



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO**

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

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TÍTULO:
TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO
CORTICORRESISTENTE CON BOLOS DE
METILPREDNISOLONA Y CICLOFOSFAMIDA EN UN
HOSPITAL PEDIÁTRICO 2018-2019**

**ALUMNO:
DRA. LIDIA CAROLINA CHÁVEZ CORDOVA**

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



Villahermosa, Tabasco. Julio de 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 AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO**

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

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TÍTULO:
TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO
CORTICORRESISTENTE CON BOLOS DE
TILPREDNISOLONA Y CICLOFOSFAMIDA EN UN
HOSPITAL PEDIÁTRICO 2018-2019**

**ALUMNO:
DRA. LIDIA CAROLINA CHÁVEZ CORDOVA**

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

□ Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: LIDIA CAROLINA CHÁVEZ CORDOVA
FECHA: JULIO DE 2019



Villahermosa, Tabasco. Julio de 2019

DEDICATORIA

A mis padres Lidia y Arturo, que me vieron recorrer este camino tan deseado por mí, por los momentos de debilidad, en los que se encargaron de fortalecerme con su amor para convencerme de continuar luchando por mis sueños que ahora se hacen realidad. Los que no me permitieron dudar de mi capacidad y a los que les debo absolutamente todo en esta vida.

A mis padrinos Martha y Francisco, que han sido parte esencial de mi formación profesional. No hay palabras para agradecer lo que han hecho por mí.

A mis compañeros, mis 15 hermanos, que nos prometimos terminar juntos lo que decidimos iniciar y lo logramos.

A mi maestra, asesora de tesis, ejemplo a seguir y la que me enseñó el amor por la nefrología pediátrica, Dra. Margarita Rocha, gracias por creer en mí.

Al Dr. Manuel Borbolla, por tener siempre la disponibilidad de enseñarnos y guiarnos hasta ver materializado nuestro trabajo.

A Dios, por permitirme cada día ver el milagro de la vida y no soltarme.

INDICE

I	RESUMEN	4
II	ANTECEDENTES	5
III	MARCO TEORICO	6
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
V	JUSTIFICACION	14
VI	OBJETIVOS	15
	a. Objetivo general	
	b. Objetivos específicos	
VII	HIPOTESIS	16
VIII	METODOLOGIA	17
	a. Diseño del estudio.	17
	b. Unidad de observación.	17
	c. Universo de Trabajo.	17
	d. Calculo de la muestra y sistema de muestreo.	17
	e. Definición de variables y operacionalización de las variables.	18
	f. Estrategia de trabajo clínico	19
	g. Criterios de inclusión.	20
	h. Criterios de exclusión y eliminación	20
	i. Métodos de recolección y base de datos	20
	j. Análisis estadístico	21
	k. Consideraciones éticas	21
IX	RESULTADOS	22
X	DISCUSIÓN	28
XI	CONCLUSIONES	29
XII	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	30
XIII	ORGANIZACIÓN	32
XIV	EXTENSION	33
XV	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	34
	ANEXOS	35

I. RESUMEN

Introducción: El síndrome nefrótico, es el síndrome renal más frecuente en pediatría, el cual tiene una incidencia anual de entre 2 y 7 casos nuevos al año por cada 100,000 niños y con una prevalencia de 12 a 16 por cada 100,000 niños. Según las guías establecidas por la KDIGO, de manera inicial, el manejo estándar del síndrome nefrótico, se basa en prednisona vía oral con dosis de 40mg/m²sc/día por 4 a 6 semanas, continuando con dosis de reducción de 2 a 5 meses posteriores. Se ha descrito que el uso prolongado de esteroides, tiene efectos secundarios importantes como retraso del crecimiento, hipertensión arterial y obesidad por lo que se proponen terapias alternativas con uso de ciclofosfamida, ácido micofenólico e inhibidores de la calcineurina. En cuanto al tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente, se encuentra como alternativa los inhibidores de calcineurina, siendo la ciclosporina, la terapia de elección, con un 31% de remisión completa y 38% de remisión parcial a los 6 meses, inicialmente combinado con esteroide, con monitorización de niveles plasmáticos de ciclosporina. Esta descrito que la ciclofosfamida, forma parte de la línea de manejo para síndrome nefrótico corticorresistente, la cual además se relaciona con una reducción de la frecuencia de recaídas e inducción a remisión a largo plazo.

Objetivo: Evaluar el tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente con bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida en el Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Rodolfo Nieto Padrón" 2018-2019.

Material y métodos. Se trató de un estudio prospectivo, longitudinal, analítico tipo ensayo clínico, de pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente sin respuesta a tratamiento con prednisona con un total de 21 pacientes del servicio de nefrología pediátrica del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón".

Resultados: De un total de 21 pacientes el 42% fueron mujeres y el 57% fueron hombres, se analizó la relación de factores relacionados y la evolución de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente encontrando una significancia estadística para las variables clínicas de edema facial. Se realizó una t de student con las variables de laboratorio de pacientes corticorresistente antes y después del tratamiento con ciclofosfamida y bolos de metilprednisolona, encontrando variación significativa en la albúmina en orina de 24 horas. Se analizó la relación de los análisis de laboratorio de pacientes corticorresistentes tratados con ciclosporina encontrando una variación significativa en cuanto al aumento de la creatinina serica, lo cual impacta de manera negativa en la función renal.

Conclusiones: Al comparar la eficacia en el uso de la ciclofosfamida y bolos de metilprednisolona vs. Ciclosporina y ácido micofenólico en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente, se encontró que en el uso de la ciclofosfamida y bolos de metilprednisolona, disminuyó la albuminuria, a diferencia del uso de la ciclosporina en donde prevaleció y se incrementó la creatinina sérica en más del 50%. Concluyendo que si hubo mejoría en el tratamiento de los pacientes sin embargo no se puede comprobar aun, la remisión del padecimiento.

Palabras clave: Síndrome nefrótico corticorresistente. Ciclofosfamida y bolos de metilprednisolona. Proteinuria. Ciclosporina. Ácido Micofenólico.

II. ANTECEDENTES

El síndrome nefrótico, es el síndrome renal más frecuente en pediatría, el cual tiene una incidencia anual de entre 2 y 7 casos nuevos al año por cada 100,000 niños y con una prevalencia de 12 a 16 por cada 100,000 niños. ¹

Se observa dos veces más frecuente en varones que en mujeres en la etapa preescolar y escolar. Hay un predominio marcado en niño asiáticos en comparación con caucásicos y en menor frecuencia en niños africanos quienes además tienen predominio para las lesiones glomerulares corticorresistentes. ²

Las manifestaciones clínicas son derivadas de una alteración en la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular, así como de los mecanismos de compensación, por lo que en el manejo de estos pacientes debe de considerarse presencia de hipo, normo e hipervolemia, susceptibilidad a infecciones, posibilidad de fenómenos tromboembólicos, dislipidemias y desnutrición. ³

Se han establecido pautas terapéuticas a nivel internacional, en las cuales de manera inicial, la prednisona forma parte de la primer línea de tratamiento en pacientes mayores de 1 año, en su presentación inicial durante 6 semanas de manera diaria, con su posterior reducción, con lo que se ha observado respuesta favorable de manera temprana, sin embargo debido a que hasta el 80% de los pacientes que han logrado remisión, presentan al menos 1 recaída con proteinuria y manifestaciones clínicas de síndrome nefrótico, se recomienda que la terapéutica inicial, se administre durante 3 meses, con posterior administración en días alternos de 2 a 5 meses. ^{4,5}

III. MARCO TEÓRICO

El síndrome nefrótico, es causado por enfermedades renales que provoquen el aumento de la permeabilidad de la membrana de filtración glomerular, la cual tiene cuatro características clínicas que integra el diagnóstico que son, proteinuria mayor a 40mg/m²sc/hr, hipoalbuminemia menor a 2.5mg/dl, edema e hiperlipidemia.

Los mecanismos de lesión glomerular que explican la patogenia del síndrome nefrótico, son la enfermedad de cambios mínimos y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, la circulación de complejos inmunes como en la glomerulonefritis membranoproliferativa, nefritis lúpica y glomerulonefritis postestreptocócica y las mutaciones en los podocitos en el caso de las formas congénitas o corticorresistentes.⁶

De manera general, se clasifican de la siguiente manera:

- Síndrome nefrótico primario, el cual se refiere al síndrome nefrótico en ausencia de enfermedad sistémica.
- Síndrome nefrótico idiopático, el cual representa más del 90% de los casos en la infancia.
- Síndrome nefrótico secundario, definido como secundario a otras causas de lesión glomerular.

De acuerdo a la histopatología, se reporta la enfermedad de cambios mínimos como la más común hasta en un 77% en frecuencia, seguido de la glomerulonefritis membranoproliferativa en 8%, glomeruloesclerosis focal y segmentaria en 7%, glomerulonefritis proliferativa en 2%, proliferación mesangial 2%, glomeruloesclerosis focal y global 2% y glomerulopatía membranosa 2%.⁶

La prevalencia de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria aumenta con la edad y se describe que del 20 al 30% de esta variedad histológica, son pacientes de origen hispano y afroamericanos además de asociarse con hematuria macroscópica, hipertensión y aumento de creatinina sérica y a mala respuesta a terapia con esteroides. La enfermedad de cambios mínimos se caracteriza por buena respuesta al tratamiento esteroideo, ya que aproximadamente el 92% de estos, logran la remisión después del tratamiento.⁷

La causa más frecuente de síndrome nefrótico, es el síndrome nefrótico idiopático, la cual se caracteriza por una lesión en los podocitos, que lleva a una proteinuria masiva. Esta incluye principalmente dos subtipos histológicos, que son enfermedad de cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

Se menciona que el 80% de los casos en pediatría, muestran enfermedad de cambios mínimos basados en los reportes histopatológicos y la mayoría responden al tratamiento con esteroides.

Se definen las siguientes entidades clínicas de acuerdo a la respuesta a esteroides como:

- Síndrome nefrótico corticosensible: existe una remisión completa del síndrome clínico y bioquímico en respuesta al tratamiento con corticoides.
- Síndrome nefrótico corticorresistente: existe una falla en lograr remisión completa, después de terapia de 8 semanas con corticoides.

- Síndrome nefrótico corticosensible con recaídas infrecuentes: aquellos pacientes con un máximo de una recaída en 6 meses tras el cuadro inicial, o una a tres recaídas en 12 meses.
- Síndrome nefrótico corticodependiente: presencia de dos recaídas consecutivas durante la terapia con corticoides, o bien, recaída en las 2 semanas siguientes a la suspensión de los mismos.
- Remisión del síndrome nefrótico: se define como la presencia de una relación proteinuria/creatininuria (P/C), menor a 0.2 o menos de 1 tira reactiva negativa durante 3 días consecutivos.
- Remisión parcial: P/C de 0.2 -2 y normalización de albúmina mayor a 3g/dl, con persistencia de proteinuria en rango no nefrótico de 4 a 40mg/m²/hora.
- Recaída: P/C mayor a 2 o más de 3 tiras reactivas en orina durante 3 días consecutivos
- Corticorresistencia secundaria: se refiere a la proteinuria persistente durante 4 o más semanas de corticoides después de una o más remisiones.^{3,8}

De manera clásica, los pacientes con síndrome nefrótico, se presentan con una historia de edema progresivo, el cual inicia en región peri orbitaria, de predominio matutino, en ocasiones con presencia de dolor abdominal en cuyo caso se deben descartar peritonitis espontánea si se asocia a fiebre. Puede existir antecedente de infecciones de vías respiratorias superiores, el cual se encuentra relacionado como factor desencadenante del síndrome nefrótico.

Está descrito que la respuesta a la terapia con esteroides y la frecuencia de recaídas proveen una guía para establecer el tratamiento en los pacientes con síndrome nefrótico.

La mayoría de los pacientes responden al tratamiento con prednisona vía oral, sin embargo, se menciona que aproximadamente el 50% de estos pacientes, presentarán corticorresistencia o recaídas frecuentes, ya que incluso aquellos que se clasifican como corticosensibles, se reportan con recaídas en la adultez.

La frecuencia de las recaídas durante la infancia y la necesidad de inmunosupresores como ciclofosfamida o ciclosporina, medicamentos de segunda o tercera línea de tratamiento, son también predictores para enfermedad activa durante la adultez, sin embargo, se describe hasta un 85% de remisión a largo plazo.

En cuanto a la función renal, en la mayoría de los pacientes está conservada, pero la progresión a falla renal crónica se reporta en menos del 5% de los pacientes con sensibilidad a los corticoides, aumentando el riesgo de progresión a falla renal en estadio terminal a 5 años del diagnóstico, en aquellos que presentan corticorresistencia.

Dentro de las complicaciones descritas del síndrome nefrótico, las infecciones son una causa importante de morbilidad. En general, estos pacientes se encuentran con bajas concentraciones de inmunoglobulina G, así como disminución de complemento por pérdida urinaria y alteraciones en su producción, lo que conlleva a mayor riesgo de infecciones. La peritonitis espontánea bacteriana se asocia principalmente a *Streptococcus pneumoniae*.

Debido a que se conoce que el síndrome nefrótico es un estado de hipercoagulabilidad, en donde hay un incremento en la síntesis de factores protrombóticos V y VIII, así como aumento de la agregación plaquetaria y pérdida urinaria de factores anticoagulantes como la antitrombina III, proteína C y S, existe el riesgo de presentar tromboembolismo venoso a nivel pulmonar, cerebral y renal y se describe hasta en un 3% de los pacientes durante la infancia.

La falla renal aguda, se describe como la tercera complicación más frecuente en niños con síndrome nefrótico, identificando como factores de riesgo el uso de medicamentos nefrotóxicos, infecciones recurrentes, corticorresistencia, uso de diuréticos en pacientes como hemoconcentración e hipovolemia.

En cuanto al manejo del edema, basándose en la patogénesis, la principal medida, es la restricción de volumen y sodio además del uso de diuréticos de asa. Se explica que como resultado de la disminución del volumen intravascular, se aumenta la secreción de vasopresina y factor natriurético auricular los cuales junto con aldosterona, generan hipernatremia y retención hídrica por los túbulos, siendo consecuencia del bajo volumen intravascular. El uso de albúmina en combinación con diuréticos de asa, en ocasiones es utilizado para inducir diuresis y natriuresis, en especial en los casos en donde el volumen intravascular se encuentre disminuido o presenten edema severo, aunque su uso continúa siendo controversial, ya que al aumentar el volumen intravascular, podría generar hipertensión y edema pulmonar, sin embargo, la mayoría de los pacientes con edema, se encuentran hipovolémicos, por lo que esta terapia combinada, contribuye a la expansión del volumen intravascular.^{9,10,11}

Dentro de las indicaciones para el uso de albúmina humana, se describen la ascitis a tensión que comprometa el retorno venoso, restricción diafragmática y flujo linfático, derrame pleural que comprometa la respiración, oliguria que condicione falla renal aguda, edema palpebral que comprometa la visión y edema genital severo.¹¹

Según las guías establecidas por la KDIGO, de manera inicial, el manejo estándar del síndrome nefrótico, se basa en prednisona vía oral con dosis de 40mg/m²sc/día por 4 a 6 semanas, continuando con dosis de reducción de 2 a 5 meses posteriores, sin embargo, la guía de práctica clínica, establece una dosis de 60mg/m²sc/día durante 4 a 6 semanas, con posterior reducción a 40mg/m²sc/día durante 2 a 5 meses.^{1,4}

Se ha descrito que el uso prolongado de esteroides, tiene efectos secundarios importantes como retraso del crecimiento, hipertensión arterial y obesidad por lo que se proponen terapias alternativas con uso de ciclofosfamida, ácido micofenólico e inhibidores de la calcineurina.¹²

En cuanto al tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente, se encuentra como alternativa los inhibidores de calcineurina, siendo la ciclosporina, la terapia de elección, con un 31% de remisión completa y 38% de remisión parcial a los 6 meses, inicialmente combinado con esteroide, con monitorización de niveles plasmáticos de ciclosporina. La mayoría de los pacientes que responden, lo hacen en los primeros 3 meses y se prolongarán por un mínimo de 12 meses, para su posterior disminución a la dosis mínima efectiva por hasta 2 años, teniendo como contraindicación de su uso aquellos pacientes con función renal comprometida,

biopsia con daño crónico irreversible y/o hipertensión no controlada, ya que estos mismos, se consideran efectos adversos del uso de este fármaco.

Otra alternativa con menores efectos adversos, es el tacrolimus sin embargo hay menos estudios controlados que con ciclosporina.⁴

Esta descrito que la ciclofosfamida, forma parte de la línea de manejo para síndrome nefrótico corticorresistente, la cual además se relaciona con una reducción de la frecuencia de recaídas e inducción a remisión a largo plazo.¹³

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento de primera línea para los pacientes con síndrome nefrótico, incluye esteroides como la prednisona, sin embargo, dada la alta tasa de recaídas, que se traduce en proteinuria, edema y alteraciones bioquímicas, genera un deterioro en la calidad de vida y pronóstico para la función renal de los pacientes de esta unidad. En este trabajo, se propone el uso de bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida como alternativa terapéutica a los pacientes que han presentado persistencia de sintomatología a pesar de manejo con fármacos de primera y segunda línea como prednisona, ciclosporina y ácido micofenólico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El uso de bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida intravenosa, se relaciona con remisión de proteinuria en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente?

V. JUSTIFICACIÓN

La población de pacientes con síndrome nefrótico del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”, es tratada de manera inicial, con corticoides, presentando en su mayoría, corticorresistencia.

A pesar del manejo con inhibidores de calcineurina, persisten con sintomatología y proteinuria en rango nefrótico.

En el presente trabajo, se pretende demostrar que en pacientes con síndrome nefrótico hay remisión, cuando se ha incluido al tratamiento bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida.

Lo anterior, se encuentra contemplado en las posibilidades de tratamiento que menciona la guía de práctica clínica de síndrome nefrótico, así como la guía de los padecimientos más frecuentes de nefrología pediátrica, publicado por el departamento de nefrología pediátrica.^{1,2}

VI. OBJETIVOS

a. Objetivo general.

Evaluar el tratamiento del síndrome nefrótico corticorresistente con bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida en el Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” 2018-2019

b. Objetivos específicos

- 1.- Evaluar la eficacia del tratamiento en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente tratados con bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida versus ácido micofenólico y ciclosporina; mediante la medición basal y a los 4 meses, con pruebas de funcionamiento renal, albúmina sérica, proteínas en orina, colesterol, triglicéridos, biometría hemática y albúmina en orina de 24 horas. De enero a julio 2019
- 2.- Determinar las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistentes incluidos en el estudio.

VII. HIPÓTESIS

H₀₁: Los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente, mostrarán disminución de albuminuria con la administración de bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida.

H₁₁: Los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente, no mostrarán mejoría clínica ni bioquímica con la administración de bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida.

No se realiza hipótesis del objetivo específico 2 por ser descriptivo

VIII. METODOLOGÍA

a. Diseño del estudio.

Estudio prospectivo, longitudinal, analítico tipo ensayo clínico.

b. Unidad de observación.

Pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente sin respuesta a tratamiento con prednisona.

c. Universo de Trabajo.

Total de 21 pacientes del servicio de nefrología pediátrica del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”

d. Cálculo de la muestra y sistema de muestreo.

Del universo anterior, se calculó la muestra estadística, con una confiabilidad del 95%, un margen de error del 5% y una heterogeneidad del 50%, se encontró una muestra estadística de 21 pacientes.

Se incluyó a los pacientes, con resistencia al tratamiento de primera y segunda línea y por cada paciente que se incluyó de estos, se tomó uno con corticorresistencia reciente.

La inclusión de pacientes es de acuerdo al interés del investigador de la siguiente forma:

Se incluyen a los pacientes de acuerdo a su presentación en la consulta externa de Nefrología pediátrica, en donde se seleccionarán ambos grupos.

En el primero, se incluirán los pacientes corticorresistentes y resistentes a inhibidores de calcineurina, que se les aplicará como tratamiento alternativo, bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida.

El segundo grupo, será con pacientes corticorresistentes, los cuales inician tratamiento con inhibidores de calcineurina y/o ácido micofenólico.

e. Definición de variables y operacionalización de las variables

Variable dependiente:

- Síndrome nefrótico y sub variedades histológicas

Variables independientes:

- Edad
- Sexo
- Peso
- Talla
- Proteinuria
- Albúmina en orina de 24 horas
- Albúmina sérica
- Colesterol
- Triglicéridos
- Urea
- Creatinina
- Hemoglobina

- Leucocitos totales

Variable	Eficacia del tratamiento en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente
Definición conceptual	Lograr con el tratamiento empleado, la disminución de edema, proteinuria, albumina en orina de 24 horas dislipidemia y aumento de albumina sérica.
Definición operacional	Relación proteinuria/creatininuria (P/C), menor a 0.2 o menos de 1 tira reactiva negativa durante 3 días consecutivos.
Indicador	Proteinuria/creatininuria menor a 0.2 o tira reactiva negativa
Escala de medición	Cuantitativa y cualitativa
Fuente	Expediente clínico

f. Estrategia de trabajo clínico

Se cita a los pacientes a la consulta externa de nefrología pediátrica del Hospital Regional de Alta Especialidad del Hospital del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” y se selecciona la terapia de segunda o tercera línea con ciclosporina y/o ácido micofenólico vs. bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida y se solicitan estudios de control, para evaluar sus resultados.

g. Criterios de inclusión.

Pacientes menores de 1 a 15 años de edad.

Pacientes con corticorresistencia.

Pacientes que persistan con proteinuria a pesar del tratamiento con inhibidores de calcineurina y/o ácido micofenólico.

Pacientes sin comorbilidades agregadas (neoplasias, falla renal previo al diagnóstico de síndrome nefrótico, nefropatía lúpica, etc)

h. Criterios de exclusión y eliminación

Pacientes que se encuentren cursando con datos de infección activa.

Pacientes con efectos adversos demostrados a metilprednisolona o ciclofosfamida.

Pacientes con comorbilidades asociadas.

i. Métodos de recolección y base de datos

Se aplicará un cuestionario consistente en ficha de identificación, antecedentes heredofamiliares, características clínicas del síndrome nefrótico, datos de laboratorio y gabinete, indicadores de recaída y tratamiento ambulatorio.

Se construyó una base de datos en el sistema Access específico para el presente estudio.

j. Análisis estadístico

Se utilizará estadística descriptiva (media, desviación estándar) figuras (gráficas) así como pruebas de hipótesis del sistema SPSS V24 para la interpretación de datos.

k. Consideraciones éticas.

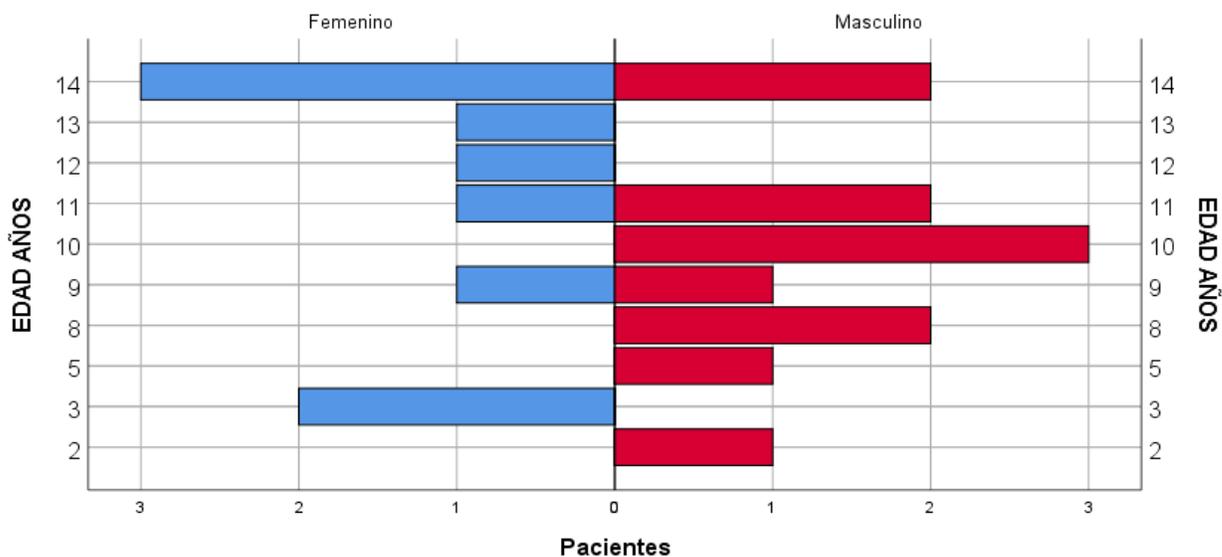
Se obtuvo la información de los expedientes clínicos y de pacientes en la consulta externa para asignarles el tratamiento específico, según el período del síndrome nefrótico en el que se encuentran. El tratamiento fue explicado al responsable o tutor del paciente y consistió en especificar los riesgos que conlleva el uso de los medicamentos como la ciclosporina, ácido micofenólico, bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida, que tienen que ser utilizados para el control del padecimiento. Lo anterior, es específicamente con fines terapéuticos y cuya información se utilizará para aumentar los conocimientos académicos sobre el tratamiento de este tipo de pacientes. La información se manejará con confidencialidad sin divulgar nombres ni características de los pacientes.

La investigación se sujetó a lo dispuesto en la ley General de salud referente a el capítulo de investigación sobre seres humanos. Si se realizó consentimiento informado ya que se utilizaron medicamentos que potencialmente pueden exacerbar algunos padecimientos no relacionados con la enfermedad que se están tratando, solo se dispuso de la información del expediente clínico. Lo anterior también guardo lo dispuesto en la norma internacional de investigación en seres humanos de Helsinki 2013.

IX. RESULTADOS

De un total de 21 pacientes el 42% fueron mujeres y el 57% fueron hombres como se ve en la figura número 1.

Figura 1. Relación de edad y sexo de pacientes con síndrome nefrótico



Fuente: 21 pacientes con Síndrome Nefrótico del HRAEN RNP 2018-2019

Se analizó la relación de factores relacionados y la evolución de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente encontrando una significancia estadística para las variables clínicas de edema facial Con una p de 0.001 proteinuria en cruces $P = 0.031$ y recaída durante el tratamiento $P = 0.004$. También se revisaron otros factores que no tuvieron significancia estadística como anasarca, derrame pleural, peritonitis, el uso de ciclofosfamida previa y complicaciones durante el tratamiento (Tabla 1).

TABLA 1 . RELACIÓN DE FACTORES RELACIONADOS Y EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTES			
	x²	gl	p
ANASARCA	1.155	1	0.283
DERRAME PLEURAL	1.155	1	0.283
PERITONITIS	0.509	1	0.476
EDEMA FACIAL	10.755	1	0.001
USO DE CICLOSFAMIDA PREVIO	2.651	1	0.104
PROTEINURIA EN TIRA REACTIVA	4.677	1	0.031
COMPLICACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO	0.011	1	0.916
RECAIDA DURANTE EL TRATAMIENTO	8.416	1	0.004
FUENTE: 21 PACIENTES CORTICORRESISTENTES DEL HRAEN RNP 2018-2019			

También se analizó la relación entre los factores clínicos asociados a la mejoría en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente tratados con bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida, encontrando variación significativa en el edema facial con una p de 0.008. Los factores que no presentaron variación significativa con el tratamiento fueron edema genital, anasarca, derrame pleural y peritonitis.

A continuación se describe el promedio de los parámetros de laboratorio antes y después del uso de bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente, en donde se encontró una disminución en las cifras de colesterol, triglicéridos y albúmina en orina de 24 horas, no encontrando variación en las cifras de albúmina sérica, urea, hemoglobina y leucocitos totales (Tabla 2).

TABLA 2. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE ANÁLISIS DE LABORATORIO DE PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTES TRATADOS CON CICLOFOSFAMIDA Y BOLOS DE METILPREDNISOLONA				
		Media	N	Desv. Desviación
Par 1	COLESTEROL BASAL	438.14	7	148.47
	COLESTEROL FINAL	414.14	7	268.29
Par 2	TRIGLICERIDOS BASAL	714.97	7	543.39
	TRIGLICERIDOS FINAL	432.86	7	315.80
Par 3	ALBÚMINA SÉRICA BASAL	1.914	7	1.36
	ALBÚMINA SÉRICA FINAL	2.300	7	1.40
Par 4	ALBÚMINA EN ORINA 24 HRS BASAL	4293.17	6	2990.25
	ALBÚMINA ORINA 24 HRS FINAL	2482.00	6	2414.73
Par 5	CREATININA BASAL	0.8571	7	0.53
	CREATININA FINAL	0.8829	7	0.50
Par 6	UREA BASAL	44.40	7	18.73
	UREA FINAL	47.94	7	27.56
Par 7	HEMOGLOBINA BASAL	12.129	7	1.77
	HEMOGLOBINA FINAL	11.2714	7	2.47
Par 8	LEUCOCITOS BASAL	7971.43	7	1375.64
	LEUCOCITOS FINAL	7636.74	7	6059.63

Se realizó una t de student con las variables de laboratorio de pacientes corticorresistente antes y después del tratamiento con ciclofosfamida y bolos de metilprednisolona, encontrando variación significativa en la albúmina en orina de 24 horas con una $p = 0.046$, no encontrando variación significativa en los parámetros de colesterol, triglicéridos, albúmina sérica, creatinina, urea, hemoglobina y leucocitos totales (Tabla 3).

Tabla 3. VARIABLES DE LABORATORIO DE PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTES TRATADOS CON CICLOFOSFAMIDA Y BOLOS DE METILPREDNISOLONA		
		p
1	COLESTEROL BASAL VS COLESTEROL FINAL	0.339
2	TRIGLICÉRIDOS BASAL VS TRIGLICÉRIDOS FINAL	0.119
3	ALBÚMINA SÉRICA BASAL VS ALBÚMINA SÉRICA FINAL	0.244
4	ALBUMINA EN ORINA DE 24 HORAS BASAL VS ALBUMINA EN ORINA DE 24 HORAS FINAL	0.046
5	CREATININA SERICA BASAL VS CREATININA SERICA FINAL	0.313
6	UREA BASAL VS UREA FINAL	0.342
7	HEMOGLOBINA BASAL VS HEMOGLOBINA FINAL	0.306
8	LEUCOCITOS TOTALES BASAL VS LEUCOCITOS TOTALES FINAL	0.461

Se analizó la relación de características clínicas de los pacientes corticorresistentes en tratamiento con ciclosporina, encontrando que no hubo variación significativa en ninguna de las variables clínicas estudiadas.

En cuanto a la relación entre resultados de laboratorio de pacientes corticorresistentes tratados con ciclosporina se encontró que los promedios de los parámetros de colesterol, triglicéridos, urea, hemoglobina y leucocitos totales no presentaron variación porcentual, mostrando aumento porcentual en la albúmina sérica y creatinina así como una disminución en la albúmina en orina de 24 horas (Tabla 4).

Tabla 4. Relación entre resultados de laboratorio de pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente tratados con ciclosporina y ácido micofenólico				
		Media	N	Desv Est
Par 1	COLESTEROL BASAL	425.6	11	135
	COLESTEROL FINAL	399.4	11	266
Par 2	TRIGLICÉRIDOS BASAL	422.1	9	280
	TRIGLICÉRIDOS FINAL	378.7	9	244
Par 3	ALBÚMINA SÉRICA BASAL	1.2	11	1
	ALBÚMINA SÉRICA FINAL	2.6	11	2
Par 4	PROTEINURIA BASAL	513	7	386
	PROTEINURIA FINAL	1521.3	7	3003
Par 5	ALBÚMINA EN ORINA DE 24 HORAS BASAL	4057.44	9	2661
	ALBÚMINA EN ORINA DE 24 HORAS FINAL	3146.22	9	4056
Par 6	CREATININA SERICA BASAL	0.41	11	0
	CREATININA SERICA FINAL	1.24	11	1
Par 7	UREA BASAL	27.4	11	17
	UREA FINAL	30.27	11	11
Par 8	HEMOGLOBINA BASAL	13.77	11	5
	HEMOGLOBINA FINAL	11.78	11	3
Par 9	LEUCOCITOS BASAL	10518	11	2057
	LEUCOCITOS FINAL	8941	11	3006

Se analizó la relación de los análisis de laboratorio de pacientes corticorresistentes tratados con ciclosporina y/o ácido micofenólico, encontrando una variación significativa para los parámetros de albúmina sérica $p = 0.013$ con valores de 1.2 a 2.6 con mejoría, creatinina $p = 0.027$ de 0.41 a 1.24, esta elevación refleja nefrotoxicidad y leucocitos totales $p = 0.037$ con disminución de 10,500 a 8,500, siendo valores normales. No encontrando variación significativa para el resto de los parámetros, como se muestra en la tabla 5.

TABLA 5. RELACIÓN DE ANÁLISIS DE LABORATORIO DE PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTES TRATADOS CON CICLOSPORINA Y ACIDO MICOFENOLICO

		p
Par 1	COLESTEROL BASAL VS COLESTEROL FINAL	0.374
Par 2	TRIGLICÉRIDOS BASAL VS TRIGLICÉRIDOS FINAL	0.321
Par 3	ALBÚMINA SÉRICA BASAL VS ALBÚMINA SÉRICA FINAL	0.013
Par 4	ALBUMINA EN ORINA DE 24 HORAS BASAL VS ALBUMINA EN ORINA DE 24 HORAS FINAL	0.225
Par 5	CREATININA SERICA BASAL VS CREATININA SERICA FINAL	0.027
Par 6	UREA BASAL VS UREA FINAL	0.429
Par 7	HEMOGLOBINA BASAL VS HEMOGLOBINA FINAL	0.225
Par 8	LEUCOCITOS TOTALES BASAL VS LEUCOCITOS TOTALES FINAL	0.037

X. DISCUSIÓN

En este estudio, se observa que la mayoría de los pacientes analizados, son del sexo masculino, al igual que la población estudiada en artículos consultados, lo que coincide con el sexo de presentación predominante en el síndrome nefrótico, sin embargo, se menciona que el riesgo de supervivencia sin recaída no se ve modificado por el sexo.¹³ Aunque este estudio utiliza ciclofosfamida vía oral, se observa que hay remisión de la proteinuria y con aumento de tiempo entre recaídas comparado con ciclosporina.

En la literatura reciente acerca del uso de ciclofosfamida como terapia para pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente, se encuentra que hay tasas de remisión similares y con tiempo de recaída similares comparando la ciclofosfamida vs ciclosporina, pero se encontró una disminución significativa en las recaídas en el grupo de estudio de la ciclosporina, sin embargo, en nuestro estudio, se observa que la mejoría en cuanto a la proteinuria, fué para el grupo de bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida.¹⁴

Se observó que los pacientes sometidos a tratamiento con ciclosporina, tienen mayor riesgo de daño renal, observado con el aumento significativo de la creatinina, como se menciona en el artículo, también se encontró que, aunque hay reducción de la proteinuria, se observa nefrotoxicidad en especial al asociarse con esteroides, además de coincidir, en que los tiempos de administración de ciclosporina son más prolongados y tienen mayor tasa de recaída durante el tratamiento. En este artículo, también se comenta acerca del uso de metilprednisolona en bolos en aquellos pacientes en los que no se observe mejoría después de 4 semanas.¹⁵

XI. CONCLUSIONES

Al comparar la eficacia en el uso de bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida vs. Ciclosporina y ácido micofenólico en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente, se encontró que en el primero, disminuyó la albuminuria, a diferencia del uso de la ciclosporina en donde no hubo mejoría significativa en la albuminuria y se incrementó la creatinina sérica en más del 50%.

Dentro de las características clínicas, disminuyó significativamente fue el edema facial. No hubo cambio significativo en el colesterol, los triglicéridos, la urea, así como los leucocitos y la hemoglobina.

Se demostró que los bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida, fueron más efectivos para lograr mejoría o remisión de la proteinuria y son una opción terapéutica que puede indicarse en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente resumir que hubo mejoría en el tratamiento de los pacientes sin embargo no se puede comprobar aun en estos la remisión del padecimiento.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Consejo de salubridad general. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico Primario en Niños. México: Secretaría de Salud; 2013.
- 2.- Hospital Infantil de México. Guías clínicas de los padecimientos más frecuentes en nefrología pediátrica. 2016. Pág 30-32. México.
- 3.- Román Ortiz, E. Síndrome nefrótico pediátrico. Protoc diagn ter pediatr. 2014; 1:283-301.
- 4.- Samuel, S; Bitzan, M; et. al. Management of Nephrotic Syndrome in Children. Am J Kidney Dis. 2014; 63 (3): 354-362.
- 5.- Niaudet, Patrick. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of nephrotic syndrome in children. Ed. UpToDate. 2018. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on June 2019).
- 6.- Niaudet, Patrick. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Ed. UpToDate. 2019. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on June 2019).
- 7.- Chia-shi, Wang; Greenbaum, Larry. Nephrotic Syndrome. Pediatr Clin N Am. 2019; 66: 73-85.
- 8.- Hevia, Pilar; Nazal, Vilma et. al. Síndrome nefrótico idiopático. Rev. Chil Pediatr. 2015; 86 (5):366-372.
- 9.- Noone, Damien; Iijima, Kazumoto, Parekh, Rulan. Idiopathic nephrotic syndrome in children. Lancet. 2018; 392: 61-74.

- 10.- Joyce, Emily; Ellis, Demetrius; Miyashita, Yosuke. Nephrology. Zitelli and Davis Atlas of Pediatric Physical Diagnosis. 7th Edition. Elsevier; 2017. 510-539.
- 11.-Erkan, Elif. Nephrotic Syndrome. Kliegman, Robert; Stanton, Bonita et. al. Nelson Textbook of pediatrics. 21st Edition. Philadelphia, PA. Elsevier; 2020. 2752-2760. Aceptado para su publicación en 2020.
- 12.- Zagury, Alberto; Louise de Oliveira, Anne; et.al. Long-term follow-up after cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:915–920.
- 13.- Berkane, Majda; Adarmouch, Latifa; et. al. Le cyclophosphamide dans le syndrome néphrotique idiopathique : résultats et perspectives. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2018;14: 85–90.
- 14.- Yanwei, Liu; Yang, Ruikun; et. al. Cyclophosphamide versus cyclosporine A therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome: a retrospective study with a mean 5-year follow-up. *Journal of International Medical Research*. 2018; Vol. 46(11): 4506–4517.
- 15.- Klaassen, Ilka; Özgören, Bünyamin; et. al. Response to cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome: discontinuation is possible. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30:1477–1483.

XIII. ORGANIZACIÓN

Recursos Humanos

a) Responsable del estudio:

Dra. Lidia Carolina Chávez Cordova

Médico Residente de Tercer Año de Pediatría Médica

b) Directores de la Tesis:

Dra. Margarita Irene Rocha Gómez

Nefróloga pediatra, adscrito al Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr.

Rodolfo Nieto Padrón

Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala

Adscrito al Departamento de Investigación

RECURSOS MATERIALES

a) Físicos

I. Expediente clínico

II. Base de datos

III. Computadora

IV. Internet

b) Financieros

Medicamentos disponibles en el hospital proporcionados por Seguro Popular.

XIV. EXTENSIÓN

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 electrónicos.

XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE CON BOLOS DE METILPREDNISOLONA Y CICLOFOSFAMIDA EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO 2018-2019												
ACTIVIDADES	7/10/18	7/11/18	7/12/18	7/1/19	7/2/19	7/3/19	7/4/19	7/5/19	7/6/19	7/7/19	7/8/19	7/9/19
DISEÑO DEL PROTOCOLO	■											
ACEPTACION DEL PROTOCOLO		■										
CAPTACION DE DATOS		■	■	■	■	■	■					
ANALISIS DE DATOS							■	■				
DISCUSION								■				
CONCLUSIONES								■	■			
PROYECTO DE TESIS									■			
ACEPTACION DE TESIS										■		
EDICION DE TESIS										■	■	
ELABORACION DE ARTICULO											■	
ENVIO A CONSEJO EDITORIAL DE REVISTA												■

ANEXOS

ANEXO 1.

Base de datos que contiene el cuestionario para pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente del sistema Access.

síndrome nefrotico[11667] : Base de datos- C:\Users\Hp\Desktop\tesis 2019\CAROL\síndrome nefrotico[11667].accdb (Formato de archivo Access 2007 - 2016) - Access

Archivo Inicio Crear Datos externos Herramientas de base de datos ¿Qué desea hacer?

Tod... base----síndrome nefrotico

Síndrome nefrótico

EXPEDIENTE CLINICO 225574	PERITONITIS <input type="checkbox"/>	TX EGR SIMVASTATINA <input checked="" type="checkbox"/>
NOMBRE JHONATAN RAMON OSORIO	COLESTEROL 677	RECAIDA DURANTE EL TX <input type="checkbox"/>
EDAD AÑOS 10	TRIGLICERIDOS 275	EDEMA FACIAL2 <input type="checkbox"/>
SEXO M	ALBUMINA SÉRICA 0.1	EDEMA ESCROTAL VARON2 <input type="checkbox"/>
FAM CON ENF RENAL <input type="checkbox"/>	PROTEINURIA CRUCES <input checked="" type="checkbox"/>	ANASARCA2 <input type="checkbox"/>
DISLIPIDEMIA FAMILIAR <input type="checkbox"/>	PROTEINURIA MG DL 0.0	DERRAME PLEURAL2 <input type="checkbox"/>
FAM MALFORMACION RENAL <input type="checkbox"/>	ALBUMINA ORINA 24 HRS 0.0	PERITONITIS2 <input type="checkbox"/>
FECHA ULTIMA RECAIDA 12/04/2017	CREATININA 0.52	COLESTEROL2 237
FECHA ACTUAL 17/05/2019	UREA 35	TRIGLICERIDOS2 220
EDEMA FACIAL <input checked="" type="checkbox"/>	BH HEMOGLOBINA 13.7	ALBUMINA SÉRICA2 1.8
EDEMA ESCROTAL VARON <input type="checkbox"/>	LEUCOCITOS 7700	PROTEINURIA CRUCES2 <input type="checkbox"/>
ANASARCA <input type="checkbox"/>	NUMERO DE HOSP POR COMPLIC 2	PROTEINURIA MG DL2 43.9
DERRAME PLEURAL <input checked="" type="checkbox"/>	TRATAMIENTO PREVIO 97 CICLOSPORINA - ACIDO MICOFENÓL	ALBUMINA ORINA 24 HRS2 294.0
	TRATAMIENTO ACTUAL 99 CICLOFOSFAMIDA - METILPREDNISOL	CREATININA2 0.31
	COMPLICACIONES AL TRATAMIENTO <input type="checkbox"/>	UREA2 4
	CUAL COMPLICACION	BH HEMOGLOBINA2 11.9
	TX EGR DEFLAZACORT <input checked="" type="checkbox"/>	LEUCOCITOS2 8
	TX EGR FUROSE <input checked="" type="checkbox"/>	EVOLUCION 101 CON MEJORIA

ANEXO 2.

Consentimiento informado de pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente.

El que se suscribe C. _____ padre o tutor (a) del paciente C. _____ he comprendido la enfermedad que presenta mi hijo (a) y entiendo la gravedad que podría ocasionar la falta del tratamiento a mi hijo que padece lo que le llaman “síndrome nefrótico corticorresistente”. También se me explico que los medicamentos que se usarán para el tratamiento, llevan un riesgo en su uso, donde mi hijo (a) puede presentar alguna enfermedad extra de su padecimiento. La doctora me dijo, que yo puedo negarme a que mi hijo sea tratado con esos medicamentos en cualquier que lo decida.

Entendiendo lo anterior y la necesidad de que sea tratado (a) mi hijo (a), acepto que se trate con los mejores medicamentos disponibles (ciclofosfamida, ciclosporina y metilprednisolona) que se tengan en la unidad.

Atentamente

C. _____

Padre responsable o tutor (a)

TESTIGO 1

TESTIGO 2

MEDICO TRATANTE