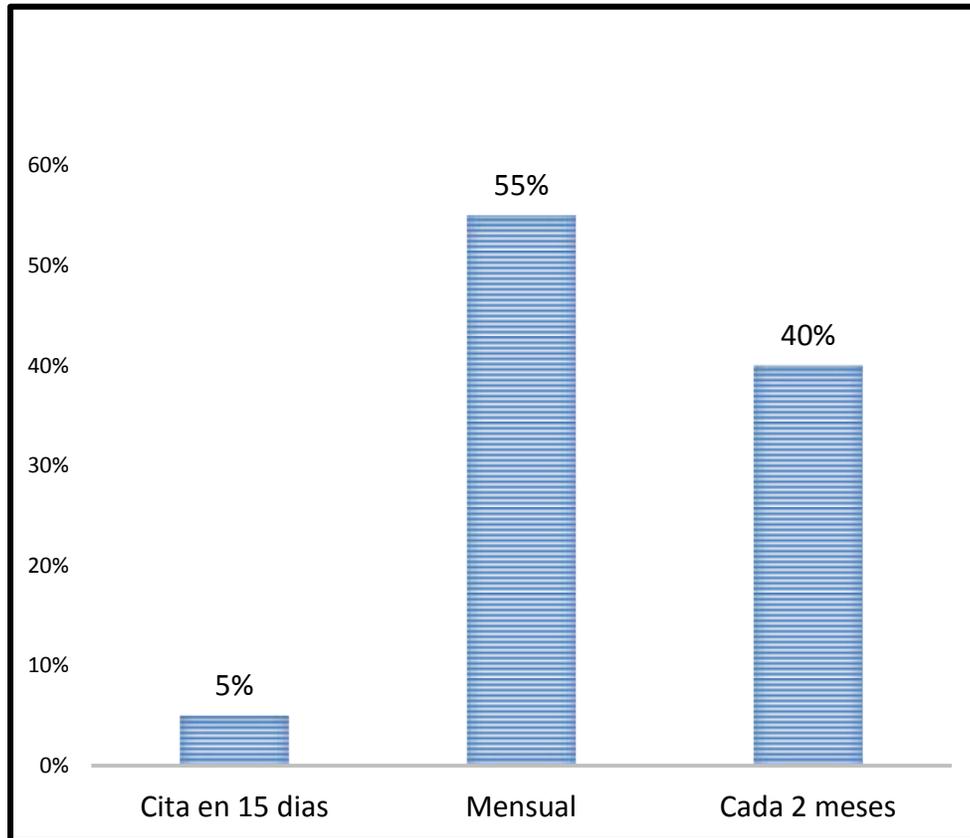
Gráfico N° 9 Control de edema – Tratamiento con diuréticos



Fuente: expedientes clínicos

El uso de diuréticos debe ser de manera prudente y supervisada por el médico especialista, además que se debe utilizar en casos de anasarca con compromiso respiratorio y nunca se debe emplear de primera intención. El 67% de los pacientes no se encuentra en ninguna terapia para controlar el edema ya que con el tratamiento inmunosupresor se logra la remisión y disminución de la proteinuria, el 9% utiliza albumina más furosemida y esto lo hacen en el área de nefrología con la debida revisión del especialista, el 16% que utiliza furosemida lo hace bajo la prescripción médica y el tratamiento no es por periodos mayores de 7 días.

Gráfico N° 10 Frecuencia entre cada consulta



Fuente: expedientes clínicos

Conocer el intervalo entre cada consulta de los pacientes es importante para saber el seguimiento que el médico les da a los niños, con su tratamiento para así evitar complicaciones o interacciones que pueden afectar la salud de los mismos, solo un 5% de los pacientes tienen su cita cada 15 días, en cambio un 55% tiene su cita una vez al mes en donde no se conoce como fue el avance de la patología en el paciente, ya que muchas veces hasta que ya se ha cumplido la fecha de la próxima cita los médicos determinan complicaciones graves.

APARTADO V

**CONCLUSIONES Y
RECOMENDACIONES**

5.1 Conclusiones

El síndrome nefrótico es una de las enfermedades que más afecta a los niños y que causa muchas variaciones en su calidad de vida, siendo los corticorresistentes los pacientes que deben tener más cuidado con lo que a la enfermedad respecta.

- En el estudio realizado en el área de nefrología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" se determinó que los niños entre las edades de 0 a 5 años son más vulnerables a padecer síndrome nefrótico corticorresistente, ya que en este período de vida se inician los síntomas y se manifiesta la enfermedad siendo el sexo masculino los que sobresalen con síndrome nefrótico esto debido a causas no muy claras ni analizadas científicamente.
- Según la información recopilada en los expedientes clínicos y perfiles farmacoterapéuticos y en la revisión antes de que los pacientes evolucionaran de síndrome nefrótico idiopático a síndrome nefrótico corticorresistente, los niños estuvieron sometidos a tratamiento prolongados tanto en dosis alteradas (60%) como en intervalos de tiempos demasiados largos (56%), demostrando estas dos variables como los dos principales factores que provocan la corticorresistencia.
- Comparando la dosis prescrita por el médico y la dosis establecida por la normativa-025 «*Guía para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades renales en niños*», los galenos en su mayoría no cumplen con la dosificación, ya que administran al pacientes dosis muy elevadas (35%) o muy bajas (25%) debido a que no realizan los cálculos pertinentes con relación al área de superficie corporal del paciente.
- Con respecto a las variaciones durante el tratamiento se observaron demasiados ajustes de dosis y muchas diferencias entre intervalos de tiempo provocando de esta manera una inestabilidad en el tratamiento, siendo este otro factor de la corticorresistencia.
- No se puede apreciar la evolución de la enfermedad o algún problema relacionado con el fármaco debido a la falta del seguimiento o tan solo con controles mensuales, esta irregularidad tiende a afectar la terapia de los niños provocando por consiguiente una corticorresistencia, causado por la falta de supervisión de los médicos en la terapia de prednisona que necesita de una constante revisión.

5.2 Recomendaciones

Para elegir el tratamiento adecuado a utilizar en el síndrome nefrótico en pacientes de 0 a 14 años se deben tomar las características de los pacientes principalmente peso y talla que son los datos primordiales para realizar el cálculo exacto de la dosis que el paciente requiere.

El personal médico debe toma en cuenta el área de superficie corporal de los pacientes para saber ajustar la dosis de acuerdo a los requerimientos del paciente, de esta manera no suministrar una dosis errónea ya sea superior o inferior de medicamento.

Además de esto los médicos deben regirse por la normativa-025 «Guía para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades renales en niños» para no dar dosis excesivas en periodo de tiempos mayores a lo indicado en la norma, ya que esta acción provoca daños en la salud de los pacientes.

Deben evitar tantas variaciones en el tratamiento con lo que respecta a cambios bruscos en la terapia o no tener un medicamento base para tratar la patología.

Se conoce que por lo general en los hospitales públicos las citas son cada mes pero se recomienda a los padres de familia que cualquier anomalía o signo extraño durante la terapia con corticoides lleven a los niños de emergencias al hospital y no le continúen suministrando el medicamento hasta que el medico brinde su diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Laurence L. Brunton, J. S. (2007). Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. México, D. F.: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C. V.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) 2004.
- W, L. (2003). Remington Farmacia. Buenos Aires, Argentina: Medica Panamericana S.A.
- Gil P., Menco. A., Dr. Manrique R. (2008). *La farmacovigilancia: aspectos generales y metodológicos*, Medellín, Colombia.
- AEMPS, *Implementación de un sistema de farmacovigilancia en la región de Centroamérica y república dominicana*, España 2013
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) 2012.
- Gell P. Coombs R., (1963). *Aspectos clínicos de la Inmunología*. 1ed. Oxford, Inglaterra.
- Ministerio de Salud (MINSA 2009), Norma 0-25 *Guía para el Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Renales en Niños*. Nicaragua.
- Academia Mexicana de Pediatría (2000) síndrome nefrótico en niños. *Boletín médico Hospital Infantil de México*. Volumen 57 (numero 9).
- Schlesinger P, Sultz H, Mosher W (1968). *El síndrome nefrótico su incidencia y consecuencias para la comunidad*. Búfalo, NY. Vol. 11.
- Sellarés V. (1998). *Manual de Nefrología Clínica, Diálisis y Trasplante Renal*. España.
- Dr. Teruel Ginés R. (2008), *boletín médico sobre Síndrome Nefrótico*, Holguín Cuba.
- Formulario Nacional de Medicamentos (FNM 2013) Cuba, 7ed.
- Formulario Nacional de Medicamentos (FNM 2014). Nicaragua, 7ed.
- Calbo Barbado, FNM, Cuba 1999.

WEBGRAFÍA

- Merck Sharp and Dohme de España S.A. (2013). *MDS salud-reacciones adversas a los fármacos*. Recuperado de <https://www.msdsalud.es/manual-merck-hogar/seccion-2/reacciones-adversas-farmacos.html>
- Equipo de redacción IQB (marzo 2005) *Vademécum*. Recuperado <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p044.htm>
- Sanofi Aventis S.A (mayo 2005), *Prednisona 5mg*. Recuperado de <http://www.salud.es/medicamento/prednisona-alonga-5-mg-60-comprimidos>.
- Equipo de redacción IQB (marzo 2005) *Vademécum*. Recuperado <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p044.htm>

ANEXOS

Anexo N° 1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA



Ficha de recolección de datos elaborada para la recopilación de valores estadísticos acerca de los factores asociados a la corticorresistencia en pacientes con síndrome nefrótico tratados con prednisona 5 mg tableta atendidos en consulta externa, área nefrología Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" Managua, Junio – Diciembre 2013.

I. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.

Edad _____

Peso _____

Sexo _____

Fecha de atención _____

1. DIAGNOSTICO.

2. TRATAMIENTO.

3. DOSIS INMUNOSUPRESORA.

4. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO.

5. VARIACIÓN EN EL TRATAMIENTO.

6. PRÓXIMA CITA.

Anexo N° 2

Valores de referencia bioquímicos de laboratorio

Parámetro	Valores normales <i>V: varón; M: mujer</i>	Observaciones
Creatinina	V: 0.6 – 1.2 mg/dL M: 0.5 – 1.1 mg/dL V: 53 – 106 mmol/L M: 44 – 97 mmol/L	No es afectada por la dieta. Los valores varían con la edad. El ejercicio intenso puede incrementar los valores. Con los métodos más utilizados, concentraciones elevadas de bilirrubina en la muestra interfieren en los valores de creatinina determinados.
Colesterol	140 – 220 mg/dL 3.63 – 5.70 mmol/L	Los niveles normales varían con la edad (aumentan con la edad), la dieta e incluso de un país a otro. Se produce un incremento de niveles en el embarazo.
Triglicéridos	V: 40 – 160 mg/dL M: 35 – 135 mg/dL V: 0.4 – 1.8 mmol/L M: 0.4 – 1.5 mmol/L	Los valores normales varían con la edad y la dieta. Es necesario ayuno de al menos, 12 h para su correcta determinación. El embarazo y los anticonceptivos orales aumentan sus niveles. Puede producirse un incremento temporal tras comidas copiosas o ingestión de alcohol.
Proteínas totales	6 – 8 g/dL 60 – 80 g/L	La concentración de proteínas totales aumenta con la éstasis venosa. Durante el embarazo se produce una disminución de la concentración de proteínas totales.
Albúmina	3.8 – 5.0 g/dL 38 – 50 g/L	La concentración de albúmina disminuye durante el embarazo

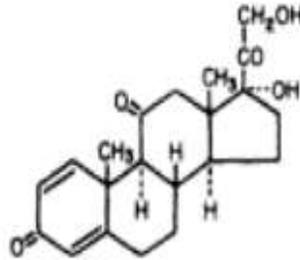
Fuente: Formulario Nacional de Medicamento. Nicaragua. 7ed.

Anexo N° 3

Formula química de prednisona – prednisolona

Prednisona

Pregna-1,4-dieno-3,11,20-triona,17,21-dihidroxi-



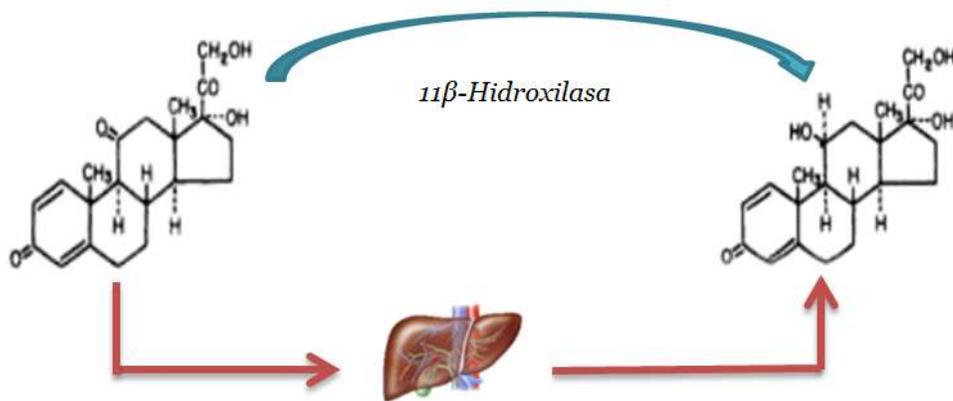
Metabolización de la Prednisona a Prednisolona

Prednisona

Pregna-1,4-dieno-3,11,20-triona,17,21-dihidroxi-

Prednisolona

(11β)-Pregna-1,4-dieno-3,20-diona,11,17,21-trihidroxi-



Metabolismo en el Hígado

Anexo N° 4

Tabla N° 1 Clasificación del síndrome nefrótico

Clasificación	Total	Porcentaje
SNCR	87	70%
SNCS - SNCD	38	30%
Total	125	100%

Fuente de información: Expedientes clínicos

Anexo N° 5.

Tabla N° 2 Edad

Edad	Total	Porcentaje
0-5	40	46%
6-10	38	44%
11-14	9	10%
Total	87	100%

Fuente de información: Expedientes clínicos

Anexo N° 6.

Tabla N° 3 Sexo

Sexo	Total	Porcentaje
Masculino	46	53%
Femenino	41	47%
Total	87	100%

Fuente de información: Expedientes clínicos

Anexo N° 7.

Total N° 4 Peso

Peso	Total	Porcentaje
Normal	41	47%
Desnutrición	14	16%
Sobrepeso	32	37%
Total	87	100%

Fuente de información: Perfiles farmacoterapeúticos

Anexo N° 8.

Tabla N° 8 Dosis de prednisona según normativa-025

Dosis Según Normativa	Total	Porcentaje
Correcta	35	40%
Superior	30	35%
Inferior	22	25%
Total	87	100%

Fuente de información: Expedientes clínicos

Anexo N° 9.

Tabla N° 9 Duración de tratamiento según normativa-025

Duración	Total	Porcentaje
2 – 7 meses	38	44%
Mayor de 7 mese	49	56%
total	87	100%

Fuente de información: Expedientes clínicos

Anexo N° 10.

Tabla N° 5 Tratamiento inmunosupresor corticorresistente

Tratamiento Inmunosupresor	Total	Porcentaje
Prednisona	12	14%
Ciclosporina A	2	3%
Ciclofosfamida	6	7%
Ciclofosfamida+Prednisona	53	60%
Ciclosporina + Prednisona	14	16%
Total	87	100%

Fuente de información: Expedientes clínicos

Anexo N° 11.

Tabla N° 6 Tratamiento sintomático – Dieta

Tratamiento Sintomático	Total	Porcentaje
Dieta Hiposodica	44	51%
Sin Dieta	43	49%
Total	87	100%

Fuente de información: Expedientes clínicos

Anexo N° 12.

Tabla N° 7 Control de edema – Tratamiento con diuréticos

Tratamiento con Diuréticos	Total	Porcentaje
Furosemida	14	16%
Espirinolactona	2	3%
Albumina	4	5%
Albumina + Furosemida	8	9%
Nada	59	67%
Total	87	100%

Fuente de información: Expedientes clínicos

Anexo N° 13.

Tabla N° 5 Tratamiento inmunosupresor corticorresistente

Tratamiento Inmunosupresor	Total	Porcentaje
Prednisona	12	14%
Ciclosporina A	2	3%
Ciclofosfamida	6	7%
Ciclofosfamida+Prednisona	53	60%
Ciclosporina + Prednisona	14	16%
Total	87	100%

Fuente de información: Expedientes clínicos

Anexo N° 14.

Tabla N° 6 Tratamiento sintomático – Dieta

Tratamiento Sintomático	Total	Porcentaje
Dieta Hiposodica	44	51%
Sin Dieta	43	49%
Total	87	100%

Fuente de información: Expedientes clínicos

Anexo N° 15.

Tabla N° 7 Control de edema – Tratamiento con diuréticos

Tratamiento con Diuréticos	Total	Porcentaje
Furosemida	14	16%
Espirinolactona	2	3%
Albumina	4	5%
Albumina + Furosemida	8	9%
Nada	59	67%
Total	87	100%

Fuente de información: Expedientes clínicos

Anexo N° 16.

Tabla N° 10 Frecuencia entre cada consulta

Frecuencia	Total	Porcentaje
Cada 15 días	4	5%
Mensual	48	55%
Cada dos meses	35	40%
Total	87	100%

Fuente de información: Expedientes clínicos

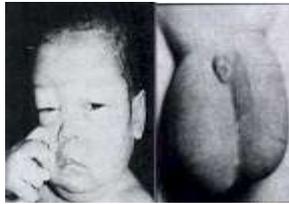
Anexo N° 17

**Imágenes de niños con Síndrome Nefrótico
Edema facial**



Anexo N° 18

Anasarca o edema generalizado



Anexo N° 19

Fóvea



GLOSARIO

A

Andrógenos: Son hormonas sexuales masculinas y corresponden a la testosterona, la androsterona y la androstenediona.

Angioneurótico: El angioedema, también conocido por el término antiguo edema angioneurótico, edema localizado en órganos como los párpados, los genitales, la mucosa bucal, la lengua y los labios.

Antitrombina III (AT III): Es una proteína que ayuda a controlar la coagulación de la sangre.

Ascitis: Es la acumulación de líquido en el espacio que existe entre el revestimiento del abdomen y los órganos abdominales.

Anasarca: Es un término médico que describe una forma de edema o acumulación de líquidos masiva y generalizada en todo el cuerpo.

Anuria: es la falta de producción de orina o la incapacidad de pasar nada más que una muy pequeña cantidad de orina.

Adiposo: Formado por grasa o que lo contiene.

Atrofia Corticoadrenal: Se desarrolla en tratamientos prolongados, pudiendo persistir durante años después de haber cesado el tratamiento.

Angioedema: Es una hinchazón, similar a la urticaria, pero que se presenta bajo la piel en lugar de darse en la superficie.

B

Bulosa: Aparición de ampollas, úlceras y heridas.

Beriliosis: Es una inflamación pulmonar causada por la aspiración de polvo o vapores que contienen berilio.

C

Catecolamina: Son hormonas producidas por las glándulas suprarrenales, las cuales se encuentran en la parte superior de los riñones.

Carcinogénesis: Proceso por el cual una célula adquiere la capacidad de multiplicarse incontroladamente, llegando a invadir otros órganos del cuerpo. Hace referencia literal al proceso por el cual se produce el cáncer.

Coroiditis: Inflamación de la coroides que suele estar producida por una infección bacteriana. En otras ocasiones, la inflamación está provocada por procesos inmunitarios o alérgicos.

Coroides: Capa de vasos sanguíneos y tejido conectivo entre la esclerótica (parte blanca del ojo) y la retina.

Corioretinitis: Es una enfermedad ocular que se caracteriza por la inflamación de la coroides (fina capa vascular de la pared del ojo) y la retina.

Carditis: Es la manifestación principal más grave de la fiebre reumática.

Catabolismo: Comprende el metabolismo de degradación oxidativa de las moléculas orgánicas, cuya finalidad es la obtención de energía necesaria para que la célula pueda desarrollar sus funciones vitales.

Creatinina: Es un desecho que se acumula en la sangre por la descomposición normal de los músculos durante la actividad. Los riñones sanos retiran la creatinina de la sangre y la llevan a la orina para que salga del cuerpo. Cuando los riñones no funcionan bien, la creatinina se acumula en la sangre.

Clearance: clearance para una sustancia es aquella cantidad específica que es removida del plasma en un cierto período de tiempo. Entre sus sinónimos esta aclaramiento, depuración y clearance.

Colesterol: Es una grasa (también llamada lípido) es una sustancia cerosa, de tipo grasosa, que existe naturalmente en todas las partes del cuerpo.

D

Diálisis Peritoneal: Es un procedimiento que permite depurar líquidos y electrolitos en pacientes pediátricos que sufren insuficiencia renal aguda.

Diuresis: Es el aumento de la micción debido a la presencia de ciertas sustancias en el líquido filtrado por los riñones.

E

Edema: Significa hinchazón causada por la acumulación de líquido en los tejidos del cuerpo.

Esclerosis Segmentaria y Focal (GEFS): Es una de las causas del síndrome nefrótico en niños y adolescentes, esta enfermedad se refieren a la apariencia del tejido renal en la inspección de una biopsia: es focal porque solo algunos glomérulos se ven afectados (lo opuesto es difuso), segmentaria significa que solo una parte del glomérulo está afectada

Esquistosomiasis: Es una infección con un parásito esquistosoma.

Enfermedad de Hodgkin: Es un tipo de linfoma. El linfoma es un cáncer del tejido linfático encontrado en los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado y la médula ósea.

Exacerbación: Es un empeoramiento sostenido de la condición del paciente con EPOC, que se manifiesta por la aparición de nuevos síntomas respiratorios o aumento de los ya existentes.

Equimosis: Es un término médico que define una lesión subcutánea caracterizada por depósitos de sangre extravasada debajo de la piel intacta.

Estomatitis: Se denomina así a la inflamación de la mucosa oral en general y puede afectar toda la cavidad oral y el espacio oro-faríngeo o sólo determinadas regiones.

F

Fagocitosis: Son las células que protegen al cuerpo por la ingestión de partículas extrañas y dañinas, bacterias, y células muertas o moribundas.

Fibrinógeno: Es una proteína producida por el hígado que ayuda a detener el sangrado al favorecer la formación de coágulos de sangre.

Fóvea: Se produce por la acumulación de líquido en los tejidos, al presionar el tejido firmemente por unos segundos con el dedo, puede producirse un hundimiento que persiste durante algunos minutos después de que se ha quitado el dedo. Forma parte de la retina que nos ayuda a tener una visión más nítida y detallada.

G

Glomérulo: Es la unidad anatómica funcional del riñón donde radica la función es de la producción de la orina a partir de la elaboración del ultrafiltrado plasmático.

Genotóxico: Capaz de alterar el ácido desoxirribonucleico, produciendo así cáncer o mutación.

Glomerulonephritis: Es un término que engloba algunas enfermedades renales (generalmente afectan ambos riñones) inflamación del glomérulo renal, caracterizada por proteinuria, hematuria, disminución de la producción de orina y edema.

Gluconeogénesis: Formación de glucógeno a partir de ácidos grasos y proteínas, en lugar de carbohidratos.

Glositis: Inflamación de la lengua.

H

Hipercortisolismo: También conocido como síndrome de Cushing, es una enfermedad provocada por el aumento de la hormona cortisol. Este exceso de cortisol puede estar provocado por diversas causas.

Hipoalbuminemia: Disminución por debajo de lo normal de la concentración de albúmina en la sangre.

Hipercogulabilidad: Tendencia de la sangre a coagular más rápidamente de lo normal.

Hipoproteinemia: Trastorno caracterizado por una disminución de la concentración de proteínas en la sangre hasta un nivel anormalmente bajo, junto con edema, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Herpetiforme: Que forma racimos de vesículas; semejante a las lesiones cutáneas de algunas infecciones herpéticas.

Hiperparatiroidismo: Es una alteración que consiste en que las glándulas paratiroides segregan mayor cantidad de hormona paratiroidea.

Hidrotórax: Acumulación no inflamatoria de líquido seroso en una o ambas cavidades pleurales (membrana serosa).

Hipovolemia: Disminución anormal del volumen de sangre circulante.

Hiponatremia: Concentración de sodio plasmático inferior a la normal, causada por la excreción inadecuada de agua o por un exceso de agua circulante en el torrente sanguíneo.

Hipocaliemia: Trastorno caracterizado por la existencia de una concentración reducida de potasio, el principal catión intracelular, en la sangre circulante.

Hiperplasia: Aumento del número de células de una parte del cuerpo.

Hiperglucemia: Concentración de glucosa en sangre superior a lo normal.

Hirsutismo: Exceso de vello corporal con una distribución masculina que puede ser hereditario, o deberse a disfunción hormonal, porfiria o medicamentos.

I

Inmunotóxico: Es un adjetivo que se aplica a cualquier sustancia dañina para el sistema inmunológico.

Iridociclitis: Es una enfermedad del ojo que se caracteriza por la inflamación de dos estructuras del polo anterior del globo ocular que se llaman iris y cuerpo ciliar.

Inmunoglobulina: Cualquiera de los cinco tipos de anticuerpos, estructural y antigénicamente diferentes, presentes en el suero y las secreciones externas del organismo.

Insuficiencia adrenocortical: Condición clínica que ocurre cuando las glándulas adrenales dejan de producir sus hormonas como es debido.

L

Liposoma: Vesícula esférica con una membrana compuesta de una doble capa de fosfolípidos.

Lipólisis: Desintegración o destrucción de lípidos o grasas.

Letargia: Es la pérdida temporal y completa de la sensibilidad y del movimiento por causa fisiológica, aún no identificada, haciendo que las funciones vitales de la persona que lo padece estén atenuadas de tal forma que parece que estén suspensas, dando al cuerpo la apariencia de muerte.

M

Macrófagos: Son un tipo de glóbulo blanco que se comen el material extraño en el cuerpo.

Mineralocorticoides: Hormona segregada por la corteza suprarrenal que mantiene el volumen sanguíneo normal, facilita la retención de sodio y agua y aumenta la excreción urinaria de los iones potasio e hidrógeno.

Mialgia: Dolor muscular difuso, que habitualmente se acompaña de malestar general, que aparece en numerosas enfermedades infecciosas, como la brucelosis, el dengue, la gripe, la leptospirosis, el sarampión, el paludismo, la fiebre recurrente, la fiebre reumática, etc.

N

Nefrosis: Término acuñado en 1983 por Munk y que ha caído actualmente en desuso, siendo sustituido por el término glomerulonefritis de cambios mínimos, nefropatía de cambios mínimos o lesión de cambios mínimos (ver glomerulonefritis de cambios mínimos).

Natriurético: Sustancia que inhibe la reabsorción de iones sodio del filtrado glomerular renal, permitiendo así una mayor excreción de sodio por la orina.

Neuropatía: Trastorno caracterizado por inflamación y degeneración de los nervios periféricos, como la asociada a la intoxicación por plomo.

Noxa: Es cualquier elemento que actúa afectando la salud y provocando enfermedad, sea por exceso o por defecto. Las noxas, sinónimo de agente etiológico.

O

Osteoblastos: Son células del hueso encargadas de sintetizar la matriz ósea, por lo que están involucradas en el desarrollo y el crecimiento de los huesos.

Oncótico: Relativo a la presencia de un tumor.

Oliguria: Diseminación de la capacidad para formar y eliminar orina, menos de 500 ml en 24 horas.

P

Paraclínico: "Exámenes paraclínicos" son útiles para ayudar a establecer la severidad del problema y para confirmar el diagnóstico basado en la sospecha clínica.

Pénfigo: Enfermedad grave, poco frecuente, de la piel y de las mucosas, caracterizada por la presencia de ampollas de pared fina que aparecen en piel o mucosas aparentemente normales.

Polimiosítis: Inflamación de numerosos músculos, que habitualmente se acompaña de deformidad, edema, insomnio, dolor, sudoración y tensión.

Peritonitis: Inflamación del peritoneo producida por bacterias o sustancias irritantes introducidas en la cavidad abdominal por una herida penetrante o por la perforación de un órgano del aparato digestivo o del aparato reproductor.

Peritoneo: Membrana serosa extensa que cubre toda la pared abdominal del cuerpo

Petequias: Manchas diminutas de color violáceo o rojo que aparecen en la piel como consecuencia de mínimas hemorragias en la dermis o en la submucosa.

Q

Queratitis: Inflamación de la córnea.

S

Síndrome Loeffler: Es una inflamación de los pulmones asociada con un incremento en eosinófilos, un tipo de glóbulo blanco.

Sarcoidosis: Enfermedad crónica de origen desconocido caracterizada por la formación de tubérculos epiteloideos no necrotizantes.

Serológica: Se basan en la búsqueda de o detección de antígenos y/o anticuerpos específicos en el suero sanguíneo.

Psoriática: Enfermedad hereditaria, crónica y frecuente de la piel, caracterizada por la presencia de placas rojas circunscritas cubiertas de escamas gruesas, secas, plateadas y adherentes secundarias al excesivo desarrollo de las células epiteliales.

T

Tisular: De los tejidos de los organismos o relativo a ellos.

Teratogénesis: Desarrollo de defectos físicos en el embrión o en el feto.

Triglicéridos: Compuesto formado por un ácido graso (oleico, palmítico o esteárico) y glicerol. Son un tipo de grasa presente en el torrente sanguíneo y en el tejido adiposo.

Trombosis: Trastorno vascular en el que se forma un trombo en el interior de un vaso sanguíneo corporal.

Trombocitopenia: Es una disminución en el número de plaquetas (también llamadas trombocitos).

U

Uveítis: Inflamación de la capa uveal, lámina intermedia del ojo situada entre la esclerótica y la retina, afectando al iris, al cuerpo ciliar y a la coroides.

V

Vértigo: Sensación de desvanecimiento o incapacidad para mantener el equilibrio normal en posición erecta o sentada, a veces asociada con vahídos, confusión mental, náuseas y debilidad.