



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL
NIÑO "DR. RODOLFO NIETO PADRON
INSTITUCION DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA E
INVESTIGACION.
SECRETARIA DE SALUD DE TABASCO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TITULO:
USO DE FACTOR DE TRASFERENCIA COMO
ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES
CON SINDROME NEFROTICO CORTICORRESISTENTE**

**ALUMNO:
ELLIOTH ALONSO FEDERICO QUINTANA GARCIA**

**DIRECTOR (ES):
DRA. IRENE MARGARITA ROCHA GOMEZ
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**

Villahermosa, Tabasco. Julio 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL
NIÑO "DR. RODOLFO NIETO PADRON
INSTITUCION DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA E
INVESTIGACION.
SECRETARIA DE SALUD DE TABASCO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TITULO:
USO DEL ADYUVANTE FACTOR DE TRASFERENCIA EN
PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO
CORTICORRESISTENTE**

**ALUMNO:
ELLIOTH ALONSO FEDERICO QUINTANA GARCIA**

**DIRECTOR (ES):
DRA. IRENE MARGARITA ROCHA GOMEZ
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en forma electrónica o impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

Nombre: Elliott Alonso Federico Quintana García

Fecha: Julio 1029



Villahermosa, Tabasco. Julio 2019

AGRADECIMIENTOS

“Sé quién eres y di lo que sientes, porque aquellos a quienes les importe no importan, y a aquellos quienes importan, no les importa.”

Dr. Seuss

Para Martha, Fede, Brissa y Diego; los pilares que mantienen todo en pie.

INDICE

I	RESUMEN	5
II	ANTECEDENTES	6
III	MARCO TEORICO	10
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
V	JUSTIFICACION	17
VI	OBJETIVOS	20
	a. Objetivo general	20
	b. Objetivos específicos	20
VII	HIPOTESIS	21
VIII	METODOLOGIA	22
	a. Diseño del estudio.	22
	b. Unidad de observación.	22
	c. Universo de Trabajo.	23
	d. Calculo de la muestra y sistema de muestreo.	23
	e. Definición de variables y operacionalización de las variables.	23
	f. Estrategia de trabajo clínico	24
	g. Criterios de inclusión.	25
	h. Criterios de exclusión	25
	i. Criterios de eliminación	25
	j. Métodos de recolección y base de datos	26
	k. Análisis estadístico	26
	l. Consideraciones éticas	26
IX	RESULTADOS	28
X	DISCUSIÓN	33
XI	CONCLUSIONES	37
XII	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	39
XIII	ORGANIZACIÓN	41
XIV	EXTENSION	41
XV	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	41

I. RESUMEN.

Objetivo: Conocer la utilidad del adyuvante factor de transferencia en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente en el servicio de Nefrología del Hospital RAE del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”

Pacientes y metodos: Se trató de estudio prospectivo, longitudinal, analítico tipo ensayo clínico; en el que se tomó un universo de 25 pacientes con diagnóstico de Síndrome Nefrótico Corticorresistentes del servicio de nefrología de esta unidad hospitalaria, con manejo terapéutico previo ya establecido. De este universo se toma una muestra de 25 pacientes dando 18 dosis totales. Realizando una comparación entre estudios paraclínicos previos a la administración de terapia adyuvante con factor de transferencia y a su término (Proteinuria, Colesterolemia, Hipertrigliceridemia y Albuminuria).

Resultados: Se observó mejoría significativa en los niveles séricos de Colesterol, Triglicéridos y Albumina así como en la proteinuria; con un promedio de 17 dosis de Factor de transferencia administradas a tres dosis semanales.

Conclusiones: El Factor de transferencia como adyuvante en el manejo del síndrome nefrótico corticorresistente parece establecer mejoría en los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y albumina; así como en las recaídas por el mismo.

Palabras Clave: Síndrome nefrótico corticorresistente, Factor de transferencia, Proteinuria, Colesterolemia, Hipertrigliceridemia y Albumina sérica.

II. ANTECEDENTES

Las primeras referencias al riñón y su patología se remontan al antiguo Egipto (1500 a.C.), pero fue Hipócrates de Cos (Grecia) (460-370 a.C.) el primero en conocer y describir diversos cambios macroscópicos sutiles de la orina, que reflejaban determinadas enfermedades específicas en diferentes órganos, fundamentalmente del riñón. Según Hipócrates, ningún otro sistema u órgano del cuerpo humano podía dar más información diagnóstica a través de la inspección como lo hacía el aparato urinario con la orina producida por el riñón enfermo. En el mismo sentido contribuyeron Areteo de Capadocia (120?-200?d.C.) y Galeno de Pérgamo (Asia) (130-200 d.C.), quienes ya trataban la orina sanguinolenta sin cálculos y la hinchazón del cuerpo generalizada, con mezclas de espárragos, apio, comino y pepino en forma de pócimas y ajos e higos cocidos en vino, respectivamente.¹

Es preciso recordar que en la segunda mitad del siglo XVII, tres italianos –Marcello Malpighi (1628-1694), Lorenzo Bellini (1643-1704) y Giovanni Baptista Morgagni (1681-1771) -aportaron el conocimiento histológico fundamental para comprender el funcionamiento renal. De esta manera, entró en la historia el término glomerulus. A finales del siglo XVIII, se habían descrito ya los tres síndromes principales de la enfermedad renal: el síndrome nefrótico (Theodore Zwingeren Basilea, 1722), la nefritis aguda y la enfermedad renal crónica, que entrarían juntas en la historia de la mano de Richard Bright.¹

A principios del siglo XIX, el médico Richard Bright, de Bristol (Inglaterra) (1789-1858), fue el primero en relacionar la presencia simultánea de albuminuria, la

hinchazón del cuerpo (hidropesía) y la lesión del parénquima renal, identificando así un nuevo tipo de enfermedad, que relacionaba signos clínicos con alteraciones químicas de la orina y cambios estructurales de los riñones. La observación clínica se relacionaba con pruebas de laboratorio muy sencillas. La necropsia, por último, permitía evidenciar las alteraciones estructurales del riñón.¹

El Síndrome Nefrótico (SN) constituye la glomerulopatía más frecuente en pediatría. Las manifestaciones clínicas son derivadas de la hipoalbuminemia. El pilar del tratamiento continúa siendo de preferencia la terapia con corticoides. Dependiendo de la respuesta a los corticoides, se clasifica en Síndrome Nefrótico Corticoresistente y Corticosensible. La mayoría de los pacientes con SNCR tienen una Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, asociada con un 50% de riesgo de enfermedad renal terminal. Las estadísticas mundiales reflejan corticosensibilidad en el 89% de los casos y corticoresistencia en el 11% de los pacientes con esta patología.²

Se considera entonces, esta patología como un problema de salud pública, ya que cada día se produce un incremento de la cantidad de pacientes pediátricos que la padecen, desconociéndose a nivel regional y local la incidencia de la variante corticoresistente, la cual representa un desafío para el desarrollo de nuevas terapias que permitan reducir al mínimo la morbilidad y prevenir el camino hacia el fallo renal terminal.

La primera descripción de los efectos inmunológicos del Factor de Transferencia la hicieron Lawrence y Pappenheimer en 1956, cuando en sus investigaciones descubrieron que leucocitos humanos de sangre periférica lisados provenientes de

individuos que tenían una hipersensibilidad cutánea de tipo tardío (DTH) a un antígeno como PPD, toxoide diftérico o proteína M del estreptococo, podían transferir una respuesta positiva en los receptores, que anteriormente no eran reactivos a dichos antígenos. Estos efectos son específicos para antígeno. Los extractos obtenidos por el método de Lawrence contienen al menos 200 diferentes moléculas con pesos moleculares de 1 a 20 Kda. Dentro de estas moléculas se encuentran un conjunto de proteínas con pesos moleculares entre 3.5 y 5 Kda, que son específicas para antígeno, y que se denominan factores de transferencia o factores de transferencia específicos (FTs).³

El Factor de Transferencia ha sido utilizado en diversos padecimientos como: infecciones por pulmonar; coccidioidomicosis, lepra, brucelosis, leishmaniasis y toxoplasmosis; en padecimientos que pueden tener un fondo infeccioso viral como el síndrome de fatiga crónica; en inmunodeficiencias como síndrome de WiskottAldrich y en pacientes con inmunodeficiencia que presentan candidiasis mucocutánea crónica; en padecimientos con fondo alérgico (asma, dermatitis atópica); en enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide y psoriasis. En los pacientes con padecimientos malignos como osteosarcoma y carcinoma nasofaríngeo se ha visto mejoría en la sobrevida.⁴

En el síndrome nefrótico corticorresistente las evidencias de una asociación frecuente con atopia, infecciones, vacunaciones y procesos linfoproliferativos, y de que la mayor parte de los enfermos responde al tratamiento con esteroides, inmunosupresores e inmunomoduladores, han sido argumentos sólidos para sugerir la participación del sistema inmunológico en su patogenia.⁵ En 1974, Shalhoub

sugirió que la lesión de la barrera de filtración podía ser debida a la producción de una linfocina producida por los linfocitos T6. Desde entonces, numerosos estudios han demostrado la existencia de disregulaciones de la respuesta inmunitaria, especialmente en las células T, y se ha sugerido que la nefropatia podría ser la consecuencia de una alteración primaria en la función de estas células.⁴

El síndrome nefrótico corticorresistente podría fundamentarse en un daño producido por Linfocitos T. El Factor de Transferencia extraído de leucocitos humanos podría regular la respuesta linfocitaria y tener efectos beneficios en la terapéutica del mismo.

III. MARCO TEORICO

El término Síndrome Nefrótico (SN) ha sido empleado para designar un complejo sintomático con varias manifestaciones clínicas y anatomopatológicas, pronóstico variable y respuestas cambiantes a los agentes terapéuticos, en particular a los adrenocorticoides, designándose con este nombre al cuadro clínico constituido por edemas, oliguria, hipoalbuminemia e hiperlipidemia.⁶

Detrás de este síndrome puede identificarse un amplio espectro de enfermedades, desde la nefrosis neonatal o enfermedad microquística que se presenta en el recién nacido hasta la nefrosclerosis de la edad adulta; siendo lo más común el Síndrome Nefrótico primario idiopático.

El SN puede afectar niños de cualquier edad, desde la infancia hasta la adolescencia, y es más comúnmente visto entre niños de edad escolar y adolescentes. La prevalencia a nivel mundial es aproximadamente 16 casos por 100,000 niños; Los pacientes masculinos son más afectados que los femeninos en un rango de 2 a 1; pero esta predominancia no persiste en la adolescencia. Se estima que la incidencia anual de Síndrome Nefrótico en niños menores de 16 años varía de 2 a 7 casos por 100 000. Existen investigaciones que registran una tasa de 2% y una prevalencia acumulada en un período de 16 años de 15,7 casos por cada 100 000 niños menores de 16 años.⁷

En México se desconoce la incidencia real del Síndrome Nefrótico Primario, en el año 2000 el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" publicó que cada año atienden entre 35 y 40 casos nuevos de Síndrome Nefrótico, con un acumulado de

427 pacientes en 11 años, lo que representa el 26% de las admisiones del departamento de nefrología y el 0.36% de las admisiones totales del hospital en el mismo periodo. De estos aproximadamente la mitad son prescolares, manteniendo la prevalencia en hombres en relación a:1.5. 80% de los pacientes diagnosticados están entre los 2 y 10 años de edad, sin antecedentes de enfermedad renal familiar, la mayoría presentando la variedad histopatológica de cambios mínimos, lo que los hace susceptibles al tratamiento inicial con esteroides.⁷

El síndrome nefrótico es causado por diferentes enfermedades a nivel renal, las cuales desencadenan que la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular aumente. Este síndrome a grandes rasgos cumple con cuatro criterios: los dos primeros ayudan a su diagnóstico, y los últimos pueden o no presentarse en todos los pacientes, proteinuria en rango nefrótico (excreción en la orina mayor a 50 mg/kg por día o 40 mg/m²/hora o una relación proteína/creatinina en orina al azar de >2). Hipoalbuminemia, entendiéndose por ésta, un rango menor de 3 g/dl o de 30 g/L. Edema y la Hiperlipidemia, (colesterol >200 mg/dl)²

Siendo los corticoides, el eslabón principal en el tratamiento del síndrome nefrótico, la respuesta a estos define diferentes características de la patología⁸:

Respuesta al tratamiento con corticoides en la primera manifestación:

- Síndrome nefrótico corticosensible: hay remisión de la proteinuria, secundario a la respuesta al tratamiento.
- Síndrome nefrótico resistente a esteroides : el concepto de corticoresistencia de acuerdo al tiempo de exposición al tratamiento, para

definir la resistencia a los esteroides, aun es confusa. Dentro de las definiciones se citan las siguientes:

- Falta de remisión después de 4 semanas de prednisona a 60 mg/m²/día
 - La Sociedad de Nefrólogos de Francia adiciona al concepto de la resistencia a los esteroides, como remisión después de un tratamiento de cuatro semanas con esteroides (60 mg/m²/día) seguidos por tres pulsos de metilprednisolona
 - KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), define corticoresistencia, de acuerdo al ISKDC (International Study of Kidney Diseases in Childhood), como la falta de resolución de proteinuria luego de un tratamiento con prednisona 2 mg/kg/día o 60 mg/m²/día para 4 semanas, seguidos de 1,5 mg / kg o 40 mg / m² por dosis en días alternos por otras 4 semanas.
- SN corticoresistente tardío: es aquél que se presenta posterior a una recaída, en la que no hay respuesta a tratamiento con esteroides, cuando ya había sido corticosensible en su manifestación inicial.⁶

Alrededor del 85% de los pacientes con SN es corticosensible, después de recibir el tratamiento con este fármaco desaparecen todos los signos y síntomas y los paraclínicos característicos de esta entidad se normalizan; sin embargo, los pacientes restantes son refractarios a tratamiento con esteroides y se considera que progresaran a enfermedad renal terminal ameritando manejo sustitutivo de la función renal.

La respuesta a esteroides, hasta este momento, es el mejor factor pronóstico en esta enfermedad. Menos de 3% de los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible evolucionan a insuficiencia renal crónica en comparación con 50% de los que son resistentes a los esteroides o corticorresistentes⁷.

El objetivo del tratamiento es lograr la remisión del síndrome nefrótico y disminuir la progresión del daño renal. Con este fin se han intentado diferentes esquemas. Se consideró a la ciclosporina como tratamiento de primera elección en niños. Otros fármacos que se han utilizado incluyen bolos de metilprednisolona, ciclofosfamida y micofenolato⁹.

El factor de transferencia es el extracto dializable de leucocitos con propiedades de transferencia de inmunidad celular. Su uso se ha extendido en el tratamiento de una amplia gama de padecimientos inmunológicos, infecciosos y como coadyuvante de padecimientos oncológicos. A pesar de ello, no se conocen completamente aspectos importantes de su perfil proteico, concentraciones de componentes y mecanismos de acción³.

En la práctica clínica, el FT se emplea como un adyuvante inmunológico para el manejo de una amplia gama de enfermedades que van desde hipersensibilidades tipo 1, inmunodeficiencias primarias y secundarias, cáncer, procesos infecciosos, alteraciones cutáneas, entre otros, a pesar de esto, su mecanismo de acción no se encuentra totalmente esclarecido, pero se postula que está implicada la modificación de la señalización de la respuesta inmune innata (\uparrow TLR 2, \uparrow TRL 4, \uparrow IL-2 α , NF- κ β), lo que origina la elevación de los niveles de TNF α , IL-6, IL-8, INF γ

y AMPc, Sin embargo, no se cuenta con una regulación de las fuentes de obtención, composición proteica y esquemas terapéuticos⁴.

Los FT son péptidos polares hidrofílicos que tienen 2 regiones: una variable y una constante. Además de transferir respuestas inmunitarias específicas, actúan sobre los canales de calcio estimulando el transporte de este ion. Son mensajeros que transmiten información sobre la presencia de una amenaza al sistema inmunitario, ya sea externa o interna, y se producen por los linfocitos T como parte de la inmunidad celular. Transportan la inmunidad celular específica de antígeno del linfocito fuente (hipersensibilidad retardada) a los linfocitos no sensibilizados, o vírgenes. También pueden incrementar la actividad de estimulación inmunitaria no específica de antígeno de los linfocitos receptores. Los FT transmiten la información inmunitaria (reconocimiento de los agentes patógenos y respuesta inmunitaria adecuada) a través de FT inductores, supresores y específicos de antígeno. El factor inductor traslada una respuesta inmunitaria aparentemente madura como quimiotaxis del donante al receptor. De esta manera, tanto el factor inductor como el supresor forman una red inmunorreguladora que mantiene equilibrado nuestro sistema inmunitario³.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En Tabasco no existen revisiones actuales de incidencia o prevalencia del Síndrome Nefrótico primario y tampoco de la corticorresistencia del mismo; sin embargo en el servicio de Nefrología del Hospital del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” existe se tiene registrado a 25 pacientes con Síndrome Nefrótico Corticorresistente confirmado, captados en un periodo de 5 años. Existe subregistro de los pacientes con síndrome nefrótico que son ingresados a los servicios de urgencias y hospitalización en medicina interna y otros servicios, y no es documentado como diagnóstico de ingreso inicial. Por lo que se dificulta su seguimiento y actualmente se desconocen las cifras exactas de los pacientes que lo padecen. Las estadísticas que cuentan en la unidad se han elaborado por periodos discontinuos y se desconoce la evolución hacia las complicaciones como insuficiencia renal crónica.

De los pacientes diagnosticados con Síndrome Nefrótico Corticorresistente en la unidad de Nefrología del Hospital RAE del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” posterior al manejo inicial de Prednisona, se inicia un esquema a base de Ciclofosfamida o Micofenolato, teniendo en su mayoría adecuada respuesta; sin embargo existe una cantidad no determinada de pacientes que presenta recaídas clínicas así como persistencia de parámetros de laboratorio clínico anormales (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia. Hipoalbuminemia y proteinuria resistente) los cuales se podrían beneficiar de una terapia coadyuvante que podría mejorar estos aspectos y por lo tanto la calidad de vida general así como un probable impacto sobre las complicaciones que podrían presentarse.

Debido al alto riesgo que los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente de evolucionar a insuficiencia renal crónica con todo los riesgos que conlleva esta patología así como la alta tasa de morbilidad de la misma es necesario explorar opciones terapéuticas o coadyuvantes que permitan la mejoría de los parámetros clínicos y paraclínicos así como la el impacto general sobre el manejo a largo plazo del paciente.

El Factor de Transferencia se constituye por varias moléculas de bajo peso molecular (1.0 a 6.0 kDa). La fracción de 5 kDa corresponde al factor de transferencia específico para antígenos⁴. Existen varios reportes sobre la indicación del factor de transferencia para diversas enfermedades, en particular aquellas en las que la respuesta inmunitaria celular se deteriora o es deficiente. El Factor de Transferencia extraído de leucocitos humanos podría regular la respuesta linfocitaria y tener efectos beneficios sobre el Síndrome Nefrótico Corticorresistente⁷.

Establecer si el Factor de Transferencia como adyuvante al tratamiento convencional administrado en conjunto con la terapia inmunomoduladora habitual, podría establecer mejoría en en el aspecto clínico, reduciendo los internamientos hospitalarios por cuadro de edema facial o genital así como disminución de los parámetros de laboratorio característicos de esta enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿El uso adyuvante de Factor de Transferencia en los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico corticorresistente podría a mejorar los parámetros clínicos y de laboratorio característicos de la enfermedad?

V. JUSTIFICACION

El Síndrome nefrótico es la glomerulopatía primaria más frecuente en pediatría siendo generalmente una enfermedad de evolución benigna, sin embargo hay un pequeño porcentaje que no responde a la terapéutica convencional con esteroides, siendo refractario al mismo.

Los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente evolucionan generalmente hacia enfermedad renal terminal, siendo necesario utilizar otras opciones terapéuticas, entre ellos los inmunomoduladores-

En Tabasco no existen estudios epidemiológicos adecuados para establecer la frecuencia y gravedad con la que se establece el diagnóstico de Síndrome Nefrótico Corticorresistente, sin embargo en el Hospital Regional de Alta especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” existen aproximadamente bajo tratamiento 250 pacientes con SN primario en la actualidad; de los cuales 25 se han establecido con corticorresistencia en los últimos 5 años; siendo las manifestaciones clínicas predominantes las recaídas clínicas frecuentes con edema facial y edema genital así como la persistencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipoalbuminemia y proteinuria persistente, inclusive tras la

administración de medicamentos inmunomoduladores (Ciclofosfamida y Micofenolato) que son la primera línea de manejo en esta entidad.

El tratamiento de niños con Síndrome Nefrótico Corticorresistente se mantiene actualmente insatisfactorio. Los pacientes que no responden a la terapia inicial con esteroide oral pueden ser tratados inicialmente con dosis altas intravenosas de Metilprednisolona o con agentes inmunosupresores tales como Ciclofosfamida, Cloranbucil o Ciclofosfamida. Ensayos clínicos no controlados han encontrado que alrededor de 30% de los niños tratados con ciclosporina y más del 60% tratados con una combinación de Metilprednisolona y Cloranbucil o ciclofosfamida logran remisión completa; sin embargo quedan alrededor de 40% de pacientes que persisten con sintomatología, de los cuales otros estudios mencionan pueden presentar remisión espontánea en muy baja cantidad. Otros agentes terapéuticos no inmunosupresores incluyen Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA's) que podrían ayudar a disminuir la proteinuria presente en esta patología. No hay actualmente una combinación terapéutica óptima de estos diversos agentes para evitar toxicidad y complicaciones⁹.

Las evidencias de una asociación frecuente con atopia, infecciones, vacunaciones y procesos linfoproliferativos, y de que la mayor parte de los enfermos responde al tratamiento con esteroides, inmunosupresores e inmunomoduladores, han sido argumentos sólidos para sugerir la participación del sistema inmunológico en su patogenia⁵.

Los factores de transferencia (FT) son mensajeros peptídicos producidos por linfocitos T activados como parte de la inmunidad celular que actúa en linfocitos vírgenes a través de FT inductores, supresores y específicos de antígeno. Los FT no son inmunógenos porque no son específicos de especie. De igual manera, el FT extraído de leucocitos de los humanos puede transferir inmunidad de una a otra especie.

Los extractos del FT son complejos proteicos que pueden utilizarse como terapia coadyuvante en diversas enfermedades. Los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistencia podrían verse beneficiados de la adyuvancia del factor de transferencia en su terapéutica habitual asociada con el uso de inmunomoduladores; aunque no existe evidencia actual en el uso de la misma, la literatura muestra mejoría en pacientes que han consumido este suplemento asociado a enfermedades de base autoinmune⁴.

Se aplicará a los pacientes seleccionados con el diagnóstico establecido de corticorresistencia, junto a su tratamiento base, 20 dosis de Factor de Transferencia vía oral en una cantidad de 3 dosis por semana con evaluaciones periódicas clínicas y de laboratorio, comparando su evolución para establecer el efecto del uso del mismo; siendo el objetivo de este trabajo establecer si hay o no mejoría a la aplicación de este adyuvante.

VI. OBJETIVOS

a) Objetivo general

Conocer la utilidad del factor de transferencia como adyuvante terapéutico en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente en el servicio de Nefrología del Hospital RAE del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”

b) Objetivos específicos

1. Determinar los niveles plasmáticos de Triglicéridos, Colesterol y Albumina; así como variación en la proteinuria en los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente que consuman terapia adyuvante con factor de transferencia.
2. Determinar las recaídas de pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente mientras se administra Factor de Transferencia como coadyuvante a su terapia de base.

VII. HIPOTESIS

H₀₁ No existe mejoría clínica en los niveles séricos de colesterol, triglicéridos, albumina y disminución de la proteinuria y recaídas en los pacientes con Síndrome Nefrótico Corticorresistente tras la administración adyuvante de Factor de Transferencia.

H₁₁ Existe mejoría clínica en los niveles séricos de colesterol, triglicéridos, albumina y disminución de la proteinuria y recaídas en los pacientes con Síndrome Nefrótico Corticorresistente tras la administración adyuvante de Factor de Transferencia.

El objetivo dos es descriptivo por lo que no se realizó hipótesis

VIII. METODOLOGIA

a) **Diseño del estudio**

Estudio prospectivo, longitudinal, analítico tipo ensayo clínico.

b) **Unidad de observación.**

Pacientes con Síndrome Nefrótico Corticorresistente confirmado en manejo por el servicio de Nefrología de Hospital RAE del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”.

Variable	Síndrome Nefrótico Corticorresistente
Definición conceptual	Enfermedad micro-estructural renal en los podocitos del glomérulo que causan fuga proteica por orina y condicionan características clínicas secundarias.
Definición operacional	Pacientes con Síndrome Nefrótico confirmado bajo terapia esteroidea (Prednisona 60 mg/m ¹ SC/día) por 6 semanas sin remisión de proteinuria (mayor a 40 mg/m ² SC), dislipidemia, hipoalbuminemia, con presencia de

	signos clínicos (Edema facial y/o genital).
Indicador	Cuantificación por laboratorio de Colesterol, Triglicéridos, Albumina en sangre y Proteínas en orina de 12 o 24 hrs. Disminución o ausencia de recaídas clínicas.
Escala de medición	Cantitativa y cualitativa.
Fuente	Expediente clínico

c) Universo de trabajo

Universo de 25 pacientes con diagnóstico de Síndrome Nefrótico con criterio de corticorresistencia en manejo con inmunosupresores o inmunomoduladores y enfermedad activa.

Tamaño de la muestra: Del universo anterior se calculó la muestra con un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 5% dando tamaño muestral de 24 pacientes. En este caso en donde se consiguió adyuvante Factor de Transferencia para 20 pacientes, por lo que se hará como estudio selectivo de casos.

d) Variables

- **Variables independientes:**

Edad, Sexo, Fecha de diagnóstico de Síndrome Nefrotico Corticorresistente, Antecedentes familiares: Síndrome Nefrótico, Cáncer, enfermedades autoinmunes y atopias; numero de internamientos, terapia alterna a esteroides y complicaciones del síndrome nefrótico Corticorresistente. Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, Hipoalbuminemia, Proteinuria, Edema facial y genital, reacciones adversas al factor de transferencia y abandono de terapia adyuvante con factor de transferencia

- **Variables dependientes.**

Síndrome nefrótico corticorresistente.

e) **Estrategia de trabajo clínico.**

Se identificaron pacientes con los criterios establecidos para Síndrome Nefrotico corticorresistente bajo terapia inmunomoduladora o inmunosupresora que persistieran con alteraciones clinicas y paraclinicas propias del síndrome. Se solicito expediente clinico por medio de Archivo Clinico de donde se recolectaron datos de laboratorio asi como estado clinico los cuales se vaciaron en una base de datos.

Se informa a pacientes y tutores de la terapia adyuvante con Factor de Transferencia, se firman consentimientos informados y se inicia aplicación del mismo bajo el siguiente esquema: Una dosis diaria, tres veces por semana hasta completar un total de 10 dosis, se realizan estudios de laboratorio de

control y evaluación clínica mediante cuestionario directo; posteriormente se vacían resultados en base de datos para ser posteriormente comparados respecto a los parámetros basales.

f) Criterios de inclusión.

- Pacientes con Síndrome Nefrótico corticorresistente confirmado
- Manejo con esteroides, inmunomoduladores o inmunosupresores (Prednisona, Ciclofosfamida o Micofenolato)
- Consentimiento informado y Carta compromiso requisitada.

g) Criterios de exclusión y eliminación.

- Síndrome nefrótico corticorresistente remitido o controlado.
- Negativa a firmar carta compromiso y/o consentimiento informado.
- Ausencia de reportes de laboratorio previos a la administración de terapia adyuvante con Factor de Transferencia.
- Negativa a administración de terapia adyuvante con Factor de Transferencia.
- Insuficiencia renal

h) **Método de recolección.**

A cada uno de los pacientes se le realizó un cuestionario resumen de historia clínica que consta de base de datos, ficha de identificación, antecedentes heredo-familiares, características clínicas al ingreso y durante el tratamiento, medicamentos utilizados y laboratorios empleados. Todos estos datos se vaciaron en una base de datos del sistema Acces.

i) **Análisis estadístico.**

Una vez completada la muestra, se extrajo del sistema Acces al sistema estadístico SPSS donde se realizaron tablas, gráficos y estadística inferenciales. Se utilizó la prueba de Chi cuadrada y T de Student.

j) **Consideraciones éticas.**

Se trató de un estudio prospectivo donde se incluyó pacientes con Síndrome Nefrótico Corticorresistente cuyos tutores legales fueron informados en caso de dar su consentimiento sobre el uso de adyuvante Factor de transferencia (suplemento alimenticio), se les explicó que los pacientes que tomen el adyuvante no corren ningún riesgo. Se les entregó el formato de consentimiento informado que incluye nombre completo del tutor, en que consiste la inclusión en el estudio del paciente, los beneficios esperados con el uso del adyuvante proteico. Terminando con la firma del tutor, dos testigos y del médico responsable.

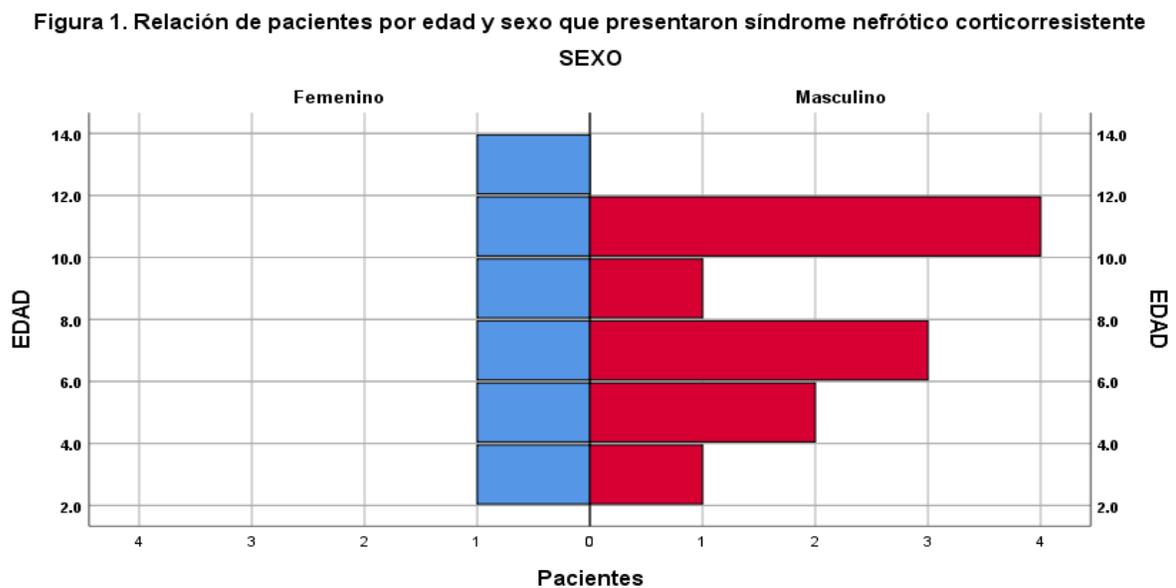
Lo anterior de acuerdo al reglamento de investigación emanado de la Ley General de Salud. Además que la información obtenida del paciente y del expediente clínico serán estrictamente confidenciales y exclusivamente para el beneficio del paciente y de la capacitación del personal investigador responsable.

El presente trabajo observo los lineamientos de los reglamentos de la Ley General de Salud, así como los lineamientos para investigación humana incluidos en el código de Núremberg actualizado en la declaración de Helsinki 2013.

IX. RESULTADOS

Del total de 20 pacientes con los que se inicio el estudio, se completo el protocolo con 17 pacientes, de los cuales se realizaron el analisis estadistico correspondiente.

Figura 1. De los 17 pacientes totales estudiados, 6 pertenecen al sexo femenino (35.3%) y 11 al sexo masculino (64.7%) con un rango de edades entre 3 años 4 meses y 12.9 años; teniendo una media de 8.035 años.



Fuente: 17 pacientes con S. nefrótico del HRAEN RNP Ene-Jun 2019

Tabla 1. Sexo		
	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	6	35.3
Masculino	11	64.7
Total	17	100.0

Tabla 1. Frecuencia y porcentaje de sexo.

Tabla 2. Edad		
EDAD		
N	Válido	17
Media		8.035
Desv. Desviación		3.0426
Mínimo		3.4
Máximo		12.9

Tabla 2. Analisis estadistico de edades.

Tabla 3. Otros suplementos que los pacientes estudiados habían consumido durante el tiempo de su patología fueron Omegas 3, 6 y 9 (23.5%) y Aminoácidos, 5.9% ambos vía oral y de manera discontinua durante su padecimiento. La mayoría de los pacientes no han consumido ningún suplemento alimenticio (70.6%).

Tabla3 . Otros suplementos alimenticios utilizados

	Frecuencia	Porcentaje
Omegas 3, 6 y 9	4	23.5
Aminoácidos	1	5.9
Ninguno	12	70.6
TOTAL	17	100.0

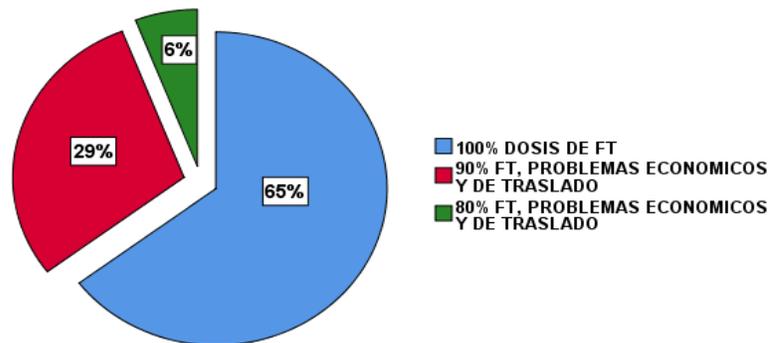
Tabla 4. Complicaciones previas al tratamiento y suplemento alimenticio en pacientes con s. nefrótico corticorresistente

	Frecuencia	Porcentaje
Derrame Pleural	8	47.1
Peritonitis primaria	4	23.5
Ninguna	5	29.4
TOTAL	17	100.0

Tabla 4. Se analizaron las complicaciones previas de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente que han sido motivo de internamientos previos a la administración de coadyuvancia con Factor de Transferencia. El 47.1% han sido ingresados por derrame pleural; 23.5% por Peritonitis primaria y 29.4% no han presentado ninguna complicación aparente desde el inicio del tratamiento convencional de Síndrome Nefrótico.

Figura 2. De los 17 pacientes que se analizaron, 65% completo el esquema total de 20 dosis (100% de esquema terapeutico); 29% lograron un total de 90% de dosis administradas y 6% tomaron solamente 80% del esquema total. De los pacientes que no lograron completar el esquema total de dosis se debio principalmente a problemas de traslado a la unidad para la adminisitracion del coadyuvante en su mayoria por circunstancias relacionadas al costo del mismo.

Figura 2. Proporción de adyuvante factor de transferencia suministrado a pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente



Fuente: 17 pacientes con S Nefrotico del HRAEN RNP ene 2019- jn 2019

Tabla 5. Numero de dosis tomadas de Factor de Transferencia

Estadística	Dosis tomadas
Media	19.12
Desv. Desviación	1.219
Mínimo	16
Máximo	20

Tabla 5.- Las dosis maximas de Factor de Transferencia tomadas fueron de 20 mientras que el minimo fue de 16; con una media de 19.12 dosis.

Tabla 6. Se tomaron estudios paraclínicos previos al inicio de la toma del adyuvante Factor de Transferencia y posteriores; siendo los parámetros analizados: Albumina, Colesterol y Triglicéridos séricos así como Proteinuria; todos al inicio y al término de la aplicación del coadyuvante. Se analizan de manera estadística por pares; teniendo los siguientes resultados:

Tabla 6. Estadísticas de muestras emparejadas				
		Media	N	Desviación
Par 1	Albumina sérica inicio	2.3	17	1.6
	Albumina sérica final	2.8	17	1.2
Par 2	Colesterol inicio	392.7	17	166.2
	Colesterol final	300.4	17	119.1
Par 3	Triglicéridos inicio	228.5	17	147.9
	Triglicéridos final	188.5	17	125.1
Par 4	Proteinuria inicio	931.9	17	1706.4
	Proteinuria final	712.7	17	1523.8

Tabla 7. Se realizó una relación del coeficiente de Pearson entre las variables de laboratorio antes de iniciar el tratamiento y al final del mismo encontrando en todas ellas una relación significativa, por lo que se procedió a hacer una t de Student de muestras pareadas entre las variables: Albumina inicial y final, encontrando una diferencia significativa. Así mismo se correlacionó el Colesterol total, los triglicéridos y la Proteinuria encontrando también en estas diferencias significativas. De manera general se observa que la albumina sérica aumentó y el resto de las variables disminuyeron en promedio.

Tabla 7. Prueba de muestras emparejadas

		t	gl	p
Par 1	Albumina sérica inicio / Albumina sérica final	-3.244	16	0.005
Par 2	Colesterol inicio / Colesterol final	3.823	16	0.001
Par 3	Triglicéridos inicio / Triglicéridos final	3.064	16	0.007
Par 4	Proteinuria inicio / Proteinuria final	2.076	16	0.050

X. DISCUSION

El síndrome nefrótico se define por la presencia de proteinuria superior a 3,5 g/día en adultos y 40 mg/m² en niños, asociada a hipoalbuminemia, edemas e hiperlipidemia. El mecanismo común a todas las enfermedades renales causantes de este síndrome es la pérdida de la selectividad de la barrera de filtración glomerular, lo que permite el paso masivo de proteínas al espacio urinario . + En niños, el SNI se caracteriza por su buena respuesta al tratamiento, alta tendencia a las recidivas y buen pronóstico final sin deterioro de la función renal⁷.

El Síndrome Nefrotico Corticorresistente se define como aquel en el que se dio tratamiento inicial con esteroide (Prednisona) hasta por 8 semanas sin mejoría de los parámetros de laboratorio y con recaídas clínicas frecuentes; siendo el manejo posterior a esteroides el uso de medicamentos inmunomoduladores o inmunosupresores; a pesar de estos manejos una fracción mínima de pacientes persisten con alteraciones bioquímicas y con manifestaciones clínicas recurrentes.

En los primeros estudios con Extractos de Leucocitos Dializables; se estableció inicialmente que es posible transferir una respuesta inmune de un paciente sano a un paciente enfermo mediante reacciones de antígeno – anticuerpo de los Linfocitos T que no son del todo descritas actualmente; se llamaron a estas moléculas dializables de leucocitos Factor de Transferencia y se han aplicado en pacientes con patologías con transfolo inmune¹⁰.

En uno de los metanálisis realizado en Mexico por Dolores, Sanchez Gonzales, *et al*. Sobre el uso terapéutico de los factores de transferencia, se relizaron

observaciones comparacionales entre el Factor de Transferencia derivado de animales; de Factor de Transferencia derivado de Calostro Humano y el usado en esta tesis, el Factor de Transferencia de Dializado de Leucocitos humanos; observándose que El FT dializable de leucocitos humanos tiene un potente efecto quimiotactico de granulocitos, mientras que su efecto es debil en monocitos in vitro e in vivo⁴.

El FT se ha utilizado con éxito en tumores como el neuroblastoma, donde se demuestra la capacidad citotóxica de linfocitos contra células tumorales de neuroblastoma⁴. El FT ha mostrado buenos resultados en el tratamiento de pacientes con carcinoma broncogénico y en pacientes con neoplasias diseminadas refuerza la inmunidad celular¹¹.

Ademas de otros estudios donde se ha usado el factor de transferencia en enfermedades de Etiologia Infecciosa. Uno de los primeros trabajos sobre esta índole fue el realizado por John M. Dywer, *et al.* Donde se observo la mejoría de la sintomatología en sujetos animales infectados con *M. Tuberculosis*¹³. Posteriormente D.Viza en un trabajo publicado en el 2012 donde se uso el Factor de Transferencia de Leucocitos humanos en enfermedades parasitarias, virales y bacterianas establece mejoría en la evolución clínica de pacientes infectados con Hepatitis B, Citomegalovirus, Virus Eipstein-Bar, Tuberculosis y Coccidioidomycosis¹². Es de particular relevancia el efecto del Factor de Transferencia como adyuvante modulador en las infecciones por Herpes Virus, establecido en un trabajo Cubano publicado en el año 1990 por Cabezas Quiroga *et al.* Y avalado por trabajos posteriores en Mexico¹⁴.

Otras publicaciones también se han dado a la tarea de demostrar el uso como adyuvante de factor de transferencia en pacientes con enfermedades de etiología autoinmune, entre los principales destacan el uso de este adyuvante en la Enfermedad de Wiskott-Aldrich, donde se probó mejoría de la evolución clínica asociada a las infecciones recurrentes y a la disminución de eventos adversos en el curso de la enfermedad¹⁵.

El FT extraído de leucocitos se ha utilizado con éxito en el tratamiento de papilomatosis laríngea, dermatitis atópica, hiper-gamaglobulinemia E, asma bronquial, micosis fungoides, herpes zóster, linfoma de Hodgkin, eritema polimórfico y candidiasis crónica⁴.

Sin embargo ninguno de estos estudios han sido en población pediátrica, siendo en este sentido el más relevante el realizado por el Instituto Nacional de Pediatría por Huerta Lopez, *et al.* en pacientes con rinitis alérgica y Asma, con mejoría clínica de importancia y disminución de los eventos de broncoespasmo y exacerbación de la sintomatología¹⁶.

Sin embargo, en un meta-análisis realizado por Cruz Barrios, *et al.* publicado en el 2014 en la Habana, concluye que en la mayoría de los pacientes tratados con Factor de Transferencia se observa mejoría de la evolución clínica, los estudios paraclínicos y los eventos de recaída; aunque en la mayoría el factor determinante de dicha evolución queda poco claro; esto debido principalmente a la gran heterogeneidad de los esquemas posológicos empleados y el cuantioso número de terapéuticas de base empleados; así como la ausencia de estudios que

correlacionaran la patología tratada con un verdadero trasfondo inmunológico.

El Factor de Transferencia demostró su eficacia en los estados de inmunidad celular deficiente durante los ensayos clínicos realizados, sin embargo, existen pocos estudios publicados que evalúen su efectividad, la cual se establece en ensayos clínicos controlados, aleatorizados, a doble ciegas y pragmáticos. Sin embargo, estos resultan costosos, de compleja realización y someten al paciente al riesgo de la experimentación, por lo que otros tipos de estudios más sencillos pueden aportar datos que justifiquen la realización de los mismos y describan el comportamiento del fármaco en la práctica clínica habitual¹⁵.

XI. CONCLUSION

En este estudio se Trato a Paciente con Síndrome Nefrotico Corticorresistente de la unidad de Nefrología pediátrica del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”, administrando un promedio de 17 dosis de Factor de Transferencia como terapia Adyuvante; en una posología de 3 dosis por semana; tomando como referencia los niveles séricos de Albumina, Colesterol, Triglicéridos y niveles de Proteinuria.

Se observa en los resultados una mejoría global de los niveles de los mismos, con una relación estadística significativa en los niveles séricos posterior a la administración de Factor de Transferencia.

En el análsis realizado se observa aumento de los niveles de Albumina sérica en estos pacientes, con una disminución de Colesterol, Trigliceridos y Proteinas Urinarias con significancia estadística.

Con respecto a los eventos de recaída se observo una tendencia a las disminución de los eventos de edema facial principalmente, sin mostrar ninguna complicación característica de Síndrome Nefrotico Corticorresistente (Edema genital, Derrame Pleural o Pritonitis primaria) durante los 6 meses que el Factor de Transferencia fue administrado.

Cabe destacar que en todos los pacientes se mantuvo el esquema terapéutico ya establecido por el servicio de Nefrologia y el cual no fue suspendido, demostrándose entonces la eficacia de la adyuvancia del Factor de Transferencia.

Es necesario, sin embargo mantener la observación de estos pacientes para el comportamiento posterior a la administración del Factor de Transferencia y de ser posible continuar con la aplicación del mismo por un periodo mayor de tiempo y así establecer de manera mas exacta la utilidad del mismo.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Luis Eduardo Avedaño. Antecedentes Historicos. Carlos Quereda Rodriguez Navarro. Historia de la Nefrologia en España. 1ra Edicion. Barcelona. Pulso Ediciones. 2012. Paginas 19 -25.
- 2.- Ingrid De la Hoz Mendoza, Milena Santana Fontalvo, Zilac Espitaleta Vergara, Carlos Parga. *Síndrome nefrótico resistente a corticoides en pediatría, actualización*. Biociencias. Volumen 11. Número 2. 15 - 26. Diciembre 2016.
- 3.- Guillermo Arturo Guidos-Fogelbach, Jorge Antonio Paredes-Aguilar, Nayeli, et al. Determinación y análisis del perfil proteico de diferentes factores de transferencia. Rev Alerg Mex. 2016;63(4):365-372.
- 4.- Dolores J. Sanchez-Gonzalez, Carlos A. Sosa-Luna, Ismael Vásquez-Moctezuma. Factores de transferencia en la terapéutica médica. Med Clin (Barc). 2011;137(6):273–277.
- 5.- Alfonso Segarra-Medrano, Clara Carnicer-Cáceres, M. Antonia Arbós-Via, M. Teresa Quiles-Pérez, Irene Agraz-Pamplona, Elena Ostos-Roldán. Biomarcadores en el síndrome nefrótico. Nefrologia 2012;32(5):558-72
- 6.- Kliegman, Robert M., MD; St Geme, Joseph W., MD; Blum, Nathan J., MD; Shah, Samir S., MD, MSCE; Tasker, Robert C. Et al. Nelson Textbook of Pediatrics, Chapter 545, 2752-2760.
- 7.- Guia de Practica Clinica. Diagnostico y Tratamiento del Síndrome Nefrotico primario en niños. Mexico. Secretaria de Salud. 2013.
- 8.- Chia-shi Wang. Larry A. Greenbaum. Nephrotic Syndrome. Pediatr Clin N Am 66 (2019) 73–85. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.006>
- 9.- Doaa Habashy · Elisabeth M. Hodson Jonathan C. Craig. Interventions for steroid-resistant nephrotic syndrome: a systematic review. Pediatr Nephrol (2003) 18:906–912 DOI 10.1007/s00467-003-1207-0.
- 10.- John M. D. Transfer Factor in the age of molecular biology. A review. Biotherapy 9:17. 1996. Sydney Australia.
- 11.- Renato Berrón-Pérez, Raúl Chávez-Sánchez, Iris Estrada-García. Indications, usage, and dosage of the transfer factor. Revista Alergia México 2007;54(4):134-39.
- 12.- D. Viza, H. Fudenberg, a. Palareti. Et al. Transfer Factor: an Overlooked Potential for the Prevention and Treatment of Infectious Diseases. Folia Biologica (Praha) 59, 53-67 (2013).
- 13.- Estrada-Parra, S.; Velasco-Castrejón, O.; Rebora, F.; Díaz, M.L. y J. Padierna (1983). Inmunoterapia de la tuberculosis pulmonar avanzada con Factor de Transferencia específico. Salud Pública de México 25: 589-600

14.- Ramiro Cabezas-Quiroga. Inmunoterapia con Factor de Transferencia en pacientes con Herpes Zoster. Centro de Investigaciones Biológicas, La Habana, Cuba. Infectología, Mex. V: 293-299.

15.- A. S. Levin, L. E. Splitter. Et al. Wiskott-Aldrich Syndrome. A genetically determined cellular immunologic immunodeficiency. Clinical and Laboratory responses to Therapy with Transfer Factor. National academy Of Sciences. Vol. 67. No. 2. Pp: 821 – 828. October 1970.

16.- Huerta, L.J. Factor de transferencia: Una alternativa en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas. Vol. 11, Núm. 1 • Enero-Abril 2012.

17.- María Aida Cruz Barrios, Lic. Blanca Nieves Rodríguez Montiel. Et al. Evolución clínica de pacientes tratados con factor de transferencia. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter v.20 n.3 Ciudad de la Habana sep.-dic. 2014.

XIII. ORGANIZACIÓN.

RECURSOS HUMANOS

a) Responsable del estudio:

Dr. Ellioth Alonso Federico Quintana Garcia.

b) Directores de la tesis:

Dra. Irene Margarita Rocha Gomez

Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala

RECURSOS MATERIALES

a) Físicos:

I. Expedientes clínicos

II. Factor de Transferencia derivado de leucocitos humanos.

III. Computadoras

IV. Internet

b) Financiero: Los propios del investigador

XIV. EXTENSION

Se autoriza a la Biblioteca de la UNAM la publicación parcial o total del presente trabajo recepcional de tesis, ya sea por medios escritos o digitales. A través de foros nacionales e internacionales y o publicaciones nacionales e internacionales.

